

Технология продовольственных продуктов

УДК 616.34

И.И. Кулык

E-mail: kii_cit-205@mail.ru

К.О. Галаган

E-mail: galagan_kirill@mail.ru

Е.Б. Никитин, доктор ветеринарных наук, профессор

Инновационный Евразийский университет (г. Павлодар)

К вопросу о методах лечения и профилактики кишечных заболеваний бактериофагами

***Аннотация.** В предлагаемой статье представлены теоретические исследования лечения и профилактики кишечных инфекций сельскохозяйственных животных и птиц. Актуальность темы обусловлена возникновением и распространением инфекций, устойчивых к антибиотикам, связанных с широким использованием антибиотиков в клинической медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве, что снижает эффективность антибиотиков в борьбе с кишечными инфекционными заболеваниями и их лечении.*

***Ключевые слова:** бактериофаг, кишечные инфекции, препараты, микроорганизмы, профилактика и лечение, устойчивость бактерий к антибиотикам.*

Последнее десятилетие характеризуется бурным ростом интереса к применению бактериофагов для лечения и профилактики инфекционных заболеваний различной этиологии.

За последние годы, благодаря консолидации научных лабораторий и производственных мощностей, творческий потенциал в значительной мере удалось сохранить, и фаговое направление приобрело новые перспективы. В последнее время интерес к вирусам бактерий значительно возрос во многих странах. Глобальный и угрожающий рост резистентности микроорганизмов к антибиотикам и химиопрепаратам заставляет вернуться к старым, незаслуженно забытым в ряде стран методам терапии инфекционных заболеваний [1].

Одной из основных причин бурного роста интереса к бактериофагам является глобальная тенденция к росту устойчивости бактерий к антибиотикам. По заявлению Всемирной организации здравоохранения, многие открытия в области антибиотикотерапии, сделанные в XX в., могут потерять свою значимость из-за распространения антибиотикорезистентности. В то время как существующие антибиотики теряют свою эффективность, в разработке новых препаратов наблюдается существенный упадок. При сохранении этой тенденции арсенал средств, для борьбы с устойчивыми микроорганизмами может быть скоро исчерпан.

Наряду с ростом устойчивости большинства возбудителей «традиционных» инфекционных заболеваний, угрожающие масштабы приобретает развитие антибиотикорезистентности и у возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и государственные органы здравоохранения во всем мире привлекают внимание к срочной необходимости решения проблемы лекарственной устойчивости, призывая, в том числе всемерно поддерживать усилия ученых по разработке принципиально новых решений для борьбы с инфекционными заболеваниями в условиях прекращения разработок новых антибиотиков многими фармацевтическими компаниями.

Сложившиеся условия глобальной резистентности к антибиотикам заставили исследователей во многих странах мира обратить свое внимание на бактериофаги как антибактериальные агенты с высоким потенциалом [2].

Заболевания пищевого происхождения очень существенны: каждый год заболевают почти 10 % людей. Пищевые отравления могут быть очень тяжелыми, особенно для детей. Острые кишечные инфекции являются наиболее частыми заболеваниями от небезопасной пищи, и более 550 миллионов людей страдают от них каждый год, где 220 миллионов – это дети до 5 лет. Salmonella – это одна из четырех причин, вызывающих кишечные инфекции. Salmonella является наиболее распространенным бактериальным патогеном, выявленным у пациентов с гастроэнтеритом или тяжелой диареей. В организме человека бактерии вида Salmonella вызывают болезнь Сальмонеллез. Заражение вызывает острую боль и, в некоторых случаях, летальный исход. В Европейском Союзе встречается более 100 000 случаев заражения людей ежегодно. Европейское агентство по безопасности продуктов питания

подсчитало, что общий удар по экономике от человеческого Сальмонеллёза составил 3 миллиарда евро в год. В США Сальмонелла приводит к 1 миллиону заболеваний, 19 000 госпитализаций и 380 смертей в год.

Salmonella – это зоонозный патоген, следовательно, она может переходить от животных к людям, вызывая Сальмонеллёз. Опираясь на существующие знания можно предположить, что виды Сальмонелл присутствуют у многих домашних и диких животных. Они преобладают в организме сельскохозяйственных животных, таких как птицы, свиньи, крупный рогатый скот, а так же домашних животных, включая кошек, собак, птиц, рептилий и черепах. Сальмонелла может пройти сквозь всю пищевую цепь, начиная с корма или животной продукции, напрямую в домашнее хозяйство или предприятия и институты общественного питания. Сальмонеллёз у человека, в большинстве случаев, вызван потреблением зараженных сальмонеллой продуктов животного происхождения (в основном яйца, мясо, птица, молоко). Зараженные животные часто не проявляют признаков заболевания. Сальмонеллы часто присутствуют в фекалиях, выделяемых здоровыми животными, и часто загрязняют сырые продукты животного происхождения посредством фекального контакта во время производства и убоя [3].

Сальмонеллез является опасным бактериальным заболеванием свиней за его способность провоцировать пищевое отравление у людей. Из всех серотипов *Salmonella* (более 2 000), вызывают клинические заболевание у свиней *Salmonella* серотипа *Choleraesuis* и *Salmonella* серотипа *Typhimurium*. Сальмонелла серотипа *Choleraesuis* – специфический серотип, адаптированный свиньями, и может приводить к тяжелой болезни, широко распространенной у свиноматок (лихорадка, депрессия, септицемия, пневмония, менингит, артрит и диарея), но не влиять на людей [4].

Salmonella серотипа *Gallinarium* это штаммы, адаптированные к домашним птицам, вызывающие брюшной тиф у цыплят. К ним особенно восприимчивы бройлеры и коричневые несушки. Чаще всего заражаются куры, но также индюки, пернатая дичь, цесарки, воробьи, попугаи, канарейки и снегирь. Инфекции по-прежнему подвергаются некоммерческие домашние птицы по всему миру, но в коммерческих системах они встречаются редко. Заболеваемость составляет 10-100 %; смертность увеличивается в стрессовых или иммунокомпрометированных стадах и может составлять до 100 %.

Штаммы *Escherichia coli*, продуцирующей Шига токсин (STEC) это пищевые патогены, которые являются важной проблемой общественного здравоохранения. Инфекция STEC связана с тяжелыми клиническими заболеваниями у людей, включая Геморрагический колит (ГК) и Гемолитико-уремический синдром (ГУС), что может привести к почечной недостаточности и смерти. ГУС представляет собой угрожающее жизни тромботическое расстройство, характеризующееся острой почечной недостаточностью, тромбоцитопенией и микроангиопатической гемолитической анемией. Это одна из ведущих причин острой почечной недостаточности у маленьких детей во всем мире. Каждый год в США более 170 000 человеческих болезней относятся к STEC, а пищевые STEC-заболевания представляют собой экономическое бремя в 280 миллионов долларов [5].

Крупный рогатый скот является самым распространенным резервуаром STEC. Тем не менее, ряд вспышек STEC и случаев ГУС были отнесены к продуктам из свинины. У свиней штаммы STEC связаны с отечной болезнью, которая поражает свиней-отъемышей и молодых свиней, в заключительной стадии откорма. Исследователи из США, которые протестировали более 1 000 образцов продовольствия у нескольких розничных торговцев, обнаружили фекальные загрязнения в 69 % протестированной говядины и свинины и в 92 % домашней птицы, с поразительными 50 % образцов птицы, зараженной инфекцией мочевых путей (ИМП), которое вызывается *Escherichia coli*.

В отличие от безвредных микроорганизмов *Escherichia coli*, таких как энтерогеморрагическая (EHEC), энтеротоксигенная (ETEC), энтероагрегативная (EaggEC) или энтеропатогенная *Escherichia coli* (EPEC) (которые связаны с диарейными заболеваниями у людей, были связаны с широким спектром загрязненных пищевых продуктов и были замешаны во вспышках человеческих инфекций) внекишечная патогенная *Escherichia coli* ExPEC не вызывает заболевания в кишечнике колонизированных индивидов, но скорее сохраняется в кишечнике до тех пор, пока не появится возможность вызвать инфекцию [6-7].

Последние исследования показали, что в мясе курицы растут уровни резистентности, причем 24 % образцов положительно протестированные для БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра) кишечной палочки, тип кишечной палочки, устойчивый к «критически важному» современному цефалоспориновому антибиотику. Это в четыре раза выше, чем было обнаружено во время аналогичного исследования в 2015 году, в котором только 6 % курицы показывали положительный результат на БЛРС кишечной палочки. Современные цефалоспорины широко используются для лечения опасного для жизни заражения крови кишечной палочкой у людей [8].

В исследовании, тестирующем розничное мясо в Великобритании на устойчивость к широкому спектру важных антибиотиков для лечения инфекций *E.coli*. был обнаружен очень высокий уровень резистентности к двум наиболее важным антибиотикам. Ошеломляюще то, что 51 % инфекций кишечной палочкой из образцов свинины и птицы были устойчивы к антибиотикам триметоприму, который используется для лечения более половины инфекций нижних мочевых путей [3; 6].

Инфекции кишечной палочки также опасны для цыплят. Эшерихиоз у домашней птицы – это тип септицемии с симптомами интоксикации. Причиной этого заболевания является патогенная Кишечная

палочка, которая обладает гемолитической активностью. Обычно болеет молодой цыпленок в возрасте от 3 до 140 дней. Основным источником возбудителя инфекции является зараженная птица, которая выделяет патоген с пометом и слизью органов дыхания. Коэффициенты передачи – зараженный корм, вода и предметы снабжения. При инкубации заражение происходит аэрогенно, через пищу и через поврежденную оболочку [6-9].

Из-за надвигающегося кризиса резистентности к антибиотикам существует настоятельная необходимость в разработке новых антибиотиков. Например, Всемирная организация здравоохранения опубликовала список бактериальных патогенов, резистентных к антибиотикам, включая фторхинолонорезистентную сальмонеллу, для которой срочно необходимы новые антибиотики. Проблема с этим подходом, однако, заключается в том, что рано или поздно неизбежно возникнет устойчивость к новым антибиотикам.

Таким образом, кардинально разные подходы должны быть разработаны для борьбы с патогенными бактериями и лечения инфекций. Мы предлагаем фаговую терапию и профилактику в качестве подхода к борьбе с кризисом резистентности к антибиотикам. Фаговая терапия принята и практикуется в России, Грузии и в одной из Европейских стран - Польше. В западной медицине также наблюдается возрождение интереса к фаготерапии, благодаря возникшим проблемам антибиотикорезистентности среди бактериальных патогенов.

Начиная с 1930-х годов, бактериофаги традиционно используются в бывшем Советском Союзе в различных областях медицины для лечения бактериальных инфекций. Институт Бактериофагии, Микробиологии и Вирусологии им. Г. Элиава является одним из лидирующих организаций в мире, работающих в данной области. Однако, имеется значительно меньше опыта по использованию бактериофагов в ветеринарной практике.

Интерес к использованию бактериофагов в медицине возрос во всем мире в связи с распространением антибиотикорезистентности. Множество компаний, работающих с бактериофагами, были созданы в США, Великобритании, Канаде, Германии, Израиле и т.д. Многие из них фокусировали свое внимание на ветеринарии и сельском хозяйстве. Например, Омнитикс (Солт Лейк Сити, УТ) уже более десятилетия с успехом обрабатывает сельскохозяйственные растения в США, используя свои продукты линии АгриФаг. Интралитикс маркирует три фаговых продукта: ЛистШилд против листерии; ЭкоШилд против *Escherichia coli* O157:H7, токсический патоген размножающийся в кишечнике животных; и СальмоФреш, убивающий особенно опасные штаммы сальмонелл. Все три были отмечены Пищевой и Фармакологической Администрацией США как «в основном признаны как безвредные». В 2010 г фирма Эланко разработала фаговый продукт под названием Finalyse, который является первым средством для обработки шкуры живого крупного рогатого скота и который снижает уровень пищевых патогенов при пакетировании. Finalyse используется на шкуре крупного рогатого скота в зоне содержания, до того, как крупный рогатый скот входит в установку для упаковки говядины. Поскольку шкуры крупного рогатого скота являются первичными резервуарами для патогенов *E. coli* O157: H7, Finalyse может уменьшить количество *E. coli* на шкурах, тем самым снижая уровни патогенов, поступающих в упаковку [4; 7].

В последнее время в штате Массачусетс, где основан EnBiotix, и в штате Индиана, где находится Elanco, было создано совместное партнерство для разработки разработанных фагов для улучшения здоровья животных.

Значительное количество современных российских публикаций посвящено экспериментам, ориентированным на использование бактериофагов в ветеринарии. Например, в ряде докторских диссертаций описано использование фагов для лечения сальмонеллы у домашней птицы и голубей, колиэнтеротоксемии у свиней, мастита у крупного рогатого скота и т. д. Однако эти работы в основном экспериментальны и часто не соответствуют западным стандартам. Авторы ссылаются на разное количество животных, включенных в экспериментальную и контрольную группы, различные способы введения, различные фаговые титры и дозы, продолжительность лечения и т. д. Все упомянутое выше не позволяет выполнить статистический анализ полученных данных, практические рекомендации, подать патенты и коммерциализировать продукты. Кроме того, в экспериментах авторы обычно используют фаги, активные в отношении отдельных бактериальных видов, таких как, например, *Salmonella*, *E.coli*, *Staphylococcus* и т.д. Комплексные препараты фага, которые будут применяться как для лечения и профилактики различных зоонозных заболеваний, заражающих людей, так и для широкого круга видов животных и птиц, так и не были разработаны [7-9].

Исследования данной темы приведет к ориентированному на конкретные задачи изменению профилактической методологии и лечение на ветеринарных фермах и предотвратит их дальнейшее распространение лекарственно-устойчивых патогенов через пищевую цепь к людям, что также приведет к улучшению здоровья человека, – снизит передачу лекарственно-устойчивых патогенов от животных к людям. Это приведет:

- к снижению заболеваний животных и исключает их проникновение в пищевую цепь человека;
- к разработке альтернативы антибиотикам в виде фаговой терапии и / или профилактики для уменьшения использования антибиотиков при производстве пищевых продуктов;

– к разработке поливалентного фагового препарата, который будет использоваться для профилактики и/или лечения следующих ветеринарных заболеваний: сальмонеллез, отек и колиэнтеротоксемия у свиней, эшерихиоз и эндокардит кур;

– к снижению смертности среди животных, вызванных *Salmonella* spp., и *E.coli* и, таким образом, значительному снижению экономических потерь в хозяйствах, вызванных вышеперечисленными инфекциями.

– к соответствию продукта регуляторным запросам и рыночным требованиям ЕС для производства мясных и птицеводческих продуктов, что в конечном итоге облегчит экспорт продуктов питания [10].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Алешкин А.В., Воложанцев Н.В., Светоч Э.А., Афанасьев С.С., Веревкин В.В., Васильев Д.А. и др. Специализированный продукт питания «Фудфаг» в профилактике пищевых инфекций / А.В. Алешкин, Н.В. Воложанцев, Э.А. Светоч, С.С. Афанасьев, В.В. Веревкин, Д.А. Васильев, С.Н. Золотухин, И.А. Киселева // Бактериофаги: теоретические и практические аспекты применения в медицине, ветеринарии и пищевой промышленности : материалы международной научно-практической конференции. – Ульяновск: УГСХА им. П.А. Столыпина, 2013. – Том II. – С. 93-99

2 Алиский Ю., Ичковский К., Рапопорт А., Троицкий Н. Бактериофаги, перспективны в качестве антимикробных агентов // Журнал «Инфекции» – 1998. – С. 5-15.

3 Сальмонелла (небрюшнотифозная). // Всемирная организация здравоохранения, 2016. – Режим доступа: URL: <https://www.who.int/en/news-room>

4 Санчес С., Хофакр К.Л., Ли М.Д., Маурер Дж., Дж. и Дойл М.Д. Животные, источники сальмонеллеза у людей // *Vet Med Today: Zoonosis Update, JAVMA*, 2002. – С. 492-497.

5 Кармали М.А. Заражение продуцируемой вероцитотоксином кишечной палочкой // Клиническая микробиология, 1989. – С. 15–38.

6 Кармали М.А., Ганнон В., Сарджент Дж.М. Ветеринарная микробиология, производящая вероцитотоксин, кишечная палочка (VTEC), 2010. – С. 360–370.

7 Скаллан Э., Хукстра Р.М., Ангуло Ф.Дж., Тауксе Р.В., Виддоусон М.А., Рой С.Л., Джонс Дж.Л., Гриффин П.М. Болезни пищевого происхождения, приобретенные в США – основные патогены. Новые инфекционные заболевания, 2011.– С. 1–7

8 Устойчивость к антибиотикам у пищевых патогенов // Центр науки в интересах общества, 2013. – Режим доступа: <https://cspinet.org>

9 Бактериофаг, уничтожение болезнетворных бактерий // Бактериофаги, 2017. – Режим доступа: <https://www.bacteriophage.ru/>

10 Бактериофаг // Электронная свободная энциклопедия Википедия. – Режим доступа: <https://ru.wikipedia.org>

REFERENCES

1 Aleshkin A.V., Volozhancev N.V., Svetoch E.A., Afanas'ev S.S., Verevkin V.V., Vasil'ev D.A. i dr. Specializirovannyj produkt pitaniya «Fudfag» v profilaktike pishchevyh infekcij / A.V. Aleshkin, N.V. Volozhancev, E.A. Svetoch, S.S. Afanas'ev, V.V. Verevkin, D.A. Vasil'ev, S.N. Zolotuhin, I.A. Kiseleva // Bakteriofagi: teoreticheskie i prakticheskie aspekty primeneniya v medicine, veterinarii i pishchevoj promyshlennosti : materialy mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. – Ul'yanovsk: UGSKHA im. P.A. Stolypina, 2013. – Tom II. – S. 93-99

2 Aliskij YU., Ichkovskij K., Rapoport A., Troickij N. Bakteriofagi, perspektivny v kachestve antimikrobnih agentov // ZHurnal «Infekcii» – 1998. – S. 5-15.

3 Sal'monella (nebryushnotifoznaya). // Vsemirnaya organizaciya zdavoohraneniya, 2016. – Rezhim dostupa: URL: <https://www.who.int/en/news-room>

4 Sanches S., Hofakr K.L., Li M.D., Maurer Dzh., Dzh. i Dojl M.D. ZHivotnye, istochniki sal'monelleza u lyudej // *Vet Med Today: Zoonosis Update, JAVMA*, 2002. – S. 492-497.

5 Karmali M.A. Zarazhenie produciruemoj verocitotoksinom kishechnoj palochkoj // Klinicheskaya mikrobiologiya, 1989. – S. 15–38.

6 Karmali M.A., Gannon V., Sardzhent Dzh.M. Veterinarnaya mikrobiologiya, proizvodiyashchaya verocitotoksin, kishechnaya palochka (VTEC), 2010. – S. 360–370.

7 Skallan E., Hukstra R.M., Angulo F.Dzh., Taukse R.V., Viddouson M.A., Roj S.L., Dzhons Dzh.L., Griffin P.M. Bolezni pishchevogo proiskhozhdeniya, priobretennye v SSHA – osnovnye patogeny. Novye infekcionnye zabolevaniya, 2011.– S. 1–7

8 Ustojchivost' k antibiotikam u pishchevyh patogenov // Centr nauki v interesah obshchestva, 2013. – Rezhim dostupa: <https://cspinet.org>

9 Bakteriofag, unichtozhenie boleznetvornyh bakterij // Bakteriofagi, 2017. – Rezhim dostupa: <https://www.bacteriophage.ru/>

10 Bakteriofag // Elektronnaya svobodnaya enciklopediya Vikipendiya. – Rezhim dostupa: <https://ru.wikipedia.org>

ТҮЙІН

И.И. Қулық,

К.О. Галаган,

Е.Б. Никитин, ветеринариялық ғылымдарының докторы, профессор
Инновациялық Еуразия университеті (Павлодар қ.)

Бактериофагтардың ішек ауруларын емдеу және алдын алу мәселесіне

Ұсынылып отырған мақалада ауыл шаруашылығы жануарлар мен құстардың ішек жұқпаларының теориялық зерттеу, емдеу және алдын алу шаралары ұсынылған.

Тақырыптың өзектілігі – инфекциялардың туындауына және таралуына байланысты, клиникалық медицинада, ветеринарияда және ауыл шаруашылығында ішек жұқпалы ауруларымен және олардың емдеумен негізделген күресі антибиотиктерді тұрақты кеңінен пайдалану антибиотиктердің тиімділігін төмендетеді

Түйін сөздер: бактериофаг, ішек инфекциялары, препараттар, микроорганизмдер, алдын алу және емдеу, антибиотиктерге бактериялық қарсылық.

RESUME

I.I. Kulik,

K.O. Galagan,

E.B. Nikitin, doctor of Veterinary Sciences, professor
Innovative University of Eurasia (Pavlodar)

To the question of the treatment and prevention of intestinal diseases by bacteriophages

The proposed article presents theoretical studies of the treatment and prevention of intestinal infections of farm animals and birds.

The relevance of the topic is due to the emergence and spread of infections resistant to antibiotics associated with the widespread use of antibiotics in clinical medicine, veterinary medicine and agriculture, which reduces the effectiveness of antibiotics in the fight against intestinal infectious diseases and their treatment.

Key words: bacteriophage, intestinal infections, drugs, microorganisms, prevention and treatment, bacterial resistance to antibiotics.