

# СОВРЕМЕННЫЕ КОНЦЕПЦИИ ЛЕЧЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА С ПРИМЕНЕНИЕМ БАКТЕРИОФАГОВ

## MODERN CONCEPTS OF TREATMENT OF INFLAMMATORY DISEASES OF THE ORAL CAVITY USING BACTERIOPHAGES

**V. Uryadnikova  
Yu. Ippolitov  
E. Aleshina  
S. Mikhailova  
V. Kuralesina  
Yu. Ryzhkova  
E. Klepalko**

*Summary.* The article discusses modern concepts for the treatment of inflammatory diseases of the oral cavity using bacteriophages. It has been noted that bacteriophages are more virulent to bacteria in human cells than to bacteria in bacterial cultures. While antibiotics have been determined to be the standard first-line therapy against bacterial infections, the use of bacteriophages generally has three main indications: to combat infections caused by antibiotic-resistant bacteria; to combat infections resistant to antibiotics, despite the sensitivity of the bacterial culture; exposure to bacteria when antibiotics are not indicated, and due to preventative measures for overexposure to antibiotics in humans and the environment during food production. It has been revealed that bacteriophages are promising viruses that selectively infect bacteria and have prerequisites for use in medicine and dentistry, in particular. It is concluded that the prophylactic administration of bacteriophages is of particular relevance in cases where there are no clinical signs of bacterial infection, and the use of antibiotics is undesirable due to their side effects. The protective effect of bacteriophages helps the body cope with the infectious process without disturbing the balance of microflora in the body.

*Keywords:* bacteriophages, bacteria, organism, antibiotics, microflora.

**Урядникова Валерия Александровна**

Аспирант, Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России  
uryadnikova.96@mail.ru

**Ипполитов Юрий Алексеевич**

доктор медицинских наук, профессор,  
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

**Алешина Елена Олеговна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

**Михайлова Светлана Анатольевна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

**Куралесина Виктория Павловна**

кандидат медицинских наук, доцент,  
Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

**Рыжкова Юлия Алексеевна**

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

**Клепалко Екатерина Андреевна**

Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко Минздрава России

*Аннотация.* В статье рассмотрены современные концепции лечения воспалительных заболеваний полости рта с применением бактериофагов. Отмечено, что бактериофаги более вирулентны к бактериям в клетках человека, чем к бактериям в бактериальных культурах. Определено, что антибиотики являются стандартной терапией первой линии против бактериальных инфекций, применение бактериофагов, как правило, имеет три основных показания: для борьбы с инфекциями, вызванными устойчивыми к антибиотикам бактериями; для борьбы с инфекциями, устойчивыми к антибиотикам, несмотря на чувствительность бактериальной культуры; воздействия на бактерии, когда антибиотики не показаны, а также из-за превентивных мер чрезмерного воздействия антибиотиков на человека и окружающую среду при производстве пищевых продуктов. Выявлено, что бактериофаги являются перспективными вирусами, избирательно поражающие бактерии и имеющие предпосылки для применения в медицине и стоматологии, в частности. Сделан вывод о том, что отдельную актуальность имеет профилактический приём бактериофагов в тех случаях, когда клинические признаки бактериального инфицирования отсутствуют, а использование антибиотиков нежелательно из-за их побочных эффектов. Защитное действие бактериофагов помогает организму справиться с инфекционным процессом, при этом не нарушая баланс микрофлоры в организме.

*Ключевые слова:* бактериофаги, бактерии, организм, антибиотики, микрофлора.

Человечество переступило порог 21-го века, основополагающего события для науки и человечества. Ежедневно происходят открытия, которые совершенствуют каждый аспект взгляда на здоровье человека и подходы к диагностике, профилактике и лечению заболеваний различных органов и систем [1]. Так, фундаментальные исследования, модификация медицинского оборудования, инновационные протоколы лечения, цифровые и нано-технологии произвели революцию в стоматологии [1].

Как известно, микробиология идет рука об руку с клиническими дисциплинами медицины, включая стоматологию. Ротовая жидкость включает целый комплекс микроорганизмов и защитных факторов одновременно, такие как лизоцим, лактоферрин, пероксидазы, секреторный иммуноглобулин А и другие [1].

Бактериофаги, способные убивать бактерии, были открыты в 1915 году, но интерес к их изучению был ограничен с появлением антибиотиков. Их применение в стоматологии все еще очень ограничено [2].

Термин «бактериофаг» относится к вирусам, которые способны уничтожать бактерии. Они являются наиболее распространенными биологическими объектами на земле, согласно современным аналитическим данным, в биосфере насчитывается 1031 вид бактериофага. Творт [3] и д'Эрель [4] были первыми, кто описал их, но именно д'Эрель применил этот термин к бактериолитическому веществу, которое он выделил из фекалий. Это открытие привело к нескольким исследованиям и созданию «группы фагов», наиболее известными учеными которой были Макс Дельбрюк, Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик. Дельбрюк в 1939 году открыл одноступенчатый процесс синтеза бактериофагов, которые после одночасового периода ожидания размножились, производя несколько сотен тысяч потомков.

Согласно данным международной литературы, есть доказательства того, что бактериофаги более вирулентны к бактериям в клетках человека, чем к бактериям в бактериальных культурах [5]. Данная закономерность позволяет сосредоточиться на селекциях определенного вещества и его клиническом применении, а также обеспечить эффективность, безопасность и соответствие мировым стандартам, в связи с этим антибиотики являются стандартной терапией первой линии против бактериальных инфекций, применение бактериофагов, как правило, имеет три основных показания: для борьбы с инфекциями, вызванными устойчивыми к антибиотикам бактериями; для борьбы с инфекциями, устойчивыми к антибиотикам, несмотря на чувствительность бактериальной культуры — из-за нарушения кровообращения при остеомиелите и диабетических язвах, или в случае образования биопленки; воздействия на бактерии, ког-

да антибиотики не показаны, например, из-за аллергии пациента, проблем с раздраженным кишечником или риска заражения *Clostridium difficile*, а также из-за превентивных мер чрезмерного воздействия антибиотиков на человека и окружающую среду при производстве пищевых продуктов и т.д. [5].

Исследователями было предложено большое число возможных алгоритмов фаготерапии в полости рта. Бактериофаги активны против планктонных бактерий и, что представляет большой интерес для лечения полости рта и зубов, против бактерий, организованных в биопленки. Однако бактерии в биопленках могут образовывать убежища против бактериофагов, так что бактериофаги и бактерии могут сосуществовать [6]. Бактериофаги могут изменяться и адаптироваться к клеткам, внедренным в биопленку, широко распространенным в их экосистеме. Вирионы могут проникать в плотную биопленку и распространяться через плотно упакованные соседние клетки, ослабляя всю структуру. Кроме того, некоторые бактериофаги используют различные типы деполимераз для проникновения в бактериальную капсулу или матрицу биопленки. Некоторые бактериофаги можно обнаружить в слюне человека, и наиболее распространенными хозяевами являются актинобактерии, бактероиды, фирмикуты, фузобактерии и протеобактерии. [7].

Возникли препараты на основе бактериофагов, такие как «Фагодент», которые рекомендованы к использованию при лечении зубочелюстных аномалий на протяжении всего ортодонтического лечения, а также при таких воспалительных заболеваниях полости рта, как гингивит, пародонтит, периимплантит.

Исследователи активно изучают структуру бактериофагов, способе действия, применении в гигиене полости рта и возможном будущем применении в стоматологии, связанном с их возможным действием на биопленку, а также преимущества и ограничения фаготерапии. [7].

В ряде исследований описывается механизм действия бактериофагов, описываются доступные в настоящее время бактериофаги и указывается на перспективы применения в стоматологии с учетом преимуществ и ограничений фаготерапии. Кариес зубов: выделение бактериофагов *Streptococcus mutans* является возможным применением для лечения этого заболевания. Однако в клинической практике он пока не применялся. Заболевания пародонта: Различные аэробные и анаэробные патогены связаны с заболеваниями пародонта. Вариации сообществ бактериофагов при заболеваниях пародонта и тот факт, что здоровые люди имеют более богатое сообщество бактериофагов, предполагают возможность разработки методов лечения, основанных на этих сообществах. Эндодонтические поражения: Исследования о влиянии бактериофагов на эндодонтиче-

ские поражения были ограничены *Enterococcus faecalis* [8]. Разнообразное микробное сообщество эндодонтических биопленок предполагает, что в этой области могут быть возможности для дальнейших исследований. Периимплантит: Идентификация бактериофага, который хорошо связывается с поверхностью диоксида циркония, предполагает существование фагов, которые могут воздействовать на биопленки, вызывающие периимплантит; однако еще рано тестировать это клинически. Инфекции слизистой оболочки полости рта: Исследование показало, что пептиды бактериофагов могут способствовать размножению эпителиальных клеток в слизистой оболочке полости рта человека без опухолевой трансформации, что может способствовать заживлению тканей. Фаготерапия может быстро продвигаться в этой области, поскольку фаготерапия кожных ран применяется уже давно [9].

До открытия антибиотиков проводились значительные исследования бактериофагов как средства лечения бактериальных заболеваний человека. Поскольку бактериофаги атакуют только бактерии-хозяева, а не клетки человека, они являются хорошими кандидатами для такого типа лечения. После того как были открыты антибиотики, изучение бактериофагов было в значительной степени прекращено во многих частях мира. Однако фаги продолжали использоваться в медицинских целях в ряде стран, таких как Россия, Грузия и Польша, где они используются до сих пор. Поскольку устойчивые к антибиотикам бактерии стали гораздо более распространенными, растет интерес к возвращению фаготерапии. Инфекционная природа некоторых заболеваний — кариеса, заболеваний пародонта, периапикальных заболеваний, воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта и инфекций, вызванных процедурами имплантации, — предполагает, что специфические бактериофаги могут использоваться в качестве вспомогательных средств для борьбы с бактериями в стоматологии. Бактериофаги могут разрушать биопленку или ограничивать ее рост или созревание, что может уменьшить воздействие инфекций или контролировать их острые фазы. Фаготерапия имеет некоторые ограничения, и одним из них является необходимость подбора лечения для каждого пациента в соответствии с бактериальным статусом. Однако это также может быть преимуществом, поскольку оно нацелено только на бактерии, вызывающие заболевание. Поскольку стоимость невелика, а процедура выделения бактериофага проста, мы предполагаем, что в будущем будут разработаны более разумные процедуры для предотвращения устойчивости к антибиотикам и укрепления иммунитета пациентов [9].

Используемые в терапии более 100 лет в Восточной Европе и бывшем Советском Союзе, бактериофаги — это вирусы, которые паразитируют на бактерии, вво-

дят свою ДНК в микроорганизм, размножаются в ней с высокой скоростью, что разрушает клеточную стенку бактерии. Хотя данный метод не получил широкого распространения в западной медицине, растет интерес к использованию бактериофагов для уничтожения бактерий, устойчивых к антибиотикам. Тем не менее даже по мере распространения устойчивости к антибиотикам количество вводимых новых антибиотиков сокращается [10].

Целесообразно привести клинический случай, в котором молодая женщина с муковисцидозом в течение многих лет принимала антибиотики. После пересадки легкого произошло быстрое распространение инфекции, которое больше не поддавалось лечению антибиотиками. В результате врачи больницы Грейт-Ормонд-стрит в Лондоне решили лечить этот случай с помощью фагов. Медицинская коллегия кооперировала с исследователями из Питтсбургского университета, чтобы найти фаги, которые могли бы оказаться полезными. Питт был выбран в связи с тем, что у него есть микробиологическая коллекция из более чем 15 000 различных фагов и их индивидуальных генетических особенностей. Из этой группы были выбраны трое. Трехфаговый коктейль вводили внутривенно и местно на протяжении шести месяцев. Симптомы нивелировались, и у пациента врачи наблюдали постепенное улучшение. Успешность применения этой терапии была дополнительно повышена за счет «элиминации» гена, который не позволяет фагам убивать бактерии, тем самым повышая вероятность клеточного уничтожения нежелательных организмов [8]. Отмечено, что современные методы лечения инфекционных процессов полости рта, вызванных биопленками, недостаточно чувствительны; они не являются видоспецифичными и убивают патогенные виды, а также комменсальные виды, которые защищают от патогенных биопленок. Отмечается, что фаги высокоэффективны против патогенных биопленок и их легко изолировать и управлять ими. Исследователь констатирует, что многие авторы по всему миру пришли к выводу, что бактериофаги являются перспективными в стоматологической терапии. Описано выделение бактериофага, который избирательно инфицирует патоген пародонта *Fusobacterium nucleatum*. Продолжаются исследования по использованию других бактериофагов для лечения кариеса зубов и заболеваний пародонта.

Бактериофаги улучшают гигиеническое состояние полости рта, уменьшают воспалительные процессы. Являясь узконаправленными вирусными препаратами, они воздействуют на определенную бактерию, не затрагивая при этом естественную микробиоту человека. Применение бактериофагов перспективно. Подтверждена их эффективность при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний пародонта и заболеваний слизистой оболочки полости рта [11].

Таким образом, бактериофаги являются перспективными вирусами, избирательно поражающие бактерии и имеющие предпосылки для применения в медицине и стоматологии, в частности. Важно подчеркнуть, что отдельную актуальность имеет профилактический приём бактериофагов в тех случаях, когда клинические

признаки бактериального инфицирования отсутствуют, а использование антибиотиков нежелательно из-за их побочных эффектов. Защитное действие бактериофагов помогает организму справиться с инфекционным процессом, при этом не нарушая баланс микрофлоры в организме.

---

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Vasudeva G., Salil P. (2009). Dentistry in the 21st Century: A Look into the Future. *Journal of Oral Health and Community Dentistry*. 3. 9–14. 10.5005/johcd-3-1-9.
2. Steier L., de Oliveira S., Figueiredo J.A. (2019). dentistry journal Review Bacteriophages in Dentistry-State of the Art and Perspectives. *Dentistry Journal*. Dent. J. 2019, 7, 6. 10.3390/dj7010006.
3. Twort F.W. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet* 1915, 186, 1241–1243.
4. D'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysenteriques. *Les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences* 1917, 165, 373–375.
5. Szafranski S.P., Winkel A., Stiesch M. The use of bacteriophages to biocontrol oral biofilms. *J. Biotechnol.* 2017, 250, 29–44.
6. Tinoco J.M., Buttaro B., Zhang H., Liss N., Sassone L., Stevens R. Effect of a genetically engineered bacteriophage on *Enterococcus faecalis* biofilms. *Arch. Oral Biol.* 2016, 71, 80–86.
7. Heilmann S., Sneppen K., Krishna S. Coexistence of phage and bacteria on the boundary of self-organized refuges. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109, 12828–12833.
8. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G. Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001 Mar; 45(3):649–59.
9. Ганненко А. С., Мирошниченко В.В., Масимов А.Э. Применение бактериофагов для лечения воспалительных заболеваний пародонта // *Проблемы стоматологии*. 2020. Т. 16. № 1. С. 28–32.
10. Седнева Я.Ю., Пашкова Г.С. Микробиота полости рта. Перспективы использования комплексных средств на основе бактериофагов для профилактики заболеваний полости рта у детей. *Стоматология детского возраста и профилактика* 2018, том 5, стр. 57–60
11. Урядникова В.А., Ипполитов Ю.А., Хелминская Н.М., Фоломеева Д.М. Использование стрептококкового бактериофага у пациентов с несъемной ортодонтической аппаратурой // *Системный анализ и управление в биомедицинских системах*. 2023. Т. 22. №4. С. 72–77.

---

© Урядникова Валерия Александровна (uryadnikova.96@mail.ru); Ипполитов Юрий Алексеевич; Алешина Елена Олеговна; Михайлова Светлана Анатольевна; Куралесина Виктория Павловна; Рыжкова Юлия Алексеевна; Клепалко Екатерина Андреевна  
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»