

Н.Г. Завіднюк

БАКТЕРІОФАГИ: НАЗАД У МАЙБУТНЄ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Наведено історичні віхи дослідження бактеріофагів. Розглянуто основні особливості життєдіяльності фагів, їх взаємодію з бактеріями. Акцентується увага на розвитку резистентності бактерій майже до всіх відомих антибіотиків. Проведено порівняння бактеріофагів та антибіотиків. Пропонуються думки автора про можливість одночасного застосування бактеріофагів та антибіотиків. Описано перешкоди для широкого впровадження фаготерапії та попри те перспективи застосування фагів.

Ключові слова: бактеріофаги, антибіотики, фаготерапія, резистентність.

Бактерії, резистентні до більшості чи навіть до всіх відомих антибіотиків, спричинюють все серйозніші загрози. Це збільшує ризик повернення людства до того часу, коли антибіотики (АБ) були невідомі, коли були широко розповсюджені невиліковні інфекції та епідемії. Тому із все більшою завзятістю йде пошук інших підходів до цієї проблеми. Одним із результатів такого пошуку є заново виниклий інтерес до можливостей терапевтичного використання бактеріофагів (БФ) – специфічних вірусів, які атакують тільки бактерії і вбивають патогенні мікроорганізми [1].

БФ – це віруси прокариот. Вони є буквально у всіх видів бактерій, що зустрічаються на нашій планеті. Немає жодного відомого мікроба, для якого б не було хоча б одного БФ.

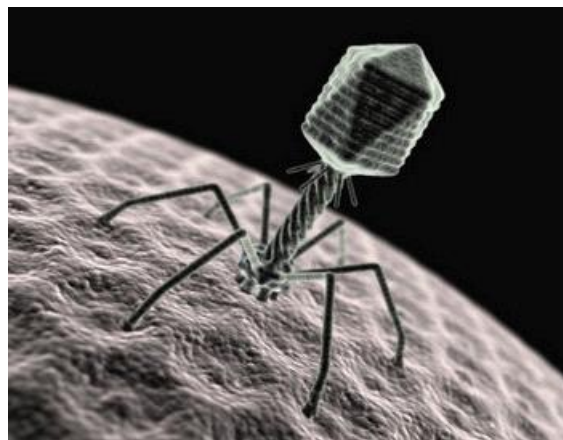
Мікроорганізми – це найбільш представлений на Землі живий об'єкт, який складає 90 % біомаси Землі. Це по-справжньому величезна цифра – близько $1,2 \times 10^{29}$ клітин.

Щоб зрозуміти роль БФ в житті планети, потрібно відмітити, що кожної секунди відбувається 10^{23} актів інфікування БФ бактерій. Тяжко уявити, щоб бактерії і БФ могли жити один без одного. Потрібно сказати, що БФ вкрай різноманітні. Кількість всіх штамів БФ близько 10^{15} , а сумарна кількість – 10^{32} , тобто на кожну бактерію припадає приблизно по 1000 БФ.

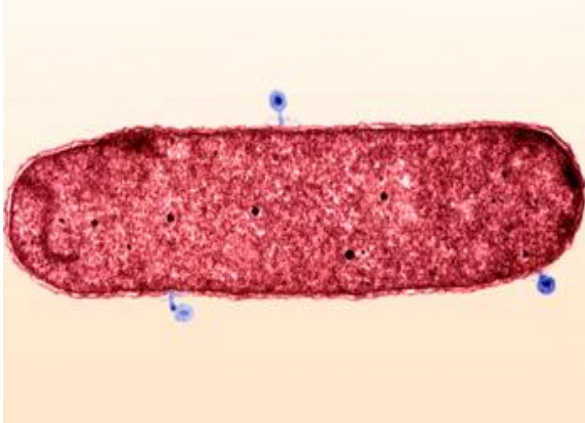
Це фактично білковий шприц (мал. 1) з апаратом введення генетичного матеріалу в клітину, і цей матеріал, як правило, – дволанцюгова ДНК, проте є й РНК-вмісні фаги. Кожен вірус складається із носія

генетичної інформації, що визначає всі його властивості, запакованого в білкову оболонку. У випадку БФ мішенню (мал. 2) є певні типи бактерійних клітин, вони не здатні інфікувати клітини організмів більш складної будови у зв'язку із принциповими відмінностями як ключових внутрішньоклітинних процесів, так і білків клітинної поверхні. Кожен штам мікроорганізму має характерні для нього білок, вуглевод і ліпополісахарид, які у великій кількості презентовані на поверхні його клітин. Ці молекули беруть участь у формуванні каналів, відповідальні за рухливість бактерій і адгезію до специфічних поверхонь. Кожна така молекула може грати роль рецептора для конкретного БФ [2].

Є два основних шляхи розвитку БФ: *генетичний* цикл, що приводить до розмноження фага на бактерії і до продукції, безпосередньо після інфікування, нових фагових часток, і *лізогенний* цикл, під час якого фаг вбудовується в геном клітини, здатний реплікуватись разом із цим геномом. Далі будь-які фізико-хімічні фактори (випромінювання, температура, стрес, голодування та ін.) можуть індукувати профаг, він вирізається із геному і починає реплікуватись і також відбувається репродукція фага. Але є й 3-й варіант: це *хронічна інфекція* – коли клітина постійно продукує БФ, вона себе при цьому почуває не дуже добре, але й не гине. Просто з клітини починають рости нові й нові фагові частини.



Мал. 1. БФ – природжений вбивця бактерій [2].



Мал. 2. БФ під час роботи [2].

Неможливо сказати про БФ, як і про інші віруси, живі вони чи ні. Це те ж саме «вічне» питання: чи живі віруси? У них немає класичного прикладу обміну. Вони завжди залежать від обміну клітини.

БФ – це захищена форма нуклеїнової кислоти, дуже добре націлена, яка має оболонку із різними можливостями розпізнавання і факторами, що сприяють проникненню в бактерійну клітину. Фаги швидко генеруються, більшість фагів кишкової палички, як правило, розмножуються за 40 хв, тобто від інфікування до продукції нових фагів може пройти лише 40 хв. За цей час відбувається фагова транскрипція, пригнічення продуктивності клітини, перебудова метаболізму, продукція фагових часток, запаковування фагового геному із подальшим лізисом бактерійної клітини зсередини [3].

Кожен тип бактерій має свої власні фаги, які можуть бути виділені всюди, де ці бактерії існують: із стічних вод, фекалій, ґрунту, навіть із океанських глибин і гарячих джерел.

Застосування

Терапія інфекційних захворювань

Серед 10 найбільш вагомих причин смерті у світі на третьому місці – спричинені бактеріями. Але за останні 15-20 років відмічено ріст резистентності бактерій до різних груп антибіотиків. Це реальність, з якою нам доводиться стикатись. Ще 1945 року в нобелівській лекції А. Флемінг заявив, що вже тоді не викликало труднощів відібрати наявні фенотипічні мутанти патогенних мікроорганізмів, які були б стійкими до дії пеніциліну. І вже в 1992 році експерт з антибіотикотерапії Стюарт Леві сказав, що «створюючи нові чудесні ліки (антибіотики), ми самі ж знищуємо чудо можливості антибіотикотерапії». Через 20 років можна точно сказати, що ми це чудо вже практично знищили.

Активне застосування антибіотиків – їх легко написати, легко зберігати – привело до того, що основним джерелом проблем, пов'язаних із антибіотикорезистентністю, є те, що штамми якраз таких резистентних мікроорганізмів пацієнт «виловлює» саме в клініках, будь це чи хірургічні, чи інфекційні відділення. Власне ці нозокоміальні штамми, стійкі, відбираються там, де їх і лікують, і підхопивши такий штам один раз, його можна носити дуже довго, іноді й все життя, і позбутися його практично неможливо.

Перші клінічні спостереження з множинної АБ-резистентності з'явилися в 40-60-х роках минулого століття. В 70-80-х роках різкого приросту АБ-стійких мікроорганізмів не відбувалось. А ось з 90-х ситуація погіршилась. Що стало цьому причиною, поки що сказати неможливо. Чи це сучасні види транспорту, що сприяють швидкому поширенню різних штамів по земній кулі; чи, можливо, надто нерозважливе відношення до виробництва, збереження та продажу продуктів. Отже, зрозуміло, що проблема АБ-резистентності вкрай важлива, а як і з чим ми можемо її зустріти? Практично з порожніми руками. Пригадаємо, першими, звичайно ж, з'явилися сульфаніламідні препарати, далі – пеніциліни, і т. д. і т. п. Останніми є глікопептидні АБ і оксазолідіони. На цьому ми впираємось у глухий кут, так як нових груп АБ-сполук з того часу не з'явилось. Чому? Тому що нові групи АБ, як правило, з'являлись шляхом скринінгу природних сполук. Спеціалісти в галузі хімії природних сполук висівали велику кількість, наприклад, ґрунтових актиноміцетів і аналізували культуральні рідини на вміст тих чи інших АБ. У принципі, всі відомі АБ синтезовані не нами, а актиноміцетами. Напівсинтетичні АБ – така ж ситуація, вони лише дещо модифіковані вже спрямовано. Попри це транспорт множинної стійкості до АБ розвивається дуже швидкими темпами.

ВООЗ і, зокрема, її голова Маргарет Чен цілком відкрито говорять, що у нас немає можливості повернутись в еру «до АБ». Відсутність нових АБ ставить нас в такі умови в постАБ-еру, що ми змушені забути все, що ми знали раніше, – те, що одним АБ можна буловилікувати практично все; і це, швидше за все, кінець медицини в тому вигляді, яку ми всі вивчали! Що ж робити в такій ситуації?.. Чи немає у нас нічого в запасі?.. І тут на арену виходять БФ: природні вороги бактерій, тобто віруси, які живуть з бактеріями завжди і вміють їх селективно знищувати. В принципі, після відкриття БФ у 20-і роки ХХ ст., після І світової війни, першим їх застосуванням було саме медичне, так як відкрили їх медики: Фелікс Д'Ерель і Фредерік Туорт. Але ще більше ста років тому Ернест Ханкін (1896) повідомив, що води річок Гангу і

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

Джамни в Індії мають високу антибактерійну активність, яка зберігалась після проходження через фарфоровий фільтр з порами дуже малого розміру, але зникла після кип'ятіння. Найдокладніше він вивчав дію невідомої субстанції на *Vibrio cholerae* і припустив, що саме вона відповідальна за запобігання розповсюдженню епідемії холери, викликаних вживанням води з цих річок. Але далі він не пояснив цей феномен.

Фредерік Туорт (1915) і Фелікс Д'Ерель (1917) незалежно повідомили про виділення субстанцій, здатних руйнувати бактерійні культури і утворювати на бактерійних газонах невеликі чисті ділянки. Вони разом подали заявку на відкриття. Саме Д'Ерель, канадський співробітник Інституту Пастера в Парижі, дав їм назву «бактеріофаги». Вони стали основною частиною роботи всього його життя. Але спочатку він зосередився на простому розумінні біології фагів. Тому перше відоме повідомлення про успішну фагову терапію надійшло не від Д'Ереля.

Із самого початку одним із основних напрямків практичного застосування фагів була ідентифікація бактерій шляхом процесу, що називається фаготипуванням – ідентифікації штамів мікробів з допомогою визначення спектра чутливості до специфічного набору фагів. Ця методика має переваги за рахунок високої специфічності більшості фагів по відношенню до бактерій і, як і раніше, широко використовується у всьому світі.

Фагова терапія випробовувалась широко, були повідомлення про багаточисельні успіхи її при ряді захворювань, включаючи шигельоз, черевний тиф, холеру, піогенні інфекції та інфекції сечостатевого шляхів. Фаги безпосередньо наносили на місце ураження, давали всередину або застосовували у вигляді аерозолів чи клізм. Їх також вводили у вигляді ін'єкцій внутрішньошкірно, в судини, внутрішньом'язово, інтрадуоденально, внутрішньоочеревинно, навіть всередину легень, в сонну артерію і перикард. Великий інтерес до фагової терапії на ранньому етапі знайшов відображення в тому, що на цю тему опубліковано близько 800 статей з 1917 по 1956 рр.; результати були досить різноманітними і детально висвітлені Акерманом і Дубовим (1987). Багато лікарів і підприємців дуже зацікавились можливим клінічним застосуванням фагів і «перескочили» до використання, маючи слабку уяву про них самих і про мікробіологію. Таким чином, багато з цих досліджень були погано контрольованими або зовсім анекдотичними. Часто фаги з невідомими властивостями, в невідомих концентраціях давались хворим без специфічного бактеріологічного діагнозу.

На ранньому етапі роботи з фагами ігнорувалось багато з того, що вдалось зрозуміти Д'Ерелю, часто використовувались неправильні методи приготування, «консервування» і зберігання [4-6].

Потенційні переваги фагової терапії:

1) розмножуючись, вони *самостійно регулюють свою чисельність* (збільшуючи чи зменшуючи її), оскільки розмножуються лише до тих пір, поки є чутливі бактерії, а далі поступово елімінуються з організму і навколишнього середовища;

2) вони значно *специфічніші*, ніж більшість антибіотиків; так як *націлені на конкретні проблемні бактерії*, спричинюють значно менше пошкодження нормального мікробного балансу організму. Бактерійний дисбаланс чи «дисбіоз», викликаний лікуванням багатьма антибіотиками, може призвести до серйозних вторинних інфекцій із участю достатньо резистентних бактерій, що підвищують витрати і летальність.

3) фаги мають можливість *використовувати* в якості мішеней *рецептори на бактерійній поверхні*, що беруть участь у патогенезі, а це означає, що вірулентність будь-яких резистентних до них мутантів ослаблена;

4) по відношенню до фагової терапії описано *мало побічних ефектів*;

5) фагова терапія особливо була б показана *особам з алергією до антибіотиків*;

6) належним чином селекціоновані фаги можна легко *використовувати профілактично*, запобігаючи бактерійним захворюванням у людей чи тварин при контакті з мікробами, або для санації лікарень і боротьби з нозокоміальними інфекціями;

7) фаги, особливо для зовнішнього застосування, можна *виготовляти досить недорого* і локально;

8) фаг можна *використовувати* або незалежно, або в *поєднанні* з антибіотиками, з метою зменшення вірогідності розвитку резистентності бактерій;

9) при місцевому використанні фаги мають особливу перевагу в тому, що вони *продовжують розмножуватись і проникати глибше до тих пір, доки присутня інфекція*, на відміну – концентрація антибіотиків швидко знижується по мірі віддалення від поверхні [7-9].

Найдокладніші публікації, що документують фагову терапію, належать групі Стефана Слопека із Інституту імунології та експериментальної медицини Академії Наук Польщі, Вроцлав. Ця група опублікувала серію детальних статей в «Архіві імунології та експериментальної терапії», що описують результати лікування фагами з 1981 по 1986 рр. у 550 хворих. У заключній узагальнюючій статті (Слопек та ін., 1987)

автори ретельно проаналізували результати із врахуванням таких факторів, як природа і тяжкість інфекції, а також моноінфекції порівняно з мікстинфекцією. Позитивний ефект спостерігався з частотою від 75 до 100 % випадків (в середньому 92 %), його критеріями були: значне загальне покращення стану, наявність тенденції до загоєння ран і зникнення бактерій. У 84 % випадків виявлено повне зникнення гнійного процесу і загоєння ран.

Тільки в першому дослідженні було випробувано 259 різних фагів (116 для *Staphylococcus*, 42 для *Klebsiella*, 11 для *Proteus*, 39 для *Escherichia*, 30 для *Shigella*, 20 для *Pseudomonas* і 1 для *Salmonella*); 40 % з них були відібрані для використання безпосередньо з метою терапії. Лікування відбувалось в режимі дослідження, з фагом, виготовленим стандартними методами і випробуванім на стерильність в Інституті. В цілому, воно включало прийом через рот 10 мл стерильного лізату фага за півгодини до кожного прийому їжі.

Крім того, просякнуті фагом компреси, як правило, накладались 3 рази на добу на вогнище ураження при місцевих інфекціях. Лікування продовжувалось 1,5-14 тиж., в середньому 5,3 тиж.; при кишковій патології було достатньо короткого лікування, тоді як при таких проблемах, як пневмонія з плевральною норичею і гнійний артрит, воно було дуже довгим. Рівень бактерійного обсіменіння і чутливість до фагів постійно моніторували, при цьому фаги змінювали, якщо бактерії втрачали чутливість; терапію, як правило, продовжували ще два тижні після останнього виявлення бактерій.

Успішно застосовувались різноманітні методи введення, включаючи аерозолі, ректальну інфузію чи введення в хірургічні рани. Внутрішньовенне введення не рекомендувалось у зв'язку з небезпекою можливого токсичного шоку, спричиненого продуктами розпаду бактерій в лізатах [10]. Однак було ясно, що фаги легко потрапляли в організм із травного тракту і розмножувались всюди, де були присутні відповідні бактерії [10, 11].

Найбільш глибока, але менш відома робота по фаговій терапії проводилась при сприянні Інституту бактеріофагів у Тбілісі, Інституту Д'Ереля в колишній Грузинській РСР.

Безпосередньо перед розпадом Радянського Союзу на виробництві працювало 1200 людей. Тонни таблеток, рідких препаратів і аерозольних балонів із ретельно підібраними сумішами фагів для терапії і профілактики кожен день відправлялись в різні сторони колишнього Радянського Союзу. Вони були доступні як за рецептами лікарів, так і у вільному про-

дажі. Найкраще застосування вони знаходили в лікарнях, для лікування як первинних, так і нозокоміальних інфекцій – самостійно чи в поєднанні з хімічними антибактерійними засобами. Особливо важливу роль вони відігравали тоді, коли виявлялись антибіотикорезистентні мікроорганізми. Військові до цих пір є одними із самих серйозних прихильників дослідження і розвитку фагової терапії, оскільки фаги довели свою ефективність при ранових і опікових інфекціях, так само, як і для профілактики виснажливих шлунково-кишкових епідемій у військах.

В 1917 р. Георгій Еліава з Грузинського Інституту мікробіології помітив, що вода в річці Коура (Мткварі) в Тбілісі спричиняє бактерицидну дію. Таке спостереження можна було пояснити відкриттям бактеріофагів Д'Ерелем. Еліава неодноразово бував в Парижі, в Інституті Пастера і був одним з перших і відданих співробітників Д'Ереля; кілька його статей цитуються в першій монографії Д'Ереля 1922 р. [4, 8]. Вони обоє (мал. 3) втілювали в життя мрію про заснування Інституту дослідження бактеріофагів в Тбілісі як всесвітнього центру фагової терапії інфекційних захворювань. В 1926 р. згідно цьому проекту на річці Мткварі було створено велике університетське містечко.



Мал. 3. Георгій Еліава (зліва), Фелікс Д'Ерель (справа) [3].

В 1937 р. Еліаву було арештовано як «ворога народу» і страчено без суду, а Д'Ерель, розчарований, ніколи не повернувся в Грузію чи в СРСР. Однак їхній інститут зберігся і продовжує функціонувати на своєму місці, на Мткварі.

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

В 1951 р. його було формально передано групі Інститутів вакцин і сироваток Всесоюзного міністерства охорони здоров'я (МОЗ), і він зайняв провідне місце в забезпеченні бактеріофагами для терапії і бактерійного типування у всьому колишньому Радянському Союзі. За заявками МОЗ сотні тисяч зразків патогенних бактерій посилались в Інститут зі всього Радянського Союзу для виділення найбільш ефективних штамів фагів. В 1988 р. було створено Науково-виробниче об'єднання «Бактеріофаг» у Тбілісі з виробничими майданчиками в Уфі, Хабаровську, Нижньому Новгороді.

Глибина і ступінь проведеної роботи вражають. Наприклад, лише в 1983-85 рр. Лабораторія морфології і біології бактеріофагів Інституту провела дослідження росту, біохімічних властивостей і чутливості до фагів 2038 штамів *Staphylococcus*, 1128 *Streptococcus*, 328 *Proteus*, 373 *P. aeruginosa* и 622 *Clostridium*, отриманих із клінік і шпиталів колишнього Радянського Союзу. Нові штами фагів більш широкого спектру дії були виділені з допомогою цих та інших культур Інституту і включені в нову технологію приготування препарату, після чого він інгібував 71 % штамів *Staphylococcus* замість 58 % до того, 76 % *Pseudomonas* замість 55 %, 51 % *E. coli* замість 11 %, 30 % *Proteus* замість 3 %, 60 % *Streptococcus* замість 38 % і 80 % *Enterococcus* замість 3 % [4].

Окрім медичного застосування БФ стали основою для **розробки молекулярної мікробіології**, так як між БФ і бактеріями є нерозривний зв'язок, і геном БФ є логічним продовженням геному бактерій, так як живуть вони по тих же самих законах, в тому ж вимірі.

Терапія літичними БФ патологій, спричинених бактеріями, досить непогано апробована, зокрема в країнах пострадянського блоку. І за цей період сформульовано сучасні принципи фагової терапії. Потрібно відмітити, що фаги ніколи не прагнуть до знищення популяції бактерій абсолютно. До того ж завжди існують певні фагорезистентні штами, схожа ситуація, що й з АБ, але від фагів бактеріям так легко не позбутися. АБ ж є ксенобіотичними сполуками, які не контактують з бактеріями постійно, і тому бактерії захищаються від них кардинально і різко, а фаги – це частина звичайного життя бактерій, і від них не сховаєшся. Таким чином, при фаготерапії потрібно знижувати кількість патогенних бактерій до рівня, коли організм зможе дати раду самостійно. Це щадний підхід. Якщо будь-який АБ – це певною мірою отрута, то фаги – це нормальна мікрофлора людини. У вмісті товстої кишки їх може нараховуватись до 10^{11} в 1 г матеріалу. Фаги це те, з чим ми постійно живемо поряд. Просто потрібно підбирати правильні фаги

до певних патогенів. Для розробки фагової терапії використовують такі критерії:

1. Фаги повинні бути строго літичними, щоб вони не модифікували бактерії, а знищували їх.

2. Препарати повинні бути безпечними, стерильними і без пірогенів, особливо це стосується фагів для парентерального введення, для таких введень, коли фаги безпосередньо стикаються з імунною системою людини.

3. Фаги повинні бути високо специфічними, конкретно проти того патогену, який потрібно вивести, або чітко сформований коктейль, тобто суміш різних фагів. Фаги повністю сумісні в одному середовищі, тому ми можемо змішувати фаги, активні проти сотні штамів одного патогену, або й різних патогенів.

Довготривалий симбіоз бактерій, фагів і макроорганізму привів до дуже цікавого ефекту. Фаги самі по собі мало імуногенні. Якщо ми вводимо внутрішньовенно препарат БФ, без додавання ад'ювантів, достатньо очищений від бактерійного забруднення, від ліпополісахаридів, ми не бачимо ніяких специфічних антитіл на БФ. Отже, реально те, що значна кількість фагів є всередині нас, живе і розмножується в організмі, можливо потрапляють в кровотік (це ще залишається недослідженим), так як наша імунна система вже навчена не дуже виразно реагувати на поверхневі білки фагів. Тобто фаги хороші кандидати для створення препаратів з парентеральним способом введення, так як імунна система не інактивує фаги в складі імунних комплексів.

Це відкриває шлях для використання не лише цілих фагів, а й їхніх компонентів для таргетингу, тобто цільової доставки ліків.

На заході, в США, єдиний ліцензований фаговий препарат – це лістеріальний, який використовується для підготовки м'яса в м'ясопереробній промисловості.

Окрім цієї спрямованості фагів проти конкретного штаму конкретної бактерії, вони можуть справлятися із захворюваннями, які дуже тяжко піддаються лікуванню самі по собі. Для прикладу – *Klebsiella pneumoniae*, представник групи ентеробактерій, які в звичайному своєму стані досить легко лікуються, а ті, що спричиняють дифтерієподібну картину в горлі, мають товстезну полісахаридну капсулу, яка реально запобігає проникненню АБ до клітини. І ці капсульні штами практично повністю захищені від АБ-терапії. А от фаги за рахунок дуже довгої еволюції поруч із бактеріями навчилися боротись і з такими капсулами.

Фаг Р34 на своїх білкових фібрилах має гідролітичні ферменти, які дозволяють роз'їдати капсулу до

самої клітини. БФ сідає на капсульний полісахарид, ферменти починають його гідролізувати, БФ «проїдає» тунель до самої клітини, а далі адгезини зв'язуються із самою структурою мембрани клітини, інфікують її, і вона гине, паралельно продукуючи нові фаги. Таким чином фаги розмножуються в свого роду ланцюговій реакції.

Більшість бактерій непатогенні; фактично вони відіграють ключову роль в екологічному балансі різних органів нашого тіла, включаючи систему органів травлення і поверхню тіла. Вони допомагають захищати нас від патогенів; це одна з причин того, що використання антибіотиків широкого спектру дії робить нас настільки вразливими, і того, що більш вузько спрямовані бактерицидні засоби є кращими. Більшість серйозних патогенів – близькі родичі непатогенних штамів. Так в чому ж різниця, що робить певні штамми такими вірулентними? В останні роки спостерігається значний прогрес у відношенні досліджень, що пояснюють молекулярні механізми патогенезу [6]. Вони закінчилися визначенням повної послідовності ДНК *E. coli* K12 (непатогенної) і кількох інших бактерійних штамів, а також широкомаштабним клонуванням і секвенуванням детермінант патогенності. В цілому, вони включають безліч генів, які згруповані в так звані «острови патогенності» («pathogenicity islands», або «Pais», «Пайс»). Вони мають певні унікальні властивості, що вказують на те, що самі бактерії набули їх як свого роду «інфекційну хворобу» в минулому і зберегли, так як вони допомагали бактеріям колонізувати нові екологічні ніші з меншою конкуренцією. Багато з цих Pais переносяться плазмідами, які також можуть бути передавачами генів резистентності до ліків. Інші Pais розміщені в хромосомі, де їх часто виявляють у складі дефектного лізогенного профага, що втратив деякі ключові гени і не здатний індукувати формування частин БФ. Однак іноді дефектні профаги можуть рекомбінуватися зі схожими (лізогенними) інфікуючими фагами. Тому є сенс уникати використання лізогенних БФ чи їх літичних похідних для фаготерапії, щоб не допустити будь-якого шансу здобування і переміщення таких острівців патогенності [7].

Якщо порівняти фаготерапію і АБ-терапію, то можна знайти позитивні й негативні сторони як в одній, так і в іншій.

Фаги: високоспецифічні; їх легко шукати і виділяти; вони не імуногенні; вони гарантовано не інфікують інші клітини.

Але: для нормальної фаготерапії ми повинні точно знати, що ми лікуємо (потрібно мати патоген); фармакокінетика в силу їхньої природи не така про-

ста, як АБ; вони можуть бути дуже різних розмірів, тому виникає питання можливості проникнення; вони відсутні в списках ліків для курсової терапії, їх важко стандартизувати.

Антибіотики: неспецифічні; дорога розробка; багато побічних ефектів, причому часто вони з'являються не відразу, а через десятиліття.

Але: працюють на широкому спектрі мікроорганізмів; їх легко стандартизувати; їх легко виробляти за міжнародними стандартами (табл. 1).

Ніхто не пропонує відмовлятися від АБ, це було б смішно, але найбільш доцільним видається одночасне застосування АБ і БФ.

Якщо зараз зменшити широту застосування АБ, то, можливо, ті резистентні штами поступово зникнуть із епідеміологічного спектру, що існує в наших клініках. Не буде відбору цих штамів застосуванням ще потужніших АБ – не буде й штамів.

До того ж здобування нових властивостей чогось та й коштує, тобто наявність АБ-резистентності бактеріям постійно потрібно підтримувати.

Які ж є перешкоди для впровадження фаготерапії?:

- потрібно створити підбірку бактерія-фаг;
- для фаготерапії потрібно швидко й точно знати патоген і відповідно підібрати до нього фаг, а це вимагає кваліфікованих спеціалістів;
- не можна забувати про наявність на фармацевтичному ринку величезної кількості АБ, і це виробництво чудово налагоджено;
- фаги, при умові вірної підготовки для застосування в більш широкій практиці, повинні бути відібрані, а то й справді генетично модифіковані і, відповідно, потраплять в так звані генетично модифіковані організми;
- як правило, переважна більшість пацієнтів, почувши про те, що їх хочуть лікувати «вірусами», відмовляються від цього.

Практично, на сьогодні фаги застосовуються лише в Польщі, Грузії, Росії, Чехії, більше як експериментальна терапія.

Перспективи застосування фагів:

1. Нанотехнології: фаги – це, по суті, і є наноб'єкт, що дозволяє цим зайнятись; можна створювати препарати, що включали б не лише фаг, а й АБ (вони є синергентами), чи й будь-які інші препарати; було б доцільно використовувати фагові ферменти хоча б, для прикладу, для руйнування бактерійної щільної стінки;

2. На основі БФ можна виготовляти біосенсиори, що дозволяли б виявляти патогенні МО, особливо в бактеріологічній розвідці;

Порівняльні особливості АБ та БФ [4]

Порівнювані особливості	Антибіотики	Бактеріофаги
Частота розвитку вторинної резистентності	Від незначної до дуже високої	Не характерно
Профілактичне використання	Неефективно, протипоказано	Широко використовується
Тривалість створення нового препарату	Від декількох років до десятиріч	Від декількох днів до декількох місяців
Здатність проникати в різні тканини	Від високої до вкрай низької для різних препаратів	Вкрай висока
Концентрація в інфекційному вогнищі	Відрізняється для різних препаратів, залежить від локалізації процесу, швидкість зменшення різна	Наростає шляхом саморозмноження, знижується після ліквідації інфекції
Вплив на ферментні системи організму	Характерно для всіх препаратів	Не описано
Наявність побічних ефектів і ускладнень	Алергічні, токсичні, конкурентні (у відношенні інших медикаментів), дисбіотичні зміни різних органів, в тому числі – тяжкі (псевдомембранозний коліт, асоційований з <i>Clostridium difficile</i>)	Не характерно. Рідко – алергічні реакції. Можуть викликати реакцію вивільнення при масивній руйнації мікробів. Дисбіотичних порушень не викликають, але використовуються для їх корекції
Рациональна комбінація з іншими антибактерійними препаратами	Залежить від класу антибактерійних засобів і може бути по типу сумації, потенціювання і т.д., в залежності від місця прикладання впливу препарату на бактерійну клітину	Завжди по типу взаємного потенціювання, по попередніх даних – незалежно від класу препарату
Сумісність з іншими медикаментами	Різна (конкуренція за ферментні системи, зв'язування з тканинами, посилення токсичних ефектів та ін.)	Повна, в тому числі і з антибіотиками
Активність у відношенні патогенних мікробів	Різна. Подавляють облігатну флору організму, спричиняючи дисбіотичні порушення. Число чутливих штамів складає 60-90 %	Число чутливих штамів складає 70-90 %. Не впливають на облігатну флору організму, не спричиняють дисбіоз

3. Потрібно відмітити, що фаговий пул – це найбільша генна бібліотека в природі, ще ніким не досліджена;

4. Для деконтамінації лікарень і промислових підприємств.

Література

1. Levin B. Phage Therapy Revisited: The Population Biology of a Bacterial Infection and its Treatment with Bacteriophage and Antibiotics / B. Levin, J.J. Bull // *The American Naturalist*. – 1996. – Vol. 147. – P. 881-898.

2. Бактеріофаг – природжений вбивця бактерій; Доступно на <http://www.gettyimages.com/search/2/image?family=creative&phrase=Bacteriophages&excludenudity=true>.

3. История открытия бактериофагов; Доступно на <http://biofile.ru/bio/758.html>.

4. Kutter E.M. Phage therapy: bacteriophages as antibiotics / E.M. Kutter // *Evergreen State College, Olympia* – 1997. – Nov. 15.

5. Bacteriophage: Therapeutic Uses / [D.R. Harper, B.H. Burrows, E.M. Kutter] // *Wiley Online Library*. – 2014. – Published Online 15 AUG.

6. Ackermann H.W. Viruses of Prokaryotes I: General Properties

of Bacteriophages ch. 7 / H.W. Ackermann, M. DuBow // *Practical Applications of Bacteriophages* – 1987. – CRC Press, Boca Raton, Florida.

7. Barrow P.A. Bacteriophage Therapy and Prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of the potential / P.A. Barrow, J.S. Soothill // *Trends Microbiol.* – 1997. – Vol. 5. – P. 268-271.

8. Discussion on the Bacteriophage (Bacteriolysin) / F. D'Herelle, F.W. Twort, J. Bordet, A. Gratia // *Med. J.* – 1922. – Vol. 2. – P. 289-297.

9. Monroe E.D. Bacteriophage Therapy / E.D. Monroe, S. Bayne-Jones // *JAMA*. – 1934. – Vol. 103. – P. 1769-1776; 1847-1853; 1934-1939.

10. Results of Bacteriophage Treatment of Suppurative Bacterial Infections in the Years 1981-1986 / S. Slopek, B. Weber-Dabrowska, M. Dabrowski, A. Kucharewica-Krukowska // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 1987. – Vol. 35. – P. 569-583.

11. Slopek S. Morphology and ultrastructure of bacteriophages. An electron microscopic study / S. Slopek, T. Krzywy // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 1985. – Vol. 33. – P. 1-217.

12. Smith H. Factors influencing the Survival and Multiplication of Bacteriophages in Calves and in their Environment / H.W. Smith, R.B. Huggins, K.M. Shaw // *J. Gen. Microbiology*. – 1987. – Vol. 133. – P. 1127-1135.

BACTERIOPHAGES: BACK TO THE FUTURE

N.H. Zavidnyuk

SUMMARY. The historical landmarks of bacteriophages investigation are shown. The basic features of phages life and their interaction with bacteria are analyzed. Attention is focused on the development of bacterial resistance to nearly all known antibiotics. Comparison of bacteriophage and

antibiotics is conducted. The author's thoughts on simultaneous application of bacteriophages and antibiotics are proposed. The barriers to widespread introduction of phages therapy and prospects of phages application are described.

Key words: bacteriophages, antibiotics, phages therapy, resistance.

Отримано 12.12.2014 р.

© Кравчук Ю.А., 2015
УДК 616.986.7-022.3-036.22

Ю.А. Кравчук

ОЦІНКА СИТУАЦІЇ СТОСОВНО ЛЕПТОСПІРОЗУ В СВІТЛІ СОЦЕКОСИСТЕМНОГО АНАЛІЗУ

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Лептоспіроз є зоонозом із глобальним поширенням. Наукові дослідження останніх років стверджують про тенденцію захворювання до тяжкого перебігу з високою летальністю. Україна та, зокрема, Тернопільщина не є винятком. Однією з причин тяжкого перебігу багатьма авторами визначається зв'язок із етіологічним чинником лептоспірозу – *L. icterohaemorrhagiae*. Науковці переконливо доводять, що в цьому регіоні наявні природні умови для створення напруженої ситуації з лептоспірозу, та вказують на зв'язок тяжких, ускладнених форм лептоспірозу із *L. icterohaemorrhagiae*.

Структура системи епізоотичного процесу в природних осередках повністю завершується екосистемним рівнем, існування якого забезпечують процеси біологічної саморегуляції. На цьому рівні соціальні чинники відіграють роль лише зовнішніх «стимулюючих» впливів.

Природні осередки лептоспірозу давно визнані відкритими саморегульованими екологічними системами, в яких популяції осередкових біоценозів існують у взаємодії з екологічними факторами середовища, біотичними та абіотичними.

Епізоотично-епідемічний процес при лептоспірозі є складною системою, яка складається з двох взаємозв'язаних рівнів, – екосистемного і соцекосистемного.

Особливості системи епізоотолого-епідемічного процесу при лептоспірозі вказують на необхідність застосування сукупності методів для отримання математичної моделі захворюваності, що має досить точні і прогностичні властивості.

Ключові слова: лептоспіроз, епідеміологія, соцекосистемний аналіз.

Проблема лептоспірозу в Україні набуває все більшого значення. Ця інфекція має виражену тенденцію до росту захворюваності, що спостерігається і в інших країнах. За показником летальності та ступенем тяжкості лептоспіроз займає одне з перших місць в інфекційній патології [1].

Відповідно до соціально-екологічної теорії Б.Л. Черкаського, епідемічний процес при зоонозах є біосоціальною багаторівневою організованою цілісною системою, яка забезпечує існування, відтворення і поширення паразитичних видів мікроорганізмів у людському суспільстві. Структура системи власне епідемічного процесу (епідеміологічна соцекосистема) складається з двох взаємозв'язаних рівнів – екосистемного і соцекосистемного. Екосистемний рівень (епідеміологічна екосистема) є паразитарною системою, тобто реалізована певним механізмом передачі взаємодія популяції збудника і його теп-