

ЛКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНІ ПРЕПАРАТИ БАКТЕРІОФАГІВ

Є. Воробей, О. Воронкова, О. Сірокваша, А. Вінніков

*Дніпропетровський національний університет імені Олеся Гончара
пр. Гагаріна, 72, Дніпропетровськ 49010, Україна
e-mail: elizaveta.vorobey@mail.ru*

Огляд присвячено питанням сучасного стану виробництва та використання лікувально-профілактичних препаратів бактеріофагів як антибактеріальних засобів. Необхідність розгляду даних питань виникає через значне поширення стійкості клінічних ізолятів бактерій до антибіотиків, що призводить до зниження ефективності антибіотичної терапії в цілому. Оглянуто питання про історичні аспекти виробництва і використання препаратів бактеріофагів, проаналізовано відомості про механізм взаємодії, ефективність застосування фагових препаратів та існуючі проблеми у лікуванні фагами уражень, викликаних плівкоутворюючими штамми бактерій. Представлені дані розкривають можливість використання лікувальних препаратів бактеріофагів як перспективних препаратів для практичної охорони здоров'я.

Ключові слова: антибіотикорезистентність, бактеріофаг, виробництво, плівкоутворення, фаготерапія.

Стійкість до антимікробних препаратів продовжує бути однією з основних причин зростання захворюваності і смертності. Найголовнішим чинником, що сприяє проблемі розповсюдження стійких до антибіотиків збудників інфекцій, є широке безконтрольне застосування антибіотиків [61].

Нераціональне застосування антибактеріальних препаратів, особливо антибіотиків широкого спектра дії, які дедалі частіше застосовуються в реанімаційних відділеннях, пологових будинках, дитячих поліклініках і на власний розсуд досить часто вживаються населенням з лікувальною та профілактичною метою без призначення лікаря, без визначення чутливості й дотримання доз та схем лікування, призвели до широкого розповсюдження антибіотикорезистентних штамів. Згадані обставини сприяють штучній селекції умовно-патогенних мікроорганізмів із множинною антибіотикорезистентністю. Крім того, антибіотики пригнічують ріст нормальної мікрофлори, що сприяє посиленому розмноженню бактерій, які набули стійкості до антибіотиків [19]. За оцінкою Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), на сьогодні близько 60% мікробів нечутливі до основних антибактеріальних препаратів, а через 10–20 років практично всі існуючі мікроорганізми можуть стати резистентними до антибіотиків [10].

У зв'язку із поширенням лікарської резистентності патогенних мікроорганізмів до антибіотиків і з різким зниженням темпів розробки та комерціалізації нових антибактеріальних препаратів за останні 20 років інтерес до фаготерапії різко зріс як у вітчизняній, так і в західній медицині [42, 50].

Нині багато лікарів намагаються змінити концепцію лікування інфекційних захворювань. Учені, що працюють у галузі медичної мікробіології, звертають увагу на майже забуту фаготерапію – напрям лікування інфекційних захворювань препаратами бактеріофагів. Останні можуть впливати на антибіотикостійкі штами бактерій. Основні позитивні властивості бактеріофагів – висока чутливість бактерій до них, відсутність

протипоказань до фагопрофілактики та фаготерапії для макроорганізмів. Крім того, використання фагів одночасно з антибіотиками збільшує ефективність лікування [19].

У цьому разі, хоча бактеріофагова терапія може бути використана проти більшості бактеріальних інфекцій, можливо, саме антибіотикостійкі бактерії стануть першими клінічними «мішенями» бактеріофагів [5].

Крім прямої дії, використання препаратів бактеріофагів стимулює активізацію факторів специфічного і неспецифічного імунітету [2, 61], тому фаготерапія особливо ефективна при лікуванні хронічних запальних захворювань на тлі імунодепресивних станів [21]. Антибактеріальний ефект бактеріофагів зумовлений специфічним лізисом патогенних бактерій і не порушує при цьому стан нормальної мікрофлори організму [8].

Біомедичні технології у наші дні сильно відрізняються від того, що було доступно на початку розвитку фагової терапії, і сучасне розуміння біологічних можливостей фагів і основних механізмів взаємодій «фаг – бактерія» помітно змінилося від початку використання бактеріофагів для лікування. Переваги нових технологій можуть зробити значний внесок у створення безпечних терапевтичних фагових препаратів, які ефективно діють проти їхніх специфічних бактеріальних хазяїв, і в розробку науково-обґрунтованих стратегій для включення фагової терапії в існуючий арсенал засобів запобігання і лікування бактеріальних інфекцій [5].

Метою роботи було проаналізувати інформацію про історію та сучасний стан виробництва і застосування препаратів бактеріофагів, перспективи їх використання для лікування бактеріальних інфекцій, викликаних плівкоутворюючими штамми.

Використання бактеріофагів: історичні аспекти

Ідея застосування бактеріальних вірусів у лікуванні різних інфекційних захворювань людини і тварин виникла практично одночасно з відкриттям фагів. Таким чином, фаготерапія відома вже близько ста років. Її становлення супроводжувалося активними дискусіями про доцільність використання фагів як антимікробних лікувальних агентів [25].

Історія відкриття бактеріофагів починається з 1896 р., коли британський хімік Ернест Ханкін, вивчаючи антибактеріальну дію вод індійських річок Гангу і Джумни, вперше описав агент, який легко проходить крізь непроникні для бактерій мембранні фільтри і викликає лізис мікробів [1]. У 1915 р. Фредерік Туорт припустив, що антибактеріальна активність може бути пов'язана з вірусом (фагом), але він не проводив спеціального пошуку вірусів і остаточно не довів їх існування. Наявність вірусів, що уражують бактерії, було доведено у дослідженнях Фелікса д'Ереля у 1917 р. [43].

Використання бактеріофагів було запропоновано одним із першовідкривачів феномена бактеріофагії Ф. д'Ерелем, який уперше застосував фаговий препарат для лікування важкої дизентерії у дитини у 1919 р., лише через два роки після публікації його першої статті, що повідомляла про відкриття вірусів бактерій [57]. Роботи д'Ереля послугували стимулом до широкого застосування різних фагів у лікувальних цілях. У США було організовано кілька великих компаній з виробництва фагових препаратів [25]. У 1921 р. Річард Брайонг і Джозеф Мейсін, використовуючи як основу працю д'Ереля, вперше описали успішний спосіб лікування стафілококових інфекцій шкіри за допомогою стафілококового фага. До середини минулого століття на Заході фаги активно вивчалися і широко використовувалися як лікарський засіб проти низки захворювань, включаючи дизентерію, тиф, паратифоїдні лихоманки, холеру і гнійно-септичні інфекції [1].

У 1930-х роках фармацевтичний концерн Eli Lilly розробив і випускав як мінімум сім фагових препаратів для клінічного використання проти стафілококів, стрептококів, кишкової палички та інших бактеріальних патогенів людини. Препарати склалися зі

стерильних фільтратів рідких культур мікробів, лізованих фагами (наприклад, Colo-lysate, Ento-lysate, Neiso-lysate і Staphylo-lysate), або тих же препаратів у водорозчинній желеподібній основі (наприклад, Colo-jel, Ento-jel і Staphylo-jel). Серед інших добре відомих компаній, залучених перед початком Другої світової війни у виробництво комерційних лікувальних фагів, E.R. Squibb&Sons, Swan-Myers (відділ Abbot Laboratories) (Straub and Applebaum, 1933) [5].

Основоположником фаготерапії у Радянському Союзі прийнято вважати грузинського мікробіолога Георгія Еліаву – учня Фелікса д'Ереля. За його ініціативою у 30-ті роки був створений Інститут дослідження бактеріофагів у Тбілісі, який у 1951 р. увійшов до складу групи Інститутів вакцин і сироваток СРСР [1].

Бактеріофаги найчастіше вводили орально для лікування дизентерії, черевного тифу, холери, піогенних інфекцій та інфекцій сечових шляхів, сепсису, остеомієліту, дерматиту, емпієми і пневмонії, викликаних різними патогенними й умовно-патогенними мікроорганізмами [4, 16, 41]. Крім орального введення, фаги наносили на місце ураження, застосовували в аерозолях і клізмах [10].

Період масового захоплення терапевтичним застосуванням фагів у західній медицині в кінці 30-х – на початку 40-х рр. змінився практично повним забуттям такого підходу. Цьому сприяли, з одного боку, дуже нестабільні результати, які були зумовлені багато в чому недостатнім розвитком біології фагів, технологією виробництва, зберігання і застосування їх лікувальних препаратів, а з іншого боку, – тріумфом антибіотикотерапії бактеріальних інфекцій, котра обіцяла більш просте і надійне вирішення більшості клінічних завдань у цій сфері [57].

Тим не менш, розробка і застосування лікувальних фагових препаратів ніколи не припинялися у Радянському Союзі, а надалі у Польщі та Чехії. Накопичений у цих країнах великий досвід свідчить про високу ефективність і безпеку препаратів бактеріофагів [23].

Відкриття явища лізогенії слід вважати найважливішим етапом у розвитку ідей фаготерапії. У цей період був сформульований один із основоположних принципів конструювання лікувальних зразків бактеріальних вірусів, згідно з яким препарати мають включати тільки вірулентні фаги. Подальші успіхи фаготерапії значною мірою зумовлені даною обставиною [25].

Бактеріофаги залишалися незатребуваними медициною аж до останнього часу, коли наслідки застосування антибіотиків повністю не змінили властивості патогенної мікрофлори [17].

З 1980–1990 рр. ХХ ст. інтерес до бактеріофагів почав відроджуватися в результаті широкого розповсюдження антибіотикорезистентних внутрішньолікарняних штамів [10]. Множинна резистентність бактерій сприяла поновленню інтересу до фагової терапії [59].

Бактеріофаги мають високий терапевтичний потенціал і вже багато років використовуються як антибактеріальні агенти для лікування бактеріальних уражень. Проте широкому застосуванню бактеріофагів перешкоджає низка проблем, зокрема, проблема імунної відповіді організму на фагові частки, проблема вузької специфічності окремих ізолятів бактеріофагів, слабка реакція різних видів бактеріофагів до найважливіших патогенів тощо [12].

Тому, незважаючи на безсумнівну перспективність застосування бактеріофагів як протибактеріальних препаратів, їх впровадження в лікувальну практику йде дуже повільно. Існує безліч обмежень, продиктованих вимогами фармакологічної індустрії, які не можуть врахувати усі складнощі взаємодії живих систем. Відповідно, очевидним експерименталь-

ним виходом із такого становища стали можливості сучасної молекулярної біології, генної та білкової інженерії у вивченні використання як протибактеріальних препаратів не цільних вірусних частинок, а їхніх компонентів, активних проти бактерій [24].

Механізм лікувальної дії препаратів бактеріофагів

Механізм лікувальної дії бактеріофагів полягає у їхній здатності експоненційно реплікуватись і лізувати клітини патогенних штамів бактерій [24]. Ефективність використання фагових препаратів з лікувальною метою неоднакова і тому потребує уніфікації оцінки. Левін і Бул сформулювали основний постулат оцінки ефективності фагової терапії – зниження щільності й темпів розповсюдження популяції інфекційних бактерій до рівня, з яким вже можуть впоратися конститутивні та специфічні імунні захисні сили організму [48].

Специфічність лізису бактерій фаговими лізинами є ключовою характеристикою препарату. В результаті специфічної взаємодії фагів з бактеріями спочатку відбувається їхня адсорбція на бактеріальній клітині, потім цикл внутрішньоклітинного розмноження фагів з подальшим лізисом бактеріальної клітини. Зрілі фагові частки виходять із бактеріальної клітини і потім інфікують інші. Фаги здатні швидко проникати у кров і лімфу та виводитися через нирки зі сечею. Вже через 2 год після прийому 30 мл бактеріофага фагові частки виявляються в сечі, а максимальна їх концентрація досягається через 6–8 год [10].

За сучасними нормами для цілей фагової терапії використовуються тільки вірулентні бактеріофаги, тобто такі, розмноження яких відбувається виключно в літичному циклі [23].

Для проникнення в клітину бактерії і виходу з неї більшість бактеріофагів використовують «пептидоглікан-лізуючі ферменти» (ПЛФ). Наприклад, такий механізм притаманний деяким фагам із родини *Caudovirales* [24]. Практично у всіх із кількох сотень вивчених до теперішнього часу випадків у процесі лізису господаря хвостатими фагами беруть участь два ключових білки: ендолізін, що атакує пептидоглікановий шар, і холін, що дає ендолізіну змогу проникати з цитоплазми в периплазматичний простір у точно розрахований час [5].

Ендолізینی (лізини або лізоцими) бактеріофагів здатні здійснювати розрив зв'язків у пептидоглікановому шарі клітинної стінки мікроорганізмів, приводячи до лізису (деградації) останніх [38, 43]. За типом зв'язків, що гідролізуються у пептидоглікані, ендолізینی поділяють на 5 класів: 1) мурамідази; 2) літичні трансглікозилази; 3) N-ацетил-β-D-глюкозамінази; 4) N-ацетилмураміл-L-аланінамідази і 5) пептидази [33, 53]. Ендолізینی характеризуються певним спектром антибактеріальної дії, не залежать від чутливості бактерій до антибіотиків. Спектр антибактеріальної дії ендолізіну визначається типом ферменту, складом компонентів клітинної стінки, а також конфігурацією субстрату. Незважаючи на те, що ендолізینی пристосовані природою для лізису клітини «зсередини», існує багато прикладів ефективної роботи таких ферментів «ззовні» у разі грампозитивних бактерій [38]. У разі грамнегативних мікроорганізмів складна будова клітинної стінки бактерій, наявність зовнішньої мембрани, можливо, перешкоджає доступу ендолізинів «ззовні» до зв'язків, що розриваються, тому практично немає прикладів ефективного лізису клітин «ззовні». Для багатьох ферментів таких фагів важливим компонентом для ефективного лізису є білки-холіни [60].

Одна з важливих властивостей літичних ферментів – їхня здатність руйнувати клітинні стінки тільки тих видів або підвидів бактерій, проти яких спрямовані фаги, що кодують ці ПЛФ. Наприклад, ПЛФ фагів стафілококів руйнують пептидоглікан стафілококів, а ферменти пневмококових фагів – клітинну стінку пневмококів [39, 51, 52]. Таким чином,

на відміну від антибіотиків, більшість із яких мають широкий спектр дії та знищують практично всі бактерії, присутні в організмі пацієнта, ПЛФ можуть пошкоджувати клітини тільки конкретних мікроорганізмів, практично без ефекту щодо нормальної симбіотичної мікрофлори [24].

Інтенсивне дослідження літичних ферментів бактеріофагів привернуло увагу клініцистів до окремого використання їх як лікарських засобів, що отримали назву «ензибіотики» – ферментативні антибіотики фагового походження. Додавання таких ферментів викликає швидкий лізис мікроорганізмів [19]. Однак ензибіотики мають ряд обмежень у використанні, тому що вони діють лише на грампозитивні мікроорганізми. Це зумовлено особливістю будови клітинної стінки. У грамнегативних бактерій зовнішня мембрана знижує проникнення ферментів бактеріофагів, через те їхня ефективність близька до нуля [39, 53]. Основним завданням на майбутнє є удосконалення застосування фагових ферментів. Генна інженерія і спрямований мутагенез можуть сприяти розробленню нових ПФЛ, найбільш активних у кожному випадку. Враховується, що кількість фагів на Землі становить близько 10^{31} і на сьогодні відома незначна частка з них. Через те ймовірність відкриття нових ПФЛ, у тому числі ефективних проти грамнегативних бактерій, дуже велика [24].

Але «ензибіотики» не виготовляються для широкого застосування. Основна перешкода для впровадження «ензибіотиків» для лікування інфекційних захворювань полягає в тому, що, порівняно з хімічними антибіотиками, вони набагато дорожчі у виробництві та більш вимогливі до умов зберігання.

При обговоренні перспектив терапевтичного використання ПЛФ бактеріофагів потенційне занепокоєння викликає вироблення нейтралізуючих антитіл проти них. На відміну від антибіотиків, які в переважній більшості представлені неімуногенними малими молекулами, ферменти можуть стимулювати імунну відповідь при епізодичному та систематичному прийомі [24, 46]. Було показано [39, 53], що *in vitro* та *in vivo* антитіла уповільнюють, але не повністю блокують лізис бактеріальних клітин. Частково цей ефект пояснюється тим, що афінність ПЛФ до своїх субстратів може бути вищою, ніж антитіла до ферменту. Подібно до інших білків, що вводяться внутрішньовенно тваринам і людині, фагові білки мають короткий період напіврозпаду (близько 15 хв) [52]. Однак у випадку грампозитивних бактерій ПЛФ здійснюють свою дію дуже швидко і за відведений проміжок часу дають змогу отримати терапевтичний ефект [51, 53]. Але навіть у цьому випадку для лікування інфекції потрібні множинні ін'єкції або постійна інфузія ферменту в організм протягом деякого часу [39].

Також необхідно зазначити, що не всі антитіла, які взаємодіють із фаговою часткою, мають пряму нейтралізуючу дію. Для цього антитіла повинні взаємодіяти з адгезинами і (у низки фагів) із деякими іншими білками хвоста фага. Вироблення специфічних високоафінних імуноглобулінів класу IgG потребує тривалого часу, тому при відносно коротких курсах фаготерапії ця проблема не має істотного значення [23].

Бактерії можуть ставати стійкими до фагової інфекції шляхом набуття мутації або втрати генів, відповідальних за рецептори фага. Ця стійкість може виражатись у зниженій ефективності перебігу інфекції відповідних фагів, повільній адсорбції або у зниженні врожаю фага, що може бути зумовлене активністю системи рестрикції – модифікації [44, 58], а також низки систем специфічної стійкості бактерій до фагів певних груп [36, 37, 44]. Крім того, у прокаріотів поширені CRISPR-локуси (clusters of regularly interspaced palindromic repeats) [56], що містять короткі фрагменти послідовностей, які захоплюються за рахунок

досі не відомого механізму з геномів бактеріофагів, плазмід та інших чужорідних ДНК. Асоційовані з CRISPR гени кодують білки, що формують ферментативні комплекси, атакуючі молекули ДНК або РНК, які містять послідовності, ідентичні так званим спейсерам CRISPR [40, 62]. Такі системи дають змогу бактеріям багатьох видів швидко формувати стійкість до конкретних штамів фагів, зумовлену зниженням ефективності інфекції. Однак ця стійкість може бути подолана за рахунок точкових мутацій послідовностей, що атакуються [34]. Водночас набуття стійкості до фага за рахунок втрати одного з поверхневих білків може зменшувати життєздатність бактерії. Якщо ж втрачений рецептор слугує фактором вірулентності бактерії, то його втрата веде до різкого зменшення інфекційності мікроорганізму [48].

Більш перспективний варіант фаготерапії – використання препаратів на базі фагового білка – лізину. Він руйнує пептидоглікан клітинної стінки, діючи на бактерії незалежно від їх виду. Відрізняються ці білки тільки частиною молекули, яка відповідає за розпізнавання, що дає змогу штучно створювати лізини для певних бактерій. І такі препарати, здатні лізувати більше 15 видів патогенних бактерій, вже створені. Істотним недоліком цих препаратів є висока чутливість до бактеріальних і еукаріотичних протеаз, що негативно позначається на тривалості терапевтичного ефекту [29].

Нещодавно Ротем та ін. [55] виявили, що геноми бактеріофагів кодують послідовності, які мають подібність з антимікробними пептидами. Найчастіше амінокислотна послідовність із передбаченими властивостями антимікробного пептиду – не самостійний продукт гена, а невелика частина, ймовірно, окремий домен більш великого поліпептиду. Вважається, що синтез додаткових молекул фагових білків і продуктів їхнього протеолізу, що мають антимікробні властивості, які не входять до складу вірусної частки, але вивільняються під час лізису бактеріальних клітин, може сприяти поширенню фагової інфекції у бактеріальній колонії. Ця гіпотеза потребує додаткового експериментального підтвердження, але з еволюційної точки зору цілком логічна [24].

Сучасний стан виробництва та застосування препаратів бактеріофагів

Останні дані свідчать про відновлення інтересу до фаготерапії, внаслідок чого докладаються деякі зусилля, спрямовані на відродження практики використання препаратів бактеріофагів [21]. Протягом останніх десятиліть дослідження з вивчення ефективності й розробки нових препаратів бактеріофагів тривали у Франції, Чехії та Польщі, а в кінці ХХ ст. – і у Великобританії, США, а також Ізраїлі [20].

На початку 2000 року Глен Моріс, співробітник Університету Меріленд (США) спільно з НДІ бактеріофагів, мікробіології та вірусології у Тбілісі почали дослідження фагових препаратів для отримання ліцензії на їх застосування у США. У липні 2007 року бактеріофаги були ухвалені для використання в США [19].

На сьогодні масове виробництво препаратів бактеріофагів, зареєстрованих національними органами охорони здоров'я, зберігається в Росії та у Грузії (де з 1930-х рр. діє Інститут бактеріофага, мікробіології та вірусології (нині ім. Г. Еліави), створений за особистої участі Ф. д'Ереля). У Польщі препарати фагів виробляються і застосовуються у спеціалізованому центрі в Інституті імунології та експериментальної терапії у Вроцлаві [23]. Основними виробниками бактеріофагів у Російській Федерації є НВО «Імунопрепарат» (Уфа), підприємство з виробництва бактерійних препаратів (Нижній Новгород), МП «Біофон» (Саратов), НВО «Біомед» (Перм) [10]. Номенклатура розроблених і освоєних НВО «Мікроген» (Москва) препаратів налічує понад десяток найменувань [20].

Закордонні компанії Biophage Inc. (Canada), Exponential Biotherapies Inc. (USA), Intralytix Inc. (USA), Phage Biotech Ltd (Israel), Phage Tx. Inc. (USA) досліджують можливості

використання фагів як антибактеріальних препаратів, проте промислове виробництво ще не налагоджене. На території України випуск бактеріофагів не здійснюється, але імпортовані з Росії як моно-, так і комплексні фаги, широко реалізуються в аптечній мережі більшості великих міст країни [19].

Сучасні лікувально-профілактичні бактеріофаги здебільшого є комплексами поліклональних високовірулентних бактеріальних вірусів, спеціально підібраних проти груп збудників бактеріальних інфекцій, що зустрічаються найбільш часто (див. таблицю) [1].

Лікувально-профілактичні бактеріофаги [21]

Найменування препарату	Спектр антибактеріальної активності	Сфера застосування
1	2	3
Бактеріофаг дизентерійний полівалентний	<i>Shigella sonne;</i> <i>S. flexneri 1, 2, 3, 4, 6</i> <i>septomuniv</i>	Лікування хворих на дизентерію та профілактика даного захворювання. Санація реконвалесцентів
Бактеріофаг сальмонельозний	<i>Salmonella serogrup</i> гр. А, В, С, D, E	Лікування і профілактика сальмонельозів. А, В, С, D, E.
Бактеріофаг черевнотифозний	<i>Salmonella typhi</i>	Лікування і профілактика сальмонельозів
Бактеріофаг стафілококовий	<i>Staphylococcus aureus</i> і деякі види коагулазонегативних стафілококів	Лікування та профілактика гнійних інфекцій шкіри, слизових, викликаних стафілококами, а також при дисбактеріозах. Застосовується для лікування циститів, холециститів, гострих тонзилітів, ентероколітів та ін.
Бактеріофаг стрептококовий	<i>Streptococcus,</i> <i>Enterococcus</i>	Лікування та профілактика гнійно-запальних і ентеральних захворювань, а також дисбактеріозів. Обробка післяопераційних і свіжоінфікованих ран (у т.ч. з профілактичною метою)
Бактеріофаг протейний	<i>Proteus vulgaris,</i> <i>P. mirabilis</i>	Лікування та профілактика гнійних інфекцій, спричинених протейними бактеріями, а також при дисбактеріозах. Застосовується для лікування абсцесів, гнійних ускладнень ран, циститів та ін.
Бактеріофаг колі	Ентеропатогенні штами <i>Escherichia coli</i>	Лікування і профілактика інфекцій шкіри і внутрішніх органів: гнійних ускладнень ран, опіків, абсцесів, плевритів. Застосовується для лікування циститів, ентероколітів, токсикоінфекцій, а також для профілактики коліінфекцій
Бактеріофаг синьогнійний	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Лікування захворювань різних органів і гнійних інфекцій шкіри. Застосовується для лікування абсцесів, хірургічних інфекцій, гнійних ускладнень ран, циститів та ін.
Бактеріофаг клебсієл пневмонії очищений	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лікування хірургічних інфекцій, захворювань уrogenітальної сфери та шлунково-кишкового тракту, гнійно-запальних захворювань вуха, горла та носа, а також при сепсисі новонароджених і дітей грудного віку. Застосовується також для селективної деконтамінації кишечника

Закінчення таблиці

1	2	3
Бактеріофаг клебсієл полівалентний очищений	<i>Klebsiella rhinoscleromatis</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>K. ozaenae</i>	Лікування озени, риносклероми та гнійно-запальних захворювань. Застосовується для лікування отитів, запалень пазух носа і для інших гнійно-запальних захворювань вуха, горла та носа
Бактеріофаг колі-протейний	Ентеропатогенні штами <i>E. coli</i> , <i>Proteus vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i>	Лікування та профілактика ентероколітів і лікування кольпітів колі-протейної етіології
Піобактеріофаг полівалентний	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , Ентеропатогенні штами <i>E. coli</i>	Лікування і профілактика різних форм гнійно-запальних та ентеральних захворювань
Піобактеріофаг комплексний (Секстафаг)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>K. pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Enterococcus</i> , Ентеропатогенні штами <i>E. coli</i> , <i>K. oxytoca</i>	Застосовується для лікування хірургічних інфекцій, опіків, гнійних уражень шкіри, циститів і пієлонефритів, гастроентероколітів, холециститів, дисбактеріозу кишечника, а також ентеритів і дисбактеріозу кишечника новонароджених і дітей грудного віку
Інтести-бактеріофаг	<i>S. sonnae</i> ; <i>S. flexneri</i> 1, 2, 3, 4, 6, <i>Salmonella A, B, C, D, E</i> , Ентеропатогенні штами <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. mirabilis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Enterococcus</i>	Лікування гострих і хронічних захворювань: дизентерії, сальмонельозу, диспепсії, коліту, ентероколіту

Препарати бактеріофагів не поступаються, а в деяких випадках навіть перевершують антибіотики за активністю щодо антибіотикорезистентних збудників. При цьому бактеріофаги не викликають побічних токсичних та алергічних реакцій і не мають протипоказань, їх також застосовують для лікування низки захворювань вагітних жінок у поєднанні з іншими лікарськими препаратами [14].

Перспективи та можливості застосування фагових препаратів для лікування уражень, викликаних плівкоутворюючими штамми

Сучасними дослідженнями було показано, що більшість бактерій існують у природних екосистемах не у вигляді вільноплаваючих (планктонних) клітин, а у вигляді специфічно організованих і прикріплених до субстратів співтовариств – біоплівки, утворення яких є складнорегульованим біологічним процесом [15]. На сьогоднішній день роль бактеріальних біоплівок у інфекційній патології, ймовірно, до кінця ще не оцінена, однак висловлюється припущення, що до 80% усіх інфекційних хвороб пов'язані з утворенням біоплівок [27].

Відкриття бактеріальних біоплівок, що утворюються в ході практично будь-якого інфекційного процесу, виявило не відомі раніше причини недостатньої ефективності використання антибіотиків.

Дослідження останніх років свідчать, що дія антибіотиків на бактерії у співтоваристві залежить не тільки від властивостей мікроба й антибіотика, але також від будови і складу

біоплівки. У біоплівках бактерії виживають у присутності антибіотиків, доданих у кількості в 500–1000 разів більшій, ніж їхня мінімальна пригнічуюча концентрація. Встановлено, що в основі підвищеного виживання лежать властивості клітин мікроорганізмів і позаклітинного матриксу [28].

Поширення антибіотикостійкості бактерій, а також відкриття ролі біоплівок, стійких до класичних антибіотиків, у розвитку хронічних інфекцій відродили інтерес до терапії бактеріофагами [12].

У реальних умовах більшість бактеріальних популяцій колонізують лише обмежені екологічні ніші в організмі, при цьому значна частина бактерій може перебувати у фізіологічних станах, несприятливих для розмноження фага, наприклад, у складі біоплівок [54].

Стан клітин у біоплівках відрізняється від такого у суспензійній культурі [31], при цьому сприйнятливість їх до інфекції фагами знижується [32]. Частково це обумовлено утрудненням дифузії фагів у матриксі, який оточує бактеріальні клітини в плівках. Тим не менш бактеріофаги здатні інфікувати клітини у складі біоплівок [32, 35]. Ефективність фагів обумовлена проникненням у глибокі шари біоплівок за допомогою кодованих самим вірусом деполімераз [35].

Взаємодія фага з біоплівкою може бути диференційована по категоріях. Наприклад, фаги, поряд з іншими вірусами, можуть потрапляти у біоплівку і лишатись у неспецифічній позаклітинній полімерній речовині (матриксі), не потрапляючи до клітин бактерій. Унаслідок розвитку фагової інфекції вірогідна деградація цих полімерів і перешкоджання подальшому формуванню біоплівки через масову загибель, а отже, неможливість агломерації планктонних клітин [30].

Фагами кодуються гідролітичні ферменти, що здатні руйнувати біоплівки. Їх поділено на три категорії [45, 63]: 1) ферменти, що піддають гідролізу позаклітинні полімерні речовини біоплівки; 2) ферменти, що руйнують капсулу бактеріальної клітини; 3) ферменти, що руйнують клітинну стінку бактерій.

Важливо, що фагова інфекція викликає порушення структури біоплівки, роблячи клітини, які залишилися там, доступними для імунної системи. Бактеріофаги, вочевидь, здатні інфікувати і клітини-персистери, які багато в чому обумовлюють невдачі антибактеріальної хіміотерапії такого роду інфекцій [49]. Просторова неоднорідність структури біоплівок, а також багатьох мікросередовищ у організмі людини і тварин може призводити до того, що хвилеподібне поширення фагової інфекції у популяції бактерій мимовільно затихає. Обмежують розповсюдження хвилі інфекції також мертві клітини бактерій та клітини у стані спокою, здатні зв'язувати на рештках мембран фагові частки [23].

Перспективи створення та виробництва препаратів бактеріофагів

Визначено цілий ряд пріоритетних напрямів розробки і виробництва лікувально-профілактичних бактеріофагів, які корелюються загальносвітовими тенденціями розробки протибактерійних препаратів. Створюються та впроваджуються нові препарати: розроблені бактеріофаги проти серацій і ентеробактерій, ведуться роботи зі створення фагового препарату проти *Acinetobacter spp.* і *Helicobacter pylori* [21].

Ведуться розробки принципово нових препаратів на основі бактеріофагів і полімерів. Активні полімери самі по собі застосовуються в терапії різних захворювань, а в поєднанні з препаратами бактеріофагів представляється можливим значно розширити сферу застосування подібних комбінованих препаратів і підвищити ефективність терапевтичного впливу. Планується випуск препаратів у вигляді мазей, гелів, лініментів і активних плівок з бактеріофагами [21].

Співробітники Інституту бактеріофагів (США) у 2010 році висловили думку, що років через десять виробництво бактеріофагів стане однією з провідних галузей у фармацевтичній промисловості [47].

Відкриття бактеріофагів є однією з найважливіших віх в історії біомедичних досліджень, що забезпечило численні фундаментальні відкриття і досягнення у науці про життя. В епоху до відкриття антибіотиків, на початку ХХ століття, можливості бактеріофагів як потужного засобу в боротьбі в інфекційними захворюваннями бактеріальної етіології захопили увагу наукових співтовариств [5]. Однак після відкриття пеніциліну у 40-х роках ХХ ст. домінуючою стала ідея пошуку дедалі нових антибіотиків, а вивчення проблем фаготерапії відступило на задній план [11].

Між тим широке неконтрольоване вживання хіміотерапевтичних антимікробних препаратів створило умови для формування та поширення штамів із множинною резистентністю до антибіотиків. Застосування протимікробних біопрепаратів, а саме бактеріофагів, може бути однією з альтернатив антибіотикам у терапії багатьох захворювань бактеріального походження, зокрема проти антибіотикорезистентних збудників. Окрім цього, їх застосовують при лікуванні захворювань вагітних і немовлят [3, 14].

Важливими є такі позитивні якості бактеріофагів, як відсутність токсичної дії на організм, розвиток алергійних реакцій, дисбактеріозів [6]. Відсутність протипоказань і ускладнень при застосуванні препаратів бактеріофагів, можливість їх використання у поєднанні з іншими лікарськими препаратами, в т. ч. з антибіотиками і пробіотиками, роблять їх застосування досить перспективним [7].

Окремим напрямом фаготерапії є використання літичних ферментів фагів, які руйнують різні структури бактеріальної клітини і мають специфічність дії щодо хазяїв. Ці препарати можна використовувати як новий засіб боротьби з бактеріальними патогенами [24].

Стосовно виробництва лікувальних препаратів фагів можна відзначити, що їх на сьогоднішній день виробляють лише в кількох країнах світу [21]. У філіях Федерального державного унітарного підприємства Науково-виробничого об'єднання «Мікроген» МОЗ РФ в Уфі, Пермі та Нижньому Новгороді лікувально-профілактичні препарати бактеріофагів виробляються з кінця 80-х років [1]. Роботи російських вчених дали змогу розширити асортимент виробленої продукції та перейти від рідких бактеріофагів до їх таблетованих форм, а в даний час – до концентратів, лініментів і гелів [13, 18, 30]. На Заході вже організовано велику кількість фаготерапевтичних компаній, патентуються ідеї, іде пошуку за терапевтичними фагами і їх депонуванням, а для підготовки майбутнього споживача розпочалася реклама в мас-медіа [11].

Значення препаратів бактеріофагів зростає і завдяки тому, що лікування хронічних інфекцій у даний час вже не може ґрунтуватися на планктонній концепції мікробіології. Уявлення про біоплівки змінює підходи до діагностики та лікування інфекційних уражень у найрізноманітніших ділянках медицини [9]. У цьому сенсі зростає актуальність досліджень природної ролі бактеріофагів у модуляції розвитку біоплівок і, особливо, потенційної можливості використання бактеріофагів для контролю утворення біоплівок у різних умовах [5].

Перспективи виробництва бактеріофагів пов'язані з тим, що вони постійно збагачуються новими фаговими клонами, і це дає їм змогу відповідати сучасній етіології захворювань. У зв'язку з небезпекою поширення внутрішньолікарняних інфекцій, резистентних до більшості або до всіх відомих антибіотиків, ведуться роботи з виділення із бактеріофагів компонентів, які глибоко діють на бактеріальні клітини, а також з отримання ділянок ДНК бактеріофагів,

відповідальних за синтез бактерицидних агентів; створюються комплексні препарати бактеріофагів для застосування у лікувальних і діагностичних цілях [26].

Для того, щоб застосування препаратів бактеріофагів стало масовим, слід провести цілу низку досліджень. Перше – фаги треба дослідити, включаючи генетичні та феногенетичні аспекти (як генотип проявляється в реальних умовах). Обов'язково треба контролювати й відстежувати появу резистентних мутантів і їхні властивості. Друге – слід вивчити розподіл фагів у людському організмі та, можливо, подумати про створення довгоживучих терапевтичних фагів. Третє – створити широку мережу банків фагів у різних країнах із можливістю обміну [22].

Також необхідним є моніторинг сучасного стану чутливості штамів різних груп умовно-патогенних і патогенних бактерій до препаратів бактеріофагів та розширення спектра їхньої дії. Потрібне детальне вивчення механізмів взаємодії бактеріофагів з бактеріями у складі біоплівки та за її межами й розробка нових напрямів і методів терапевтичного застосування лікувальних препаратів бактеріофагів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Акимкин В. Г., Дарбеева О. С., Колков В. Ф.* Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы // Клиническая практика. 2010. № 4. С. 48–54.
2. *Алсынбаев М. М., Медведев Ю. А., Туйгунов М. М.* Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения: монография. Уфа: РИО филиала «Иммунопрепарат» ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, 2008. 100 с.
3. *Аникина Т. А., Рязанова С. Х., Сергеева Е. Н.* и др. Свежевыделенные штаммы возбудителей – важнейший компонент производства адаптированных лечебно-профилактических бактериофагов. Предприятие по производству бактериальных препаратов «Им-Био». Нижний Новгород: Вакцинология, 2006. 3 с.
4. *Асланов Б. И., Яфаев Р. Х., Зуева Л. П.* Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2003. № 5. С. 72–77.
5. Бактериофаги: биология и практическое применение / под ред. Э. Каттер, А. Сулаквелидзе. М.: Научный мир, 2012. 640 с.
6. *Бондарев Р. В., Бондарев В. И., Селиванов С. С., Орехов А. А.* Применение адаптированных бактериофагов в комплексном лечении больных острым гнойным холангитом // Укр. журнал хірургії. 2011. № 5 (14). С. 150–154.
7. *Бондаренко В. М.* Клинический эффект и пути рационального использования лечебных бактериофагов в медицинской практике // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3. № 3. С. 15–19.
8. *Бурова Л. М., Корнійчук О. П., Данилейченко В. В.* та ін. Порівняльна характеристика чутливості коліциногенних і неколіциногенних ешерихій до антимікробних хіміотерапевтичних препаратів і бактеріофагів // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. 2012. № 3. С. 26–33.
9. *Вознесенский Н. А.* Биопленки – терапевтическая мишень при хронических инфекциях // Пульмонология и аллергология. 2008. № 3. С. 56–64.
10. *Габриэлян Н. И., Горская Е. М., Цирульникова О. М.* Возможности использования бактериофагов в хирургии и трансплантологии // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. 2012. Т. XIV. № 1. С. 106–113.

11. Деркач С. А., Коцар О. В., Воронкіна І. А. та ін. Порівняльна характеристика чутливості мікроорганізмів, вилучених від хворих дітей, до препаратів-бактеріофагів [Електронний ресурс] // *Annals of Mechnikov Institute*. 2009. № 1. С. 43–47. Режим доступу: <http://www.imiamn.org/journal.htm>.
12. Дятлов І. А., Светоч Э. А. Новаци в боротьбі з антибіотикоустойчивими штаммами бактеріальних інфекцій // *Современные медицинские технологии*. 2011. № 6. С. 32–36.
13. Захарова Ю. А., Николаева А. М., Падруль М. М. Использование препаратов бактериофагов у беременных при инфекциях мочевыводящих путей // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2010. № 2. С. 14–18.
14. Захарова Ю. А. Использование бактериофагов у беременных с пиелонефритом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07. Пермь, 2004. 19 с.
15. Ильина Т. С., Романова Ю. М., Гинцбург А. Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // *Генетика*. 2004. Т. 40. № 11. С. 1445–1456.
16. Казьянин А. В., Орлова Е. В., Ефимова М. Г. и др. Бактериофаги: опыт производства и применения // *Фармация*. 2010. № 3. С. 36–37.
17. Карбелеш Е. Е., Ткаченко С. А., Панкратов С. М., Демедюк О. И. Применение бактериофагов как концепция лечебного и профилактического направления в медицине // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2008. № 1(11). С. 135–139.
18. Ковязина Н. А., Функнер Е. В., Шитова О. И. и др. Характеристика свойств таблетированной лекарственной формы поливалентных бактериофагов // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2010. № 2. С. 18–21.
19. Коцар О. В. Аналіз проблеми антибіотико- та фаготерапії захворювань, зумовлених патогенною та умовно-патогенною мікрофлорою // *Буковинський мед. вісн.* 2009. Т. 13. № 3. С. 123–127.
20. Красильников И. В., Лобастова А. К., Лыско К. А. Краткий обзор современного состояния и перспективных направлений развития производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов // *Вестн. биотехнологии им. Ю.А. Овчинникова*. 2010. № 2. С. 28–33.
21. Красильников И. В., Лыско К. А., Отрашевская Е. В., Лобастова А. К. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития // *Сибирский мед. журнал*. 2011. Т. 26. № 2. С. 33–37.
22. Крылов В. Н. Будущее лечебных фагов // *Химия и жизнь*. 2011. № 9. С. 24–29.
23. Летаров А. В., Голомидова А. К., Тарасян К. К. Экологические основы рациональной фаговой терапии // *Acta Naturae*. 2010. Т. 2. № 1. С. 66–79.
24. Мирошников К. А., Чертков О. В., Назаров П. А., Месянжинов В. В. Пептидогликанлизирующие ферменты бактериофагов – перспективные противобактериальные агенты // *Успехи биол. химии*. 2006. Т. 46. С. 65–98.
25. Попов В. Г., Каркищенко В. Н., Пчелинцев С. Ю. и др. Роль бактериофагов *B. antracis* в противодействии биотерроризму. *Биомедицина*. 2006. № 2. С. 24–32.
26. Романова С. Бактериофаги ... или перспективные вирусы // *Ремедиум*. 2009. № 11. С. 54–55.
27. Сидоренко С. В. Роль бактериальных биопленок в патологии человека // *Инфекции в хирургии*. 2004. Т. 2. № 3. С. 16–20.
28. Смирнова Т. А., Диденко Л. В., Азизбекян Р. Р., Романова Ю. М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок // *Микробиология*. 2010. Т. 79. № 4. С. 435–446.

29. Суворов А. В. Гонки с микробами: наши шансы // Природа. 2011. № 5. С. 13–24.
30. Abedon S. T. Bacteriophages and Biofilms: Ecology, Phage Therapy, Plaques. New York: Nova Science Publishers, Hauppauge, 2011. 131 p.
31. Anderson G. G., O'Toole G. A. Innate and induced resistance mechanisms of bacterial biofilms // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2008. Vol. 322. P. 85–105.
32. Azeredo J., Sutherland I. W. The use of phages for the removal of infectious biofilms // Curr. Pharm. Biotechnol. 2008. Vol. 9. P. 261–266.
33. Borysowski J., Weber-Dabrowska B., Gyrski A. Bacteriophage endolysins as a novel class of antibacterial agents // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2006. Vol. 231. P. 366–377.
34. Brouns S. J., Jore M. M., Lundgren M. et al. Small CRISPR RNAs guide antiviral defense in prokaryotes // Sci. Vol. 321. 2008. P. 960–964.
35. Cerca N., Olivera R., Azeredo J. Susceptibility of Staphylococcus epidermidis planktonic cells and biofilms to the lytic action of Staphylococcus bacteriophage K // Lett. Appl. Microbiol. 2007. Vol. 45. P. 313–317.
36. Durmaz E., Klaenhammer T. R. Abortive phage resistance mechanism *AbiZ* speeds the lysis clock to cause premature lysis of phage infected *Lactococcus lactis* // J. Bacteriol. 2007. Vol. 189. № 4. P. 1417–1425.
37. Fineran P. C., Blower T. R., Foulds I. J. et al. The phage abortive infection system, *ToxIN*, functions as a protein-RNA toxin-antitoxin pair // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2009. Vol. 106. P. 894–899.
38. Fischetti V. A. Bacteriophage lysins as effective antibacterials // Current opinion in Microbiology. 2008. Vol. 11. N 5. P. 393–400.
39. Fischetti V. A. Bacteriophage lytic enzymes: novel anti-infectives // Trends Microbiol. 2005. Vol. 13. N 10. P. 491–496.
40. Hale C. R., Zhao P., Olson S. et al. RNA-guided RNA cleavage by a CRISPR RNA-Cas protein complex // Cell. 2009. Vol. 139. N 5. P. 945–956.
41. Harper D. R., Enright M. C. Bacteriophages for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections // Appl. Microbiol. 2011. Vol. 111. P. 1–7.
42. Hawkey P. M., Jones A. M. The changing epidemiology of resistance // J. Antimicrob. Chemother. 2009. Vol. 64. P. 3–10.
43. Hermoso J. A., Garcia J. L., Garcia P. Taking aim on bacterial pathogens: from phage therapy to ezybiotics // J. Curr. Opin. Microbiol. 2007. Vol. 10. P. 461–472.
44. Hoskisson P. A., Smith M. C. M. Hypervariation and phase variation in the bacteriophage «resistome» // Curr. Opin. Microbiol. 2007. Vol. 10. P. 396–400.
45. Hyman P., Abedon S. T. Bacteriophage host range and bacterial resistance // J. Adv. Appl. Microbiol. 2010. Vol. 70. P. 217–248.
46. Jado I., Lopez R., Garcia E. et al. Phage lytic enzymes as therapy of antibiotic-resistant *Streptococcus pneumoniae* infection in a murine sepsis model // J. Antimicrob. Chemoter. 2003. Vol. 52. P. 967–973.
47. Kutateladze M., Adamia R. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or antibiotics // Trends Biotechnol. 2010. Vol. 28. P. 591–595.
48. Levin B. R., Bull J. J. Population and evolutionary dynamics of phage therapy // Nat. Rev. Microbiol. 2004. Vol. 2. P. 166–173.
49. Lewis K. Multidrug tolerance of biofilms and persister cells // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2008. Vol. 322. P. 107–131.
50. Livermore D. M. Has the era of untreatable infections arrived? // J. Antimicrob. Chemoter. 2009. Vol. 64. P. 29–36.

51. Loeffler J. M., Djurkovic S., Fischetti V. A. Synergistic killing of *Streptococcus pneumoniae* with the bacteriophage lytic enzyme Cpl-1 and penicillin or gentamicin depends on the level of penicillin resistance // *Infect. Immun.* 2003. Vol. 71. N 11. P. 6199–6204.
52. Loeffler J. M., Fischetti V. A. Synergistic lethal effect of a combination of phage lytic enzymes with different activities on penicillin-sensitive and -resistant *Streptococcus pneumoniae* strains // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2003. Vol. 47. N 1. P. 375–377.
53. Loessner M. J. Bacteriophage endolysins-current state of research and applications // *Curr. Opin. Microbiol.* 2005. Vol. 8. N 4. P. 480–487.
54. Macfarlane S., Dillon J. F. Microbial biofilms in the human gastrointestinal tract // *J. Applied Microbiology.* 2007. N 102. P. 1187–1196.
55. Rotem S., Radzishovsky I., Inouye R. T. et al. Identification of antimicrobial peptide regions derived from genomic sequences of phage lysins. *Peptides.* 2006. Vol. 27. P. 18–26.
56. Sorek R., Kunin V., Hugenholtz P. CRISPR – a widespread system that provides acquired resistance against phages in bacteria and archaea // *Nat. Rev. Microbiol.* 2008. Vol. 6. N 3. P. 181–186.
57. Sulakvelidze A., Kutter E. Bacteriophage therapy in humans. In *Bacteriophages – Biology and Applications* / Ed. by E. Kutter and A. Sulakvelidze. Boca Raton, FL: CRC Press, 2005. P. 381–436.
58. Tock M. R., Dryden D. T. F. The biology of restriction and antirestriction // *Curr. Opin. Microbiol.* 2005. Vol. 8. P. 466–472.
59. Vinodkumar C. S., Kalsurmath S., Neelagund Y. F. Utility of lytic bacteriophage in the treatment of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in mice // *Indian. J. Pathol. Microbiol.* 2008. Vol. 51. P. 360–366.
60. Wang I. N., Smith D. L., Young R. Holins: the protein clocks of bacteriophage infections // *Annu. Rev. Microbiol.* 2000. Vol. 54. P. 799–825.
61. Weber-Dabrowska S., Zimecki M., Kruzel M. et al. Alternative therapies in antibiotic-resistant infection // *Advances in Medical Sciences.* 2006. Vol. 51. P. 242–244.
62. Wiedenheft B., Zhou K., Jinek M. et al. Structural basis for DNase activity of a conserved protein implicated in CRISPR-mediated genome defense // *Structure.* 2009. Vol. 17. N 6. P. 904–912.
63. Zhang X. S., Garcia-Contreras R., Wood T. K. *Escherichia coli* transcription factor YncC (McbR) regulates colonic acid and biofilm formation by repressing expression of periplasmic protein YbiM (McbA) // *ISME J.* 2008. Vol. 2. P. 615–631.

Стаття: надійшла до редакції 16.04.13

доопрацьована 08.07.13

прийнята до друку 02.09.13

**TREATMENT AND PROPHYLACTIC PREPARATES
OF BACTERIOPHAGES****E. Vorobey, O. Voronkova, E. Sirokvasha, A. Vinnikov***Oles Gonchar Dnipropetrovsk National University
72, Gagarin Ave., Dnipropetrovsk 49010, Ukraine
e-mail: elizaveta.vorobey@mail.ru*

The review is devoted to the issues of the current state of production and use of bacteriophages as antimicrobial drugs for prevention and treatment bacterial infection. The need to find the solution of the question arises through the dissemination of the sustainability of clinical isolates of bacteria to antibiotics, which defines a reduction in the effectiveness of antibiotic therapy in general. Disclosed historical aspects of the production and use of bacteriophages, analyzed information about the mechanism of interaction, efficiency of bacteriophage preparations and existing problems of phages in treatment of the defeats caused by biofilm-forming strains of bacteria. The data reveal the possibility of the use of medicinal drugs of bacteriophages as one of the promising directions for practical public health.

Keywords: resistance to antibiotics, bacteriophages, production, biofilm formation, phage therapy.

ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ БАКТЕРИОФАГОВ**Е. Воробей, О. Воронкова, Е. Сірокваша, А. Вінніков***Днепропетровский национальный университет имени Олесь Гончара
пр. Гагарина, 72, Днепропетровск 49010, Украина
e-mail: elizaveta.vorobey@mail.ru*

Обзор посвящен вопросам современного состояния производства и использования лечебно-профилактических препаратов бактериофагов в качестве антибактериальных препаратов. Необходимость рассмотрения данных вопросов возникает из-за значительного распространения устойчивости клинических изолятов бактерий к антибиотикам, что приводит к снижению эффективности антибиотичной терапии в целом. Раскрыты исторические аспекты производства и использования препаратов бактериофагов, проанализированы сведения о механизме взаимодействия, эффективности применения фаговых препаратов и существующие проблемы в лечении фагами поражений, вызванных пленкообразующими штаммами бактерий. Представленные данные раскрывают возможность использования лечебных препаратов бактериофагов как одно из перспективных направлений для практического здравоохранения.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, бактериофаг, производство, биопленкообразование, фаготерапия.