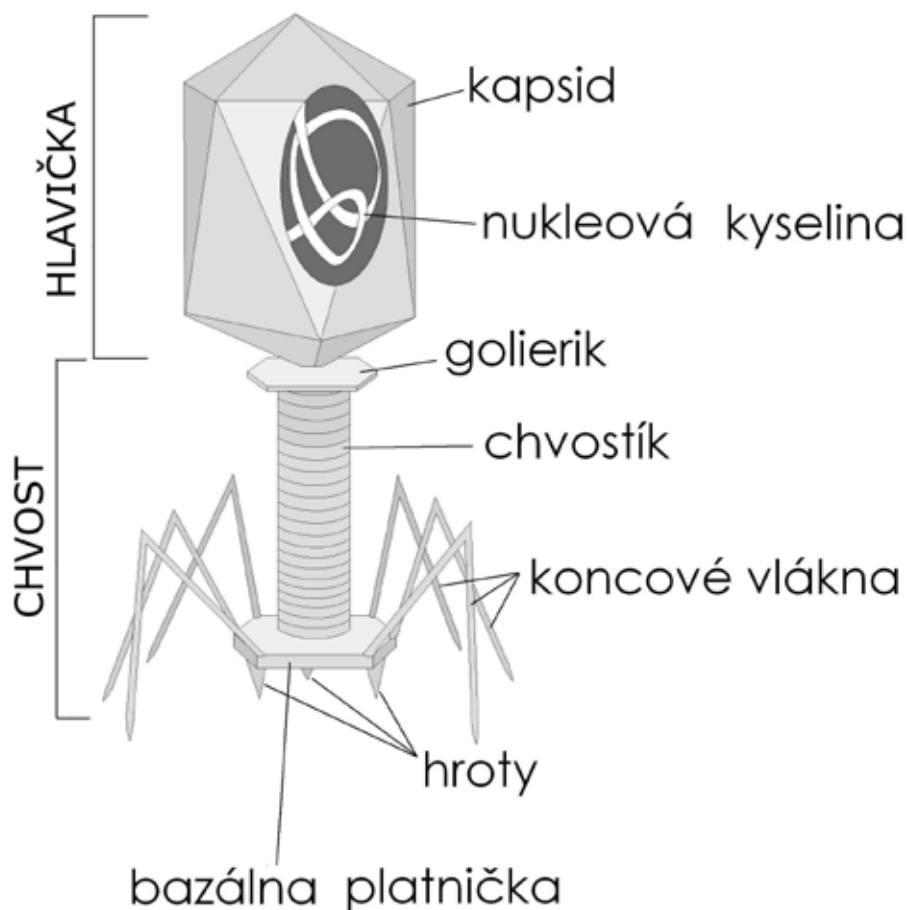


# Bakteriofágová terapia

## Požierači baktérií

ANNA FALISOVÁ



Štruktúra bakteriofágu

[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/Stavba\\_bakteriofagu.JPG](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/00/Stavba_bakteriofagu.JPG)

FALISOVÁ, Anna. Bacteriophage therapy. Bacteria eaters. História, 2017, 16, 2, pp. 33-37.

The term therapy bacteriophage (phage therapy) refers to the use of bacteriophages (phages) in the prevention and treatment of bacterial diseases. Bacteriophages are viruses naturally infecting only bacterial cells. The first mention about phages comes from 1896. Independent of F. Twortov, the French-Canadian microbiologist Felix d'Herelle of the Pasteur Institute in Paris discovered bacteriophages in 1917, in the study of epidemic dysentery among the French soldiers. He devoted all his life to study of bacteriophage. Bacteriophage therapy experienced the pinnacle of medical applications in early 30-ies of the last century. On a large scale was used in Russia, Stalin supported the research. In Tbilisi was founded institute for research and production of bacteriophages. With the discovery of antibiotics, bacteriophage therapy in the west gradually fell into oblivion. In USSR this method remained in wide usebut, mainly due to the unavailability of standard forms of treatment.

Key words: Bacteriophages, Cholera, Ganges, Georgia, Tbilisi, Antibiotics.

***V posledných rokoch sa začali na celom svete znova používať alternatívne nechemické liečby. Jednou z nich je aj bakteriofágová terapia. Uvedený pojem (skrátene fágová terapia) označuje využitie bakteriofágov (fágov) pri prevencii a liečbe bakteriálnych ochorení.1 Bakteriofágy sú vírusy prirodzene napadajúce len bakteriálne bunky. Vyskytujú sa v miestach kde je väčšie množstvo ich hostiteľských baktérii, ale aj vo voľnom prostredí.***

## Prvé zmienky o bakteriofágoch

Prvá zmienka o fágoch pochádza z roku 1896, keď britský chemik Ernest H. Hankin, ktorý pracoval vo vládnom laboratóriu v Agre si všimol, že ľudia kúpajúci sa v Gange boli menej náchylní na ochorenie cholery. Epidémia cholery sa nešírila pozdĺž riek Gangy a Jummy, ktoré boli odborníkmi považované za ohnisko nákaz, a preto sa zaujímal prečo to tak nie je. Medzi obyvateľstvom Indie prevládalo presvedčenie, že Ganga je svätá rieka a má uzdravujúcu silu. V domácnostiach po celej krajine uchovávali malé medené nádoby naplnené vodou z rieky, aby chránila ich šťastie a prosperitu. Hankin urobil laboratórne rozborov vody z riek a zistil, že obsahovala „antiseptický prostriedok.“ Vyznačovala sa antibakteriálnou aktivitou a látka prítomná vo vode bola schopná zničiť najmä baktérie cholery. Hankin pokračoval v ďalších experimentoch a zistil, že látka prechádzala cez bakteriologický filter a prevarením strácala aktivitu. Pitná voda z vodovodov a studní na rozdiel od vody z Gangy a Jummy túto látku neobsahovala. Hankin publikoval článok o novom fenoméne a usúdil, že sa jedná o nestálu chemickú zlúčeninu, ktorá zabraňuje epidemickému šíreniu cholery. Bol prvým, kto upozornil na túto skutočnosť, ale ďalším výskumom sa nezaoberal.<sup>1</sup>

Roku 1898 ruský bakteriológ Nikolaj F. Gamaleya si všimol podobný fenomén, ale nepokračoval vo výskume. Aj anglický bakteriológ Frederick Twort v roku 1915 zistil podobný jav a predpokladal,

Ľudia kúpajúci sa v Gange boli menej náchylní na ochorenie cholery. (Ganga vo Váránasi)  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/29/View\\_of\\_Ghats\\_across\\_the\\_Ganges%2C\\_Varanasi.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/2/29/View_of_Ghats_across_the_Ganges%2C_Varanasi.jpg)



Ernest H. Hankin (4. 2. 1865 – 29. 3. 1939)  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/E\\_H\\_Hankin.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/0/02/E_H_Hankin.jpg)

že je asi spôsobený aktivitou vírusov.<sup>2</sup> Jeho práca bola prerušená prvou svetovou vojnou a nedostatkom financií.

## Felix d'Herelle

Nezávisle na F. Twortovi, pri štúdiu epidémie dyzentérie medzi francúzskymi vojakmi, objavil v roku 1917 bakteriofágy francúzsko-kanadský mikrobiológ Felix d'Herelle pôsobiaci v Pasteurovom inštitúte v Paríži. Na rozdiel od svojich predchodcov sa však problematike začal systematicky venovať. Takmer okamžite po objavení fágov sa zrodila myšlienka o ich využití v prevencii a liečbe bakteriálnych chorôb. D'Herelle začal fágy testovať a prvý pokus uskutočnil v roku 1919 pri liečbe pacientov s dyzentériou. O spoluprácu požiadal priateľa, dr. Victora H. Hutinela z detskej nemocnice v Paríži. S jeho súhlasom začal liečiť deti, predtým však demonštroval sám na sebe bezpečnosť bakteriofágov. D'Herelle, ktorý už dovtedy užil množstvo ampuliek bakteriofágov navrhol inú skúšku na sebe samom – deň pred aplikovaním fágov vypil dávku stokrát väčšiu ako chcel podať deťom. V nemocnici boli hospitalizovaní v ťažkom stave traja bratia vo veku 3 až 7 rokov, ktorých sestra krátko predtým zomrela na dyzentériu. Každému z nich boli podané



bakteriofágy a všetci sa čoskoro uzdravili.<sup>3</sup>

Už na začiatku 20. rokov 20. storočia d'Herellove laboratória vyrábali 5 fágových preparátov proti rôznym bakteriálnym infekciám. Postupne sa stále viac vedcov začalo venovať výskumu bakteriofágov. D'Herelleho objav zaujal vedeckú obec od Nemecka cez Japonsko až po Južnú Ameriku. Začiatkom 30. rokov 20. storočia bakteriofágová terapia prežívala vrchol využitia v medicíne, hoci stále patrila len k experimentálnym metódam. Farmaceutické spoločnosti uviedli na trh bakteriofágové preparáty a lekári v USA, Európe a Ázii ich predpisovali na rôzne druhy chorôb, od infekcií močových ciest až po dyzentériu a cholery. Keďže fágy rýchlo účinkovali, boli považované takmer za zázrak a zdalo sa, že môžu byť odpoveďou na potlačenie ničujúcich infekčných chorôb.

Roku 1932 tím vedcov pracujúcich v nemeckej chemickej spoločnosti Bayer objavil nový liek – sulfanilamid, ktorý znamenal novú éru syntetických liečiv. Výsledky pri jeho aplikácii pacientom boli relatívne rovnaké avšak bolo jednoduché ho otestovať aj v laboratóriách. V prospech sulfanilamidu svedčila aj skutočnosť, že mal širšie spektrum účinnosti ako fágy. Liek sa dostal z Nemecka do USA, kde lekári vďaka nemu zachránili aj život prominentného pacienta – syna amerického prezidenta, Franklina

D. Roosevelta ml. Rozšírenie sulfonamidov potlačilo záujem o bakteriofágovú terapiu.<sup>4</sup> Po objavení penicilínu a jeho masovej produkcií sa od terapeutického využitia fágov najmä na západe upustilo. Dominantnou sa stala liečba antibiotikami a ďalšími syntetickými liekmi. V Sovietskom zväze a v Poľsku však výskum naďalej pokračoval.

## Začiatky bakteriofágovej terapie v Gruzínsku

Začiatkom tridsiatych rokov dostal Félix d'Herelle od svojho priateľa, gruzínskeho bakteriológa Georgija Eliavu, ponuku na spoluprácu pri založení inštitútu v Tbilisi.<sup>5</sup> V tom čase sa hlavný medicínsky výskum sústreďoval v Nemecku, Francúzku, Veľkej Británii a v USA. Sovietsky zväz sa zúfalo usiloval ich dobehnúť a snažil sa získať kľúčových vedcov a inžinierov zo zámoria. Jedným z nich bol aj d'Herelle, ktorého ponuka nadchla. Celková zdravotná starostlivosť v Rusku výrazne zaostávala za západnou Európou a prvá svetová vojna situáciu ešte zhoršila. Škrvnitý týfus, kiahne a svetová pandémia chrípky spôsobovali najvyššiu morbiditu a mortalitu aj tak vyčerpaného obyvateľstva. Keď sa bolševici dostali k moci Lenin v roku 1917 označil za jednu z najdôležitejších priorít štátu ochranu verejného zdravia.

D'Herelle pricestoval do Gruzínska v roku 1933 a počas pobytu v Tbilisi pomáhal založiť inštitút pre výskum a výrobu bakteriofágov. Z Francúzska na vlastné náklady priviezol laboratórne zariadenie, prednášal o bakteriofágoch a kontaktoval sa s lekármi, ktorí prejavili záujem o túto liečbu. V rokoch 1934 – 1936 založil tri fágové laboratória: v Kyjeve, Charkove a v Tbilisi.<sup>6</sup> Grigorij Kaminskij – komisár pre verejné zdravotníctvo v Sovietskom zväze ho pozval aby pokračoval v ďalšom výskume v Moskve. Šéf rezortu zdravotníctva totiž plánoval založiť samostatnú vedeckú inštitúciu zameranú na výskum bakteriofágovej terapie. D'Herelle však ponuku, aj kvôli zhoršujúcemu sa zdravotnému stavu, odmietol. Medzitým sa



politická situácia v ZSSR značne skomplikovala, čo viedlo k početným politickým procesom. V roku 1933, ešte pred príchodom d'Herelleho, bol Eliava na pokyn L. Beriu (neskoršieho šéfa sovietskej tajnej polície) zatknutý spolu s ďalšími sedemnástimi prominentnými Gruzíncami a obvinený zo sabotáže a špionáže. Neskôr boli oslobodení, ale Eliavové problémy neskončili, pretože sa dostal do konfliktu s Beriom. Problém nastal keď sa Eliava snažil získať súhlas na založenie inštitútu a svoju žiadosť zaslal priamo Stalinovi, prostredníctvom svojho priateľa, pričom obišiel L. Beriu. V liste podrobne zdôvodnil, prečo chce založiť inštitút a s akým cieľom. Stalin so založením inštitútu súhlasil a osobne nariadil Beriovi, aby zariadil všetko potrebné.<sup>7</sup> Beria túto skutočnosť nevedel prehltnúť.

V roku 1936 získal Beria v Gruzínsku obrovskú moc. V januári 1937 bol Eliava obvinený, že na príkaz Trockého pripravuje baktérie, aby zabil sovietske

Felix d'Herelle (25. 4. 1873 – 22. 2. 1949) v laboratóriu  
<http://ekladata.com/-qslLP4h4epGmDSXzKE70Y-eZ9g4.jpg>

Frederick W. Twort (22. 10. 1877 – 20. 3. 1950)  
<http://www.wikidoc.org/images/9/90/Twort.jpg>

obyvateľstvo.<sup>8</sup> Informácie o zločinoch v Tbilisi prenikli aj do Paríža a d'Herelle presvedčil francúzsku vládu aby zasiahla v Eliavov prospech. Stalin si zavola Beriu s cieľom vyšetriť kauzu ohľadom Eliavu a inštitútu. Bolo mu však oznámené, že Eliava bol krátko predtým popravený. V skutočnosti ho však dal usmrtiť až po rozhovore so Stalinom.

Smrťou Eliavu sa spolupráca ZSSR so zahraničím na výskume bakteriofágov prerušila na pol storočie. Eliavov ústav však pokračoval vo výskume fágov pre aplikáciu v humánnej a veterinárnej medicíne, ale aj v ochrane životného prostredia.<sup>9</sup>

## Liečba za pomoci bakteriofágov v bývalom ZSSR

Popularita fágoterapie v ZSSR mala kolísavú tendenciu, ale na rozdiel od USA sa nikdy neprestala používať. Zásluhou d'Herelleho a Eliavu počet fágoterapeutických laboratórií v krajine stúpala. Lekári podávali fágy vo forme roztokov, injekcií, tabletiiek, sprejov pri infekciách kože, očí, uší, pri otrave krvi a iných ochoreniach. Počas II. svetovej vojny lekári používali fágy, aby mohli liečiť alebo predísť infekčným chorobám na bojisku. Americký chirurg Stuart Mudd, ktorý navštívil ZSSR po skončení vojny si všimol, že fágoterapiu používali v celom Rusku a v Gruzínsku. Centrálny inštitút epidemiológie a mik-





Georgij Grigorjevič Eliava  
(13. 1. 1892 – 10. 7. 1937)  
<http://www.icfer.org/photos/eliava-1.jpg>

robiológie v Moskve okrem vakcín produkoval aj bakteriofágy. Sovietski vedci počas vojny rozptyľovali bakteriofágy do pôdy, vody, jedla a podávali ich aj vojakom ako prevenciu pred dyzentériou. Dr. Mudd vo svojej správe uviedol, že v rámci celého Sovietskeho zväzu sa bakteriofágy používali aj pri prevencii hnačiek u detskej populácie, najmä ak išlo o hromadné akcie, napr. pri letných táboroch či školách.

Antibiotiká sa do ZSSR dostali v tom istom čase ako v USA. Na Teheránskej konferencii sa dohodlo aj o vyslaní štyroch vedcov: dvoch z USA a dvoch z Anglicka, aby informovali Sovietov o nových pokrokoch západnej vedy. Veľkú Britániu reprezentovali Howard Florey z Oxfordskej univerzity a Gordon Sanders – experti na penicilín. Do ZSSR pricestovali v roku 1944 a priniesli so sebou vzorky najčistejšieho penicilínového extraktu. Svojich hostiteľov informovali aj o ďalších asi 12 objavoch. Za finančnej pomoci Veľkej Británie za-

Informácia o posmrtnej rehabilitácii Eliavovej manželky opernej speváčky Melánii Miriam Vol  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a9/%D0%A1%D0%B-F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0-BA%D0%B0\\_%D0%BE\\_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/a/a9/%D0%A1%D0%B-F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0-BA%D0%B0_%D0%BE_%D1%80%D0%B5%D0%B0%D0%B1%D0%B8%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B0%D1%86%D0%B8%D0%B8.jpg)

čal ZSSR rýchlo produkovať penicilín. Napriek sľubným začiatkom sa výroba antibiotík v ZSSR po zastavení financovania zo západu spomalila. Sovieti sa mohli spoľahnúť len na svoje obmedzené zdroje, nemali dostatok vyškoleného personálu a zariadení, preto výroba antibiotík bola limitovaná. V ZSSR mohli penicilínovú liečbu aplikovať civilným osobám až v roku 1949, dovtedy bol liek dostupný iba pre potreby armády.

Vzhľadom na nedostatok financií sovietske zdravotníctvo začalo uprednostňovať alternatívne formy terapie, napr. využívanie liečivých rastlín, balneoterapiu atď. Americké farmaceutické spoločnosti dosahovali obrovské zisky z nových liekov, ich výroby a patentovania. V ZSSR všetky zdravotnícke služby boli poskytované zdarma, financované štátom, ale zdravotná starostlivosť stagnovala. Kým v americkej nemocnici mali v 70. rokoch 20. storočia k dispozícii 60 antibiotík v moskovskej len 8.<sup>10</sup> V USA bola lekárska kultúra založená na vede a technológii, pacienti a lekári sa spoľahli na lieky, ktoré prešli klinickým testovaním pod úradnou kontrolou. Alternatívna medicína nebola populárna. Až začiatkom 90. rokov 20. storočia začali poisťovne preplácať aj fytoterapiu, akupunktúru a terapeutickú masáž. Na rozdiel od západných krajín alternatív-



Lavrentij Pavlovič Berija  
(29. 3. 1899 – 23. 12. 1953)  
[https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c3/%D0%9B%D0%B0%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B9\\_%D0%91%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%8F%2C\\_1920-%D0%B5\\_%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D1%8B.jpg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c3/%D0%9B%D0%B0%D0%B2%D1%80%D0%B5%D0%BD%D1%82%D0%B8%D0%B9_%D0%91%D0%B5%D1%80%D0%B8%D1%8F%2C_1920-%D0%B5_%D0%B3%D0%BE%D0%B4%D1%8B.jpg)

ne zdroje liečby tvorili v ZSSR podstatnú súčasť medicíny ako záloha, vzhľadom na nedostupnosť štandardných foriem liečby. Lekárne mali k dispozícii rôzne fytotherapeutické preparáty. Z tohto dôvodu sa liečba za pomoci fágov mohla oveľa ľahšie zakoreniť v ZSSR, kde oby-







Dnešný pohľad na Eliavov inštitút pre výskum a výrobu bakteriofágov <http://www.eliava-institute.org/images/institute%20new%20photo1.jpg>

tibiotiká tak stúpal. Eliavov inštitút zamestnával až 1200 pracovníkov a produkoval niekoľko ton preparátov za deň, proti tuctu bakteriálnych ochorení. Vari najväčším konzumentom fágových preparátov bola Sovietska armáda. Užívala ich aj počas vojny s Afganistanom. Jedným z najväčších klientov Eliavovho inštitútu bol aj VAZ – továrneň

vateľstvo navyše dôverovalo prírodným prostriedkom. Zároveň vláda cielene „programovala“ u svojich obyvateľov nedôveru k chemickým liečivám, pretože nebolo v jej silách zabezpečiť ich v dostatočnom množstve.

Dobrym príkladom fungovania aplikácie fágoterapie a antibiotík bola výstavba Bajkalsko-Amurskej magistrály v 70. rokoch minulého storočia. Robotníci bývali v stanoch bez kúrenia, čistej vody, hygienické podmienky boli katastrofálne, a preto sa rýchlo rozšírili infekčné ochorenia. Vyslaný lekársky tím, ktorý mal zabezpečovať zdravotnícku starostlivosť začal používať fágy vyrobené v Tbiliskom vedeckom inštitúte vakcín a sér, pretože stafylokoková infekcia, ktorá vypukla medzi robotníkmi bola na antibiotiká rezistentná. Pacientom začali podávať tzv. „koktejl“ – obsahoval početné bakteriofágy proti rôznym druhom stafylokokov a tí sa začali uzdravovať.<sup>11</sup> Informácie z inštitútu v Tbilisi potvrdzovali, že aplikácia fágoterapie nespôsobuje žiadne vedľajšie účinky ani komplikácie. Dopyt po fágoch, omnoho lacnejších ako an-

ti v výrobu automobilov v Togliati.

Kým na západe sa bakteriofágová terapia stala nástrojom pre výskum na poli molekulárnej biológie, na východe tvorila dôležitú súčasť pri liečbe ochorení. Nadmerné zneužívanie antibiotickej liečby prispelo k stále sa zvyšujúcej bakteriálnej rezistencii, preto sa bakteriofágy dostali opäť do centra záujmu.<sup>12</sup> Nové výskumy potvrdili úspešnosť teórie o súčasnej aplikácii antibiotík a fágov pri viacerých ochoreniach.

#### Poznámky

<sup>1</sup> SULAKVELIDZE, Alexander – ALAVIDZE, Zemphira, MORRIS, J. Glenn Jr. Bacteriophage therapy. In *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2001, Vol. 45, No. 3. p. 649. ISSN: 0066-4804.

<sup>2</sup> SAMSYGINA, Galina Andreevna – BONI, E. G. Bacteriophages and phage therapy in pediatric practise. In *Pediatrics*, 4, 1984, pp. 67-70. ISSN 0031-403X.

<sup>3</sup> HÄUSLER, Thomas. *Gesund durch Viren. Ein Ausweg aus der Antibiotika-Krise*. München; Zürich : Piper 2003, S. 68. ISBN 9783492045209.

<sup>4</sup> KUCHMENT, A. *The forgotten cure : the*

*past and future of phage therapy*. New York : Copernicus Books, Springer Science+Business Media 2012, pp. 4-5. ISBN 9781461402503.

<sup>5</sup> CHANISHVILI, Nina. Phage therapy – History from Twort and d’Herelle through Soviet experience to current approaches. In *Advances in Virus Research*, 83, 2012, pp. 10-11 . ISSN 0065-3527.

<sup>6</sup> FRUCIANO, Emiliano. Phage as an antimicrobial agent: d’Herelles heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West. In *Can J Infect Dis Med Microbiol.*, 2007, Vol. 18, No. 1, pp. 19-26. ISSN:1712-9532.

<sup>7</sup> Ref. 5, p. 32.

<sup>8</sup> Ref. 4, S. 146.

<sup>9</sup> STONE, Richard. Stalin’s Forgotten Cure. In *Science*, 298, 25. october 2002, p. 729. ISSN 1095-9203

<sup>10</sup> Ref. 5, p. 56.

<sup>11</sup> Ref. 5, p. 57.

<sup>12</sup> CARLTON, R. M. Phage therapy: past history and future prospects. In *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 1999, Vol. 47, pp. 267-274. ISSN 0004-069X.

**PhDr. Anna Falisová, CSc. (1959)**, samostatná vedecká pracovníčka Historického ústavu SAV v Bratislave. Venuje sa problematike dejín zdravotníctva, medicíny a sociálnej problematike najmä so zameraním na prvú polovicu 20. storočia. Je autorkou monografie *Zdravotníctvo na Slovensku v medzivojnovom období (1999)*, *Lekári na Slovensku do roku 2000 (2010)* spoluautorkou prác *Chronológia vývoja vedy a techniky na Slovensku (2006)*, *Vojnové škody a rekonštrukcia Slovenska (1944 – 1948) hospodárstvo, infraštruktúra, zdravotníctvo (2011)*, *Bioterapia optikou histórie (2013)*, *Pôrodné asistentky a ošetrovatelky na Slovensku v rokoch 1918 – 1938 (2015)* a autorkou desiatok štúdií z danej problematiky.