

ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ ПУТЕЙ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ БОРЬБЫ С БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

СУВОРОВ А. Н.

Отдел молекулярной микробиологии,

*ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
Санкт-Петербург*

Суворов А. Н. Поиск эффективных путей решения проблемы борьбы с бактериальной инфекционной патологией // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 4. С. 267–280. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376, ул. Академика Павлова, 12.

Открытия конца XX–начала XXI в. дали возможность расшифровать геномы многих организмов, включая геномы патогенных и условно-патогенных бактерий, что позволило предположить возможность быстрого решения проблем, связанных с инфекционной заболеваемостью человека. В настоящее время стало очевидным, что решение проблем инфекционной патологии привычными подходами и лечением антибиотиками обречено на неудачу. Создание новых антимикробных препаратов и вакцин, основанных на знании геномики бактерий, оказалось сложной задачей, ввиду комплексности естественных микробиоценозов самого человека. В обзоре аргументируется, что прежние концепции, основанные на разделении микроорганизмов на паразитов и симбионтов, не подходят к новым условиям и требуют пересмотра.

Ключевые слова: патогенность, вирулентность, инфекция, антибиотики, микробиоценоз, бактериофаги, пробиотики, вакцины, геномика.

Suvorov A. N. Search effective ways solve problem struggle bacterial infectious pathology // Med. Acad. Journ. 2010. Vol. 10. № 4. P. 267–280. Institute of Experimental Medicine of the RAMS. St. Petersburg, 197376.

Discoveries of the late 20, early 21 century allowed deciphering genomes of many organisms including the genomes of the pathogenic and opportunistic bacteria. These discoveries provided a hope for quick solutions for controlling of the bacterial infections. However at present it is obvious that routine approaches based on antibiotic therapy do not have a bright future. Construction of new drugs or vaccines based on the knowledge of bacterial genomics does not look as easy as before due to many reasons including the problems caused by complexity of human microbiota. In the review article the author argue that old concepts of clinical microbiology based on the division of bacteria into symbionts and the parasites require revision.

Key words: pathogenicity, virulence, infection, antibiotics, microbiota, bacteriophages, probiotics, vaccines, genomics.

Для корреспонденции: Суворов А. Н., тел. 812-2349319, моб. 921-9342812, e-mail: Alexander_suvorov1@hotmail.com

ВВЕДЕНИЕ

Когда Антони ван Левенгук разглядывал соскобы с собственных зубов в первый созданный им же микроскоп, он увидел множество микроорганизмов, живущих своею совсем непонятной жизнью и поедающих друг друга. Страх от миллиардов невидимых глазом существ сильно усугубился открытиями второй половины XIX в., когда ученые двух выдающихся школ Франции и Германии под руководством Луи Пастера и Роберта Коха доказали роль бактерий в возникновении заболеваний человека. Прямым следствием этих открытий стало формирование нового направления в науке, названного клинической микробиологией. Если XIX в. стал веком открытия многих патогенных бактерий, то век XX, безусловно, стал веком успешной борьбы с инфекциями. Не пытаясь приуменьшить достижения других отраслей науки, невозможно оспорить то, что ни автомобили, ни компьютеры, ни атомная энергетика никак не пов-

лияли на самое главное – продолжительность жизни человека. Именно благодаря созданию антимикробных вакцин и антибиотиков, продолжительность жизни людей за прошедшее столетие возросла на 25 лет. Антимикробные препараты драматически изменили подходы к терапии инфекционных заболеваний и преобразовали исследования в области медицинской микробиологии и эпидемиологии. Главенствующими стали критерии видовой чувствительности микроорганизмов к тем или иным антибиотикам. Например, высокая чувствительность стрептококков серогрупп А и В к антибиотикам пенициллинового ряда существенно облегчила терапию вызываемых ими заболеваний. Успехи фармакотерапии инфекционных заболеваний создали иллюзию возможности достаточно простой элиминации возбудителей инфекционных заболеваний. Они повлияли на формирование определенного медицинского мышления, согласно которому болезнетворные микроорганизмы были разделены на особо опасные, патогенные

и условно-патогенные. Патогенность была отнесена к видовым признакам, а степень ее выраженности патогенности стали называть вирулентностью.

Столь простая и понятная схема взаимоотношений между человеком и бактериями, основанная на степени микробного паразитизма [1], признана главенствующей до настоящего времени. Однако сегодня она уже дает сбой. Первые сигналы стали поступать после обнаружения феномена устойчивости к антибиотикам. Резистентность бактерий к различным антибиотикам стала распространяться подобно лесному пожару, запустив гонку бактерий с фармацевтическими компаниями. В результате рынок стал наполняться все новыми антибиотиками, нередко приводящими к значительным побочным эффектам для организма человека. Стало очевидным, что антибиотики могут поражать печень, почки, нервную систему, а псевдомембранозный колит или антибиотико-ассоциированная диарея оказались естественным следствием терапии многими антибиотиками [21].

Открытие структуры ДНК и методические возможности геномики и протеомики изменили и представление о нашем собственном микробном окружении. Оказалось, что каждого человека заселяет множество бактерий, причем их количество в сотни раз превосходит число наших собственных клеток [9]. Только в толстом кишечнике обитает более 1000 видов бактерий, а новые, ранее неизвестные виды постоянно пополняют базы данных микробиомы человека. Следует отметить, что пути метаболизма у бактерий и человека теснейшим образом переплетаются, делая их взаимозависимыми. Благодаря этому человек и его микробиома составляют ассоциированную надсистему. Значение микробиомы для здоровья нельзя недооценивать. Старые схемы и концепции, основанные на антропоцентрической черно-белой системе координат (плохой-хороший микроорганизм или паразит-хозяин), оказались несостоятельными в свете новой информации, поскольку невозможно в терминах патогенности и симбиоза охарактеризовать наиболее многочисленных представителей наших экосистем, таких, как бактероиды или клостридии. Известные нам высоко патогенные бактерии: возбудители чумы, сибирской язвы или холеры – в спектре общей заболеваемости человека не составляют и долей процента. В настоящее время в клинической микробиологии на первый план выступают так называемые условно-патогенные виды бактерий, которые подчас входят в состав нормальной флоры организма человека. Это существенно затрудняет диагностику и лечение инфекционных заболеваний. Задачей настоящей публикации является рассмотрение перспектив лечения и профилактики инфекционных заболеваний преимущественно на примере болезней, вызываемых грамположительными бактериями.

АНТИБИОТИКИ – РЕШЕНИЕ СЕГОДНЯШНЕГО ДНЯ?

Любой ответственный клиницист, работающий в сфере инфекционной патологии, на вопрос о целесообразности исключения антибиотиков из лекарственного арсенала, ответит резко отрицательно. Данная позиция понятна и вполне оправдана, однако ему следует знать и помнить о существенных проблемах, обусловленных применением антибиотиков в клинической практике. Не вдаваясь в особенности побочных эффектов антибиотиков, можно выделить две основные проблемы, связанные с приемом антибиотиков, – лекарственная устойчивость и нарушение микробиоценоза организма. Известно, что эффективность антимикробного препарата ограничивается малым числом мишеней на бактерии – основными являются аппарат белкового синтеза на рибосоме и бактериальная клеточная стенка. Данным обстоятельством и обусловлена отрицательная динамика во вводе на рынок новых антимикробных препаратов (табл. 1). Складывается впечатление, что человек, однажды включившись в гонку с бактериями, проигрывает, не выдерживая темпов бактериальной эволюцией. Так, два последних антибиотика (даптомицин и тигециклин) были зарегистрированы для использования в США и Западной Европе еще в 2005 г.

Таблица 1

Динамика создания новых антибиотиков с 1991 по 2009 гг.

Годы	Количество новых антибиотиков	Названия антибиотиков
1991–1995	26	Темафлоксацин, ломефлоксацин, диритромицин и др.
1996–2000	11	Меропенем, левофлоксацин, гатифлоксацин и др.
2000–2003	3	Линезолид, цефдиторен, гемифлоксацин
2003–2005	2	Тигециклин, даптомицин
2006–2010	0	

Остальные антибиотики являются существенно более ранними разработками. Это обусловлено рядом причин, связанных как с недофинансированностью исследований, так и с нежеланием фармацевтических компаний вкладывать огромные средства в разработку новых антимикробных препаратов с неизвестными рыночными перспективами. Специальный комитет общества инфекционистов США указал на нехватку антимикробных препаратов в условиях возникновения новых патогенов с множественной лекарственной устойчивостью [44]. Конгресс США был вынужден принять постановление, облегчаю-

щее и ускоряющее прохождение новых препаратов, а также удлиняющее патентные права на новые антибиотики, особенно обладающие новизной и способствующие борьбе с биотерроризмом [21]. При этом общий мировой рынок антибиотиков продолжает расти. К 2012 г. ожидается, что он достигнет 45 млрд долларов США. Ожидается появление новых антибиотиков, в первую очередь антибиотиков семейства оксазолидинонов (аналогов линезолида), способных блокировать белковый синтез бактерий за счет нарушения процесса элонгации трансляции (связывают пептидил-трансферазный центр на рибосоме). Ожидается выход на рынок двух препаратов данного класса: Торезолида (TR-700) и RWJ-416457 в 2–4 раза активнее линезолида в отношении полирезистентных стафилококков, энтерококков, стрептококков, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, а также таких внутриклеточных паразитов, как *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila* [32, 48].

Широко известный препарат – ванкомицин, относящийся к гликопептидам, также, возможно, в скором времени будет заменен более эффективными препаратами, такими, как оритавагин, далбавицин и телавицин. Эти вещества препятствуют синтезу пептидогликана бактерий не только за счет ингибирования трансгликозилирования, но и за счет нарушения работы транспептидаз [11]. Телавицин дополнительно обладает способностью деполаризировать мембрану бактерий за счет взаимодействия с липидными компонентами последней [33]. Новые мишени в механизме синтеза клеточной стенки препаратов гликолипидного ряда позволяют преодолевать устойчивость к ванкомицину. Препараты этой группы в настоящее время находятся на заключительной фазе клинических испытаний.

Новые антибиотики, относящиеся к кетолидам, телитромицин и цетромицин, сходны с эритромицинами по механизму действия, однако более стойко связывают 23S рибосомную РНК, обеспечивая более продолжительный лекарственный эффект по отношению к патогенам, принадлежащим к видам *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, enterococci, *Helicobacter pylori*, и *Mycobacterium avium*, а также *Corynebacterium* spp., *M. pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Borrelia burgdorferi*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *Toxoplasma gondii* [47].

Из гликоциклинов, относящихся к препаратам тетрациклинового ряда, в 2005 г. появился новый препарат – тигероциклин, предназначенный для лечения осложненных кожных и абдоминальных инфекций. По эффективности он в 20 раз превосходит хорошо известный тетрациклин [40]. Тигероциклин

эффективно действует на бактерии, обладающие двумя известными механизмами устойчивости к тетрациклину (эффлюкс и защита рибосомы), обусловленными генами *tet(M)* и *tet(O)*. Однако он обладает существенными побочными эффектами, такими, как тошнота и рвота. Во второй стадии клинических испытаний находится еще один препарат этого же класса – РТК0796 [12].

Еще одна группа новых антибиотиков – карбапенемы – аналоги пенициллинов и цефалоспоринов, также уже появляется на фармацевтическом рынке. Дорипенем, меропенем, а также разупенем (PZ-601) находятся на различных фазах испытаний и допущены к практическому применению в ряде стран. Данные препараты обладают способностью воздействовать на синтез пептидогликана клеточной стенки как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, за счет связывания с пенициллин-связывающими белками [29].

Даже поверхностный анализ новых разработок в области создания антибиотиков указывает на то, что исследователи и разработчики нацелены на создание более эффективных препаратов, однако направленных на старые мишени – клеточную стенку и белковый синтез бактерий. При этом все более расширяется спектр индигенных бактерий, подверженных антимикробному воздействию, а к описанным веществам уже показана возможность образования лекарственной устойчивости. Очевидно, что введение в клиническую практику новых мощных препаратов неизбежно повлечет за собой угнетение нормальной микрофлоры пациентов и еще большее распространение антибиотикоустойчивости. Подключение некоторых новых бактериальных мишеней, таких, как механизм деления бактериальной клетки (препарат РС190723), биосинтез ее жирных кислот (препарат МУТ7307), ингибирование гиразы или синтеза липополисахарида, грозит прежними последствиями. Большинство указанных препаратов еще далеко от завершения клинических испытаний. Таким образом, использование старых схем и подходов к терапии инфекций обречено на провал еще до введения новых препаратов в практику.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Для эффективной терапии инфекций более целесообразен поиск веществ, специфически воздействующих на определенные патогенные бактерии и адресно элиминирующих вирулентные штаммы из микробиомы. Решение такой задачи, помимо знания молекулярной генетики патогенности бактерий и молекулярной эпидемиологии, требует современных и

точных методов микробиологической диагностики, позволяющих быстро выявлять патогенные бактерии и подбирать адекватную терапию.

Интересным направлением такой адресной терапии инфекций является создание препаратов на основе антисмысловых РНК. Данный подход, применяемый в различных модификациях, заключается в блокировании синтеза белков за счет гибридизации молекул информационной РНК с искусственно синтезированными антисмысловыми фрагментами РНК [56]. Таким образом, открывается возможность ингибировать синтез конкретных факторов бактерий (токсинов), присущих исключительно патогенным бактериям. Следует заметить, что применение данной технологии в целях терапии требует глубокого понимания патогенетических механизмов инфекционного процесса. Хорошо известно, что при многих бактериальных инфекциях патогены могут с легкостью «включать» или «выключать» группы генов вирулентности в зависимости от конкретной физиологической ситуации [38]. Поэтому мишени антисмысловых препаратов должны тщательно отбираться с учетом бактериальной специфики. Наиболее сложной технологической задачей является доставка антисмысловой одонитевой РНК в бактериальные клетки. Не секрет, что информационная РНК вообще и любые синтетические препараты РНК в частности относятся к короткоживущим биомолекулам, поскольку служат субстратами для многочисленных вне- и внутриклеточных РНКаз. В настоящее время

предложены различные технологии защиты РНК в составе конъюгатов с пептидами, в липосомах, а также в составе наночастиц (рис. 1) [59]. Однако появление реальных препаратов в клинике на основе данной технологии в ближайшее время не предвидится. Очевидно, что клиническое применение антисмысловых РНК в качестве лекарств будущего потребует точной предварительной диагностики возбудителя инфекции.

Существуют и другие разработки в области патогенетической antimикробной терапии. Например, ведется поиск веществ, блокирующих сигналы «чувства кворума», уменьшающие устойчивость к катионным белкам, нарушающие двухкомпонентные сигнальные системы, систему бактериального эффлюкса или важные для определенных бактерий ферментные системы [51]. Так, например, известно, что внутриклеточные патогены, такие, как *S. typhimurium* и *M. tuberculosis*, продуцирующие фактор вирулентности SopB, могут подавляться ингибиторами киназы (Akt) [31]. Такого рода ингибиторы были разработаны ранее в качестве противоопухолевых препаратов. Ожидается, что лекарства с таким механизмом действия окажутся способными специфически подавлять развитие патогенных бактерий, таких, как *H. pylori*, обладающих побочным канцерогенным действием [36]. Однако применение таких веществ часто осложняется сходством биохимических механизмов человека и бактерий, что существенно снижает диапазон их терапевтического действия.

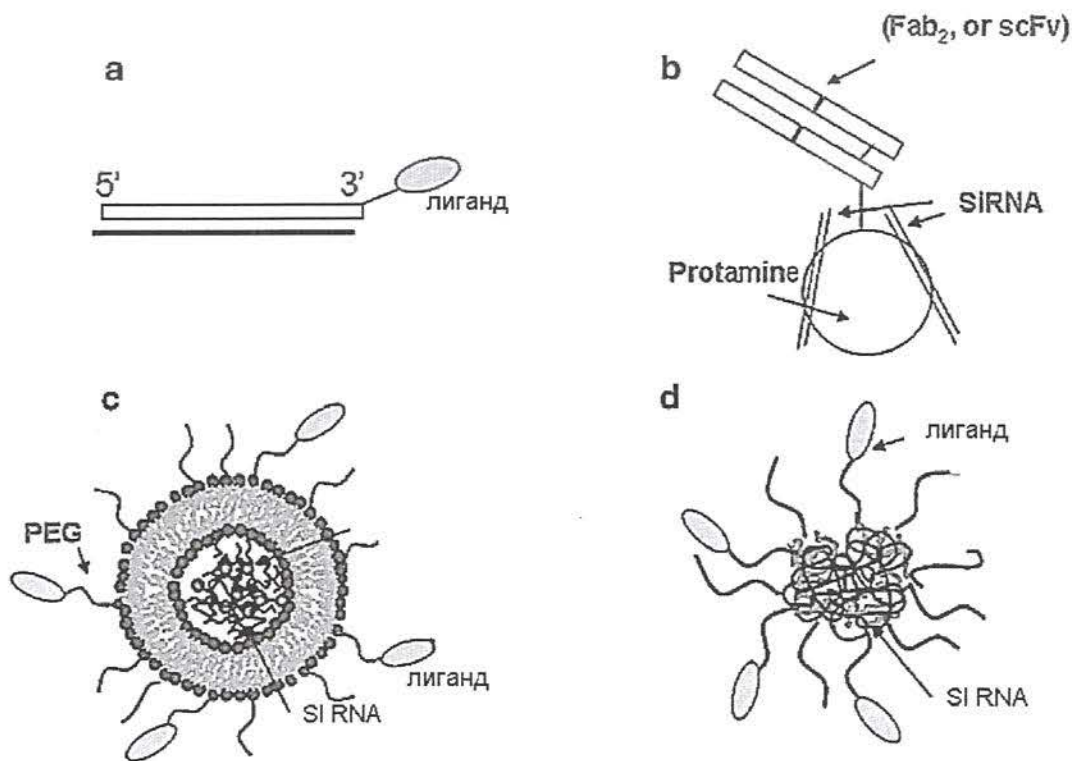


Рис. 1. Способы доставки препаратов на основе антисмысловых РНК:

а – РНК, связанная с адаптором; б – РНК, связанная с протамином; в – РНК в составе липосомы; д – РНК в наночастицах

Интересным направлением в разработке патогенетической антимикробной терапии является подавление сигналов «чувства кворума», имеющих отношение к формированию биопленок. В настоящее время установлено, что распространенным сценарием развития инфекционного процесса является образование биопленки. Ее формирование в организме человека является абсолютно нормальным процессом для большинства индигенных и патогенных бактерий. Многие виды патогенных бактерий (клебсиеллы, стафилококки, пневмококки, стрептококки) с успехом переживают воздействие лекарственных препаратов в составе биопленок, причем антибиотики сами могут стимулировать их образование [10]. Процесс перехода планктонной формы существования микробов в биопленочную регулируется «чувством кворума», обусловленного концентрацией специфических регуляторных пептидов. Поэтому в настоящее время ведется активная работа по разработке препаратов, основанных на ингибировании механизмов «чувства кворума». Установлено, что у стафилококков существует два фенотипа: адгезионный фенотип в составе биопленки и инвазивный (планктонный) фенотип, приводящий к развитию септического процесса [38]. «Переключение» с адгезионного фенотипа на септический управляется двухкомпонентной системой *arg QS*, представленной четырьмя генами *argB*, *argC*, *argD*, *argA*. При этом гены *argB* и *argD* кодируют белки транспорта и секреции регуляторных пептидов, а ген *argC* кодирует сенсорный белок, который фосфорилирует и активирует *argA*; последний, в свою очередь, регулирует выработку эффекторной молекулы RNAIII. Повышенная продукция RNAIII подавляет экспрессию белков-адгезинов и повышает продукцию факторов инвазии, таких, как токсины, липазы и протеазы [24]. Недавно было обнаружено, что аполипопротеин В является

важным фактором системы врожденного иммунитета, блокирующим переключение с адгезионного на инвазивный фенотип стафилококков [41] (рис. 2). В соответствии с новыми знаниями о патогенезе стафилококкозов разрабатываются препараты, блокирующие сигналы «чувства кворума» на нескольких уровнях: на уровне сигнальных пептидов, на уровне продукции аполипопротеина В, а также транскрипционного регулятора RNAIII (рис. 2) [41, 23, 26].

При всей интеллектуальной привлекательности создания лекарств на основе регуляторных факторов бактерий необходимо понимать, что рассматривать регуляторы «чувства кворума» как антимикробные препараты будущего преждевременно, в первую очередь из-за наличия многоуровневой системы подстраховок регуляторных механизмов бактерий, которая сформировалась в процессе длительной эволюции.

БАКТЕРИОФАГИ КАК СРЕДСТВО БОРЬБЫ С ПАТОГЕНАМИ

Бактериофаги, или вирусы бактерий, способные осуществлять лизис чувствительных бактериальных штаммов, представляются идеальной альтернативой антибиотикам. Использование прямых биологических врагов является давним и успешным примером борьбы человека с нежелательными живыми объектами (например, использование кошек для борьбы с мышами). Практически сразу после открытия бактериофагов в начале XX в. были сделаны первые попытки использования литических бактериофагов в терапевтических целях. Уже во время Первой мировой войны Д'Эрель в Париже с помощью бактериофагов осуществлял лечение больных дизентерией [20]. Однако успехи фаготерапии носили ограниченный характер в силу аллергических реакций на

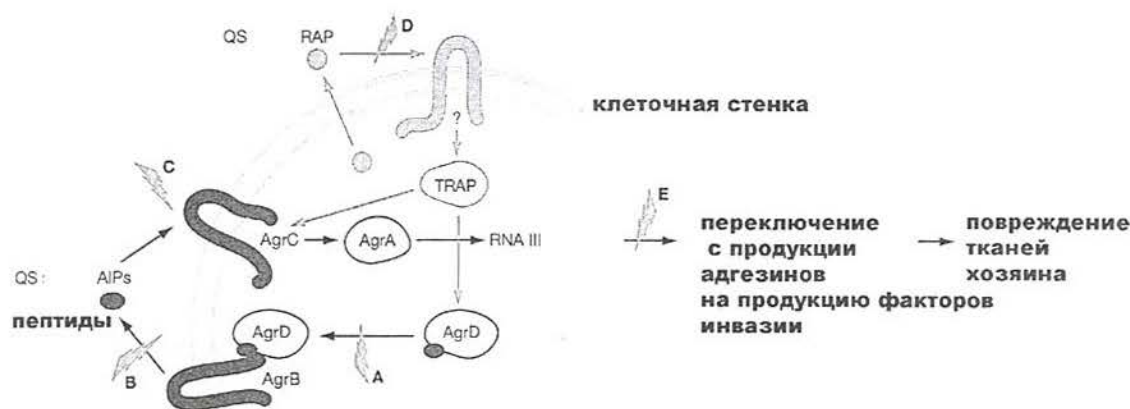


Рис. 2. Пептидная регуляция экспрессии генов патогенности у стафилококков и возможности для создания новых антимикробных препаратов (согласно Njoroge J., Sperandio V., 2009):
a, b, c, d – мишени для создания новых антимикробных препаратов

компоненты питательных сред при парентеральном введении фаговых препаратов, а также вследствие феномена фагоустойчивости бактерий. Появление антибиотиков надолго приостановило проведение исследований в области фаготерапии. Лишь в СССР данные исследования продолжали развиваться в ряде научных центров страны (Москва, Ленинград, Нижний Новгород), а в Тбилиси под руководством Григория Элиавы был создан Научный институт бактериофага. В аптечную сеть СССР было выпущено несколько лекарственных препаратов с бактериофагами, в основном, для местного и перорального употребления (табл. 2). Эти препараты и сейчас пользуются хорошим спросом. В настоящее время интерес к фаготерапии в мире возобновился из-за нарастающих проблем анимикотерапии и благодаря успехам молекулярной биологии. В США было

создано несколько компаний, занимающихся разработкой лекарственных бактериофагов. Были созданы препараты для лечения инфекционных заболеваний, вызванных полирезистентными бактериями, а также хронических инфекционных процессов (трофические язвы) в областях с нарушенной циркуляцией крови [22, 54]. В частности, на рынке США появился новый бактериофаговый препарат для лечения заболеваний периодонта – «PhageDent». В эксперименте доказана возможность применения бактериофагов для лечения генитальных инфекций, вызванных стрептококком группы В [43].

При всем уважении к прогрессу в области фаготерапии литическими фагами, нельзя не заметить, что с ее отрицательными сторонами справиться пока не удалось. И если создание гипоаллергических фаговых препаратов технически решаемо, то фагорезистентность штаммов бактерий не менее реальна, чем устойчивость к антибиотикам. Существует еще одна важная особенность, ограничивающая клинические перспективы фаготерапии, – способность бактериофагов нести в своем геноме гены факторов вирулентности и тем самым быть их переносчиками (табл. 3).

Так, например, в стрептококках группы А (СГА) из описанных 14 токсинов 8 кодируются фагами. Самый известный из них – эритрогенный токсин А или токсин Дика, напрямую связывают с патогенезом скарлатины. Помимо генов токсинов, фаги переносят и другие факторы бактериальной агрессии, реально влияя на степень бактериальной вирулентности (табл. 3). В наших недавних исследованиях, когда две коллекции штаммов СГА были исследованы с ДНК праймерами на гены токсинов и суперантигенов СГА фагового происхождения *speA*, *speC*, *speC/J*, *speK*, *speL*, *speI*, *speH*, *ssa*, *sla*, *sdn*, *sdaD*, *mf2*, *mf3*, *mf4*, была показана корреляция между определенным профилем фаговых генов и патогенным потенциалом бактериального штамма. В частности, было показано, что профиль генов патогенности фаговой природы у инвазивных штаммов М49 серотипа отличается от аналогичного профиля у штаммов М49 серотипа, не связанных с септическими процессами (рис. 3) [52]. Бактериофаги могут модулировать такие жизненно важные для бактерии процессы, как процесс рекомбинации [34].

Недавно было обнаружено, что бактериофаги могут осуществлять передачу крупных участков генома, таких, как «острова патогенности» [53]. Именно поэтому клиническое применение бактериофагов должно предваряться изучением структуры самого бактериофага и молекулярных механизмов, обеспечивающих взаимодействие конкретного терапевтического бактериофага с бактерией-мишенью. Более перспективным вариантом фаготерапии представ-

Таблица 2

Компании, использующие бактериофаги для создания лекарственных препаратов (адаптировано с использованием данных Veiga-Crespo et al., 2007)

Фирма-изготовитель	Страна, город	Продукт
Phage Therapeutics International	Канада, Эдмонтон	Препараты для лечения антибиотикоустойчивых стафилококков
Intralix	США, Балтимор	Препарат для борьбы с патогенными штаммами <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> и <i>E. coli 0157:H7</i> . Разработан для вооруженных сил США
Phage Biotech	Израиль, Тель-Авив	Препараты для лечения инфекционных заболеваний глаз и ушей, вызванные <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
ИмБио, Микроген	Россия, Нижний Новгород	Жидкие и таблетированные препараты для лечения бактериальных инфекций (сальмонеллы, стафилококки, дизентерия)
Биомед, Микроген	Россия, Пермь	Жидкие препараты против дизентерии, стафилококков, стрептококков, клебсиелл
Институт бактериофагов им. Г. Элиавы	Грузия, Тбилиси	Жидкие терапевтические препараты различных бактериофагов
СМВР	Грузия, Тбилиси	PhagoBioDerm (биodeградируемый полимер с антибиотиками и смесью бактериофагов)
Био Фаг, Микроген	Россия, Уфа	Комплексные препараты на основе смеси бактериофагов (кишечная палочка, протей)

Бактериофаги патогенных бактерий и кодируемые ими факторы патогенности
(адаптировано согласно *Brussow et al., 2004*)

Кодируемый белок	Ген	Бактериофаг	Бактерия
Экзотоксины			
дифтерийный токсин	<i>tox</i>	βPhage	<i>C. diphtheriae</i>
нейротоксин	<i>C1</i>	Phage C1	<i>C. botulinum</i>
токсин Шига	<i>stx1, stx2</i>	H-19B	<i>E. coli</i>
энтерогемолизин	<i>hly2</i>	φFC3208	<i>E. coli</i>
цитотоксин	<i>ctx</i>	φCTX	<i>P. aeruginosa</i>
энтеротоксин	<i>see, sel</i>	NA	<i>S. aureus</i>
энтеротоксин Р	<i>sep</i>	φN315	<i>S. aureus</i>
энтеротоксин А	<i>entA</i>	φ13	<i>S. aureus</i>
энтеротоксин А	<i>sea</i>	φMu50A	<i>S. aureus</i>
экзофолиативный токсин А	<i>eta</i>	φETA	<i>S. aureus</i>
токсин типа А	<i>speA</i>	T12	<i>S. pyogenes</i>
токсин типа С	<i>speC</i>	CS112	<i>S. pyogenes</i>
холерный токсин	<i>ctxAB</i>	CTX	<i>V. cholerae</i>
лейкоцидин	<i>pvl</i>	φPVL	<i>S. aureus</i>
суперантигены	<i>speA1, speA3, speC, speI, speH, speM, speL, speK, ssa</i>	8232.1	<i>S. pyogenes</i>
цитотоксин	<i>cdt</i>	без названия	<i>E. coli</i>
Факторы противостояния иммунитету			
Мембранные протеины	Mu-like	Pnm1	<i>N. meningitidis</i>
гликозилирующий белок	<i>rfb</i>	ε34	<i>S. enterica</i>
гликозилирующий белок	<i>gtr</i>	P22	<i>S. enterica</i>
ацетилаза О-антигена	<i>oac</i>	Sf6	<i>S. flexneri</i>
гикозилтрансфераза	<i>gtrII</i>	SfII, SfV, SfX	<i>S. flexneri</i>
Факторы инвазии			
тип III эффектор	<i>sopE</i>	SopE	<i>S. enterica</i>
тип III эффектор	<i>ssel (gtgB)</i>	GIFSY-2	<i>S. enterica</i>
тип III эффектор	<i>sspH1</i>	GIFSY-3	<i>S. enterica</i>
Ферменты-факторы агрессии и персистенции			
супероксиддисмутаза	<i>sodC</i>	Sp4, 10	<i>E. coli O157</i>
супероксиддисмутаза	<i>sodC-I</i>	GIFSY-2	<i>S. enterica</i>
супероксиддисмутаза	<i>sodC-III</i>	Fels-1	<i>S. enterica</i>
нейраминидаза	<i>nanH</i>	Fels-1	<i>S. enterica</i>
гиалуронидаза	<i>hylP</i>	H4489A	<i>S. pyogenes</i>
лейкоцидин	<i>pvl</i>	φPVL	<i>S. aureus</i>
стафилокиназа	<i>sak</i>	φ13	<i>S. aureus</i>
фосфолипаза	<i>sla</i>	315.4	<i>S. pyogenes</i>
ДНКаза/стрептодорназа	<i>sdn, sda</i>	315.6, 8232.5	<i>S. pyogenes</i>
Факторы устойчивости к действию антител			
OMP _B	<i>bor</i>	γ	<i>E. coli</i>
OMP	<i>eib</i>	γ-подобный	<i>E. coli</i>
Адгезины			
Vir	<i>vir</i>	MAV1	<i>M. arthritis</i>
Фаговые протективные белки	<i>pblA, pblB</i>	SM1	<i>S. mitis</i>
Другие факторы			
Фактор вирулентности	<i>gtgE</i>	GIFSY-2	<i>S. enterica</i>
«Антивирулентный» фактор	<i>grvA</i>	GIFSY-2, Fels-1	<i>S. enterica</i>
Рекомбинация и репарация	<i>mutS, mutL</i>	NZ131.3	<i>S. pyogenes</i>

ляется использование препаратов на базе фагового белка-лизина. Фаговый лизин разрушает пептидогликановый слой клеточной стенки, действуя как снаружи, так и внутри бактерии. Фаговые лизины по механизму разрушения клеточной стенки разных ви-

дов бактерий действует однотипно, отличаясь лишь по части молекулы, ответственной за распознавание [55]. Это позволяет искусственно создавать лизины на основе единой литической части и отличающиеся по распознавательному модулю. На этом принципе

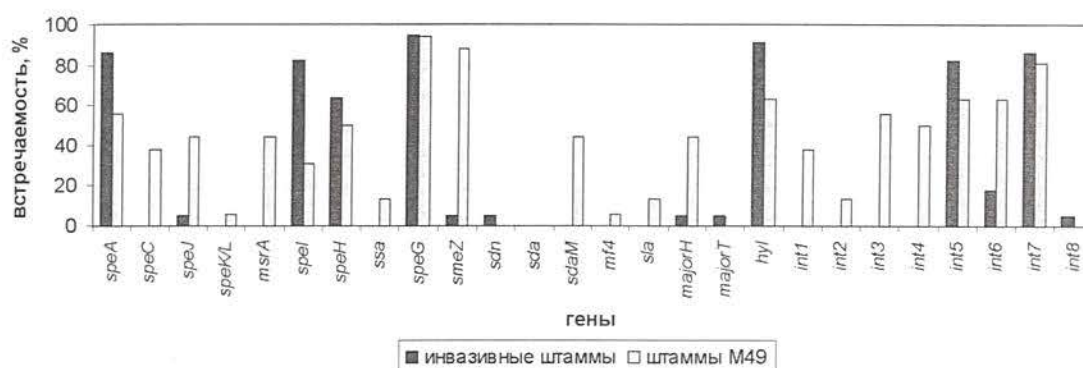
встречаемость фаговых генов в штаммах *S. pyogenes*

Рис. 3. Распространенность генов патогенности и генов фаговых интеграз в штаммах стрептококков группы А серотипа М49, относящихся к инвазивному или носительскому фенотипу

уже созданы препараты, лизирующие более 15 видов патогенных бактерий. Применение данного типа лизина в целях удаления инфекции из носоглотки и влаглища в модельных опытах на мышах показало высокую эффективность эрадикации стрептококков [19]. Недостатками синтетических лизинов в настоящем их виде является высокая чувствительность к бактериальным и эукариотическим протеазам, что отрицательно сказывается на длительности терапевтического воздействия.

ПРОБИОТИКИ И АНТИМИКРОБНЫЕ ПЕПТИДЫ

Помимо бактериофагов, естественными врагами патогенных бактерий являются другие бактерии, конкурирующие за участки в колонизации тканей макроорганизма. Поэтому бактерий с давних пор используется человеком как средство консервации продуктов и как фактор лечебно-профилактического характера. В работах И.И. Мечникова было показано, что пищевые продукты и закваски на основе молочнокислых бактерий могут подавлять развитие патогенных бактерий [4]. Учение Мечникова положило начало изучению «полезных» для человека бактерий – пробиотиков. Показано, что бактерии, преимущественно выделенные из пищевых продуктов, могут обладать выраженным антагонизмом к широкому спектру патогенных бактерий, включая стафилококки, стрептококки, псевдомонады и энтеропатогенные кишечные палочки. Важным преимуществом применения пробиотиков в терапии инфекционных процессов является их поливалентность. Живые микроорганизмы в межмикробной конкуренции используют такие вещества, как молочная кислота, перекись водорода, лизоцим, разнообразные антибактериальные пептиды, и ряд других факторов [7]. Широкий арсенал, используемый бактериями в процессе борьбы с конкурентами, не случаен. Только комплекс-

ное, многофакторное действие позволяет надежно обеспечивать подавление других микроорганизмов, например претендентов на участки колонизации. Данное свойство пробиотиков как живых факторов микробного антагонизма существенно отличает их от лекарственных препаратов, которые обычно имеют одну мишень действия. Среди антимикробных веществ, выделяемых пробиотиками, особое место уделяют бактериоцинам.

К бактериоцинам относят большую группу микробных пептидов, различающихся по размерам, микробным мишеням, характеру экскреции и механизму действия [25]. При всем разнообразии, бактериоцины объединяет относительно узкий спектр антимикробного действия вследствие необходимости подавления конкурентов за места колонизации. Однако выявлены бактериоцины, обладающие широким спектром действия в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий. Так, например, нами было показано, что штамм пробиотика *Enterococcus faecium* L3, экспрессирующий два бактериоцина, EntA и EntB, обладает активностью такого рода. Экспрессия антимикробных факторов, так же как и факторов вирулентности патогенных бактерий, регулируется механизмами «чувства кворума», в которых участвуют белки-регуляторы или феромоны, «включающие» двухкомпонентные регуляторные системы и приводящие к экспрессии бактериоцинов.

В наших исследованиях пробиотиков, относящихся к энтерококкам и лактобациллам, были обнаружены такие регуляторные системы, модулирующие антимикробную активность посредством различного уровня продукции специфических пептидов (феромонов) [58]. В экспериментах *in vitro* было показано, что привнесение в культуру даже следовых количеств синтетических феромонов позволяло существенно повысить степень антагонистической активности штамма пробиотика. Пробиотики с успехом используются в терапии диарейного синдро-

ма различной этиологии, неспецифического язвенного колита, язвенных процессов хеликобактерной природы в желудке и двенадцатиперстной кишке, а также целого ряда других патологических состояний [30]. Отдельные бактериоцины рассматриваются как перспективные антимикробные препараты. Один из бактериоцинов – низин – с успехом применяется как консервант в пищевой промышленности.

Если исторически пробиотики подбирались преимущественно из молочнокислых продуктов или наиболее активных бактерий – антагонистов (сенная или кишечная палочки), то в последнее время все большее число пробиотических препаратов включает бактерии из числа индигенных видов, преимущественно анаэробных обитателей желудочно-кишечного тракта. Первоначально из собственной микрофлоры, в соответствии с концепцией необходимости восстановления микробиоценоза, в качестве пробиотиков были отобраны бифидобактерии, а несколько позднее стали использовать клостридии и бактероиды [7]. Появился и новый подход в терапии пробиотиками, основанный на введении собственных бактериальных штаммов на фоне дисбиотического состояния [9]. При этом ни концепция антагонистических пробиотиков, ни концепция восстановления микрофлоры путем «подсева» природных обитателей кишечника не получили должного научного обоснования. Огромный потенциал, заложенный в идее использования пробиотических бактерий в борьбе с патогенами, до сих пор не смог реализоваться в силу сложности задач и необходимости адресного, а не эмпирического применения пробиотических препаратов.

Эффекты от клинического применения пробиотиков нередко были незначительными или имели негативный характер [46]. В существенной степени тому виной антропоцентристское мышление, разделяющее окружающий мир согласно понятиям о вредности или пользы человеку, а не вследствие четких законов биологической целесообразности. Неудачи в применении как пробиотиков, так и антибиотиков или бактериофагов обусловлены, в первую очередь, неадекватной и несвоевременной диагностикой и, во вторую – недостатком наших знаний о патогенетических механизмах, приводящих к развитию той или иной патологии.

На наш взгляд, наиболее привлекательными пробиотиками в плане дальнейшего клинического использования являются штаммы лактобацилл и энтерококков, которые ранее применялись при приготовлении молочнокислых продуктов. Данные штаммы за счет длительной селекции человеческой популяции доказали свою безопасность для организма, и именно в данной группе штаммов наиболее часто обнаруживаются высокоактивные антимикробные пептиды.

ВАКЦИНЫ БУДУЩЕГО. ЕСТЬ ЛИ ШАНСЫ ЗАЩИТИТЬСЯ ОТ АКТУАЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ПАТОГЕНОВ?

Значение вакцин и вакцинации в жизни современного человека столь велико, что влияние вакцинации сравнимо лишь с воздействием на нас антибиотиков. Большинство даже не задумывается о вакцинации вне периода сезонных инфекций. Действительно, вакцины помогли практически полностью избавиться от оспы, полиомиелита, снизили заболеваемость корью, коклюшем, туберкулезом и другими инфекциями. Стало обычной практикой вакцинироваться против местных инфекций при поездке в регионы, эндемичные по тем или иным заболеваниям. Однако возможность использования вакцинации в качестве средства контроля за актуальными бактериальными инфекциями сегодняшнего дня является относительно новой проблемой в вакцинологии.

На наш взгляд, основная причина, затрудняющая конструирование вакцин против таких патогенов, как энтеропатогенная кишечная палочка, стрептококки различных серологических групп, метициллин-резистентный стафилококк, состоит в существовании перекрестно-реагирующих антигенов организма человека и микроорганизмами. Известно, что основной белок стрептококков группы А – М-протеин – содержит аминокислотные участки, сходные с тканями миокарда. Поэтому антитела против М-белка могут приводить к тяжелым иммунопатологическим последствиям. В этой связи в качестве мишеней против бактериальных патогенов при создании современных вакцинных препаратов выбирают не цельные бактерии, а их структуры (адгезины, компоненты клеточной стенки, полисахаридная капсула, токсины), обеспечивающие протективный иммунологический ответ. Так, например, на основе капсульных антигенов созданы вакцины против менингококков и пневмококков. Наибольших практических успехов удалось достичь при создании вакцины против пневмококков. Ее ценность связывают с актуальностью пневмококковых заболеваний, ведущей нозологической формой которых является пневмококковая пневмония. Частым следствием пневмококковой инфекции является сепсис, менингит и отит с высоким уровнем смертности. Пневмококковые инфекции особенно часто возникают среди организованных групп населения, находящихся в школах, летних лагерях, воинских частях. К настоящему времени имеется несколько вакцин против пневмококков, мишенью которых служат антигены полисахаридных капсул микроба. В странах Европы применяется 23-валентная полисахаридная вакцина (23vPS) и 7-валентная конъюгированная вакцина (7vPnC). Недавно создана и 13-валентная конъюгированная вак-

цина [28]. Естественно, что при вакцинации защита обеспечивается лишь в случае, когда возбудитель обладает капсулой, к которой в крови потенциального больного имеются опсонизирующие антитела. Эффективность вакцинации населения и защита от пневмококков напрямую зависит от региональных эпидемиологических особенностей, с учетом многообразия антигенных вариантов капсулы, обнаруженных к настоящему времени [28].

Создание стафилококковой вакцины ведется активно, однако на рынке таких вакцин пока нет. Это обусловлено сложностью вычленения мишени для вакцинации, позволяющей элиминировать патогенные штаммы при условии сохранения естественной микробиоты. В настоящее время клинические испытания проходит вакцина против золотистого стафилококка на основе капсульных полисахаридов типов 5 и 8 [49]. Параллельно опубликованы результаты исследований с применением рекомбинантных технологий по созданию вакцины на основе формирования антител к адгезинам [14] или стафилококковым токсинам, таким, как альфа-гемолизин [45] или лейкоцидин Pantou–Valentine (PVL) [15]. Последняя мишень для вакцинации представляется наиболее перспективной, так как данный белок отличает высоко вирулентные штаммы *S. aureus* от штаммов-симбионтов.

В разработке вакцинных препаратов против патогенных стрептококков также проводятся интенсивные исследования. При этом, в случае патогенных стрептококков групп А (СГА) и В (СГВ), первоначально велись работы по созданию вакцины с включением капсульных полисахаридов. Впоследствии интерес разработчиков переключился на поверхностные белковые структуры. Так, для СГА создана рекомбинантная вакцина, основанная на комплексе из 26 эпитопов М-белков разной антигенной специфич-

ности [50]. В настоящее время она проходит клинические испытания. Другие разработки по созданию вакцины против СГА, основанные на использовании антигенов С5а-пептидазы, адгезинов и фимбрий, находятся на начальных фазах изучения. Говоря о создании вакцины против СГВ, следует отметить, что в последнем десятилетии целый ряд поверхностных белков рассматривались в качестве перспективных вакцинных антигенов (табл. 4). Весьма интересной разработкой является изучение стрептококковых фимбрий в качестве компонентов вакцины против СГВ [35]. Вакцину на основе рекомбинантных полипептидов фимбрий планируют использовать в виде комплекса с полисахаридными антигенами либо экспрессировать эти полипептиды в составе *Lactococcus lactis* в качестве средства доставки вакцины на поверхность слизистой наружных родовых путей беременной [17]. Данный подход любопытен тем, что лактококки, способные длительно колонизировать слизистую влагалища и сами обладающие адьювантными свойствами, становясь эффективными векторами для антигенов СГВ, могут долговременно поддерживать специфический антигенный стимул и адекватный защитный иммунитет.

В наших исследованиях выявлено 5 перспективных поверхностных белков СГВ (Vac, ScaAB, SspB1, ScpB, CspA). Участки данных белков, будучи экспрессированными в системе кишечной палочки, оказались высоко иммуногенными и формировали протективный иммунитет в экспериментах как *in vitro*, так и *in vivo* [2, 3]. В экспериментах по пассивной защите от летальной стрептококковой инфекции комплекс антигенов в виде смеси оказался на несколько порядков эффективнее отдельных компонентов (рис. 4). Вероятно, что поверхностные белки СГВ, являющиеся мишенями для опсонизирующих

Таблица 4

Поверхностные белки СГВ, рассматриваемые в качестве вакцинных кандидатов [Томолян, Суворов, Дмитриев, 2009]

Название белка	Функция и свойства	Ссылка
С5а пептидаза	Гидролиз фракции комплемента С5а, подавление миграции ПМЯ лейкоцитов, инвазия	Cheng Q. et al., 2001; 2002; Santillan D. et al., 2003
Sip	Функция неизвестна, поверхностный белок, консервативен в штаммах СГВ	Martin et al., 2002; Rioux S. et al., 2001
Beta C	Связывает иммуноглобулин класса А, поверхностный белок, встречается в 25–40% штаммах СГВ	Suvorov A.N. et al., 2004; Yang H.H. et al., 2007
Alpha C	Поверхностный белок, препятствует опсонизации СГВ, встречается в 80–90% штаммов всех серотипов	Yang H.H. et al., 2008
ScaAB	Поверхностный липопротеин, участвует в транспорте металлов, консервативен в штаммах СГВ	Воробьева Е.И. с соавт., 2005; Vorobieva E.I et al., 2005
LtgP	Консервативен в штаммах СГВ, богатый лейцином белок	Seepersaud et al., 2005
OCT-PGK	Энзимы орнитин-карбомилтрансфераза и фосфоглицералкиназа	Hughes M. et al., 2002
Pi-1, Pi-2a	Фимбри (пили) СГВ	Maisey H. et al., 2007; Rosini et al., 2006
SAP	Пуллуналаза	Santi I. et al., 2008

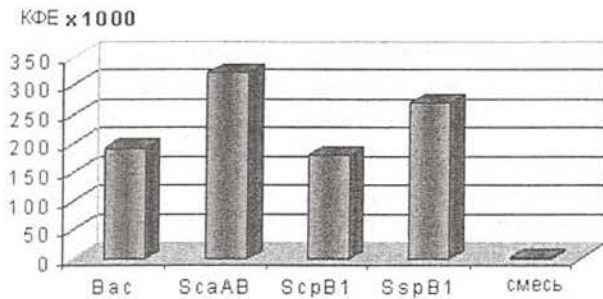


Рис. 4. Пассивная защита мышей против инфекции стрептококком группы В (СГВ) с использованием антител против отдельно взятых вакцинных антигенов либо против смеси антител. Защита оценивалась по содержанию СГВ (колониеформирующих единиц, КФЕ) в крови, селезенке и ткани легких

антител, дифференцированно экспрессируются при различных фазах роста, что не позволяет микробам использовать механизмы избегания иммунного ответа. Другим возможным объяснением данного феномена является то, что опсонизирующие антитела распознают стрептококковые антигены, характерные как для планктонного, так и биопленочного фенотипа, что снижает шансы бактерий на выживание.

Особенно важно для вакцинного препарата, планируемого для внедрения в России, что подбор антигенов учитывает региональные особенности носительства штаммов СГВ. В частности, поверхностный белок – адгезин SspB1, принадлежащий семейству секреторных систем V типа, преимущественно обнаруживается в инвазивных штаммах, циркулирующих в России [6]. Региональные особенности возбудителей бактериальных инфекций, циркулирующих в России, необходимо учитывать при внедрении у нас разработанных за рубежом вакцин. Так, в случае пневмококковых вакцин, основанных на капсульных антигенах либо в случае стрептококковых вакцин, основанных на эпитопах М-белков, критическим должно быть то, насколько в российских популяциях распространены штаммы-возбудители инфекций, по антигенной специфичности соответствующие используемой вакцине. Другим немаловажным вопросом является то, насколько внедрение той или иной антибактериальной вакцины скажется на состоянии общего микробиоценоза и врожденного иммунитета вакцинируемого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В соответствии с принятой математической моделью взаимодействия паразита с организмом хозяином, биологическая успешность патогенного микроба определяется формулой «расплаты», в числителе которой имеется произведение плотности чувствительного к патогену хозяина (S) на степень трансмиссионной активности паразита (b), а в зна-

менателе – сумма уровня естественной смертности хозяина, смертности от инфекции и количества выздоровевших от этой инфекции (1+a+c). Из этой формулы очевидно, что приобретение патогеном новых вирулентных свойств заставит его «расплачиваться» потерей плотности обитания хозяина, а повышение заболеваемости и смертности также окажет прямое негативное воздействие на патоген [13]. Аналогичный феномен «расплаты» переживает современная человеческая цивилизация, вынужденная расплачиваться за свои достижения изменениями в собственной и окружающей человека экосистемах. То есть успешность нашей цивилизации обратно пропорциональна количеству повреждений, наносимых человеком окружающей среде. Элиминация ряда патогенов за счет вакцинации и так называемое установление контроля за возбудителями других инфекций путем приема антибиотиков открывают экологические ниши для формирования новых патогенов. Появление возможности цивилизационных воздействий на микробиоценозы расширяет спектр и распространенность штаммов, несущих гены устойчивости к антибиотикам, преобразует стиль поведения бактерий либо в сторону повышения вирулентности, либо в направлении длительной колонизации тканей в составе биопленок. Показано, что ряд антибиотиков стимулирует формирование устойчивых биопленок [10]. Данные процессы могут быть обусловлены горизонтальным переносом генетического материала за счет фагов, плазмид и «островов» патогенности. Они происходят с необычайной для человека, однако совершенно нормальной для бактерий скоростью. Так, например, практически непатогенный штамм *Bacillus thuringiensis* или *Bacillus cereus*, приобретая на каком-то этапе эволюции две плазмиды с генами патогенности pXO1 и pXO2, преобразовался в известную *Bacillus anthracis*, которая, по сути, является генетически модифицированным клоном своего прародителя [39]. Также и чумная бацилла (*Yersinia pestis*), по-видимому, является клоном *Yersinia pseudotuberculosis*, который в относительно недавние времена приобрел две плазмиды, резко повысившие его вирулентность [5]. Естественный обитатель желудочно-кишечного тракта – золотистый стафилококк или естественный обитатель кожных покровов – эпидермальный стафилококк в настоящее время становятся причинами тяжелейших инфекционных процессов. Эти преобразования происходят как следствие ятрогенных воздействий, таких, как необоснованная антибиотикотерапия, или следствие комплекса цивилизационных процессов, вызвавших сдвиги в естественном микробиоценозе. Золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) является лидером в структуре современной инфекционной патологии, а инфекции, вызванные его полирезистентными

метициллин-устойчивыми штаммами, составляют большинство заболеваний, вызванных бактериями. Два других естественных обитателя кишечника *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* также в ряде случаев становятся возбудителями инфекционных процессов. При этом энтерококки этих видов являются обязательными участниками процессов ферментации при изготовлении множества привычных пищевых продуктов, таких, как сыры и колбасы, а также входят в состав препаратов-пробиотиков (Линекс, Ламинолакт). Установлено, что энтерококковые инфекции вызывают определенные штаммы, обладающие набором генов патогенности, которых нет у энтерококков-пробиотиков или энтерококков-симбионтов. Возникает вопрос, насколько будут оправданы попытки полной элиминации (если это вообще возможно) стафилококков или энтерококков из как видов, из человеческого организма? Последствия для микробиоценоза человека в этом случае невозможно предсказать. Клиническая медицина, привыкшая рассматривать мир микроорганизмов в концепциях начала XX в. (плохой-хороший, паразит-симбионт), оказалась совершенно неподготовленной к требованиям современности. «Хорошие» лактобациллы и бифидобактерии оказались способными вызывать септические процессы, сопровождающиеся летальными исходами [46]. Они также содержат гены устойчивости к антибиотикам и токсины, а типичные «острова патогенности», обнаруживаемые в данных организмах, стыдливо называются областями генетической нестабильности. Так, например, штамм лактобацилл вида *Rhamnosus (Lactobacillus GG)* – единственный пробиотик, разрешенный к применению в России у грудных детей, содержит в геноме ген устойчивости к ванкомицину (антибиотик выбора при лечении тяжелых септических процессов) и 4 гена потенциальных гемолизин (www.hmpdacc.org). Гены гемолизин обнаруживаются не только в этом штамме, но и во всех известных штаммах лактобацилл. Проблема осложняется и тем, что большинство видов условно-патогенных бактерий необходимы для формирования нормального микробиоценоза, а также системы врожденного иммунитета новорожденных. Первыми «колонизаторами» ребенка в норме являются стрептококки, энтерококки, стафилококки и кишечная палочка. Существенно позднее у ребенка происходит возрастание титров бифидобактерий, лактобацилл и бактероидов [7]. Нарушение данной последовательности колонизации слизистых грозит серьезными иммунологическими нарушениями в более позднем возрасте, в частности склонностью к инфекционным заболеваниям и аллергиям.

Все это свидетельствует об отсутствии простых решений в сфере борьбы с инфекционной заболеваемостью. Как уже отмечалось, несмотря на некоторое замедление прогресса в разработке новых антибиотиков, появляются новые и более мощные антимик-

робные препараты. При этом уже очевидно, что ввод в сферу клинического применения новых антибиотиков неизбежно расширит спектр и распространенность антибиотикоустойчивых штаммов. Использование препаратов на основе бессмысленных РНК или синтетических регуляторных пептидов имеет определенные клинические перспективы для патогенетической терапии, однако следует понимать, что факторы естественной бактериальной изменчивости могут свести к минимуму эффективность этих новых лекарств. Неизвестно так же, как новые и более эффективные антимикробные препараты повлияют на собственную нормальную микрофлору человека. Данные соображения в полной мере можно отнести и к перспективам фаготерапии и терапии с использованием антимикробных пептидов. В случае фаготерапии следует учитывать возможность расширения генетической передачи факторов патогенности. Применение пробиотиков как факторов специфической антимикробной терапии представляется очень перспективным подходом, ввиду полифакторного характера их действия. В данном случае необходима точная предварительная идентификация патогена и учет необходимой последующей элиминации самого штамма пробиотика из очага воспаления. Введение новых вакцинных препаратов, направленных на элиминацию патогенных бактерий, также очень перспективно. Однако и здесь необходим учет специфики распространения возбудителей и уровня специфического иммунитета к патогену в конкретных человеческих популяциях. При вакцинации следует учитывать и возможность перекрестных реакций между антителами к вакцинным компонентам, с одной стороны, и тканями человеческого организма и поверхностными структурами нормальной микрофлоры – с другой. Последнее обстоятельство особенно сложно полностью предусмотреть, учитывая то, что мишенями для вакцин будущего станут представители так называемой условно-патогенной микрофлоры.

Резюмируя изложенное в данной статье, можно заключить, что эйфория от успехов конца XX в. в области геномики прокариот и молекулярной микробиологии в плане возможности быстрого прорыва в практической клинической микробиологии преждевременна. Наивные представления инфекционистов и клинических микробиологов о возможности вычленения из микробиоценоза человека возбудителей заболеваний, сообразуясь с их мерой патогенности, не оправдались. Будущие успехи в данной сфере будут определяться углубленным исследованием молекулярных механизмов патогенности бактерий, выявлением тонких патогенетических путей с целью подбора адресной терапии, основанной не на элиминации бактериального вида-возбудителя, а на устранении конкретного вирулентного штамма, несущего определенные гены патогенности в геноме. Введение такой адресной терапии инфекций потре-

бует разработки и внедрения новых методов молекулярной диагностики, позволяющих идентифицировать потенциальный патогенный штамм и оценить его патогенный потенциал.

Автор благодарит коллектив Отдела молекулярной микробиологии за советы при подготовке данного обзора и лично руководителя Отдела академика РАМН А.А. Тотоляна за ценные рекомендации по оформлению материалов обзора и формулировке ряда положений.

Отдельные благодарности за помощь при написании разделов работы – д-ру Н.В. Захаровой, к-ну Г.Ф. Леонтьевой и к-ну Г.Г. Алехиной.

Ряд исследований автора и его коллег были поддержаны грантами РФФИ 06-04-08024, 06-04-48949, 10-04-00750

Литература

1. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. Екатеринбург: Медицина.С. 366.
2. Грабовская К.Б., Леонтьева Г.Ф., Мерингова Л.Ф. и соавт. Протективные свойства некоторых поверхностных рекомбинантных полипептидов стрептококков группы В // ЖМЭИ. 2007. № 5. С. 44–51.
3. Дитина М.А., Мерингова Л.Ф., Леонтьева и соавт. Сравнительное изучение конъюгированной и комбинированной экспериментальных вакцин против стрептококков группы В // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2009. № 1. С. 37–41.
4. Мечников И.И. Этюды оптимизма. М.: Наука, 1964. 339 с.
5. Сидоренко С.В. Инфекционный процесс как «диалог» между хозяином и паразитом // Клини. Микробиол. и антимикроб. химиотер. 2001. Т. 3. № 4. С. 301–315.
6. Суворов А.Н., Савичева А.М., Глушанова А.В. и соавт. Анализ клинических штаммов стрептококков группы В на наличие генов потенциальных адгезинов, локализованных на островах патогенности // Журн. акушерства и женских болезней. 2005. LV. С. 50–56.
7. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника: руководство по диагностике и лечению. СПб.: ИнформМед, 2009. 276 с.
8. Тотолян А.А., Суворов А.Н., Дмитриев А.В. Стрептококки группы В в патологии человека: монография. СПб.: Человек, 2009. 211 с.
9. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. Т. II: Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса микробной экологии человека и животных. М.: ГРАНТЪ, 1998. 416 с.
10. Ahmed N.A., Petersen F.C. Scheie A.A. AI-2/LuxS is involved in increased biofilm formation by *Streptococcus intermedius* in the presence of antibiotics // Antimicrob. Agents and Chemother. 2009. Vol. 53. № 10. P. 4258–4263.
11. Allen N.E., Hobbs J.N.Jr, Nicas T.I. Inhibition of peptidoglycan biosynthesis in vancomycin-susceptible and -resistant bacteria by a semisynthetic glycopeptide antibiotic // Antimicrob. Agents Chemother. 1996. Vol. 40 (10). P. 2356–2362.
12. Arbeit R.D., Roberts J.A., Forsythe et al. Safety and Efficacy of PTK 0796: Results of the Phase 2 Study in complicated skin and skin structure infections following IV and oral step-down therapy (L-1515b); 48th Annual Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) and the Infectious Disease Society of America (IDSA) 46th Annual Meeting; Oct. 25–28. Washington DC. 2008.
13. Anderson R.M. и May R.M. Coevolution of hosts and parasites // Parasitology. 1982. Vol. 85. P. 411–426.
14. Arciola C.R., Speziale P., Montanaro L. Perspectives on DNA vaccines. Targeting staphylococcal adhesins to prevent implant infections // Int. J. Artif. Organs. 2009. Vol. 32(9). P. 635–641.
15. Brown E.L., Dumitrescu O., Thomas D. The Pantone-Valentine leukocidin vaccine protects mice against lung and skin infections caused by *Staphylococcus aureus* USA300 // Clin. Microbiol. Infect. 2009. Vol. 15. P. 156–164.
16. Brüssow H., Canchaya C., Hardt W.D. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion // Microbiol. and Molecular Biol. Rev. 2004. Vol. 68. № 3. P. 560–602.
17. Buccato S., Maione D., Rinaudo C.D. et al. Use of *Lactococcus lactis* expressing pili from group B *Streptococcus* as a broad-coverage vaccine against streptococcal disease // J. Infect. Dis. 2006. Vol. 1. № 194. P. 331–340.
18. Clark J.R., March J.B. // Trends in Biotechnol. 2006. Vol. 24. P. 212–218.
19. Cheng Q., Nelson D., Zhu S., Fischetti V.A. Removal of group B streptococci colonizing the vagina and oropharynx of mice with a bacteriophage lytic enzyme // Antimicrob. Agents Chemother. 2005. Vol. 49. P. 111–117.
20. D’Herelle F. On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D’Herelle, presented by Mr. Roux // Les Comptes rendus de l’Académie des Sciences. 1917. Vol. 165. P. 373–375.
21. Devasahayam D., Scheld W.M., Hoffman P.S. Newer Antibacterial Drugs for a New Century // Exp. Opin. Investig. Drugs. 2010. Vol. 19(2). P. 215–234.
22. Fischetti V.A., Nelson D. and Schuch R. Reinventing phage therapy: are the parts greater than the sum? // Nature Biotechnol. 2006. Vol. 24. P. 1508–1511.
23. Geisinger E., Muir T.W., Novick R.P. Agr receptor mutants reveal distinct modes of inhibition by staphylococcal autoinducing peptides // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2009. Vol. 106. P. 1216–1221.
24. George E.A., Muir T.W. Molecular mechanisms of agr quorum sensing in virulent staphylococci // Chembiochem. 2007. Vol. 8. P. 847–855.
25. Gordon D.M., Oliver E., Littlefield-Wyer J. The diversity of bacteriocins in Gram-negative bacteria / Riley M.A., Chavan M. (eds.) // Bacteriocins: ecology and evolution. Berlin: Springer, 2007. P. 5–18.
26. Gov Y., Bitler A., Dell’Acqua G. и et al. RNAIII inhibiting peptide (RIP), a global inhibitor of *Staphylococcus aureus* pathogenesis: structure and function analysis // Peptides. 2001. Vol. 22. P. 1609–1620.

27. Hak E., Grobbee D.E., Sanders E.A. et al. Rationale and design of CAPITA: a RCT of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine efficacy among older adults // *Neth. J. Med.* 2008. Vol. 66 (9). P. 378–383.
28. Hausdorff W.P., Hoet B., Schuerman L. Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? // *BMC Pediatr.* 2010. Vol. 2. № 10. P. 4–15.
29. Jones R.N., Huynh H.K., Biedenbach D.J. et al. Doripenem (S-4661), a novel carbapenem: comparative activity against contemporary pathogens including bactericidal action and preliminary in vitro methods evaluations // *J. Antimicrob. Chemother.* 2004. Vol. 54 (1). P. 144–154.
30. Kandulski A., Selgrad M., Malfertheiner P. Helicobacter pylori infection: a clinical overview // *Dig. Liver.* 2008. Vol. 40. P. 619–626.
31. Kuijl C., Savage N.D., Marsman M. et al. Intracellular bacterial growth is controlled by a kinase network around PKB/AKT1 // *Nature.* 2007. Vol. 29. № 450 (7170). P. 725–730.
32. Livermore D.M., Warner M., Mushtaq S. et al. In vitro activity of the oxazolidinone RWJ-416457 against linezolid-resistant and -susceptible staphylococci and enterococci // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2007. Vol. 51 (3). P. 1112–1114.
33. Lunde C.S., Hartouni S.R., Janc J.W. et al. Telavancin disrupts the functional integrity of the bacterial membrane through targeted interaction with the cell wall precursor lipid II // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009. Vol. 53 (8). P. 3375–3383.
34. McShan W.M., Ferretti J.J., Karasawa T. et al. Analysis of the Complete Genome Sequence of NZ131, a Highly Transformable Nephritogenic M49 Strain of Streptococcus pyogenes // *J. Bacteriol.* 2008. Vol. 190. P. 7773–7785.
35. Maisey H.C., Quach D., Hensler M.E. et al. A group B streptococcal pilus protein promotes phagocyte resistance and systemic virulence // *FASEB J.* 2008. Vol. 22 (6). P. 1715–1724.
36. Mbulaiteye S.M., Hisada M., El-Omar E.M. Helicobacter Pylori associated global gastric cancer burden // *Front. Biosci.* 2009. Vol. 14. P. 1490–1504.
37. Miao E.A., Miller S.I. Bacteriophages in the evolution of pathogen–host interactions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2004. Vol. 96. P. 9452–9454.
38. Njoroge J., Sperandio V. Jamming bacterial communication: New approaches for the treatment of infectious diseases // *EMBO Mol. Med.* 2009. Vol. 1 (4). P. 201–210.
39. Okinaka R., Pearson T., Keim P. Anthrax, but Not Bacillus anthracis? // *PLoS Pathog.* 2006. Vol. 2 (11). e122.
40. Olson M.W., Ruzin A., Feyfant E. et al. Functional, biophysical, and structural bases for antibacterial activity of tigecycline // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Vol. 50 (6). P. 2156–2166.
41. Peterson M.M., Mack J.L., Hall P.R. et al. Apolipoprotein B is an innate barrier against invasive Staphylococcus aureus infection // *Cell Host Microbe.* 2008. Vol. 4. P. 555–566.
42. Piva A., Casadei G. Use of bacteriocin for the amelioration of digestive functionality // *USA Patent.* 20060233777–2006.
43. Pritchard D.G., Dong S., Baker J.R., Engler J.A. The bifunctional peptidoglycan lysin of Streptococcus agalactiae bacteriophage B30 // *Microbiology.* 2004. Vol. 150. P. 2079–2087.
44. Projan S.J. Why is big Pharma getting out of antibacterial drug discovery? // *Curr. Opin. Microbiol.* 2003. Vol. 6 (5). P. 427–430.
45. Ragle B.E., Wardenburg B. J. Anti-alpha-hemolysin monoclonal antibodies mediate protection against Staphylococcus aureus pneumonia // *Infect. Immunol.* 2009. Vol. 77 (7). P. 2712–2718.
46. Sand J., Nordback I. Probiotics in severe acute pancreatitis // *Lancet.* 2008. Vol. 371. P. 634–635.
47. Shortridge V.D., Zhong P., Cao Z. et al. Comparison of in vitro activities of ABT-773 and telithromycin against macrolide-susceptible and -resistant streptococci and staphylococci // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002. Vol. 46 (3). P. 783–786.
48. Shaw K.J., Poppe S., Schaadt R. et al. In vitro activity of TR-700, the antibacterial moiety of the prodrug TR-701, against linezolid-resistant strains // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. Vol. 52 (12). P. 4442–4447.
49. Shinefield H.R. Use of a conjugate polysaccharide vaccine in the prevention of invasive staphylococcal disease: is an additional vaccine needed or possible? // *Vaccine.* 2006. Vol. 24 (Suppl. 2):S2. P. 65–69.
50. Steer A.C., Batzloff M.R., Mulholland K., Carapetis J.R. Group A streptococcal vaccines: facts versus fantasy // *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2009. Vol. 22 (6). P. 544–552.
51. Su Z., Honek J.F. Emerging bacterial enzyme targets // *Curr. Opin. Investing. Drugs.* 2007. Vol. 8 (2). P. 140–149.
52. Suvorov A.N., Polyakova E.M., McShan W.M., Ferretti J.J. Bacteriophage content of M49 strains of Streptococcus pyogenes // *FEMS Microbiol. Lett.* 2009. Vol. 294. № 1. P. 9–15.
53. Tormo M.A., Ferrer M.D., Maiques E. et al. Staphylococcus aureus pathogenicity island DNA is packaged in particles composed of phage proteins // *J. Bacteriol.* 2008. Vol. 190 (7). P. 2434–2440.
54. Veiga-Crespo P., Barros-Velázquez J., Villa T. What can bacteriophages do for us? // *Communicating Current Research and Educational Topics and Trends in Applied Microbiology // FORMATEX.* 2007. P. 885–893.
55. Wang I.N., Smith D.L., Young R. Holins: the protein clocks of bacteriophage infections // *Ann. Rev. Microbiol.* 2000. Vol. 54. P. 799–825.
56. Woodford N., Wareham D.W. Tackling antibiotic resistance: a dose of common antisense? // *J. Antimicrob. Chemother.* 2009. Vol. 63. P. 225–229.
57. Xiong L., Kloss P., Douthwaite S. et al. Oxazolidinone resistance mutations in 23S rRNA of Escherichia coli reveal the central region of domain V as the primary site of drug action // *J. Bacteriol.* 2000. Vol. 182 (19). P. 325–331.
58. Yermolenko E., Suvorov A., Chernysh A. et al. Antagonistic activity of Enterococcus faecium L3 against different groups of pathogenic streptococci // *Streptococci – New Insight into an Old Enemy.* 2006. P. 363–366.
59. Yu Y., Zhao X., Lee L.J., Lee R.J. Targeted delivery systems for oligonucleotide therapeutics // *AAPS J.* 2009. Vol. 11. № 1. P. 195–203.