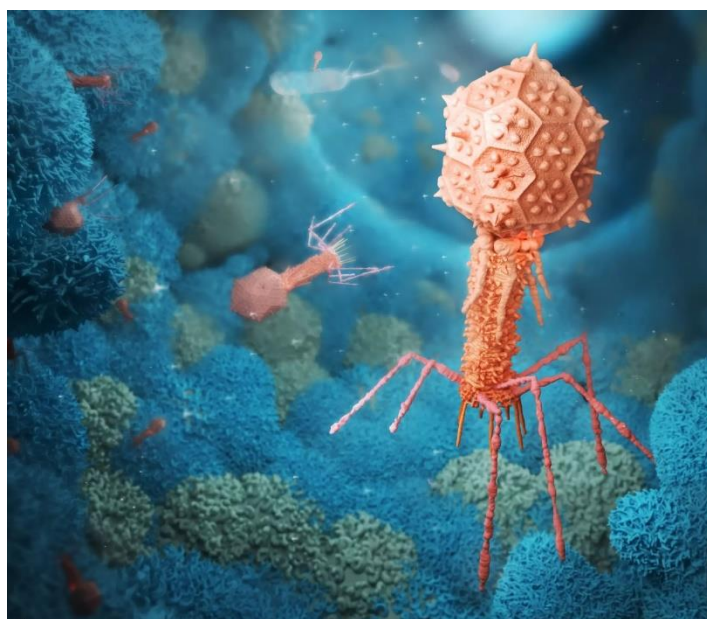


НАУЧНА ИНФОРМАЦИЯ

ЗА И ПРОТИВ ИЗПОЛЗВАНЕТО НА БАКТЕРИОФАГИ КАТО ЗАМЕСТИТЕЛ НА АНТИБИОТИЦИТЕ

Световната научна общност търси решение за справяне с повишаващата се резистентност на бактериите към антибиотици. Световната здравна организация



предупреждава за „пост-антибиотична ера“, в която досегашните лекарства няма да имат ефект. От откриването през 20-те години на миналия век на пеницилина антибиотиците са на основно въоръжение в борбата с бактериалните инфекции. Появата на силно инфекциозни и резистентни към повечето антимикробни средства бактерии като например метицилин-резистентния стафилокок и мултирезистентния *Mycobacterium tuberculosis*, причинител на туберкулозата карат учените все по-усилно да търсят алтернативи.

Използването на бактериофаги или ензиобиотици може да представлява добра алтернатива. Какви са те, какви са плюсовете и минусите и най-важното – как могат да бъдат използвани?

Ситуацията, която описват най-новите данни за резистентността на патогенните бактерии към антибиотици е наистина тревожна. Най-големият залог е човешкото здраве. Смята се, че годишно това е причината за 25 000 загубени човешки живота само в Европейския съюз (ЕС), а по света за около 700 000. През 2050 г., ако тази тенденция не бъде овладяна, би могло да се стигне до ситуация, при която смъртните случаи, причинени от инфекции ще бъдат по-чести от смъртните случаи в резултат на рак.

Освен човешките загуби, резистентността към антибиотици също представлява икономическа тежест. Разходите за здравеопазване в ЕС поради проблеми, свързани с резистентността, се оценяват на 1,5 милиарда евро. В тази връзка европейските органи са започнали различни програми в опит да забавят разпространението на вредни бактерии.

„Едно Здраве” - План за действие

Планът за действие на ЕС срещу антимикробната резистентност¹ в рамките на програмата „Едно Здраве” е създаден, за да координира и прилага закони, насочени към предотвратяване и контролиране на проблема във всички страни. В допълнение, планът



Фигура 1: Бактериофаги, атакуващи бактерия

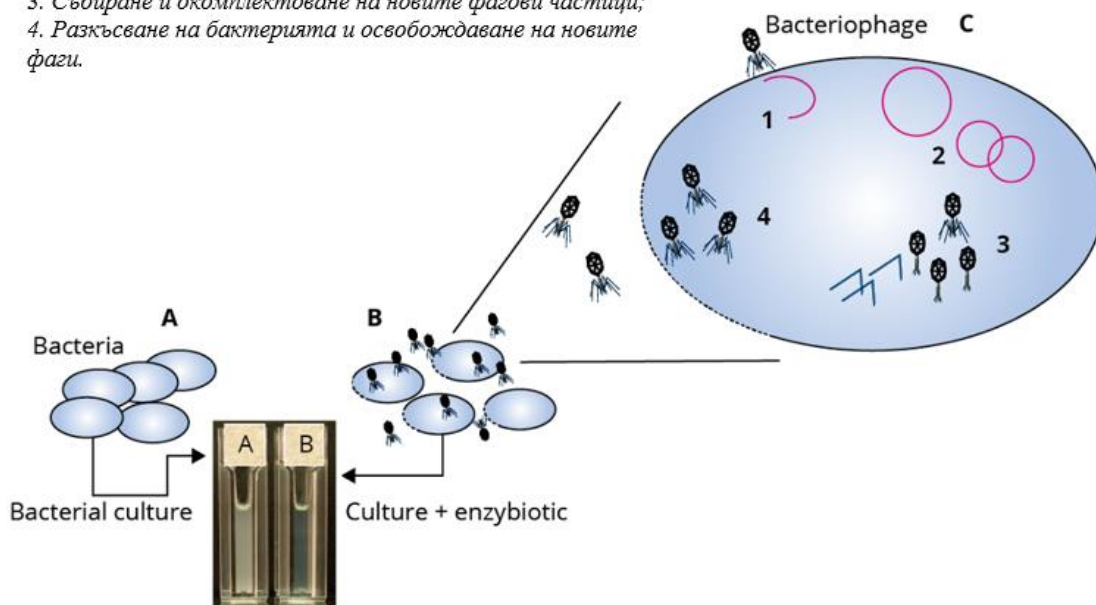
е предназначен да подсили изследванията и развитието на нови алтернативни терапевтични методи.

По отношение на здравето на животните проблемът е особено сериозен, тъй като голям брой зоонозни бактерии причиняват инфекции и при хората. Освен това е важно да се отбележи, че безразборното използване на антибиотици в определени етапи от отглеждането на животни доведе до развитието на резистентни бактерии, които дори могат да бъдат открити в болниците.

Всяко решение на този глобален проблем, засягащо различни пазарни сегменти (агробизнес, здравеопазване, околна среда), трябва да се разглежда от различни гледни точки. Ето защо най-важният призив е за намаляване на употребата на антибиотици и дезинфектанти, които трябва да бъдат заменени с други видове антимикробни средства, които в идеалния случай ще доведат до ниска резистентност при бактериите. От ключово значение е да се намерят алтернативи, които човек може да използва за борба с бактерии, развили мултилекарствена устойчивост (MDR).

Фигура 2 - Илюстрация на антимикробната активност на бактериофагите.

1. Инжектиране на фаговия генетичен материал;
2. Репликация на генетичния материал;
3. Събиране и окомплектоване на новите фагови частици;
4. Разкъсване на бактерията и освобождаване на новите фаги.



A: Бактериална култура; B: Бактериална култура след като е третирана със суспензия от бактериофаги; културата вече не е мътна, тъй като фагите са унищожили бактериите; C: Фагите на унищожаване на бактерията от размножаващия се бактериофаг.

¹ Action at EU Level – https://ec.europa.eu/health/amr/action_eu_en; The new EU One Health Action Plan against Antimicrobial Resistance – https://ec.europa.eu/health/amr/sites/amr/files/amr_action_plan_2017_en.pdf

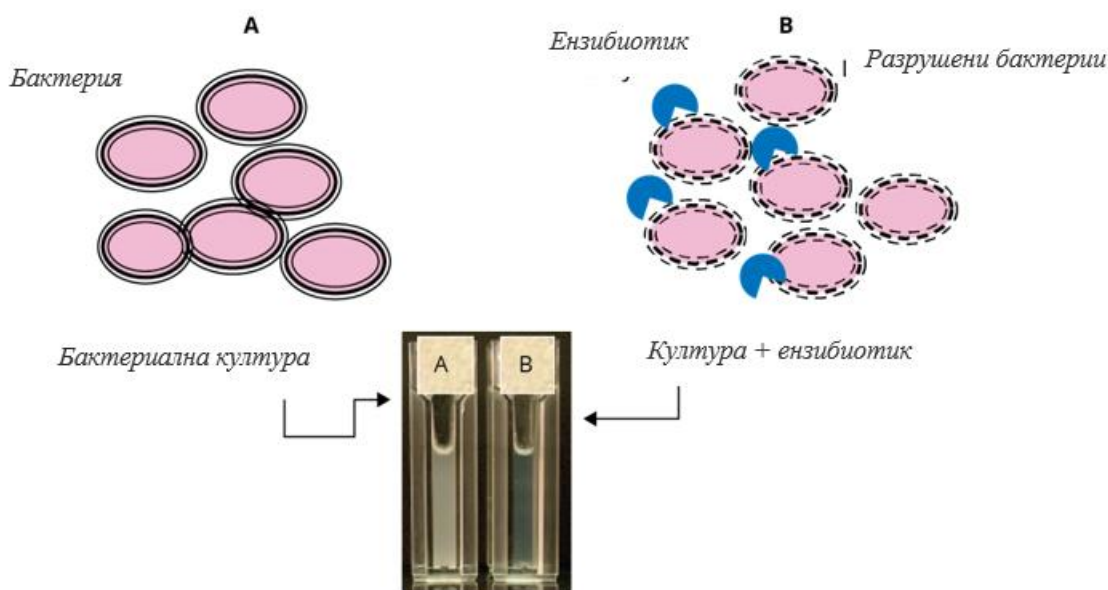
Бактериофаги и ензибиотици

Бактериофагите или просто фагите (виж фигура 1) са инфекциозни агенти, които атакуват бактериите и са строго видово специфични спрямо прицелните си бактериални гостоприемници. В бактериалните гостоприемници фаговата НК се реплицира и се произвеждат нови фагови частици, които се освобождават при разпукване на бактериалните клетки. Тази способност да унищожават бактериите прави фагите мощни антимикробни средства и точно тази характеристика може да се използва при лечение на различни инфекциозни заболявания, т.е. чрез лечение с фаги или т.нар. фагова терапия.

Този вид лечение е открито в началото на 20-ти век от Frederic Twort (1915 г., Великобритания) и Феликс д'Ереле (Félix d'Hérelle, 1917 г., Франция в Института „Пастьор“) и е било използвано в Източна Европа – в Русия и Полша, а също и в Грузия, за лечение на инфекциозните заболявания, в продължение на много години, докато употребата на антибиотици става обичайна терапевтична практика.

Ензибиотиците са протеини (ензими) с бактерицидно действие. В контекста на фаговата терапия, ензибиотиците са фагови протеини. Ензибиотиците са способни да унищожават някои бактерии, когато се добавят външно. По-голямата част от ензибиотиците са ендолизини и са получени от фаги. Специфичната функция на тези ендолизини е да унищожат бактериите, така че новосъздадените вирусни частици да могат да бъдат освободени, след като завърши цикъла на размножаване, виж Фигура 2.

Фигура 3 - Илюстрация на антимикробната активност на ензибиотиците.



Легенда: А: Бактериална култура; В: Бактериална култура след като е била третирана с ензибиотик. Тази култура не е мътна, тъй като бактериите са умрели. Рисунката онагледява как ензибиотиците разрушават бактериалната обвивка предизвиквайки смъртта на бактерията.

Текущо състояние на фаговата терапия

Броят на проучванията за фагова терапия нараства, което показва, че ще се натрупат повече данни за ефикасността и безопасността на бактериофагите и ензибиотиците при елиминирането на патогенни бактерии и използването им в здравеопазването на хората, животните и санирането на околната среда.

В САЩ също задвижват подобни изследвания и дискусии. Разработването на продукти от бактериофаги са един от седемте приоритети, набелязани като възможно решение срещу антибиотичната резистентност. Заслужава да се отбележи значението на изследванията на някои, основно базирани в САЩ компании, основани на биотехнологии, тъй като те са получили разрешение за различни продукти. Тези продукти могат да се използват в различни сегменти от производствената верига на агробизнеса, от лечението или превенцията на болести при селскостопанските животни до дезинфекцията на стопанските и животновъдни сгради. По отношение на селското стопанство са налични следните приложения:

- AgriPhage (Intralytix, USA) е търговски продукт, който се състои от смес от фаги, които са активни срещу патогенни за растенията бактерии. Неговата цел е да се бори с определени болести в растителните култури (домати и чушки).
- В областта на храните Listex P100 (Microcos, Нидерландия) е продукт, който комбинира шест фаги, за борба с *Listeria monocytogenes* в определени хранителни вещества и в промишлени съоръжения и сгради.
- По отношение на здравето на животните, Intralytix е разработила фагови препарати за превенция и лечение на болести по животните, които включват както селскостопански животни, така и домашни любимци. Те продават търговски продукти срещу *Salmonella* (PLSV-1) и *Clostridium perfringens* (INT-401) за лечение на пилета.
- Други продукти, като ListShield, EcoShield, SalmoFresh и ShigaShield, активни срещу *L. monocytogenes* и *Escherichia coli* O157: H7, *Salmonella* и *Shigella* съответно, се използват като превантивна мярка при животните, за да предотвратят навлизането на тези бактерии в хранителната верига.
- В този контекст е добре да се добави, че са разработени и продукти за дезинфекция на кожата на живи животни преди клане. Те включват Ecolicide PX (Intralytix) и VacWash (OmniLytics, САЩ).
- Не на последно място, има и продукти, разработени за избягване на инфекция от патогенни бактерии в храни за домашни любимци, като Ecolicide, SalmoLyse и LystPhage (Intralytix).

В настоящето **Русия** продължава да е световен лидер в изследването и развиването на терапията с фаги.

Институтът „Елиава“ в грузинската столица Тбилиси също е сред лидерите в това направление в медицината – там научни разработки, свързани с терапията с бактериофаги се правят от 1923 г. насам. В **Грузия** се продават терапевтични продукти с бактериофаги в аптеките и се правят доставки и за чужбина. Поръчките са рядкост въпреки 98-те процента ефективност, тъй като в другите държави тези лекарства не са одобрени.

Британските учени също признават свойствата на бактериофагите и екип от Кеймбридж работи върху създаването на препарат на базата на бактериофаги за болни, на които антибиотиците не действат.

В **Полша**, която е членка на ЕС, алтернативното лечение се предлага в малка ниша и е само като помощна терапия, тъй като все още не е одобрена от европейските институции. Изследователската работа на полската фирма Proteon Pharmaceuticals, която работи в сферата, до голяма степен се финансира с европейски пари. През 2016 г. фирмата е получила грантове за около 13,5 милиона злоти, което представлява около 3,3 милиона евро, от Програмата за Оперативно Интелигентно развитие за 2014 – 2020 г. Препаратите с бактериофаги са използвани в рибните стопанства, продукцията на които е предназначена за консумация.

През 2015 г. **Европейската комисия** започва финансиране на международно клинично изпитване на терапията с бактериофаги върху пациенти във Франция, Белгия и Швейцария, с бюджет от 3,8 милиона евро. През същата година Европейската агенция по лекарствата за пръв път в историята си проведе семинар и дискусия по темата за бактериофагите.

Всъщност бактериофагите не са напълно пренебрегнати в западната медицина. През 1930 г. се появяват първите лекарства с такъв състав и излизат отново на пазарите през 2006 г., но в много малък мащаб. Пречката е, че няма проведени достатъчно клинични изпитвания с тях, за сметка на дългогодишните концентрирани усилия на учените върху създаване на нови и нови антибиотици. Пречка за бъдещето пък е това, че в момента много малко фармацевтични компании инвестират в тази насока.

Институти, които разработват приложения на фагови продукти има и в **Иран** и в **Австралия**. Не са постигнати обаче мащабни успехи при прилагането на практика. Това, което е постигнато е прилагането им за локално лечение – при кожни инфекции, инфекции на средното ухо, при очни инфекции, при чревни инфекции имат изключително добър ефект, особено при холера и дизентерия. Според някои публикации и срещу чума има добър ефект. На практика биха могли да се използват за лечение на всяка една инфекция.

В България фагова терапия не е използвана през последните 40 години. Прилагат се бактериофаги само за диагностични цели – главно за диагностика на салмонелозните, дизентерийните бактерии и стафилококови инфекции.

Предимства и недостатъци

Когато се предлага за употреба една нова субстанция с антибактериално действие, оценката изисква сравнение със съществуващите методи относно нейните предимства и недостатъци.

1. Бактериофагите са микроорганизми, които са изключително изобилно достъпни, тъй като могат да се намерят в нормалната си форма в околната среда. Например, те са били изолирани в почвени проби при плътност от 10⁸ частици/g. Това означава, че хората, животните и растенията са в контакт с фаги през по-голямата част от живота си, без те да предизвикват очевидно нежелани реакции.

2. Антимикробното действие на бактериофагите и ензибиотиците е строго специфично. Когато се използват в терапията, те атакуват само този бактериален патоген към когото са строго специфични, а останалите бактерии остават незасегнати.

3. Независимо дали се прилагат върху бактерии, резистентни или чувствителни на антибиотици, елиминационната ефикасност на бактериофагите и ензибиотиците е идентична.

4. Бактериофагите, инвазирайки патогенните бактерии се размножават в тях, като по този начин се увеличават техните антимикробни свойства.

5. Ензибиотиците действат върху основни за жизнеспособността на бактериите звена. Това изглежда е причината, поради която досега не е имало описание на бактерии, резистентни към ензибиотици.

6. Бактериофагите не предизвикват алергии и не подтискат имунитета и нямат други странични ефекти, присъщи на антибиотиците, които унищожават и полезните бактерии, отварят вратите за развитие на гъбични инфекции, гадене, повръщане, афти, диария и др. нежелани увреждания на човешкия или животински организъм.

Антимикробните продукти, получени от бактериофагите, обаче, имат няколко недостатъка:

1. Приемането от страна на обществото може да бъде проблем, тъй като в представите на хората бактериофагите са опасни вируси. Тези вируси обаче са напълно специфични за точно определен вид бактерия и поради тази причина са безвредни за хората, животните, растенията или околната среда.

2. Използването на бактериофаги изисква подробно проучване на биологията им и на генетичните им характеристики. Целта на изследването е да се гарантира, че в никакъв случай фагите не са носители или не са способни да предават фактори на патогенност към други бактерии.

3. Липсва стандартизация при производството на фаговите продукти, каквато има при антибиотиците.

4. Все още няма пълна и подробна информация за съдбата и поведението на фагите в организма, напр. понякога тяхното количество силно намалява без да е ясна още причината за това и дали останалите фаги ще постигнат задоволителен терапевтичен ефект .

8. Специфичността на бактериофагите към техните прицелни бактерии е много висока, което означава, че за да се гарантира, че всички бактериални щамове ще бъдат елиминирани, е необходимо да се използва смес от различни фаги с различен гостоприемников диапазон.

9. Появата на резистентност срещу антимикробни средства, извлечени от фаги, може да бъде тема, предизвикваща безпокойство. Що се отнася до бактериофагите, бактериите могат да станат резистентни към тях. Използването на смес от различни фаги намалява вероятността за развитие на резистентност към тях. Трябва да се отбележи, че няма никакви описания на резистентни бактерии към ензиботици, въпреки че са направени многобройни проучвания с повтарящо се излагане на субинхибиторни количества.

Перспективи за бъдещето

Разбира се, горепосоченият списък може да бъде разширен с приложения за хора. Ясно е обаче, че тези продукти представляват едни първи стъпки в използването като антимикробни средства на нови съединения на базата на бактериофаги, с приложение в различни сектори.

Един от най-важните проблеми, който предстои да бъде решен, преди комерсиализацията на тези видове продукти, е липсата на ясни правила за тяхното производство и употреба в почти всички страни, както и проблеми с патентоването на продуктите. Например Министерството на земеделието на САЩ (USDA) и Американската администрация по храните и лекарствата (FDA) са одобрили различни продукти за използване в агробизнеса.

Независимо от това, Европейският орган по безопасност на храните (ЕОБХ)² е извършил оценка на някои консерванти на храни, но на този етап не е намерил достатъчно убедителни данни за използването им в Европейския съюз.

По отношение на продуктите за здравето на животните в ЕС, в момента нито един от тези продукти не е получил одобрение. Лекарствата с бактериофаги за лечение на хора също не са разрешени за продажба в ЕС. Могат да се прилагат на пациенти съгласно декларацията от Хелзинки, приета през 1964 г., в крайни случаи, като крайно средство, когато нищо друго не помага и при условие, че болният сам пожелае и намери лекар, който да поеме отговорността за неизвестните последици.

Все повече изследвания сочат големия потенциал в този сектор. Поради тази причина е от съществено значение да се продължи събирането и предоставянето на необходимите данни, така че властите да могат да оценят реалната полза и недостатъци от използването на фаговата терапия.

Използвана литература:

1. Pros and cons of using phages - Pilar García Suárez and Ana Rodríguez González; Dairy Research Institute of Asturias (IPLA), Spain; The article earlier appeared in the Spanish magazine Albéitar. It was reprinted in Poultry World magazine with permission and cooperation of the authors and original publishers. References are available on request. Feb 1, 2019;
<https://www.poultryworld.net/Health/Articles/2019/2/Pros-and-cons-of-using-phages-388607E/>
2. Интервю и публични лекции на проф. Енчо Савов, дългогодишен началник на катедра „Военна епидемиология и хигиена“ и началник на Лаборатория по микробиология към ВМА-София; понастоящем началник на лабораторията по микробиология в МБАЛ-Самоков.
3. „Помощни бактериофаги в битката срещу антибиотичната резистентност“, доц. д-р Божидар Ивков, Институт за изследване на обществата и знанието при БАН, секция „Публични политики и социални промени“;
<https://bojidarivkov.wordpress.com/2018/01/30/%D0%BF%D0%BE%D0%BC%D0%BE%D1%89%D0%BD%D0%B8-%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%B3%D0%B8-%D0%B2-%D0%B1%D0%B8%D1%82%D0%BA%D0%B0%D1%82%D0%B0-%D1%81%D1%80%D0%B5%D1%89%D1%83/>

Оценки на ЕОБХ:

EFSA evaluates bacteriophages:

Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards on a request from European Commission on The use and mode of action of bacteriophages in food production. The EFSA Journal (2009) 1076, 1-26; <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/1076>;

EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Scientific Opinion on the evaluation of the safety and efficacy of ListexTM P100 for the removal of *Listeria monocytogenes* surface contamination of raw fish. EFSA Journal 2012;10(3):2615. [43 pp.] doi:10.2903/j.efsa.2012.2615. Available online: www.efsa.europa.eu/efsajournal;

² Прочетете повече: <http://focalpointbg.com/?news=56>;



Други научни становища и актуална информация от областта на здравето, хуманното отношение и благосъстоянието на животните, антимикробната резистентност, както и оценка на риска по цялата хранителна верига може да намерите на сайта на Центъра за оценка на риска по хранителната верига:

<http://corhv.government.bg/>

<http://corhv.government.bg/?cat=27>

<http://corhv.government.bg/?cat=71>

ИЗГОТВИЛИ:

Мадлен Василева

Красимира Захариева

14.03.2019 г.