

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-197

РАЗРАБОТКА ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРОДУКТА ДЛЯ БОРЬБЫ С КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ НА ОСНОВЕ КОМБИНАЦИИ ПРО- И ФАГОБИОТИКОВ

DEVELOPMENT OF A THERAPEUTIC AND PROPHYLACTIC PRODUCT FOR COMBATING INTESTINAL INFECTIONS BASED ON A COMBINATION OF PROBIOTICS AND PHAGOBIOPTICS

М. А. Пасивкина¹, М. Н. Анурова^{1,2}, А. И. Лаишевцев^{1,5}, А. В. Алешкин¹

¹Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России

³Федеральный научный центр — Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко РАН, Москва

M. A. Pasivkina¹, M. N. Anurova^{1,2}, A. I. Laishevtsev^{1,5}, A. V. Aleshkin¹

¹Gabricheskii Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology

²Sechenov First Moscow State Medical University

³Federal Research Center — All-Russian Scientific Research Institute of Experimental Veterinary Medicine named after K. I. Skryabin and Y. R. Kovalenko RAS, Moscow

✉ pavlova.maashka@gmail.com

Аннотация

Выделено и охарактеризовано 4 новых литических бактериофага, проверена *in vitro* их антибактериальная активность. Подобрано 5 безопасных и производственно перспективных штаммов лактобактерий. Разработан лечебно-профилактический препарат на основе комбинации про- и фагобиотиков, эффективный при дисбиотических расстройствах кишечника, в том числе при острых кишечных инфекциях.

Abstract

Four new lytic bacteriophages have been isolated and characterized, and their antibacterial activity has been tested *in vitro*. Five safe and industrially promising strains of lactobacilli have been selected. A therapeutic and prophylactic preparation based on a combination of probiotics and phagobiotics has been developed, which is effective for dysbiotic intestinal disorders, including acute intestinal infections (AI).

Целью исследования является разработка безопасного лечебно-профилактического препарата на основе комбинации про- и фагобиотиков, эффективного при дисбиотических расстройствах кишечника, в том числе при острых кишечных инфекциях (ОКИ).

На фоне глобальной проблемы антибиотикорезистентности актуальна задача разработки альтернативных путей лечения и профилактики бактериальных инфекций. Благодаря новому комбинированному продукту возможно предотвратить развитие ОКИ и восстановить нормальную микрофлору кишечника человека.

Выделение, качественный и количественный анализ бактериофагов проводили биологическими (метод стекающей капли, метод Отто, метод Грация), физическими (электронная микроскопия) и молекулярно-генетическими методами (полногеномное секвенирование). Изучение фармакокинетики бактериофагов при пероральном пути введения проводили на 12 кроликах породы Советская шиншилла. Для обнаружения фагов в биоматериале (кровь, моча и кал) использовали методы Spot-теста, Грация и полимеразной цепной реакции.

Доклинические исследования 58 штаммов *Lactobacillus spp.*, взятых из музея коллекции нормальной микрофлоры ФБУН МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, были проведены согласно МУ 2.3.2.2789-10, МУК 4.2.602-10. Лиофильное высушивание компонентов обрабатывали на лиофильной сушилке Epsilon 1-4 LSCplus (Martin Christ, Германия) в среде Файбича.

Выделено и охарактеризовано 4 литических бактериофага, активные в отношении персистирующих патогенных штаммов *Escherichia coli*, *Salmonella* Enteritidis, *Salmonella* Infantis, *Salmonella* Typhimurium, определены их морфологические, молекулярно-генетические свойства, параметры взаимодействия «фаг — клетка», чувствительность к инактивирующему действию физических и химических агентов (температура, буферные растворы

с различными значениями рН, хлороформ), изучена фармакокинетика при пероральном применении. Доказано наличие системного действия изучаемых фагов. Изучена безопасность (токсигенность, токсичность, безвредность, вирулентность и наличие дерматонекротических свойств) 58 штаммов лактобацилл. Подобрано 5 пробиотических производственно перспективных штаммов, полностью удовлетворяющих предъявленным требованиям. Отработана технология лиофильной сушки компонентов без потери титра компонентов. Для предотвращения губительного влияния соляной кислоты на бактериофаги в желудке принято решение о гранулировании комбинации про- и фагобиотиков и покрытии гранул кишечнорастворимой оболочкой.

Таким образом, подобрана безопасная и эффективная *in vitro* комбинация бактериофагов и лактобактерий, сформулирован препарат в виде кишечнорастворимых гранул для лечения и профилактики дисбиотических состояний кишечника человека, в том числе при ОКИ.