

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

Возможности улучшения терапевтической активности препаратов бактериофагов

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Т.С. Перепанова¹, А.В. Казаченко^{1,4}, Ю.А. Малова¹, П.Л. Хазан¹, М.Р. Назиров¹, Д.Р. Псеунова¹, О.И. Аполихин¹, А.Д. Каприн^{2,3,4}

¹ НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д.51, 3-я Парковая ул., Москва, 105425, Россия

² ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 4, ул. Королева, Калужская область, г. Обнинск, 249036, Россия

³ МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; д. 3, 2-ой Боткинский проезд, Москва, 125284, Россия

⁴ Российский университет дружбы народов; д. 6, ул. Миклухо-Маклая, Москва, 117198, Россия

Контакт: Перепанова Тамара Сергеевна, perepanova2003@mail.ru

Аннотация:

Введение. Рост антибиотикорезистентных возбудителей урологической инфекции требует поиска альтернативных методов антимикробного лечения. Наиболее приемлемым является бактериофаготерапия. Терапевтическое действие бактериофагов существенно отличается от антибиотиков, что делает их активными в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Однако эффективность лечения зависит прежде всего от качества коммерческих препаратов бактериофагов. На фаговых производствах коллекция бактериофагов и маточных микроорганизмов постоянно обновляется, но для повышения литической активности препаратов бактериофагов к условиям конкретного стационара необходим постоянный контроль чувствительности основных возбудителей инфекции к коммерческим препаратам бактериофагов и регулярная работа по обновлению (адаптации) коммерческих препаратов терапевтических бактериофагов.

Цель. Улучшить литическую активность коммерческих препаратов бактериофагов, адаптировать их к возбудителям конкретного стационара.

Материалы и методы. С 2017 г. по настоящее время в НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиале «НМИЦ радиологии» Минздрава России проводится регулярная работа по обновлению (адаптации) коммерческих препаратов бактериофагов к возбудителям урологической инфекции. При постоянном бактериологическом мониторинге анализов мочи пациентов определяли наиболее проблемные, мультирезистентные уropатогены, которые пересевали и отсылали на фаговое производство. На фаговое производство также отправляли и точные воды из лечебного корпуса института урологии.

Результаты. Анализ данных антибиотико- и фагоустойчивости уropатогенов за 2022 год свидетельствует о мультирезистентных микроорганизмах в нашей клинике. Выделены фенотипы антибиотикорезистентности возбудителей в моче амбулаторных и стационарных пациентов: бета-лактамазы расширенного спектра действия (ESBLs): 5,3-1,6% соответственно; метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) 9,9-8,4%; карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE) 1,7-4,5% и устойчивость уropатогенов к бактериофагам в 4-16,3%. После адаптации препаратов бактериофагов получено повышение их литической активности к конкретным микроорганизмам в среднем на 14% (с 78% до 92%), а повышение литической активности препарата «Секстафаг» – пиобактериофаг поливалентный, содержащий фильтраты фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus (P.vulgaris, P.mirabilis)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E.coli* – на 16% (с 48% до 64%).

Выводы. Для улучшения литической активности препаратов бактериофагов и повышения эффективности лечения урологической инфекции необходимо постоянно обновлять состав коктейля коммерческих препаратов бактериофагов фагами из сточных вод больниц и производственной коллекции фагов, к которым чувствительны свежeweделенные штаммы уropатогенов, а также отсылать для обновления коммерческих препаратов бактериофагов на фаговое производство отсеянные возбудители из мочи больных с урологической инфекцией.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; препараты бактериофагов; бактериофаготерапия урологической инфекции; улучшение литической активности препаратов бактериофагов.

Для цитирования: Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Малова Ю.А., Хазан П.Л., Назиров М.Р., Псеунова Д.Р., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Возможности улучшения терапевтической активности препаратов бактериофагов. Экспериментальная и клиническая урология 2023;16(4):156-163; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

<https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

Possibilities for improving the therapeutic activity of bacteriophage preparations

CLINICAL STUDY

T.S. Perepanova¹, A.V. Kazachenko^{1,4}, Yu.A. Malova¹, P.L. Khazan¹, M.R. Nazirov¹, D.R. Pseunova¹, O.I. Apolikhin¹, A.D. Kaprin^{2,3,4}

¹ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russian Federation; 51, 3rd Parkovaya st., Moscow, 105425, Russia

² National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 4, st. Koroleva, Kaluga region, Obninsk, 249036, Russia

³ P. Hertsen Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation; 3, 2nd Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

⁴ RUDN University; 6, st. Miklukho-Maklaya, Moscow, 117198, Russia

Contacts: Tamara S. Perepanova, perepanova2003@mail.ru

Summary:

Introduction. Growth of urological infection caused by antibiotic-resistant pathogens require the search for alternative antimicrobial treatments. Bacteriophage (phage) preparations are currently the only viable alternative to antibiotics. The therapeutic effect of bacteriophages is significantly different from antibiotics, making them active against multidrug-resistant bacteria. Bacteriophage therapy - creation of viral infection in bacteria. However, the effectiveness of treatment depends primarily on the quality of commercial bacteriophage preparations. The collections of bacteriophages is constantly updated in industrial production but in order to increase the lytic activity of bacteriophage preparations to the uropathogens of our clinic, it is necessary to constantly determine the sensitivity of the main pathogens of infection to commercial bacteriophage preparations and regularly update (adapting) commercial phage preparations.

Purpose. Improve the lytic activity of commercial bacteriophage preparations; adapt them to the pathogens of a particular hospital.

Materials and methods. From 2017 to the present, at the Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin, a branch of the National Medical Research Center of Radiology of the Ministry of Health of Russia (hereinafter referred to as the Research Institute of Urology), regular work has been carried out to update (adapt) commercial bacteriophage preparations to the uropathogens. The most problematic multidrug-resistant microorganisms - pathogens of urological infection - were sent for phage production. Wastewater from the clinical building of the Institute of Urology was also sent to phage production.

Results. Analysis of data on antibiotic- and phage resistance of uropathogens for 2022 indicates multi-resistance of microorganisms in our clinic. Antibiotic resistance phenotypes of pathogens in the urine of outpatients and inpatients have been defined as a whole: extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs): 5.3-1.6%, respectively (E.coli-38%; Klebsiella spp. 62%; Proteus mir. 38,5%; P. aeruginosa -61%) methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) 9.9-8.4%; carbapenem-resistant enterobacteria (CRE) 1.7-4.5% (E.coli-1.9%; Klebsiella spp. 29%); Proteus mir. 5%; P. aeruginosa -47.7%) and bacteriophage resistance of uropathogens 4-16.3%. After adaptation of bacteriophage preparations, an increase in their lytic activity to specific microorganisms was obtained by an average of 14% (from 78% to 92%), and an increase in the lytic activity of Sextafag, a polyvalent piobacteriophage containing phagolysate filtrates of Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Proteus (P. vulgaris, P. mirabilis), Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumonia, E. coli by 16% (48% to 64%)

Conclusions. To improve the lytic activity of bacteriophage preparations and improve the effectiveness of urological infection treatment, it is necessary to constantly update the composition of the cocktail of commercial bacteriophage preparations with phages from hospital wastewater and adapt them to freshly isolated microorganisms from urological patients.

Key words: antibiotic resistance; bacteriophage preparations; bacteriophage therapy of urological infection; improvement of the lytic activity of bacteriophage preparations.

For citation: Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Malova Yu.A., Khazan P.L., Nazirov M.R., Pseunova D.R., Apolikhin O.I., Kaprin A.D. Possibilities for improving the therapeutic activity of bacteriophage preparations. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(4):156-163; <https://doi.org/10.29188/2222-8543-2023-16-4-156-163>

ВВЕДЕНИЕ

В условиях роста антибиотикорезистентности микроорганизмов вообще и возбудителей урологической инфекции в частности, а также с учетом специфики развития урологической инфекции, связанной с персистенцией микроорганизмов в клетках слизистой оболочки мочевого пузыря при рецидивирующем цистите; в биопленках внутри инфекционных камней почек, на уретральных катетерах, стентах; бессимптомной бактериурией, актуален поиск альтернативных методов, направленных на улучшение результатов лечения пациентов с хронической инфекцией мочевыводящих путей [1]. В настоящее время в клинической практике в качестве альтернативы антибиотикотерапии широко используют препараты бактериофагов [2-11].

Терапевтическое действие бактериофагов существенно отличается от антибиотиков, что делает их активными в отношении бактерий с множественной лекарственной устойчивостью [12]. Природа представляет почти бесконечный ресурс фагов: при необходимости для большинства видов проблемных бактерий можно выделить новые фаги. Бактерии и их фаги постоянно эволюционируют совместно, это важно, по-

скольку появляются новые варианты патогенных бактерий и возникают новые сложные ситуации. В терапии заболеваний человека «коктейли» из нескольких фагов могут снизить число бактерий, у которых развилась устойчивость к определенному фагу [13].

Препараты бактериофагов должны содержать облигатно вирулентные фаги, хорошо охарактеризованные и высокоочищенные. На фаговых производствах коллекция бактериофагов и маточных микроорганизмов постоянно обновляется из различных источников: сточных вод, болот, рек, различных больниц всей страны. Однако для повышения литической активности препаратов бактериофагов к условиям конкретного стационара необходим постоянный контроль чувствительности основных возбудителей инфекции к коммерческим препаратам бактериофагов и регулярная работа по обновлению (адаптации) коммерческих препаратов терапевтических бактериофагов.

Цель работы: улучшить литическую активность коммерческих препаратов бактериофагов, адаптировать их к возбудителям конкретного стационара – НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (далее НИИ урологии). ■

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В НИИ урологии в 2022 году было выполнено 6162 культуральных исследований мочи у амбулаторных (2017) и стационарных (1476) пациентов с различными урологическими заболеваниями.

Микробиологические анализы выполняли на анализаторе Phoenix TM M50 (система для идентификации микроорганизмов и определения чувствительности к антимикробным препаратам) компании Becton Dickinson (Великобритания).

Фенотипы антибиотикорезистентности микроорганизмов в стационаре НИИ урологии и фагоустойчивость уропатогенов в 2022 г. определили у 3493 микроорганизмов.

Для улучшения литического действия коммерческих препаратов бактериофагов к уропатогенам мы периодически отправляли выделенные штаммы микроорганизмов на фаговое производство. Так, еще в 2017 году 100 штаммов *E.coli* (как основного возбудителя мочевой инфекции), выделенных из мочи урологических пациентов, отосланы на фаговое производство НПО «Микроген» в г. Уфа, где проводилась адаптация (подбор) бактериофагов к кишечной палочке.

На фаговом производстве проводили подбор бактериофагов к штаммам кишечной палочки из НИИ урологии таким образом, чтобы бактерии лизировались маточными фагами по методу Аппельмана в титрах не менее, чем на 1-2 порядка выше показателей специфической активности конечного продукта. При этом стабильность лизиса сохранялась после 48 ± 3 часов инкубирования при температуре $37,0^\circ \text{C}$. При определении специфической активности готовых препаратов бактериофагов, в качестве контрольных, отбирались штаммы из коллекции производственных

штаммов бактерий; они не использовались при производстве данной серии препарата. После адаптации получено повышение литической активности бактериофагов к *E.coli* на 14% (с 78% до 92%).

В дальнейшем ежегодно (кроме перерыва во время пандемии COVID-19) штаммы основных уропатогенов, выделенных из мочи больных с урологическими заболеваниями, регулярно отсылались на фаговое производство.

Для повышения литической активности препаратов бактериофагов необходимо обновление их бактериофагами из сточных вод конкретного стационара. Мы дважды в 2022 г. забирали сточные воды из клинического корпуса НИИ урологии в объеме 10 литров (2 канистры по 5 литров), которые отправляли на фаговое производство в г. Уфа (рис. 1), где из них выделяли бактериофаги. На фаговом производстве проведена адаптация (обновление) коммерческих препаратов бактериофагов фагами из сточных вод клинического корпуса нашего института.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам 6162 культуральных анализов мочи (посевы), полученных от урологических пациентов НИИ урологии на протяжении 2022 г., всего выделено 3493 микроорганизма. На рисунке 2 представлены данные посевов мочи от амбулаторных ($n=2017$) и стационарных пациентов ($n=1476$) НИИ урологии за 2022 г.

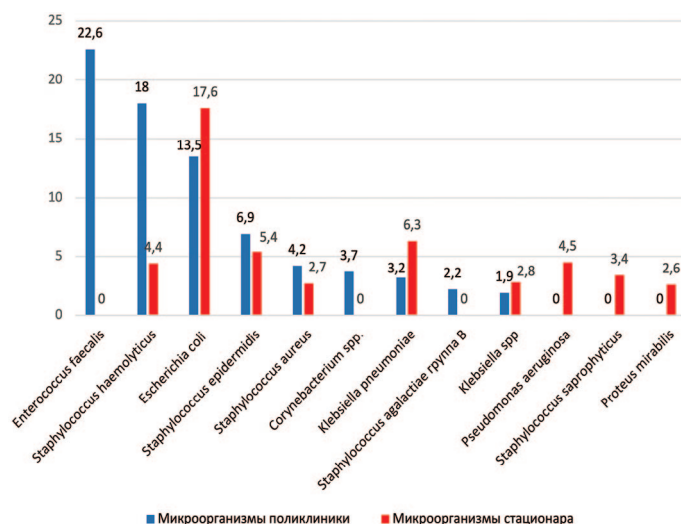


Рис. 2. Микроорганизмы, выделенные из мочи пациентов с урологическими заболеваниями, НИИ урологии, 2022 г.
Fig. 2. Microorganisms isolated from the urine of patients with urological diseases, Research Institute of Urology, 2022

Среди фенотипов антибиотикорезистентности у микроорганизмов в нашем стационаре наиболее часто (11,6%) определяли бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС, ESBL), метициллин-резистентный золотистый стафилококк (MRSA) в 8,4%,



Рис. 1. Забор сточных вод из клинического корпуса НИИ урологии.
Fig. 1. Wastewater intake from the clinical building of the Research Institute of Urology

ванкомицин-резистентные энтерококки (VRE) в 0,6%, карбапенем-резистентные энтеробактерии (CRE) в 4,5% случаев. Также в стационаре института определили и устойчивость к препаратам бактериофагов (PhR), которая составила 16,3%.

Резистентность уропатогенов, полученных от амбулаторных пациентов в поликлинике НИИ урологии, составила: MRSA 9,9%, БЛРС – 5,3%, ванкомицин-резистентные энтерококки – 0,2%, карбапенем-резистентные энтеробактерии – 1,7%, резистентность к бактериофагам составила 4,0% (рис. 3).

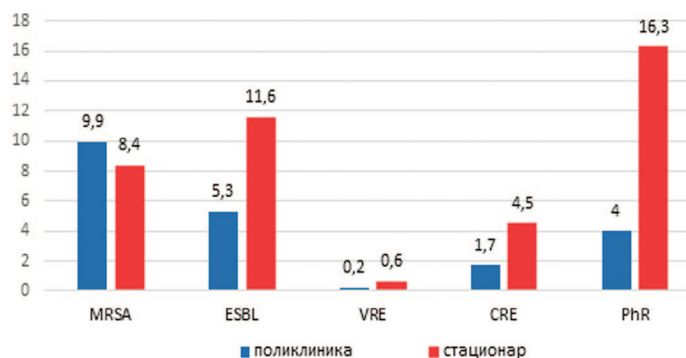


Рис. 3. Фенотипы (MRSA, ESBL, VRE, CRE) резистентности к антибиотикам и препаратам бактериофагов (PhR), НИИ урологии, 2022 г.
Fig. 3. Phenotypes (MRSA, ESBL, VRE, CRE) of resistance to antibiotics and bacteriophage drugs (PhR), Research Institute of Urology, 2022

Примечание:

- MRSA – метициллин-резистентный золотистый стафилококк
- ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- VRE – ванкомицин резистентные энтерококки
- CRE – карбапенем-резистентные энтеробактерии
- PhR – устойчивость к бактериофагам

Наиболее проблемными микроорганизмами – возбудителями урологической инфекции – в настоящее время являются *E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*.

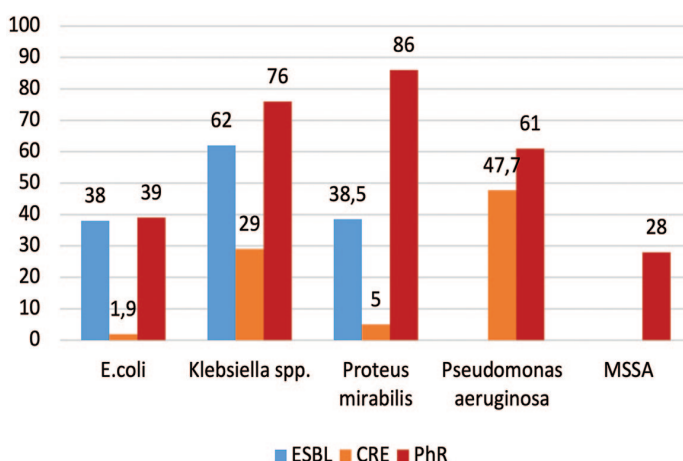


Рис. 4. Фенотипы антибиотикорезистентности и фагоустойчивость уропатогенов в стационаре НИИ урологии в 2022 г.

Fig.4. Phenotypes of antibiotic resistance and phage resistance of uropathogens in the hospital of the Research Institute of Urology in 2022.

Примечание:

- ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- CRE – карбапенем-резистентные энтеробактерии
- PhR – фагоустойчивость
- MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

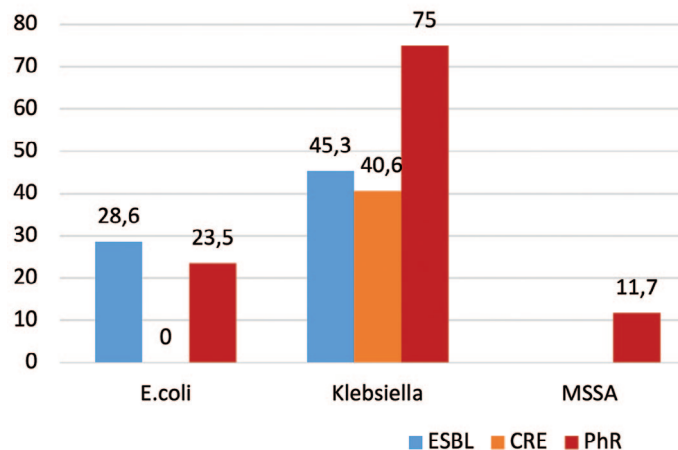


Рис. 5. Фенотипы резистентности и фагоустойчивость уропатогенов в поликлинике НИИ урологии в 2022 г.

Fig. 5. Resistance phenotypes and phage resistance of uropathogens in the outpatient clinics of the Research Institute of Urology in 2022

Примечание:

- ESBL – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- CRE – карбапенем-резистентные энтеробактерии
- PhR – фагоустойчивость
- MSSA – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

На рисунках 4 и 5 представлены фенотипы резистентности этих уропатогенов.

Чувствительность и устойчивость уропатогенов к антимикробным препаратам по данным лаборатории микробиологии НИИ урологии в 2022 году представлены в таблице 1.

В течение 2022-2023 гг. мы также ежемесячно отправляли на фаговое производство отсеянные штаммы выделенных возбудителей урологической инфекции, после чего был получен лиофилизат, на основе которого были изготовлены адаптированные препараты бактериофагов. Получено повышение литической активности препарата пиобактериофага поливалентного «Секстафаг», содержащего в 1 мл стерильные очищенные фильтраты фаголизатов бактерий *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Proteus (P.vulgaris, P.mirabilis)*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumonia*, *Escherichia coli*, к уропатогенным штаммам *E.coli* на 16% (с 48% до 64%).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным культурального исследования мочи амбулаторных и стационарных пациентов, в НИИ урологии в 2022 г чаще всего выделяли *Enterococcus faecalis* (22,6%). Далее следует во внебольничной среде – *Staphylococcus haemolyticus* (18%), *Escherichia coli* (13,5%), *Staphylococcus epidermidis* (6,9%), *Staphylococcus aureus* (4,2%), *Corynebacterium spp.* (3,7%), *Klebsiella pneumoniae* (3,2%), *Staphylococcus agalactiae* группа B (2,2%) и *Klebsiella spp.* (1,9%). У стационарных пациентов выделены следующие микроорганизмы: *Escherichia coli* (17,6%), *Klebsiella pneumoniae* (6,3%), *Staphylococcus epidermidis* (5,4%), *Pseudomonas aeruginosa* (4,5%),

Таблица 1. Чувствительность и устойчивость уропатогенов к антимикробным препаратам по данным лаборатории микробиологии НИИ урологии в 2022 году

Table 1. Sensitivity and resistance of uropathogens to antimicrobial drugs according to the microbiology laboratory of the Research Institute of Urology in 2022

Микроорганизм Microorganism	<i>E.coli</i>			<i>Klebsiella pneumoniae</i>			<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			<i>Staphylococcus aureus</i>			<i>Proteus mirabilis</i>			
	S %	R%	I%	S %	R%	I%	S %	R%	I%	S %	R%	I%	S %	R%	I%	
Антимикробные препараты/ чувствительность (S) и резистентность (R), чувствительность при повышенной дозе антимикробного препарата (I) Antimicrobials/ sensitivity (S) and resist- ance (R), sensitivity with an increased dose of an antimicrobial drug (I)																
Амикацин Amikacin	93,7	3,8	2,5	78,8	17,4	3,8	64,7	34,1	1,2	91,9	8,1	–	69,8	30,2	–	
Амоксициллин/ Клавулановая кислота Amoxicillin/ Clavulanic acid	61,8	38,2	–	41,3	58,7	–	–	100	–	84,6	15,4	–	68,5	31,5	–	
Ампициллин Ampicillin	32,3	67,6	–	–	100	–	–	100	–	8,6	91,4	–	37,3	62,7	–	
Гентамицин Gentamicin	79,5	20,5	–	64,1	35,9	–	68,4	31,6	–	73,9	26,1	–	28,8	71,2	–	
Левифлоксацин Levofloxacin	50,2	47,4	2,4	41,7	54,5	3,8	16,1	64,2	19,7	10,5	8,9	80,6	39,0	59,3	1,7	
Фосфомицин Fosfomycin	98,1	1,9	–	64,4	35,6	–	*	*	*	93,1	6,9	–	75	25	–	
Нитрофурантоин Nitrofurantoin	93,5	6,5	–	66,7	33,3	–	–	100	–	*	*	*	–	100	–	
Цефтриаксон Ceftriaxone	55	44,8	0,2	46,8	53,2	–	–	100	–	*	*	*	62,2	32,1	5,7	
Цефиксим Cefixime	50	49,5	0,5	41,4	58,6	–	*	*	*	*	*	*	51,5	48,5	–	
Цефепим Cefepime	54,5	37,2	8,3	44,4	51,8	3,8	27,4	45,2	27,4	*	*	*	83,3	16,7	–	
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	41,3	51,1	7,6	41,3	54,8	3,9	1,6	71,4	27	2,7	9,0	88,3	39,6	60,4	–	
Пиперациллин/ Тазобактам Piperacillin/ Tazobactam	54,5	43,6	1,9	54,5	43,6	1,9	1,6	47,6	50,8	*	*	*	92,5	5,7	1,8	
Меропенем Meropenem	68,6	25	6,4	68,6	25	6,4	45,2	38,7	16,1	*	*	*	100	–	–	
Секстафаг Sextaphage	62,4	37,6	–	23,3	76,7	–	41,7	58,3	–	33,3	66,7	–	14,3	85,7	–	

Примечание: * - не определяли чувствительность
Note: * - sensitivity was not determined

Staphylococcus haemolyticus (4,4%), *Staphylococcus saprophyticus* (3,4%), *Klebsiella spp.* (2,8%), *Staphylococcus aureus* (2,7%) и *Proteus mirabilis* (2,6%).

Такое бактериальное разнообразие, особенно грамположительной флоры (энтерококки, стафилококки), не должно смущать врачей урологов. Эти микроорганизмы, как правило, не являются возбудителями инфекций мочевых путей, как внебольничных, так и инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). Частота появления фекального энтерококка в моче может отражать частое использование в

клинической практике антибиотиков группы цефалоспоринов и хинолонов/фторхинолонов, которые не действуют на энтерококки (природная устойчивость) [13]. Наличие *Staphylococcus epidermidis*, *Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus agalactiae* может отражать неправильный сбор мочи для анализа, несоблюдение санитарно-гигиенических требований, в результате которого в мочу попадают микроорганизмы с кожи, слизистых оболочек, из влагалища и передней части уретры [1].

Широкое необоснованное назначение врачами антибактериальных препаратов при обнаружении бак-

терий в моче при отсутствии клинических признаков инфекционно-воспалительного заболевания (бессимптомная бактериурия), особенно на фоне конкрементов, дренажей, стентов способствует селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, работе ими различных механизмов антибиотикорезистентности [14, 15]. Анализ данных антибиотико- и фагоустойчивости уропатогенов за 2022 год свидетельствует о мультирезистентных микроорганизмах в нашей клинике. В условиях возникновения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, чаще послеоперационных, вызванных антибиотикорезистентными уропатогенами, назначение эффективной антибиотикотерапии становится проблемным. В современных условиях, а также при отсутствии поступления новых зарубежных антибактериальных препаратов в нашу страну, конечно, проводится работа по поиску альтернативных антибиотикам лекарственных препаратов, в частности бактериофагов. Неоспоримым преимуществом фаготерапии перед химическими антимикробными препаратами является использование эволюционного потенциала фагов в качестве противовеса адаптационным возможностям патогенных бактерий (16). Хотя устойчивость бактерий к любому конкретному вирусу возникает гораздо легче, чем к антибиотикам, практически всегда возможно относительно легко подобрать новый фаг, который будет активен против резистентного штамма. Важно, что корреляции между устойчивостью к фагам и антибиотикам не наблюдается, поэтому даже мультирезистентные и панрезистентные штаммы, не являются более сложными в смысле подбора активных против них фагов, чем обычные штаммы возбудителей [16]. Главным преимуществом фаговой терапии является возможность использования природного разнообразия фагов путем быстрого выделения новых фаговых изолятов, активных против актуальных возбудителей, и их оперативного включения в терапевтические коктейли [17-23].

Опасения касательно способности фагов осуществлять трансдукцию генетического материала, а также роли умеренных фагов в патогенности многих возбудителей требуют гарантии исключения присутствия в препаратах умеренных фагов и подбора для использования в терапии фагов, не способных к общей трансдукции генов [16].

Для улучшения качества отечественных препаратов бактериофагов компания НПО «Микроген» постоянно улучшает свои препараты. Они подбирают и создают специальные производственные штаммы, сохраняющие чувствительность к бактериофагам, которые необходимо ввести в состав препарата, но не несущие активных профагов. Регулярно проводится контроль качества фаговых препаратов, непрерывный мониторинг состава циркулирующих штаммов соответствующих возбудителей и оперативная замена фагов в составе препаратов для обеспечения достаточного спектра активности.

Целевой спектр активности коммерческих препаратов бактериофагов должен быть не менее 70%, однако, как показано в таблице 1, реальная чувствительность уропатогенов к препаратам бактериофагов значительно ниже – от 14,3 до 62,4%. В связи с этим возникает потребность регулярного обновления коктейля фагов с целью адаптации коммерческих препаратов бактериофагов к условиям бактериологического пейзажа конкретного стационара.

Коллекция штаммов бактерий НПО Микроген в настоящее время составляет более 18 000 штаммов со всей территории РФ, из них более 7 000 поступили в последние 3 года. Адаптация (обновление) препаратов бактериофагов происходит регулярно, после адаптации процент чувствительности уропатогенов из клиники НИИ урологии к коммерческим препаратам бактериофагов в августе 2023 г. увеличился в среднем на 20-30%, что нашло отражение в клинической эффективности бактериофаготерапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для улучшения литической активности препаратов бактериофагов и повышения эффективности лечения урологической инфекции необходимо постоянно обновлять состав коктейля коммерческих препаратов бактериофагов фагами, к которым чувствительны свежывыделенные штаммы уропатогенов из сточных вод больниц и производственной коллекции фагов, а также отсылать для обновления коммерческих препаратов на производство отсеянные возбудители от пациентов с урологической инфекцией. ■

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Перепанова Т.С., Козлов Р.С., Руднов В.А., Синякова Л.А., Палагин И.С. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные Клинические рекомендации, Издательский дом «УроМедиа», Москва, 2022, 126 с. [Perepanova T.S., Kozlov R.S., Rudnov V.A., Sinyakova L.A., Palagin I.S. Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. Federal Clinical Guidelines, UroMedia Publishing House, Moscow, 2022, 126 p.

(In Russian)].

2. Перепанова Т.С., Дарбева О.С., Котлярова Г.А., Кондратьева Е.М., Майская Л.М., Малышева В.Ф. и соавт. Эффективность препаратов бактериофагов при лечении воспалительных урологических заболеваний. *Урология и нефрология* 1995;(5):14-7. [Perepanova T.S., Darbeeva O.S., Kotlyarova G.A., Kondratyeva E.M., Maiskaya L.M., Malysheva V.F., et al. The effectiveness of bacteriophage preparations in the treatment of inflammatory urological diseases.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Urologija i nefrologija = Urology Nefrology* 1995;(5):14-17. (In Russian)].
- Акимкин В.Г., Дарбеева О.С., Колков В.Ф. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и клинические перспективы. *Клиническая практика* 2010;(4):48-54. [Akimkin V.G., Darbeeva O.S., Kolkov V.F. Historical and modern aspects of bacteriophages application: experience and prospects. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice* 2010;(4):48-54. (In Russian)].
 - Зоркин С.Н., Шахновский Д.С. Возможности бактериофаготерапии при лечении больных с осложненной инфекцией мочевых путей. *Педиатрическая фармакология* 2013;10(4):132-8. [Zorkin S.N., Shakhnovskiy D.S. Possibilities of bacteriophage therapy in the treatment of patients with complicated urinary tract infection. *Pediatricheskaya Farmakologiya = Pediatric Pharmacology* 2013;10(4):132-8. (In Russian)]. <https://doi.org/10.15690/pf.v10i4.767>.
 - Каттер Э., Сулаквелидзе А. Бактериофаги. Биология и практическое применение. *Научный мир* 2012 г., 640 с. [Cutter E., Sulakvelidze A. Bacteriophages. Biology and practical applications. *Nauchnyy mir* 2012, 640 p. (In Russian)].
 - Перепапова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия* 2021;23(1):55-66. [Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Khazan P.L., Malova Yu.A. Bacteriophage therapy: back to the future. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021;23(1):55-66. (In Russian)]. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2021.1.55-64>.
 - Алешкин А.В., Селькова Е.П., Ершова О.Н., Савин И.А., Шкода А.С., Бочкарева С.С. и соавт. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. *Фундаментальная и клиническая медицина* 2018;3(2):66-73. [Aleshkin A.V., Sel'kova E.P., Ershova O.N., Savin I.A., Shkoda A.S., Bochkareva S.S., et al. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. *Fundamental'naya i klinicheskaya medicina = Fundamental and Clinical Medicine* 2018;3(2):66-73. (In Russian)]. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-32-66-74>.
 - Myelnikov D. An alternative cure: The adoption and survival of bacteriophage therapy in the USSR, 1922-1955. *J Hist Med Allied Sci* 2018;73(4):385-411. <https://doi.org/10.1093/jhmas/jry024>.
 - Willy C, Bugert JJ, Classen AY, Deng L, Düchting A, Gross J, et al. Phage Therapy in Germany - Update 2023. *Viruses* 2023;15(2):588. <https://doi.org/10.3390/v15020588>.
 - Cesta N, Di Luca M, Corbellino M, Tavio M, Galli M, Andreoni M. Bacteriophage therapy: an overview and the position of Italian society of infectious and tropical diseases. *Infez Med* 2020;28(3):322-31.
 - Chanishvili N. Bacteriophages as therapeutic and prophylactic means: summary of the soviet and post-soviet experiences. *Curr Drug Deliv* 2016;13(3):309-23. <https://doi.org/10.2174/156720181303160520193946>.
 - Rohde C, Wittmann J, Kutter E. Bacteriophages. A therapy concept against multi-drug-resistant bacteria. *Surg Infect (Larchmt)* 2018;19(8):737-44. <https://doi.org/10.1089/sur.2018.184>.
 - Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н., редакторы. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. Москва, 2000, 191 с. [Strachunsky L.S., Belousov Yu.B., Kozlov S.N. editors. Antibacterial therapy. Practical guide. Moscow, 2000, 191 p. (In Russian)].
 - Jose-Luis Capelo-Martinez, Gilberto Igrejas, editors. Antibiotic drug resistance. *First Edition* 2020, John Wiley&Sons, Inc. 692 p.
 - WHO. Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report. [Electronic resource]. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/341666/9789240027336-eng.pdf>
 - Летаров А.В. Современные концепции биологии бактериофагов. М.: ТД ДеЛи, 2019. 384 с. [Letarov A.V. Modern concepts of the biology of bacteriophages. M.: TD DeLi, 2019. 384 p. (In Russian)].
 - Dabrowska K. Phage therapy: What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability? Systematic and critical review. *Med Res Rev* 2019;39(5):2000-25. <https://doi.org/10.1002/med.21572>.
 - Rotman SG, Sumrall E, Ziadlou R, Grijpma DW, Richards RG, Eglin D, Moriarty TF. Local bacteriophage delivery for treatment and prevention of bacterial infections. *Front Microbiol* 2020;11:538060. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.538060>.
 - Crum E, Merchant Z, Ene A, Miller-Ensminger T, Johnson G, et al. (2023) Coliphages of the human urinary microbiota. *PLOS ONE* 2023;18(4):e0283930. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0283930>.
 - Яковец Е.А., Монастырева К.А., Чудновец И.Ю., Трутнев В.П. Сравнительная оценка эффективности лечения пациенток с хроническим рецидивирующим циститом, осложненным инфекцией мочевыводящих путей. *Фармакология & Фармакотерапия* 2023;(1):66-69. [Yakovets E.A., Monastyrva K.A., Chudnovets I.Yu., Trutnev V.P. Comparative evaluation of treatment effectiveness in patients with chronic recurrent cystitis complicated by urinary tract infection. *Farmakologiya i Farmakoterapiya = Pharmacology and Pharmacotherapy* 2023;(1):66-9. (In Russian)]. https://doi.org/10.46393/27132129_2023_1_66.
 - Mukane L, Racenis K, Rezevska D, Petersons A, Kroica J. Anti-biofilm effect of bacteriophages and antibiotics against uropathogenic *Escherichia coli*. *Antibiotics* 2022;11(12):1706. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11121706>.
 - Kok DN, Turnbull J, Takeuchi N, Tsourkas PK, Hendrickson HL. In vitro evolution to increase the titers of difficult bacteriophages. *PAMP-UP Protocol. Phage: (New Rochelle)* 2023;4(2):68-81. <https://doi.org/10.1089/phage.2023.0005>
 - Yukgehnaish K, Rajandas H, Parimannan S, Manickam R, Marimuthu K, Petersen B, et al. Phage Leads: Rapid assessment of phage therapeutic suitability using an ensemble machine learning approach. *Viruses* 2022;14(2):342. <https://doi.org/10.3390/v14020342>.

Сведения об авторах:

Перепапова Т.С. – д.м.н., профессор, руководитель группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 98934, <https://orcid.org/0000-0002-2877-0029>

Казаченко А.В. – д.м.н., заместитель директора по лечебной работе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – Филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, профессор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии ФГБОУ «Российский университет дружбы народов»; Москва, Россия; РИНЦ ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Малова Ю.А. – специалист организационно-методического отдела НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии»; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 1023068

Information about authors:

Perepanova T.S. – Dr. Sci., professor, Head of the Department of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 98934, <https://orcid.org/0000-0002-2877-0029>

Kazachenko A.V. – Dr. Sci., Deputy Director for Medical Work of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation, professor of the Department of Urology and Operative Nephrology with a course of oncology of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 334714, <https://orcid.org/0000-0003-3198-5933>

Malova Yu.A. – specialist of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology; Moscow, Russia; RSCI Author ID 1023068

Хазан П.Л. – к.м.н., с.н.с. группы инфекционно-воспалительных заболеваний и клинической фармакологии отдела общей и реконструктивной урологии НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 699146

Назирова М.Р. – заведующий клинико-диагностической лабораторией НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 810306

Псеунова Д.Р. – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия

Аполихин О.И. – д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН, директор НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 683661, <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Каприн А.Д. – д.м.н., профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ имени П.А. Герцена, зав. кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко РУДН, главный внештатный онколог Минздрава России; Москва, Россия; РИНЦ Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Вклад авторов:

Перепанова Т.С. – идея статьи, организационные работы по выполнению работы, анализ полученных данных, написание и редактирование текста статьи, 30%
Казаченко А.В. – организация проведения микробиологических анализов, забор сточных вод, участие в написании текста статьи, 10%

Малова Ю.А. – сбор сточных вод, обработка полученных данных и написание текста статьи, 20%

Хазан П.Л. – участие в сборе сточных вод, в обработке результатов микробиологических данных, участие в написании текста статьи, 10%

Назирова М.Р. – организация проведения микробиологических анализов, обработка полученных результатов, участие в написании текста статьи, 10%

Псеунова Д.Р. – выполнение микробиологических анализов, обработка полученных результатов, участие в написании статьи, 10%

Аполихин О.И. – общее руководство, 5%

Каприн А.Д. – общее руководство, 5%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Исследование проведено без финансовой поддержки.

Статья поступила: 22.09.23

Результаты рецензирования: 27.10.23

Исправления получены: 05.11.23

Принята к публикации: 16.11.23

Khazan P.L. – PhD, Senior Researcher group of infectious and inflammatory diseases and clinical pharmacology, of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 699146

Nazirov M.R. – Head of the Clinical Diagnostic Laboratory of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI AuthorID 810306

Pseunova D.R. – doctor-bacteriologist of the clinical diagnostic laboratory of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Centre of Radiology of the Ministry of Health of Russian Federation; Moscow, Russia

Apolikhin O.I. – Dr. Sci., professor, cor.-member of RAS, director of N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation; Moscow, Russia; RSCI Author ID 683661; <https://orcid.org/0000-0003-0206-043X>

Kaprin A.D. – Dr. Sci., professor, academician of RAS, general director of the National Medical Research Centre of Radiology of Ministry of health of Russian Federation, director of P.A. Herzen Institution, Head of Department of Oncology and Radiology named after V.P. Kharchenko of RUDN University; Moscow, Russia; RSCI Author ID 96775; <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Authors' contributions:

Perepanova T.S. – idea of the article, organizational work to carry out the work, analysis of the data obtained, writing and editing the text of the article, 30%

Kazachenko A.V. – organization of microbiological tests, wastewater collection, participation in writing the text of the article, 10%

Malova Yu.A. – collection of wastewater, processing of data obtained and writing the text of the article, 20%

Nazirov M.R. – organization of microbiological tests, processing of the results obtained, participation in writing the text of the article, 10%

Khazan P.L. – participation in wastewater collection, in processing the results of microbiological data, participation in writing the text of the article, 10%

Pseunova D.R. – performing microbiological tests, processing the results obtained, participation in writing the article, 10%

Apolikhin O.I. – general leadership, 5%

Kaprin A.D. – general leadership, 5%

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The article was published without financial support.

Received: 22.09.23

Peer review: 27.10.23

Corrections received: 05.11.23

Accepted for publication: 16.11.23