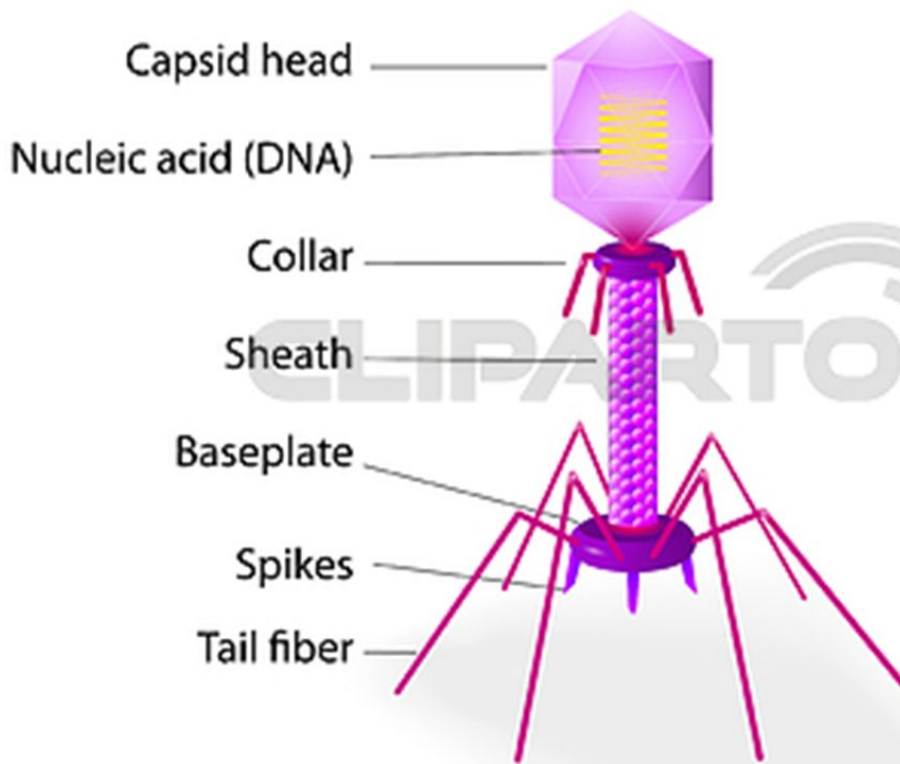


Бактериофаги

Вирусы микробов

CLIPARTO Structure of bacteriophage CLIPARTO



История открытия бактериофагов

- Одним из первых, кто наблюдал и детально описал явление лизиса у бактерий, был один из основоположников отечественной медицинской микробиологии — **Н. Ф. Гамалея**. В 1896 — 1898 гг. появились его работы, посвященные изучению явления лизиса у сибиреязвенной палочки. Фактор, вызвавший лизис этой бактерии, он назвал бактериолизинном.
- Название «феномен Туорта» связано с именем английского микробиолога **Туорта**, который в 1915 г. описал явление перевиваемого лизиса у стафилококков и высказал предположение о вирусной природе этого явления.
- Для развития исследований в области бактериофагии особое значение имели работы французского ученого **Д'Эрелля**. В 1917 г. он сообщил, что из фекальных масс больных дизентерией ему удалось выделить особый литический фактор (вирус), способный проходить через бактериальные фильтры, размножаться на дизентерийных бактериях и вызывать при этом их лизис. Для обозначения этого вируса Д'Эрелль впервые предложил название **бактериофаг**. Кроме названия бактериофаг, или (сокращенно) **фаг**, в литературе, особенно в более старой, можно встретить также следующие: бактериофагический лизин, феномен Д'Эрелля, феномен Туорта, феномен Д'Эрелля — Туорта.

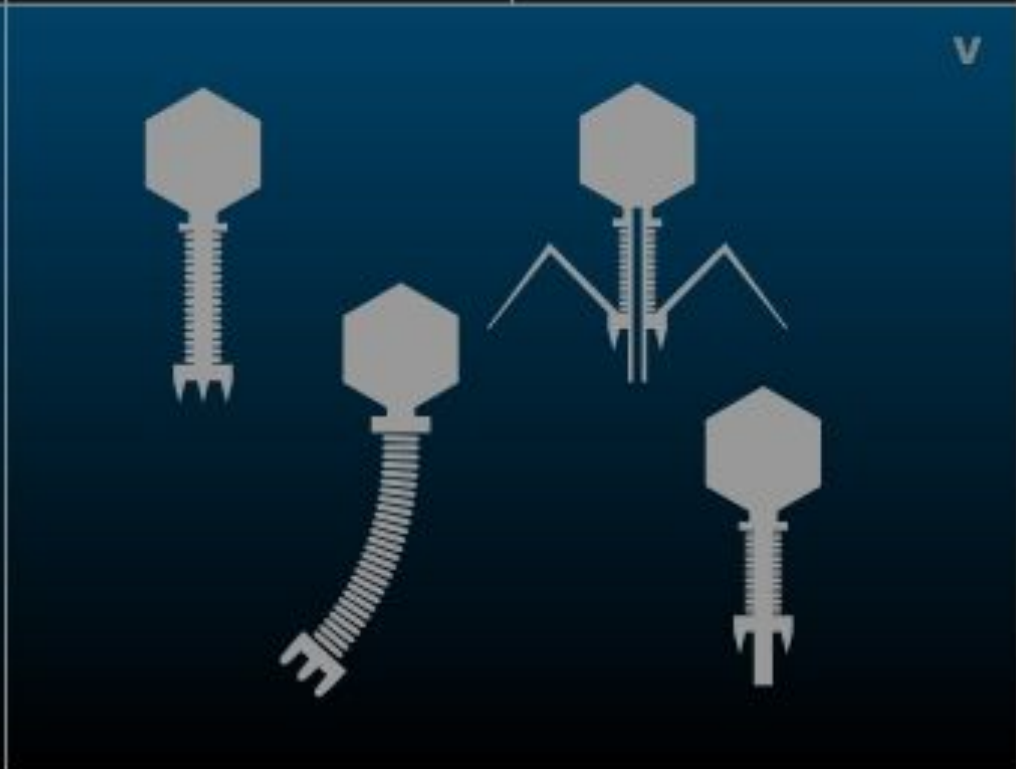
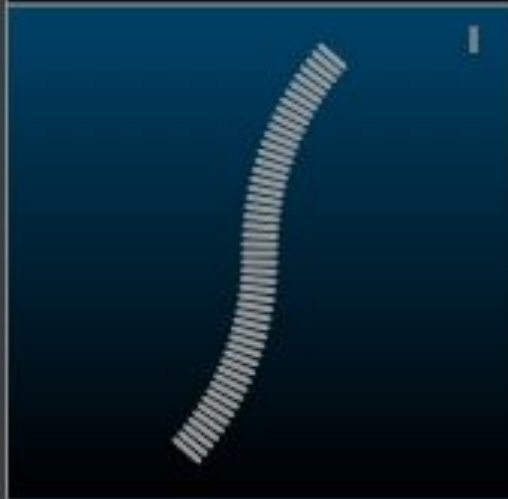
Бактериофаги

- Для обозначения фагов (вирусов микроорганизмов), вызывающих лизис актиномицетов, применяется термин актинофаг, микобактерий — микофаг, кишечной палочки — колифаг, водорослей — цианофаг и т. д.
- Много внимания уделяется изучению фагов, активных против патогенных бактерий: дизентерийной, брюшнотифозной, дифтерийной палочек, стафилококков с целью выяснения возможности использования их для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.
- Фаги отличаются специфичностью, т. е. они способны лизировать только определенные виды и (варианты) фаготипы бактерий. Поэтому такие фаги, названные видовыми и типовыми, успешно применяются при дифференциации и внутривидовом типировании бактерий. Созданы специальные музеи типовых фагов.
- Фаги оказались моделью для решения ряда теоретических и практических вопросов общей биологии, генетики, молекулярной биологии, биохимии, а также медицины, ветеринарии и вирусологии.
- В последние годы проблема бактериофагии фактически превратилась в самостоятельную область биологии со своими специфическими разлепами

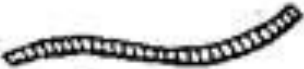








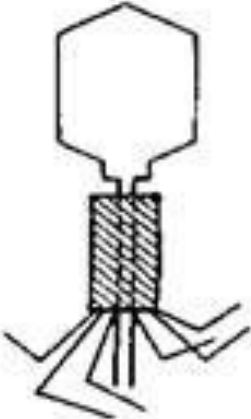

Распространение фагов

- В настоящее время найдены фаги, лизирующие клетки микроорганизмов, принадлежащих ко всем систематическим группам, как патогенных для человека, животных и растений, так и сапрофитных (непатогенных).
- В последние годы найдены фаги, активные против грибов родов пенициллов, аспергиллов и других, а также против некоторых дрожжей. Вирус удалось выявить и у тех видов пенициллов, которые применяются в промышленности для получения пенициллина.
- Не выявлены вирусы, активные против простейших, а также спирохет.

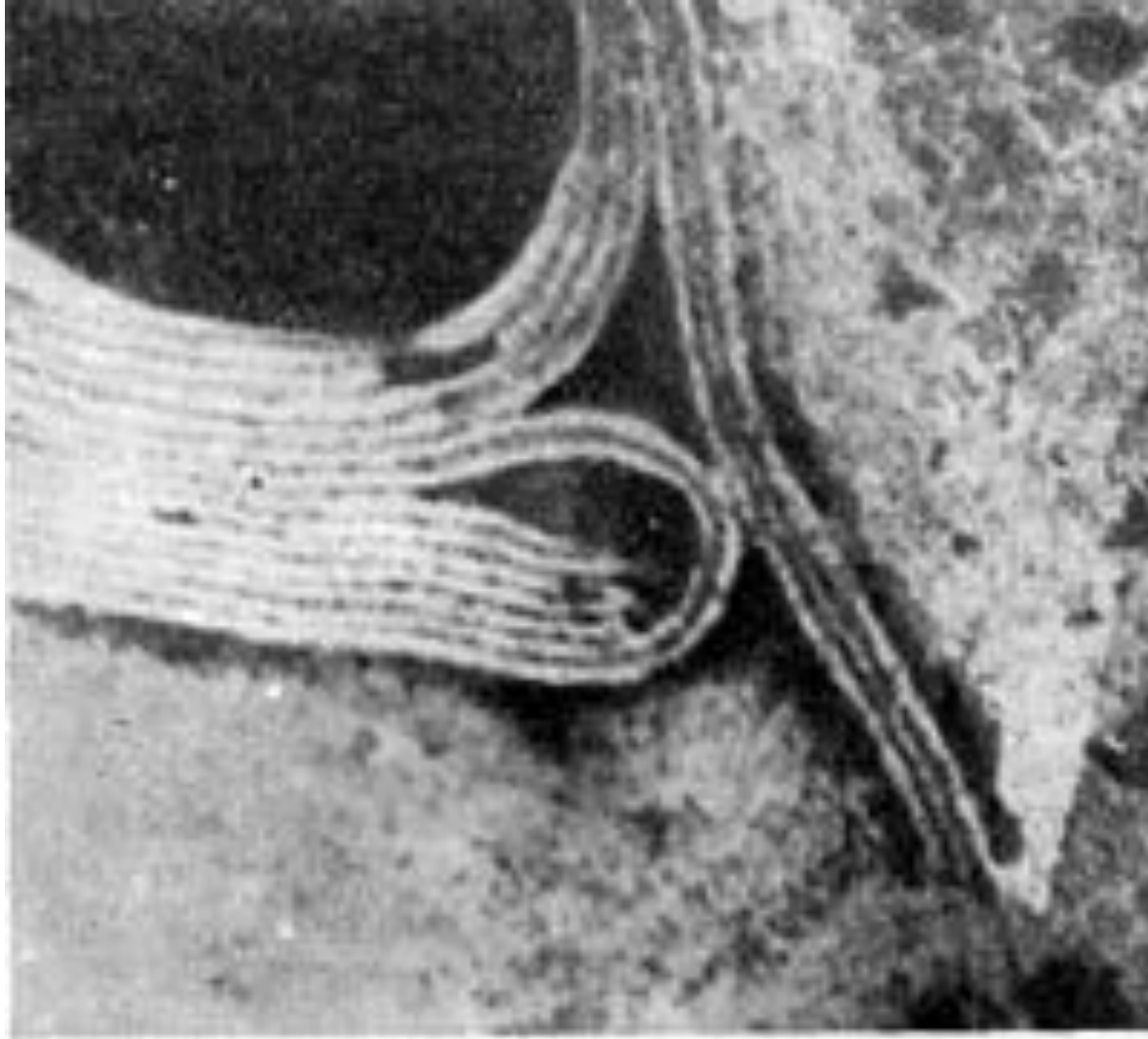
МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БАКТЕРИОФАГОВ



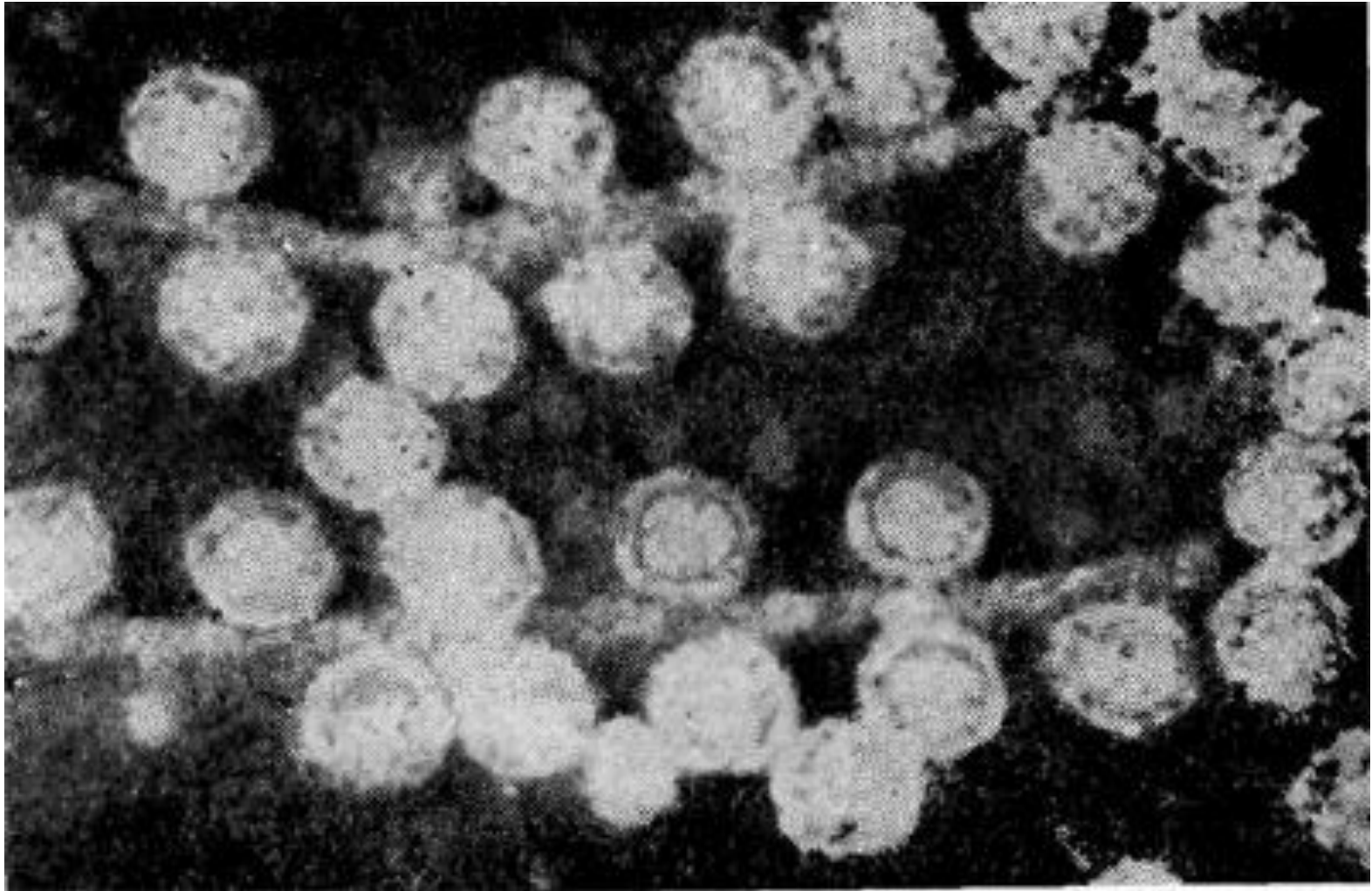
Морфологические группы бактериофагов

I	II	III	IV	V	
 <p>ДНК одноцепочечная</p>	 <p>РНК</p>  <p>ДНК одноцепочечная</p>	  <p>ДНК</p>	  <p>ДНК</p>	 	  <p>ДНК</p>

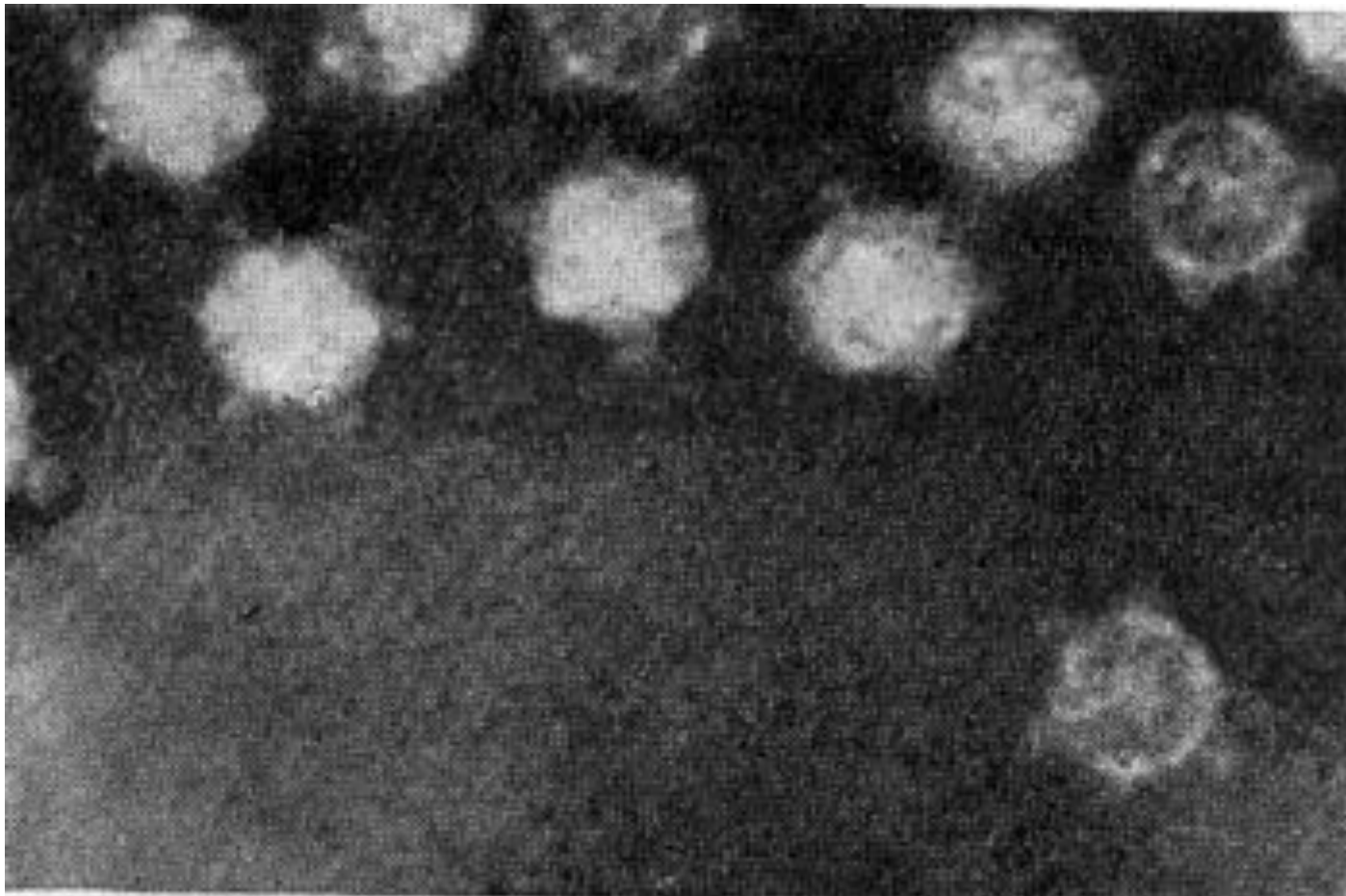
Палочковидные, или нитевидные
фаги. Увел. X 400 000.



Фаги второго морфологического типа,
частица состоит из одной головки.
Увел. X 600 000.

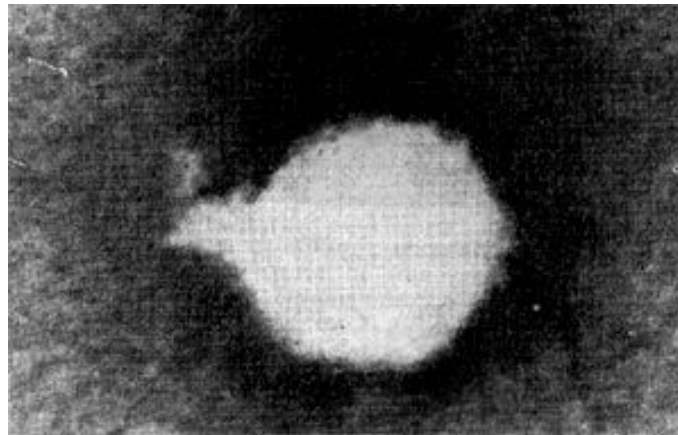


Фаги третьего морфологического типа от головки отходят небольшие выступы. Увел. x 400 000.

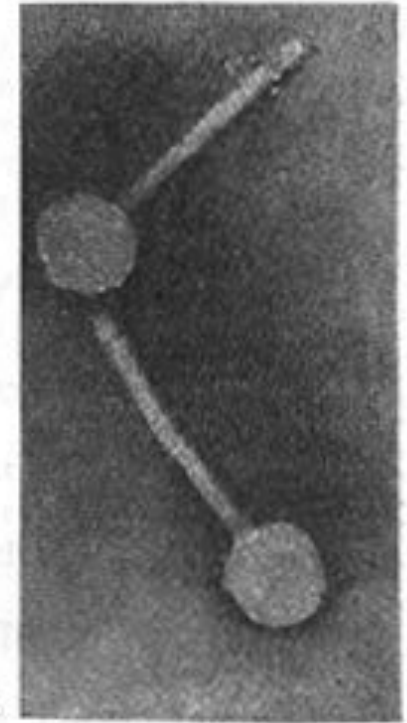
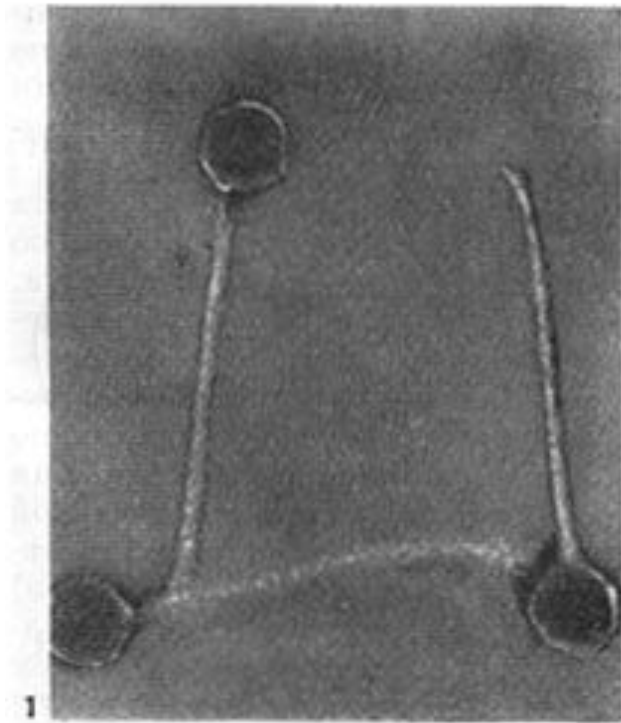


Фаг четвертого морфологического типа. Частица состоит из головки и короткого отростка

Увел. x500 000.

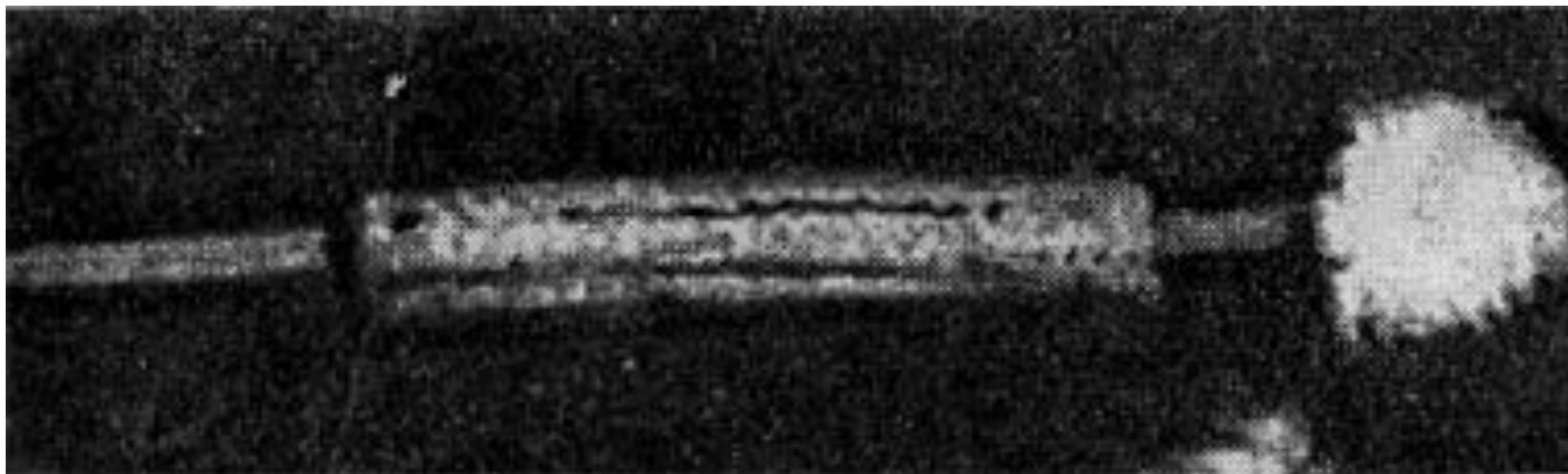


Фаги пятого морфологического типа, частица состоит из головки и длинного отростка чехол которого не способен сокращаться. 1,2- увел. X 225 000, 3 - увел. X250 000

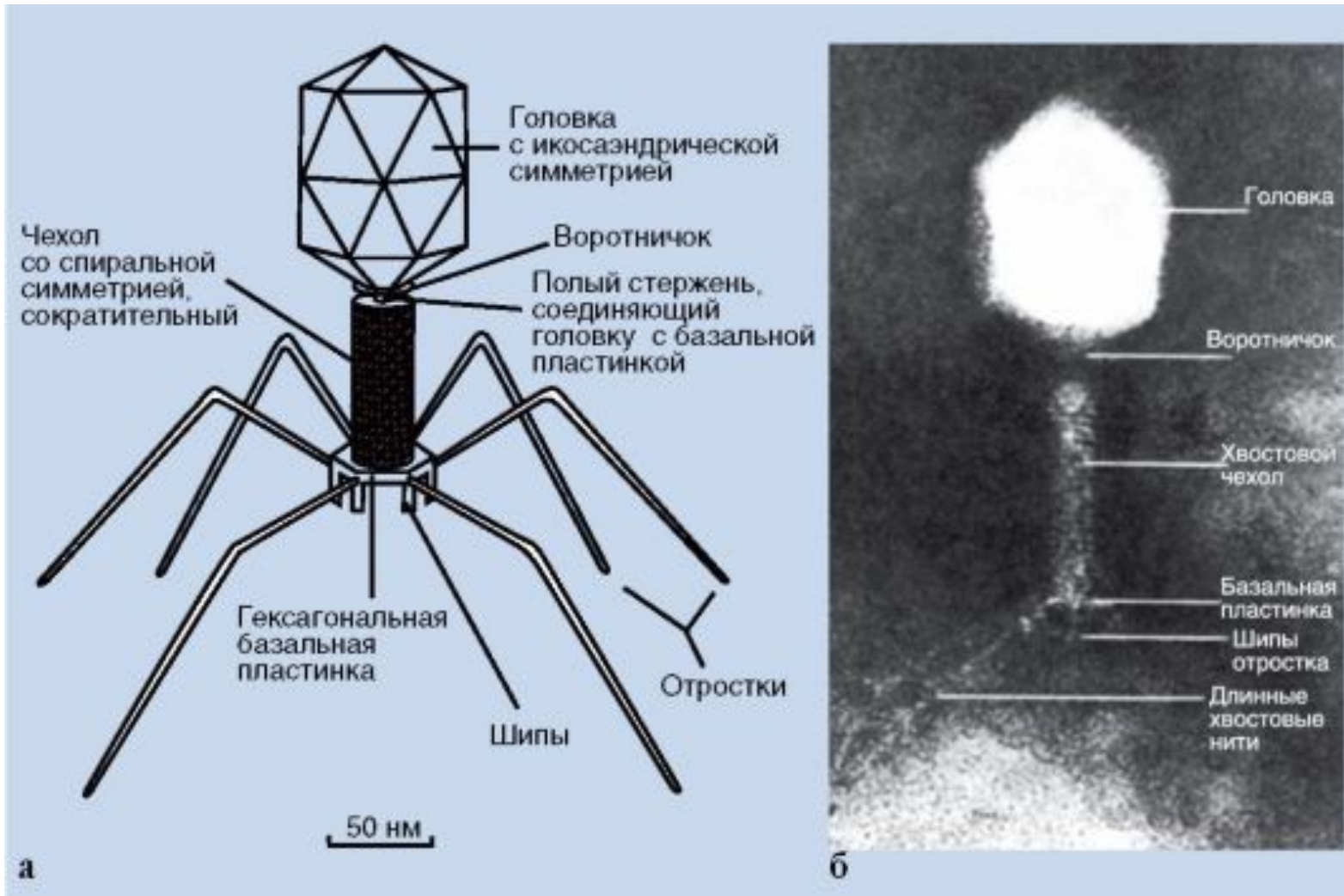


Фаг шестого морфологического типа, частица состоит из головки и длинного отростка, чехол которого способен к сокращению.

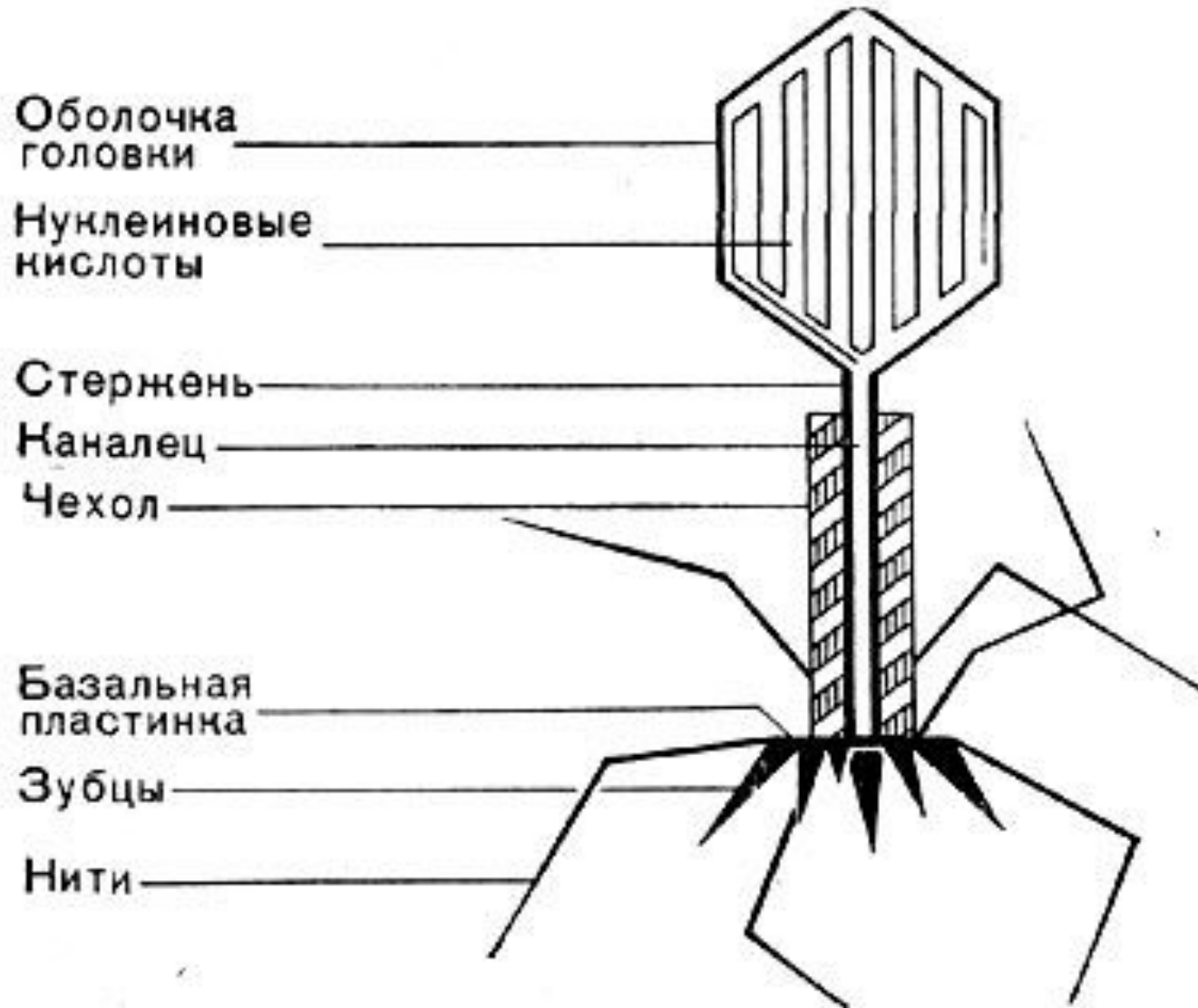
Увел. около 400 000.



Структура Т-четного бактериофага



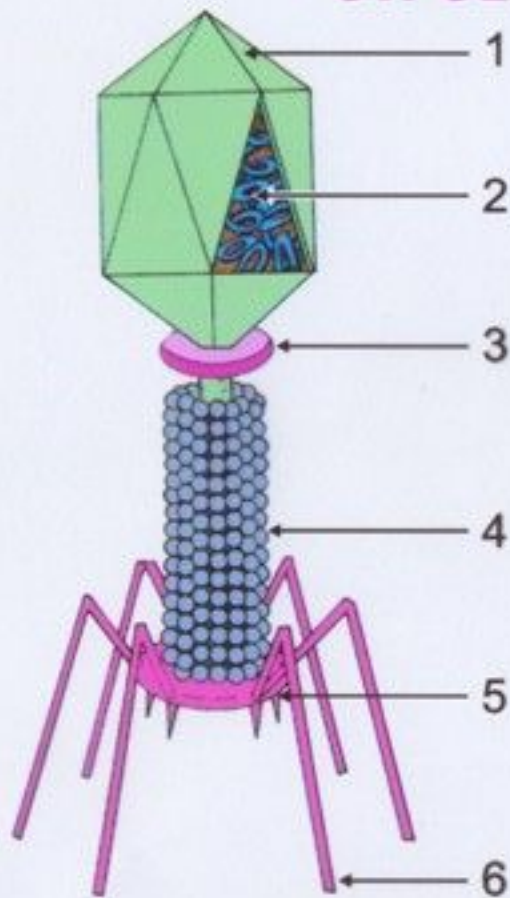
Структура Т-четного бактериофага



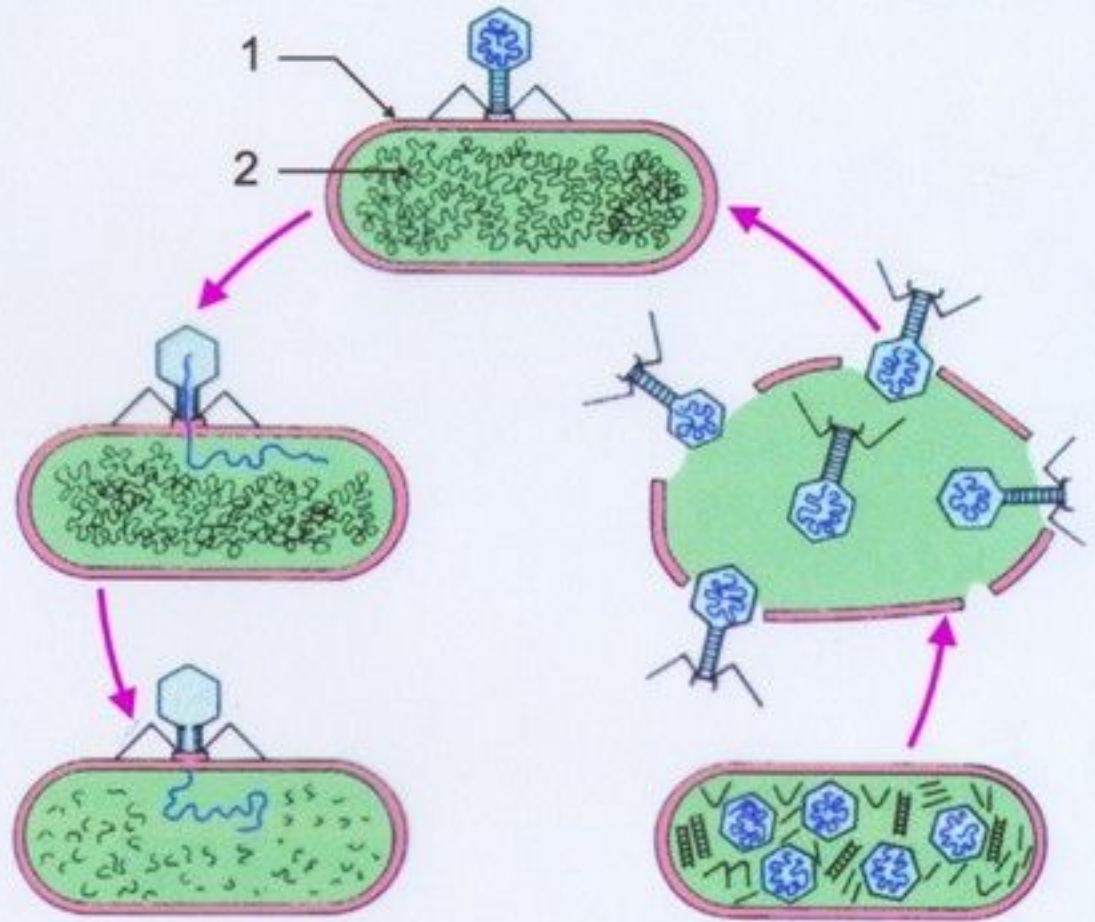
Типы НК бактериофагов

- Все известные фаги второго морфологического типа РНК-овые.
- Среди фагов третьего морфологического типа встречаются как РНК-овые, так и ДНК-овые формы.
- Фаги остальных морфологических типов — ДНК-овые.

СТРОЕНИЕ И ЖИЗНЕННЫЙ ЦИКЛ БАКТЕРИОФАГА



- 1 - Белковая капсула
- 2 - ДНК вируса
- 3 - Воротничок
- 4 - Хвостовой чехол
- 5 - Базальная пластинка с шипами
- 6 - Хвостовые нити



- 1 - Бактериальная клетка
- 2 - ДНК бактерии

Цикл размножения бактериофага

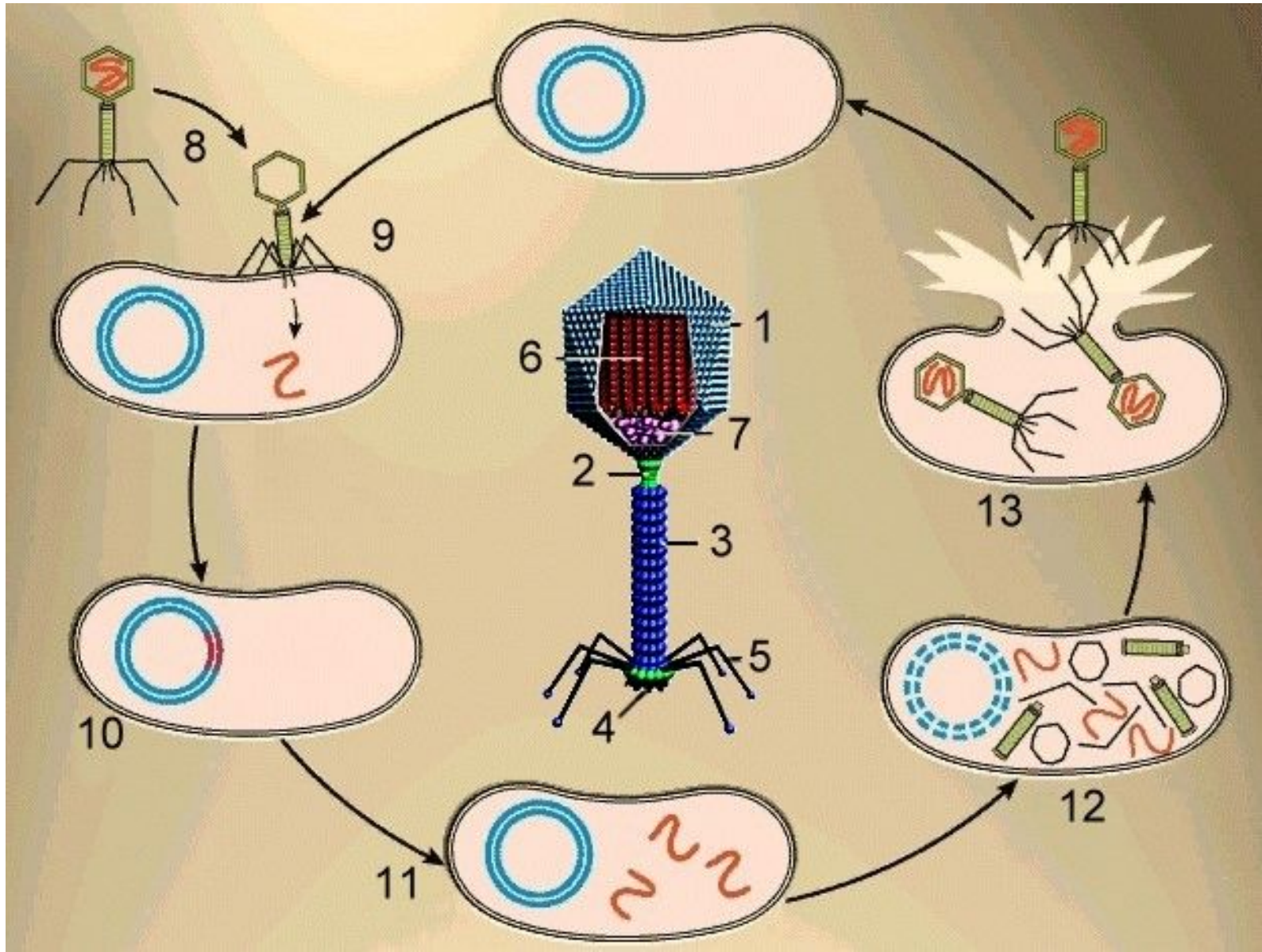
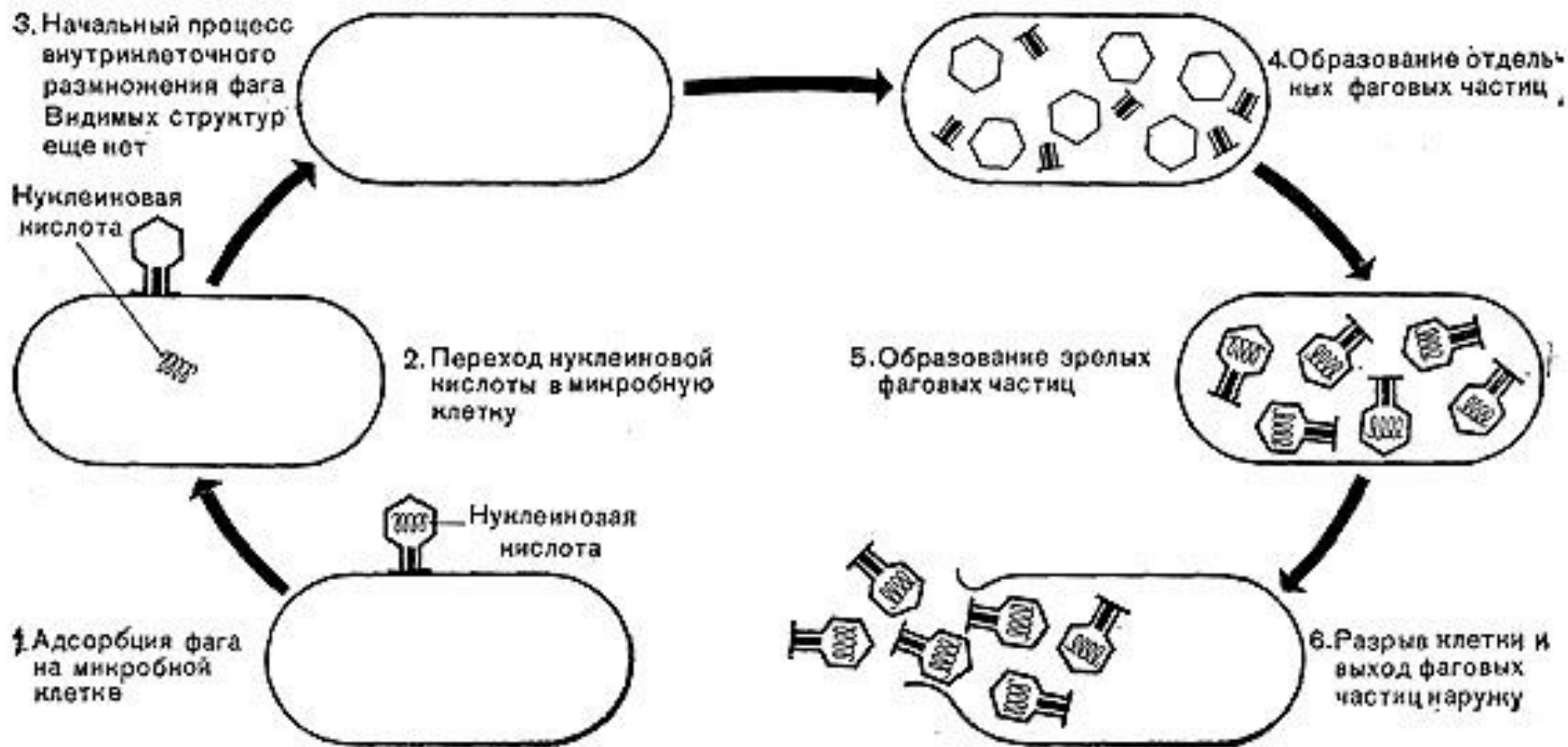
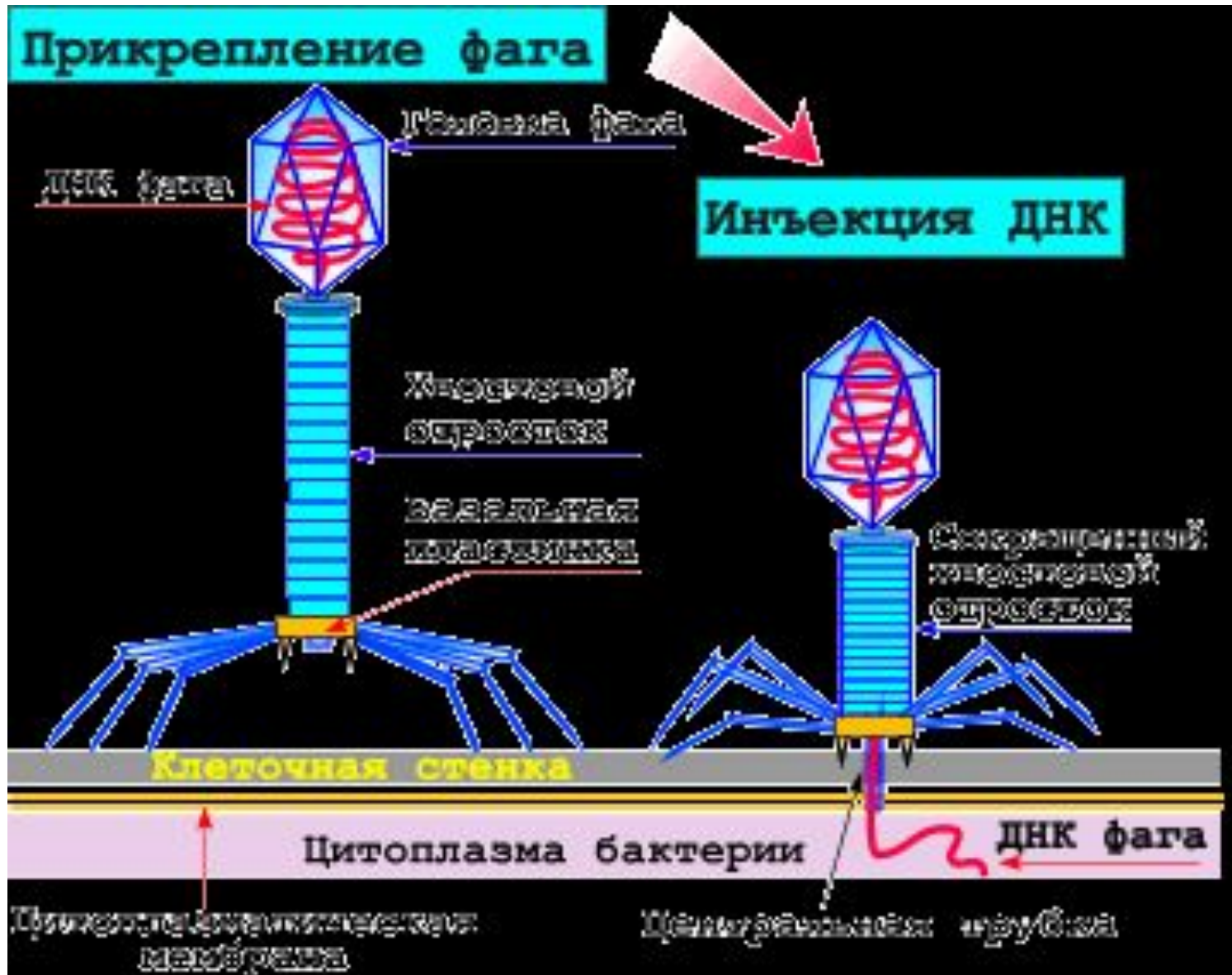


Схема размножения вирулентного фага



Основные этапы взаимодействия



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ БАКТЕРИОФАГА С ОБОЛОЧКОЙ БАКТЕРИИ

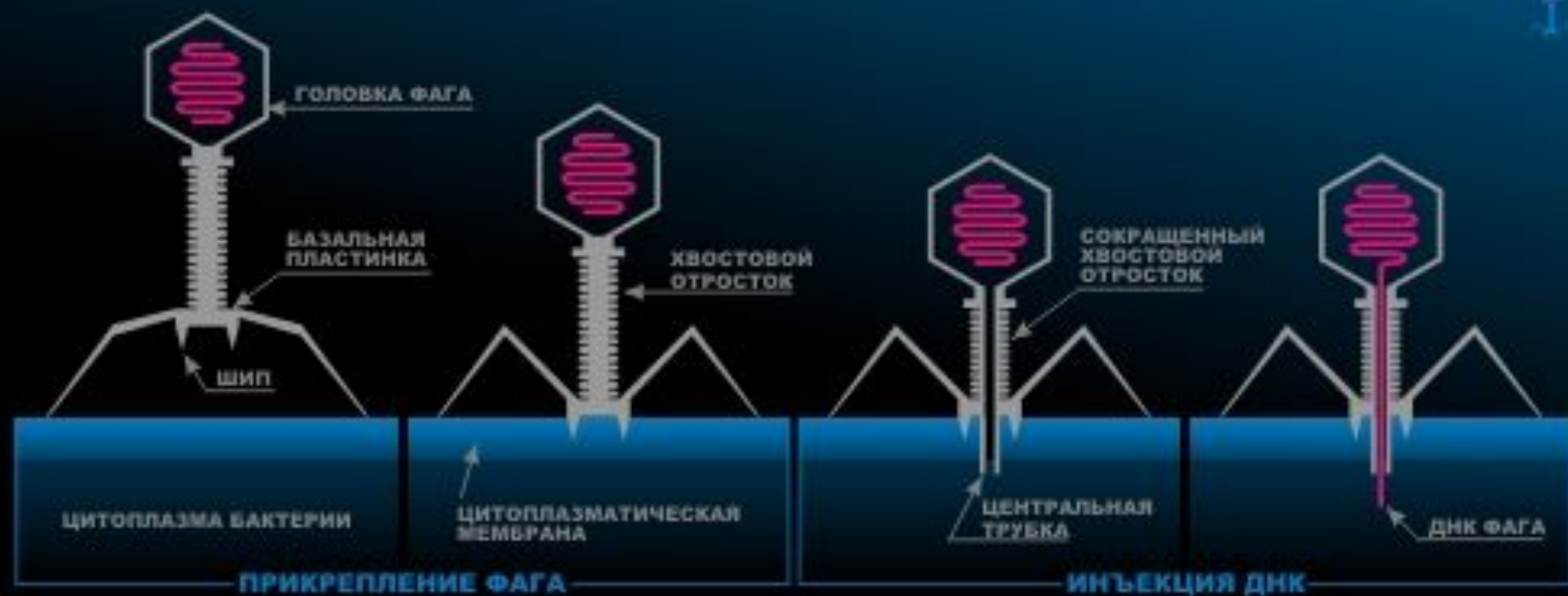
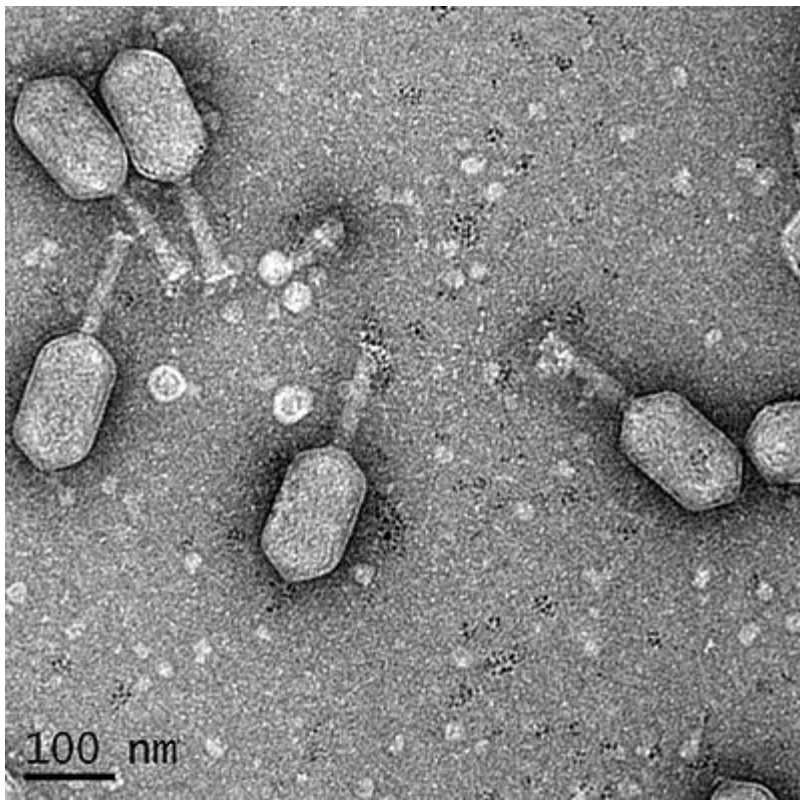
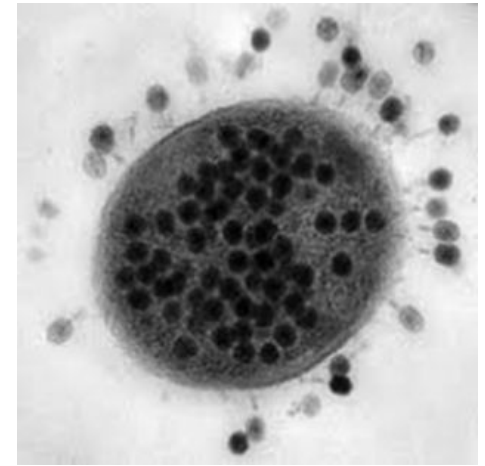
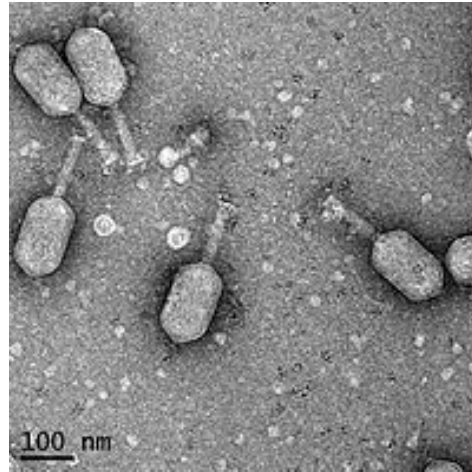
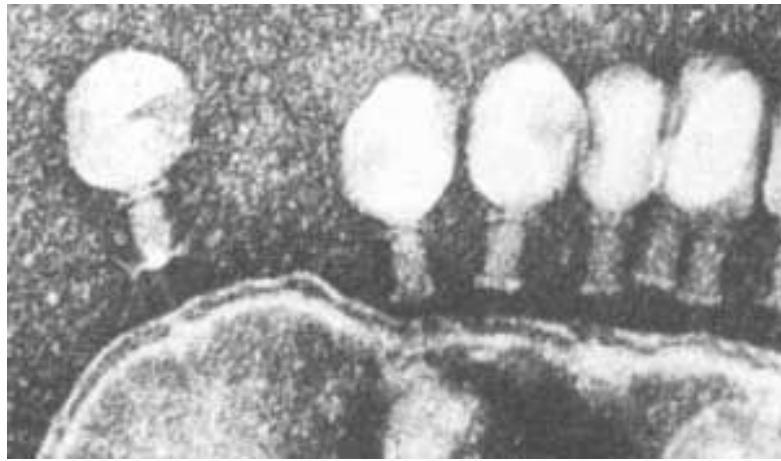
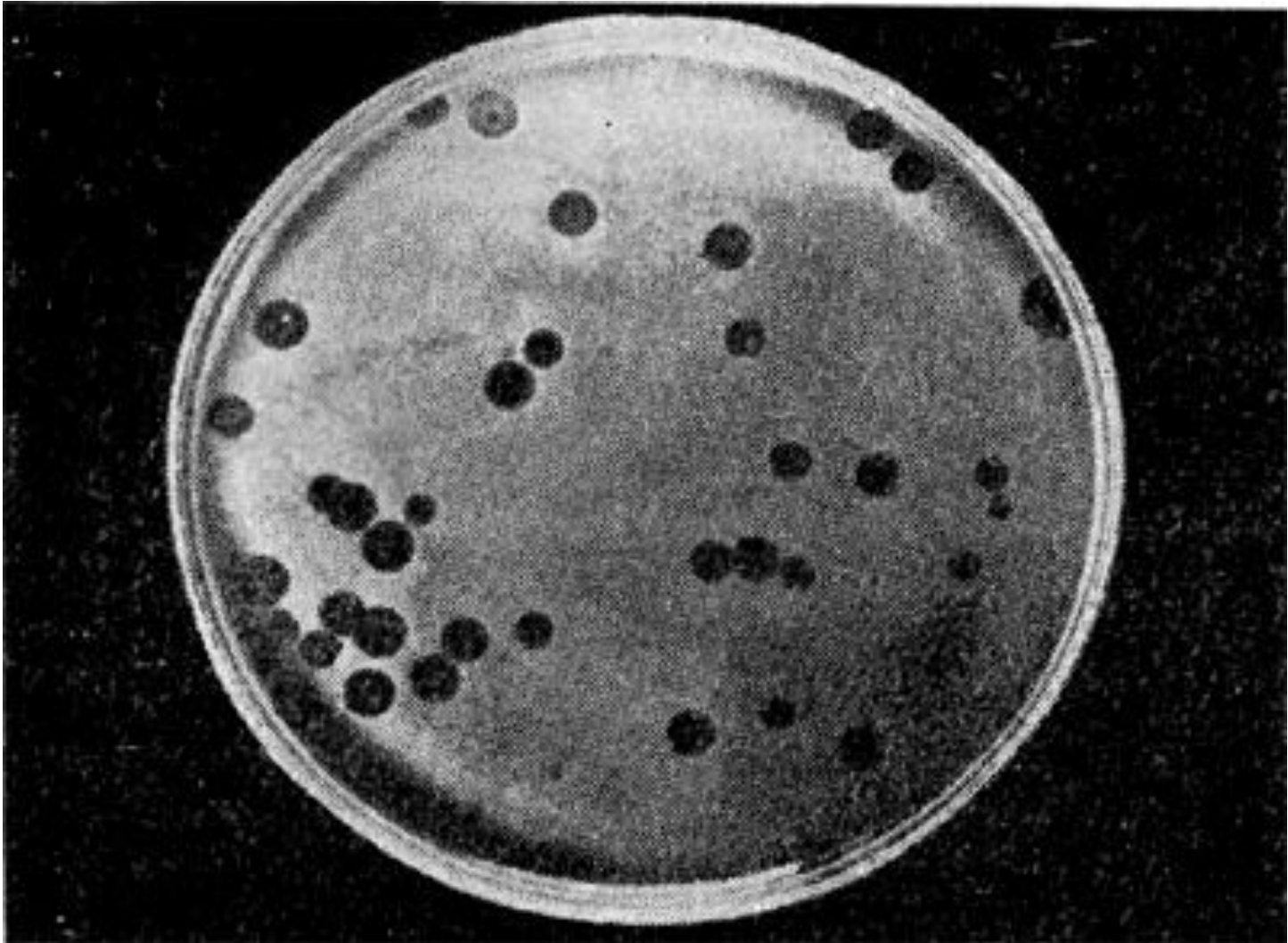


Фото бактериофагов



Негативные колонии (бляшки)
бактериофага. Увел. 1:1.



Трансдукция (перенос)

- При размножении определенных умеренных фагов на чувствительных к ним культурах фаговая частица захватывает какой-нибудь фрагмент генетического материала данной клетки. При воздействии этим же фагом на другую чувствительную к нему культуру он передает новой культуре захваченный фрагмент. Культура, от которой фаг переносит генетический материал, получила название донора, а культура, приобретающая генетический материал, — реципиента.
- При трансдукции фаг играет роль механического переносчика; лизогенизация клетки не обязательна. Один и тот же фаг может переносить разные гены и свойства.
- Трансдукция происходит редко: из одного и более миллионов фаговых частиц только одна способна осуществлять трансдукцию. При помощи трансдукции удавалось перенести от клеток-доноров клеткам-реципиентам различные свойства: токсичность, устойчивость к антибиотикам, способность продуцировать определенные ферменты, антигенные и другие

Лизогенная конверсия

- В отличие от трансдукции, при которой фаг выступает в роли механического переносчика генетического материала, при лизогенизации нуклеиновая кислота фага является тем генетическим материалом, который в виде профага интегрируется в генетический материал клетки.
- Наиболее детально лизогенные конверсии изучены у дифтерийной палочки и сальмонелл.
- Дифтерийная палочка содержит три разных фага. Оказалось, что только один из них (фаг бета) влияет на образование этой культурой токсина. При отсутствии в клетке фага бета культура не продуцирует токсина. Если нетоксичную дифтерийную культуру лизогенизировать фагом бета, то она становится токсигенной.

Фагоиндикация и фаготипирование бактерий

- **Типовые фаги** применяются для фаготипирования культур. Есть специальные коллекции типовых фагов, активных против патогенных микроорганизмов. Эти фаги позволяют установить источники ряда инфекций.
- При помощи **видовых** специфических фагов можно установить наличие определенных видов патогенных и условно-патогенных микробов в объектах окружающей среды, в воде, в выделениях кишечника и других видах материалов от человека и животных.

В процессе идентификации чистой культуры используют видовые и типовые бактериофаги

- а. Видовые бактериофаги используются для фагоиндикации. Выделенную чистую культуру засевают газоном на агаризованную питательную среду и наносят на него каплю определенного видового бактериофага. Если культура относится к искомому виду, то в месте нанесения капли наблюдается лизис культуры, если фаг не соответствует культуре, в месте нанесения капли фага будет наблюдаться бактериальный рост. Иногда после нанесения бактериофага чашку Петри наклоняют, давая капле стечь в краю чашки (из-за чего этот метод называют «стекающая капля»).
- б. Типовые бактериофаги используются для фаготипирования.

Фаготипирование

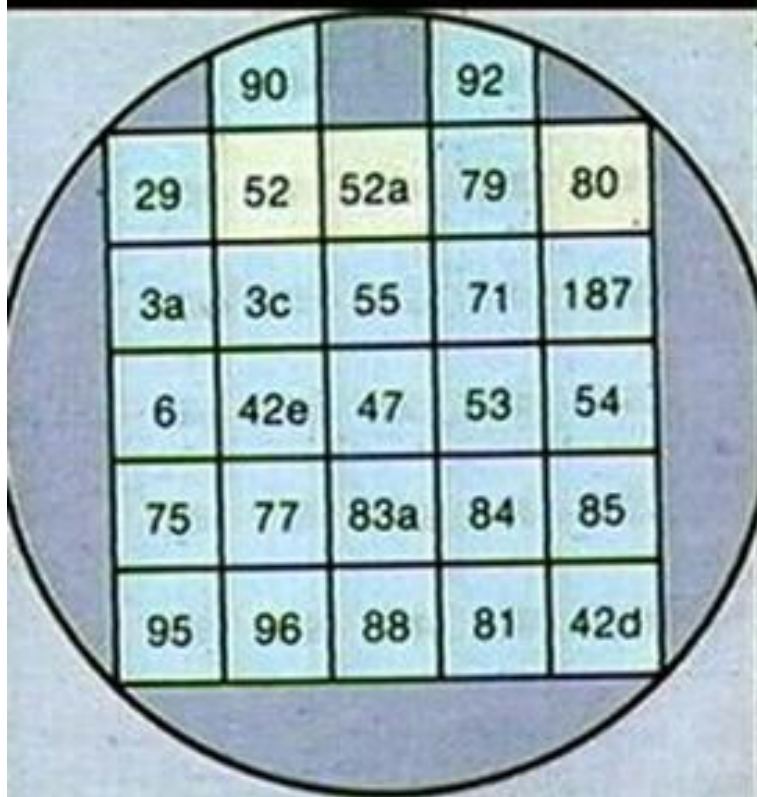
Основа метода: с помощью типовых фагов дифференцируют культуры одного вида на основании их различной чувствительности к набору таких фагов, то есть выявляют фаготип, что позволяет выявить источник заболевания и пути его распространения.

Фаготипирование *S. typhi*.

Используют набор типовых Vi-фагов (A,B,C,D,E), каждый из которых лизирует культуры определенных фаговаров. Для типирования нужен фаг Vi-1, который лизирует все брюшнотифозные культуры, содержащие Vi- антиген, т.к. только такие культуры пригодны для постановки опыта.

Фаготипирование

Phage type
52-52a-80



	90		92	
29	52	52a	79	80
3a	3c	55	71	187
6	42e	47	53	54
75	77	83a	84	85
95	96	88	81	42d



Лечебное использование фагов

- Имеются данные, показывающие несомненную эффективность фагов при лечении дизентерии и холеры. Во время Великой Отечественной войны некоторые хирурги успешно применяли фаги для борьбы с нагноением ран.
- Бактериофаги выпускают в жидком виде, в виде таблеток и спреев. Способы применения – аппликационно, введение в полости, ректально и перорально. Возможные области применения бактериофагов в медицинской отрасли более чем обширны. Это гастроэнтерология, урология, гинекология, отоларингология, пульмонология, хирургия.
- Вместе с этим накопились многочисленные данные об отсутствии лечебного эффекта при применении фагов. Одна из основных причин низкой эффективности или полного отсутствия лечебного эффекта заключается в неумелом подборе фагов для лечебных целей. Одна и та же болезнь, например дизентерия, может вызываться различными видами и серотипами дизентерийных бактерий. Фаги, активные против одних дизентерийных бактерий, совершенно не влияют на другие. Это не всегда учитывалось в должной мере при приготовлении фаговых препаратов для лечения определенных заболеваний.
- В последние годы фаги для лечебных целей применяются редко. Определенное влияние на отрицательное отношение к использованию фагов в лечебных целях сыграло не только непостоянство результатов, но и появление многочисленных антибиотиков и химиотерапевтических препаратов.

Лечебное использование фагов

- **Фаготерапия** - это применение бактериофагов (видовых , смеси видовых или поливалентных) для лечения бактериальных инфекций. С целью лечения бактериофаги применяются местно (в виде орошения пораженной поверхности, введения в локальный очаг патологического процесса и т.п.), так как парентеральный путь приводит к развитию иммунного ответа на чужеродный фаговый белок. Если лечебный бактериофаг применяют перорально (для лечения кишечных инфекций), то целесообразно использовать таблетированную форму препарата, покрытую кислотоустойчивой оболочкой, растворяющейся в щелочной среде кишечника – бактериофаги очень чувствительны к низкому рН и быстро инактивируются в кислой среде желудка.
- **Фагопрофилактика** – использование бактериофагов для профилактики некоторых бактериальных инфекций. В настоящее время применяется для экстренной профилактики брюшного тифа и дизентерии. Под экстренной профилактикой понимается комплекс мероприятий для предотвращения развития болезни до и/или непосредственно после инфицирования.

Лечебно-профилактическое применение фагов

- Найдены бактериофаги к возбудителям: синегнойной инфекции, дизентерийной, клебсиеллезной, сальмонеллезной, стафилококковой, стрептококковой, коли, брюшного тифа, чумы, холеры, а также к бактериям рода Псевдомонас, Протей, Эшерихия и других. Всего найдено около ста видов фагов.
- Прежде чем включать бактериофаги в курс лечения, врач должен уметь их выбирать и комбинировать в зависимости от найденных при обследовании видов и штаммов бактерий.

Лечебное применение фагов

- **При моноинфекциях:**
- Кишечная палочка (бактериофаги: Колипротейный, Коли, Пиобактериофаг поливалентный, Пиобактериофаг комбинированный, Интести-бактериофаг и их формы в таблетках);
- Энтерококк (Интести-бактериофаг);
- Стафилококк (бактериофаги: Стафилококковый, Интести, Пиобактериофаг поливалентный, Пиобактериофаг комбинированный и их формы в таблетках);
- Стрептококк (бактериофаги: Стрептококковый жидкий, Пиобактериофаг комбинированный жидкий, Пиополифаг в таблетках);
- Синегнойная палочка (бактериофаги: Псевдомонас аэругиноза жидкий, Пиобактериофаг комбинированный жидкий, Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий, Пиополифаг в таблетках, Интести);
- Клебсиелла пневмонии (бактериофаги: Клебсиелл пневмонии, Клебсиелл поливалентный, Пиобактериофаг поливалентный очищенный жидкий);
- Протей мирабилис и вульгарис (бактериофаги: Протейный жидкий, Колипротейный жидкий, Колипротейофаг в таблетках);

Лечебное применение фагов

- **При сочетанных инфекциях:**
- Энтеропатогенная кишечная палочка, Протей вульгарис и мирабилис (Бактериофаг колипротейный жидкий, Колипротеофаг в таблетках);
- Энтеропатогенная кишечная палочка, Протей вульгарис и мирабилис, Стафилококк, Энтерококки, Синегнойная палочка (Интести - бактериофаг жидкий);
- Энтеропатогенная кишечная палочка, Протей вульгарис и мирабилис, Стафилококк, Стрептококк, Синегнойная палочка (Пиобактериофаг комбинированный жидкий, Пиополифаг в таблетках).

Таблица 3. Лечебно-профилактические бактериофаги, используемые при инфекционных заболеваниях		
Наименование препарата*	Спектр антибактериальной активности	Область применения
Бактериофаг дизентерийный поливалентный	<i>Shigella sonnae, flexneri 1, 2, 3, 4, 6 serotypes</i>	Лечение больных дизентерией и профилактика данного заболевания. Санация реконвалесцентов
Бактериофаг сальмонеллезный групп ABCDE	<i>Salmonella Serogroups ABCDE</i>	Лечение и профилактика сальмонеллезов
Бактериофаг стафилококковый	<i>S. aureus</i> и ряд других видов коагулазоотрицательных стафилококков	Лечение и профилактика гнойных инфекций кожи, слизистых, вызванных стафилококками, а также дисбактериозов. Применяется для лечения циститов, холециститов, острых тонзиллитов, энтероколитов и др.
Бактериофаг протейный	<i>Proteus vulgaris, P. mirabilis</i>	Лечение и профилактика гнойных инфекций, вызванных протейными бактериями, а также дисбактериозов. Применяется для лечения абсцессов, гнойно-осложненных ран, циститов и др.
Бактериофаг коли	Энтеропатогенные <i>E. coli</i>	Лечение и профилактика инфекций кожи и внутренних органов: гнойно-осложненные раны, ожоги, абсцессы, плевриты. Применяется для лечения циститов, энтероколитов, токсикоинфекций, а также для профилактики шерихиозов
Бактериофаг синегнойный	<i>P. aeruginosa</i>	Лечение заболеваний разных органов и гнойных инфекций кожи. Применяется для лечения абсцессов, хирургических инфекций, гнойно-осложненных ран, циститов и др.; для селективной деконтаминации кишечника
Бактериофаг клебсиелл пневмонии очищенный	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Лечение хирургических инфекций, заболеваний урогенитальной сферы и ЖКТ, гнойно-воспалительных заболеваний уха, горла и носа, а также при сепсисе новорожденных и детей грудного возраста. Применяется также для селективной деконтаминации кишечника
Бактериофаг колипротейный	Энтеропатогенная <i>E. coli</i> , <i>P. vulgaris, P. mirabilis</i>	Лечение и профилактика энтероколитов и лечение кольпитов колипротейной этиологии
Пиобактериофаг поливалентный очищенный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Proteus, P. aeruginosa, K. pneumoniae, E.coli</i>	Лечение и профилактика разных форм гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний. Применяется для лечения хирургических инфекций, ожогов, гнойных поражений кожи, циститов и пиелонефритов, гастроэнтероколитов, холециститов, дисбактериоза кишечника, а также энтеритов и дисбактериоза кишечника новорожденных и детей грудного возраста
Пиобактериофаг поливалентный (Секстафаг®)	<i>P. aeruginosa, P. mirabilis, P. vulgaris, K. pneumoniae, Staphylococcus, Streptococcus, в том числе Enterococcus spp., энтеропатогенные E. coli</i>	
Интести-бактериофаг	<i>Shigella flexneri 1, 2, 3, 4, 6 сероваров, S. sonnei, Salmonella typhimurium, S. paratyphi A, S. paratyphi B, S. heidelberg, S. newport, S. choleraesuis, S. oranienburg, S. infantis, S. dublin, S. enteritidis, S. anatum, S. newlands, P. mirabilis и P. vulgaris, E.coli, Enterococcus, Staphylococcus, P. aeruginosa</i>	Лечение и профилактика острых и хронических заболеваний: дизентерии, сальмонеллеза, диспепсии, колита, энтероколита
Пиобактериофаг комплексный	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus spp., P. mirabilis, P. vulgaris, E.coli, P. aeruginosa, K. pneumoniae, K. oxytoca</i>	Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и кишечных заболеваний, вызванных стафилококками, энтерококками, стрептококками, синегнойной палочкой, клебсиеллами, патогенной кишечной палочкой различных серогрупп, протеем при внутреннем, ректальном и наружном применении

* Смотрите полную инструкцию по медицинскому применению лекарственных препаратов.

Использование фагов для профилактических целей

Убедительно показано, что при появлении в детских садах, яслях, школах дизентерийной инфекции, использование препаратов фага предотвращает заболевание детей, имевших контакт с заболевшими. В настоящее время готовят сухие препараты фагов в виде драже.



МИКРОХГЕН



БАКТЕРИОФАГ

СТРЕПТОКОККОВЫЙ,
раствор для приема внутрь,
местного и наружного применения



СТЕРИЛЬНО 4 флакона по 20 мл

ПРИ ПОМУТНЕНИИ НЕ ПРИМЕНЯТЬ

ПРИМЕНЯТЬ СОГЛАСНО ИНСТРУКЦИИ

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА



**БАКТЕРИОФАГ ДИЗЕНТЕРИЙНЫЙ
ПОЛИВАЛЕНТНЫЙ, ТАБЛЕТКИ**

10 флаконов по 50 таблеток

Применять согласно инструкции по применению

www.aptekas.ru

МИКРОГЕН



БАКТЕРИОФАГ
клебсиелл пневмонии очищенный,
раствор для приема внутрь,
местного и наружного применения

4 флакона по 20 мл

Стерильно
При помутнении не применять
Применять согласно Инструкции

CITY
KEY
.NET

отзывы это мы!

БИ●ФАРМА



659-34E

БАКТЕРИОФАГ СТАФИЛОКОККОВЫЙ ЖИДКИЙ

Bacteriophagum staphylococcus fluidum

Жидкость для приема внутрь,
местного и наружного применения

CITY
• KEY
.NET

ОТЗЫВЫ ЭТО МЫ!

Жидкость для приема внутрь

СПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЕ СРЕДСТВО

ИНТЕСТИ БАКТЕРИОФАГ

ЖИДКИЙ

20 мл x 4

РЕГИСТРАЦИЯ № РК-БП-5-№015615



САС СТАФИЛОКОККОВЫЙ
раствор для приема внутрь,
местного и наружного применения
СТЕРИЛЬНО
№69
0811
до выпуска
до

МИКРОХГЕН

**ПИБАКТЕРИОФАГ
КОМПЛЕКСНЫЙ**
жидкий,
раствор для приема внутрь, местного и наружного применения
8 флаконов по 20 мл
СТЕРИЛЬНО

При помутнении не употреблять

СЕРИЯ ДОСР. ТИПОВ. И
НЕ УПОТРЕБЛЯТЬ
5-0211
ПОЛЕН АО 02.13

24/02/2013 16:20

Бактериофаготерапия в стоматологии: Методические рекомендации для врачей-стоматологов. – Пермь, 2010. – 17 с. (Бондаренко, Е.А., Гилёвой О.С., Либик Т.В., Гибадуллиной Н.В.).

- Лекарственный ФП «Секстафаг» рекомендуется к практическому применению в качестве базового антимикробного и противовоспалительного средства в комплексе лечения отдельных форм гингивита (катарального и язвенного) и пародонтита различной степени тяжести; при составлении рациональных лечебно-гигиенических программ для больных с ВЗП.
- Рациональный подход к выбору оптимальных методик ТФ определяется клинико-топографическими особенностями ВЗП. Для лечения различных форм гингивита рекомендовано использовать монофаготерапию, для лечения пародонтита – комбинированную фаготерапию. Перед проведением ТФ пациентам проводится профессиональная гигиена полости рта и осуществляется рациональный подбор средств индивидуальной гигиены.
- Топическая монофаготерапия основана на местном применении жидкой формы лекарственного препарата «Секстафаг» у больных с гингивитом, заключается в апплицировании ФП на ткани десны с помощью индивидуальной зубо-десневой капы в клинических условиях. В домашних условиях пациентам рекомендуется дополнительно 2 раза в день, после приема пищи и гигиенических процедур проводить полоскания полости рта 20 мл р-ра ФП. Курс лечения 3-4 процедуры, проводимых в клинических условиях через день.
- Комбинированная ФТ рекомендуется в качестве базовой фармакотерапии в комплексном лечении больных пародонтитом и предполагает последовательное использование ФП «Секстафаг» с избирательным антимикробным действием и антибактериального препарата с направленным действием в отношении истинных пародонтопатогенов («Диплен-дента М» с метронидазолом). Методика комбинированной ФТ предполагает введение жидкой лекарственной формы ФП «Секстафаг» в пародонтальные карманы на 15 минут при помощи зубной нити Superfloss методом «косички» с последующей фиксацией на наружной стенке кармана гидрофильной поверхности пленки «Диплен-дента М» размером 1×3, 1×5, 1×7 мм – в зависимости от глубины кармана. Процедура комбинированной ФТ проводится в клинических условиях, через день. Курс лечения 4-12 процедур, в зависимости от степени тяжести пародонтита. Для введения ФП в труднодоступные пародонтальные сегменты рекомендуется использовать ирригатор для полости рта в режиме моноструи.

Секстафаг

Информация о составе:

стерильный фильтрат фаголизатов бактерий

Staphylococcus, *Streptococcus*,

Proteus (*P. vulgaris*, *P. mirabilis*),

Pseudomonas aeruginosa, энтеропатогенных

Escherichia coli, *Klebsiella pneumoniae*.

Консервант - 8-гидроксихинолина сульфата

моногидрат - 0,0001 г/мл

СОСТАВ

Staphylococcus, Streptococcus, Proteus vulgaris, P. mirabilis, P. aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, E. coli



Сравнительное исследование профилактического действия антибиотиков и фагов

Таблица Различия между антибиотиками и бактериофагами

Свойство/особенность	Антибиотики	Бактериофаги
Длительность создания нового препарата	Годы	Месяцы
Частота развития резистентности	Зависит от группы, для ряда препаратов высокая	Развивается редко
Прием с целью профилактики	Не рекомендуется	Используется
Активность в отношении патогенных микробов	Различная; действуют сразу на несколько видов и штаммов бактерий, имеют преимущество при сочетанных инфекциях	Строго специфичны; вызывают гибель только конкретного вида бактерий; при правильном подборе эффективность высокая
Концентрация в очаге инфекции	Зависит от вида препарата, локализации процесса	Нарастает за счет саморазмножения, сохраняется вплоть до ликвидации инфекции
Наличие побочных эффектов и осложнений	Возможны аллергические, токсические реакции, дисбиоз вплоть до развития псевдомембранозного колита	Редко вызывают аллергические реакции; используются для коррекции дисбиоза
Возможность комбинации с другими антибиотиками	Зависит от группы антибактериальных средств	Возможны практически любые комбинации
Совместимость с препаратами других групп	При некоторых комбинациях возможно взаимное усиление токсических свойств препаратов или их инактивация	Совместимы практически со всеми препаратами

**Спасибо за
внимание!**