

УЧАСТИЕ МИКРОБИОЛОГОВ З.В. ЕРМОЛЬЕВОЙ И Л.М. ЯКОБСОН В НАУЧНОЙ ДИСКУССИИ О СУДЬБЕ ПРОИЗВОДСТВА СОВЕТСКИХ ХОЛЕРНЫХ БАКТЕРИОФАГОВ В 1967 ГОДУ

© 2021

Горшенин А.В.

Самарский государственный социально-педагогический университет (г. Самара, Российская Федерация)

Аннотация. Начиная с конца 1920-х гг. в СССР, наряду со многим странами, появляется интерес к изучению явления бактериофагии и использованию его в медицине. Бактериофагами называют вирусы бактерий. Значительную работу по изучению бактериофагов и применению их в здравоохранении осуществляли советские микробиологи Зинаида Виссарионовна Ермольева и Лидия Михайловна Якобсон. Особенно большое внимание ими уделялось исследованию холерного бактериофага, что в период Великой Отечественной войны помогло предотвратить эпидемию холеры в прифронтовом Сталинграде. В 1940-е гг. в связи с наступлением эры антибиотиков, обладающих более широким спектром действия, исследовательский интерес к бактериофагам ослабевает. Тем не менее при профилактике и лечении ряда инфекционных заболеваний бактериального происхождения, фаг продолжал использоваться и в последующие десятилетия. В 1967 г. от одного из крупнейших микробиологов страны поступило обращение к Главному государственному санитарному врачу СССР с предложением прекратить или уменьшить производство в стране холерного бактериофага. В этой связи развернулась научная дискуссия, в которой не последнюю роль сыграло участие З.В. Ермольевой и Л.М. Якобсон. Используя материалы Государственного архива Российской Федерации и Российского государственного архива экономики, привлекая опубликованные научные работы по микробиологии и медицине, предпринимается попытка проанализировать данную научную дискуссию и установить ее значение в судьбе производства холерного бактериофага в СССР.

Ключевые слова: холера; бактериофаг; Ермольева Зинаида Виссарионовна; Якобсон Лидия Михайловна; научная дискуссия; история медицины; история микробиологии; СССР; Минздрав; Главный санитарный врач; 1960-е гг.; антибиотики; наука.

PARTICIPATION OF MICROBIOLOGISTS Z.V. ERMOLYEVA AND L.M. YAKOBSON IN A SCIENTIFIC DISCUSSION ABOUT THE FATE OF THE PRODUCTION OF SOVIET CHOLERA BACTERIOPHAGES IN 1967

© 2021

Gorshenin A.V.

Samara State University of Social Sciences and Education (Samara, Russian Federation)

Abstract. Since the late 1920s in the USSR, along with many countries, there has been an interest in studying the phenomenon of bacteriophagy and its use in medicine. Bacteriophages are called bacterial viruses. Significant work on the study of bacteriophages and their use for medical purposes was carried out by Soviet microbiologists Zinaida Vissarionovna Ermolyeva and Lidiya Mikhailovna Yakobson. They paid especially great attention to the study of cholera bacteriophage, which during the Great Patriotic War helped prevent the cholera epidemic in frontline Stalingrad. In the 1940s due to the advent of the era of antibiotics with a wider range of applications, research interest in bacteriophages was waning. Nevertheless, in the prevention and treatment of a number of infectious diseases of bacterial origin, phage continued to be used in the following decades. In 1967, one of the country's largest microbiologists sent an appeal to the Chief Sanitary Doctor of the USSR with a proposal to stop or reduce the production of cholera bacteriophage in the country. In this regard, a scientific discussion in which Z.V. Ermolyeva and L.M. Yakobson played an important role unfolded. Using the materials of the State Archive of the Russian Federation and the Russian State Archive of Economics, involving published scientific works on microbiology and medicine, an attempt is made to analyze this scientific discussion and establish its significance in the fate of the production of cholera bacteriophage in the USSR.

Keywords: cholera; bacteriophage; Ermolyeva Zinaida Vissarionovna; Yakobson Lidiya Mikhailovna; scientific discussion; history of medicine; history of microbiology; USSR; Ministry of Health; Chief Sanitary Doctor; 1960s; antibiotics; science.

Бактериофаги – это бактериальные вирусы, размножающиеся в клетках бактерий и вызывающие их разрушение. Явление бактериофагии было открыто век назад. За этот период изучение вирусов бактерий переживало различные периоды. Всплеск первых двух десятилетий сменился спадом, вызванным появлением антибиотиков и началом их массового производства. Но в последние десятилетия начала 2000-х гг. среди медиков и микробиологов наблюда-

ется заметный рост интереса к изучению и применению препаратов бактериофага. Связано это отчасти с резистентностью ряда микроорганизмов к различным антибиотикам. Также бактериофаги не опасны для человеческого организма, они воздействуют лишь на отдельные типы и расы бактерий.

Научные публикации медиков последних лет подтверждают успешное использование бактериофагов в различных медицинских направлениях: оторинола-

рингологии [1], урологии [2], стоматологии [3] и ряде других.

Рост интереса к бактериофагам вызывает появление в последние годы ряда публикаций, посвященных истории открытия и применения бактериофагов за прошедшее столетие [4; 5]. Большая часть исторических статей данной тематики рассматривает общую историю начала использования вирусов бактерий [6].

В связи с началом своеобразного ренессанса бактериофага сегодня, кажется актуальным обратиться к истории научной дискуссии относительно необходимости выпуска препаратов бактериофага для лечения и профилактики холеры в СССР в конце 1960-х гг.

Впервые явление бактериофагии наблюдал российский микробиолог Н.Ф. Гамалея еще в 1898 г. Но первооткрывателем фагов считается французский исследователь Феликс Д'Эрелль, который в 1917 г. выделил из кишечника больного дизентерией особый агент, способный проходить через бактериальные фильтры, размножаться на дизентерийных микробах и при этом вызывать их лизис. Этот агент он и назвал бактериофагом. Позднее были открыты бактериофаги, лизирующие самые различные микробы [7, с. 5]. В своей монографии, Ф. Д'Эрелль писал, что до него было только две научные публикации, так или иначе фиксирующие явление бактериофагии, авторами которых он называет Ганкена и Творта [8, с. 3–5].

Выделялся бактериофаг из различных материалов, где могли содержаться или в исследуемый момент находиться бактерии, на которых выделенный фаг размножался. Так, например, дизентерийные, брюшнотифозные и фаги кишечной палочки обнаруживались в сточных водах, почве, в организме мухи, в испражнениях людей и т.д. Стафилококковые фаги встречались в слизи носа, зева, на коже, в отделяемом раны, фаги анаэробных бактерий – в почве, в раневом отделяемом и т.д. [9, с. 12].

Под влиянием бактериофага удавалось из патогенных, высоко вирулентных бактерий, получить мутации авирулентные, которые оказывались безвредными для организма и в ряде случаев использовались как живые вакцины. Полная потеря или уменьшение вирулентности под влиянием бактериофага были получены в 1930-е гг. у чумных бактерий (М.П. Покровская, Е.И. Коробкова, Н.Н. Жуков-Вережников), у холерных вибрионов (Ф. Д'Эрелль, З.В. Ермольева, Л.М. Якобсон), у стафилококков (П.Н. Кашкин), у гемолитических стрептококков (В.А. Крестовникова) [10, с. 14–15].

Нередко большой эффективностью обладало комплексное применение бактериофага с антибиотиками. Так, рядом исследований 1940-х гг. было установлено, что в гнойной хирургии целесообразно использовать наряду с пенициллином и противогнойный бактериофаг. Более того, отмечалось, что при рожистых воспалениях фаготерапия могла быть более эффективной, чем пенициллинотерапия, если стрептококк, выделенный от больного, лизировался препаратами стрептофага [11, с. 86].

Советский Союз довольно рано начал проводить исследования по изучению явления бактериофагии и применять его в медицине и сельском хозяйстве.

Именно в СССР при непосредственном участии Ф. Д'Эрреля был построен первый в мире Научно-исследовательский институт бактериофагии, разместившийся в Тбилиси. Он начал свою работу в 1936 г., когда еще не имел собственного помещения. В этот период значительную помощь ему оказал Бактериологический институт Грузии, предоставивший и расширивший свои площади для приготовления бульонов и реактивов [12, л. 2–3].

Помимо практического использования, именно советские микробиологи (Н.Ф. Гамалея, З.В. Ермольева, Л.М. Якобсон, С.С. Казарновская, Б.И. Клейн, М.Н. Фишер, Г.Г. Элиава и др.) разрабатывали и теоретические аспекты бактериофагии. Благодаря их исследованиям в нашей стране в огромных количествах изготовляли различные фаговые препараты.

В 1940-е гг. происходит внедрение антибиотиков в медицинскую практику, в связи с чем исследовательский интерес к бактериофагам значительно ослабевает. Но в последующие несколько десятков лет в стране продолжали производиться и использоваться в медицинской практике брюшнотифозный, дизентерийный, сальмонеллезный и холерный бактериофаги [13, с. 119–121]. Несмотря на это, рядом специалистов неоднократно высказывалось сомнение в необходимости производства бактериофагов. Одно из подобных сомнений породило целую научную дискуссию, развернувшуюся на уровне Минздрава СССР.

В марте 1967 г. директор Всесоюзного научно-исследовательского противочумного института «Микроб» профессор Николай Иванович Николаев обратился к заместителю министра здравоохранения СССР профессору П.Н. Бургасову с вопросом о целесообразности производства холерного бактериофага. Необходимо отметить, что П.Н. Бургасов являлся одновременно с этим и Главным государственным санитарным врачом СССР, к тому же был специалистом по вопросу инфекционных заболеваний, методам борьбы с ними и профилактики. Ему принадлежит ряд научно-практических изданий, посвященных холере [14], оспе [15] и методам профилактики инфекционных заболеваний [16].

В своем обращении профессор Н.И. Николаев сообщал, что противочумные институты Советского Союза уже много лет производят холерный бактериофаг на бульоне Мартена. Он утверждал, что производство бактериофага обходилось дорого, т.к. для его выращивания требовалось мясо и свиные желудки, а срок действия практически равнялся 7 месяцам, не считая времени на контроль. Вместе с тем директор института «Микроб» ссылаясь на то, что данные о терапевтической и профилактической ценности фага весьма противоречивы, приводя краткую историческую справку по применению в мире. Н.И. Николаев ссылаясь на ряд западных авторов, которые отмечали, что лечение бактериофагом дает снижение смертности от холеры, но они не видели поразительных результатов от фаготерапии [17, л. 2].

Стоит отметить, что, вероятно, профессор Н.И. Николаев принадлежал к той части ученых, которые отрицательно относились в целом к использованию бактериофагов. И связано это не только с данным обращением. В своей монографии, посвященной все-

стороннему освещению чумы, методов диагностики и лечения, он в принципе не упоминает о возможном применении чумного бактериофага [18]. Хотя исследования по этому вопросу других авторов в то время уже имелись [19].

Прежде чем продолжить рассмотрение обращения Н.И. Николаева, следует сделать некоторое отступление. В СССР холерный бактериофаг впервые применили Зинаида Виссарионовна Ермольева и Лидия Михайловна Якобсон в 1938 г. в районах, граничащих с Афганистаном, где наблюдалась вспышка холеры [20, л. 3]. Бактериофаг использовали с целью предупреждения заболевания на советской территории; его давали пить населению и заливали в колодцы. Результаты были удивительными – в приграничных районах не было зарегистрировано ни одного случая заболеваний [21, с. 37]. Тогда же, в конце 1930-х гг., Зинаидой Виссарионовной и Лидией Михайловной была разработана технология получения сухого (таблетированного) фага, что давало надежду на возможность наиболее удобным образом фагировать население и осуществлять хранение и транспортировку препарата [22, с. 16].

Наряду с практической, они вели активную научно-исследовательскую деятельность. Так, Л.М. Якобсон проводила серию работ относительно возможности получения бактериофага из разных источников, в частности из овощей и фруктов [23]. Тогда же Лидия Михайловна и Зинаида Виссарионовна осуществляли опыты на обезьянах, для исследования стерилизующего действия бактериофага в организме [24, л. 3]. Итогом многогранного изучения бактериофага стало включение З.В. Ермольевой раздела «Фагопрофилактика и фаготерапия» в свою монографию, посвященную холере [25, с. 78–83].

Опыт применения фага, полученный в приграничных с Афганистаном регионах, оказался полезен и в годы Великой Отечественной войны. В 1942 г. в прифронтовом Сталинграде появились заболевшие холерой. Не допустить развития эпидемии удалось благодаря массовой профилактике населения, которая проводилась холерным бактериофагом, разработанным З.В. Ермольевой и Л.М. Якобсон [26, л. 14–15].

Сущность методики приготовления поливалентного бактериофага, разработанной Л.М. Якобсон, заключалась в использовании не меньше 6 штаммов холерного вибриона. Подбирались следующие типы фагов: тип А разного происхождения, В, С, D, E, F, G, H, J (из коллекции Ашешова и Морисона). Каждый тип холерного фага пассировали, приспособлявая его отдельно к соответствующему штамму. При этом каждый штамм лизировался отдельно. Но так как некоторые типы отличались слабыми литическими свойствами, поэтому для массового производства препарат засеивался по 2–3 типа вместе. Так, засеивали смесь из разных объемов В + С + D; F + G; А + J. Активность фага, приготовленного на бульоне, разведенном в 4 раза физраствором или простой кипяченой водой, не снижалась. В препаратах поливалентного бактериофага по схеме Л.М. Якобсон А-типы фагов составляли 50%, остальные типы – 40% [27, с. 78–79].

Данное отступление позволяет оценить определенный опыт З.В. Ермольевой и Л.М. Якобсон в работе с холерным бактериофагом и их значительную компетенцию в этом вопросе. К тому же Зинаида Виссарионовна принимала участие, в том числе и в противохолерных мероприятиях в нашей стране в 1965 г., поэтому не понаслышке знала о новом штамме Эль-Тор [28, л. 119].

Возвращаясь к 1967 г., отметим, что на протяжении многих лет в противочумном институте «Микроб» бактериофаг производился именно по методике Л.М. Якобсон и имел титр $1,10^{-7}$ – $1,10^{-9}$ по Аппельману. В своем обращении к заместителю министра Н.И. Николаев ссылался на исследования ученых, которые указывали, что бактериофаг с таким титром был эффективен как профилактическое средство и малоэффективен для лечения холеры. В то же время отмечалось, что к 1967 г. активность холерного бактериофага, несмотря на усилия советских исследователей, не только не повысилась, а, наоборот, резко снизилась, и он выпускался уже с титром $1,10^{-4}$ [17, л. 3].

При этом сам директор института «Микроб» приводил в своем письме сведения о применении советского бактериофага за границей в 1958 и 1960 гг., но указывал на не очень высокий показатель эффективности. В 1958 г. отечественный бактериофаг советские врачи применили в Пакистане для лечения и профилактики холеры. Для лечения больным его вводили одновременно с соевым раствором внутривенно 5–10 мл фага. Затем в течение 3–4 дней больным давали пить бактериофаг по 30 мл. Из всех пролеченных фагом больных умерло только двое. Приводя эти сведения, Н.И. Николаев замечает, что не дается информации, а какое именно количество было пролечено фагом. Вторая проверка бактериофага (на этот раз из штаммов, адаптированных в петле кишечника морских свинок по А.Г. Никонову в Ростовском противочумном институте) была произведена группой советских врачей в Афганистане в октябре 1960 г. При лечении больных введением раствора соли и антибиотиков летальность достигала 50%, а при дополнительном применении бактериофага все больные, как правило, выздоравливали. Только в Катаганской и Кабульской провинциях было профагировано и однократно привито холерной вакциной 27 тыс. чел. [17, л. 4].

С начала 1960-х гг. в мире разразилась седьмая пандемия холеры, вызванная вибрионом Эль-Тор. В СССР первые вспышки этой холеры были отмечены в Кара-Калпакской АССР и Хорезмской области Узбекистана в 1965 г. [29, с. 40]. Апеллируя к этим событиям, Н.И. Николаев заявлял, что если эффективность бактериофага сомнительна применительно к холерным вибрионам, в отношении которых он активен *in vitro* и в организме животных, то возникает вопрос, будет ли он активен по отношению к вибрионам Эль-Тор, которые *in vitro* устойчивы к холерному бактериофагу.

Н.И. Николаев отмечал, что в 1965 г. не была определена терапевтическая и профилактическая ценность холерного бактериофага. При применении бактериофага для лечения больных холерой Эль-Тор в Афганистане не было установлено его преимущества

перед антибиотиками. Только Р.М. Саямов лечил в 1966 г. в Иране бактериофагом 10 больных холерой Эль-Тор и получил хороший результат. Свое обращение к заместителю министра здравоохранения СССР Н.И. Николаев резюмировал рядом предложений. Просил организовать поездку в Индию советских врачей для проверки эффективности бактериофага, в том числе и производства Ростовского противочумного института и экспериментальных серий фага Эль-Тор. Далее следовало предложение о созыве совещания ведущих специалистов для решения вопросов о целесообразности производства бактериофага при наличии угрозы холеры Эль-Тор. Также директор противочумного института «Микроб» просил уменьшить план производства холерного бактериофага на 1967 г. для своего учреждения, чтобы дать возможность холеро-фаговой лаборатории института провести интенсивные исследования по изысканию и селекции фагов, активных в отношении вибрионов Эль-Тор [17, л. 5].

И хотя Н.И. Николаев не призывал прекратить производство бактериофага, но его обращение породило научную дискуссию не только по методике получения холерного бактериофага, но и в принципе необходимости создания его неснижаемого запаса в стране.

После получения обращения директора противочумного института «Микроб» с предложением относительно производства в Советском Союзе холерного бактериофага, начальником Главного противоэпидемического управления Минздрава СССР П.П. Лярским уже в апреле 1967 г. была разослана его копия ведущим специалистам в этой области, занимавшимся проблемами бактериофага. Вместе с копией письма, обозначалось предложение ученым, высказать свое аргументированное мнение по данному вопросу.

Среди тех, кто получил данное письмо, были следующие ведущие ученые в этой сфере: действительный член АМН СССР, директор Института эпидемиологии и микробиологии им. Гамалеи О.В. Бароян; профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Центрального института усовершенствования врачей И.С. Безденежных; профессор, д.м.н., заведующий кафедрой эпидемиологии Московского медицинского института им. И.М. Сеченова И.И. Ёлкин; действительный член АМН СССР, заведующий лабораторией генетики Института экспериментальной биологии АМН СССР Н.Н. Жуков-Вережников; действительный член АМН СССР, заведующая кафедрой микробиологии Центрального института усовершенствования врачей З.В. Ермольева; профессор, заведующая отделом антибиотиков Государственного контрольного института медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича Л.М. Якобсон и ряд других. Всего привлекли 21 специалиста [17, л. 7–8].

В течение мая того же года последовал ответ от большинства ученых. З.В. Ермольева и Л.М. Якобсон, имевшие колоссальный опыт использования холерных препаратов вирусом бактерий, высказались примерно в одном направлении: производство бактериофагов нужно сохранить и углубить исследования по этой тематике.

З.В. Ермольева в своем ответном обращении заявила, что выпуск холерного бактериофага необходим для профилактических целей, в лечении для использования в комбинации с антибиотиками, а также с позиций диагностики. При этом она обращала внимание, что в процессе изготовления необходимо использовать свежeweделенных штаммов вибрионов и свежeweделенных фагов. Также Зинаида Виссарионовна отметила, что огромный опыт ее и начальника Главного санитарно-противоэпидемического управления Наркомздрава СССР – профессора И.И. Рогозина, полученный в 1942 г. в Сталинграде и ряде волжских городов, свидетельствует о блестящих результатах холерного бактериофага в профилактическом направлении [17, л. 39].

Л.М. Якобсон дала более развернутый ответ по данному запросу. Отчасти соглашаясь с позицией Н.И. Николаева в том, что производящийся на тот момент бактериофаг был мало эффективен в отношении многих свежeweделенных холерных вибрионов, в то же время она поясняла, что это вызвано рядом причин, но в основном происходит из-за довольно узкой специфичности фага. Продолжая свою мысль, она подчеркивала, что, когда возбудитель холерных заболеваний чувствителен к бактериофагу, высокая активность препарата тогда становится настолько очевидна, что он используется как наиболее эффективное лечебное и профилактическое средство [17, л. 34].

А ведь Лидия Михайловна еще в середине 1950-х гг. отмечала, что в лабораторной практике было установлено: некоторые культуры холерных вибрионов разных типов, полученные после обработки фагом, становились менее чувствительными к различным антибиотикам: биомицину, стрептомицину и левомицетину [30, с. 30].

Л.М. Якобсон поддержала предложение профессора Н.И. Николаева об отправке советских специалистов в соответствующие страны для испытания фага, подготовленного для применения именно в современной на тот период эпидемиологической обстановке. Вместе с тем она настаивала на том, что подобное испытание должны возглавить опытные специалисты, например из Центрального НИИ эпидемиологии, а также важным было статистически точно установить достоверность полученных результатов. Не менее значимым являлось предложение Лидии Михайловны о необходимости советскими специалистами, которые будут работать в условиях заграничных эпидемий, выполнить также выделение свежих рас специфических фагов, для пополнения коллекции бактериальных вирусов, составленной много лет назад и мало обновлявшейся, в то время как циркулирующие в природе патогенные вибрионы претерпевали очень значительные изменения [17, л. 35].

14 июля 1967 г. состоялось итоговое заседание членов Ученого совета по особо опасным инфекциям при Главном государственном санитарном враче СССР, на котором на обсуждение было вынесено два вопроса: 1) о применении холерного бактериофага в профилактике и лечении холеры; 2) определение перечня инфекционных заболеваний, относящихся к группе особо опасных инфекций.

З.В. Ермольева, являвшаяся членом этого Совета, выступала на заседании. Она заявила, что выпускае-

мый фаг для профилактических целей против классической холеры себя оправдал, а при использовании его с лечебной целью эффекта не получил. Говорила, что у некоторых западных ученых имелись фаги против холеры Эль-Тор и они обещали их прислать. Она настаивала на том, что необходимо и дальше заниматься изучением фагов. При этом Зинаида Виссарионовна соглашалась с тем, что, в отличие от классического, штамм Эль-Тор был в принципе более устойчив и не лизировался использовавшимися холерными бактериофагами [26, л. 22].

Отрицательного мнения по этой проблеме в целом высказались профессора И.С. Безденежных и К.М. Лобан. Много данных о неэффективности средства приводил заведующий эпидемиологическим отделом Иркутского противочумного института В.А. Краминский и заведующий отделом особо опасных инфекций Института им. Л.А. Тарасевича Р.А. Салтыков. При этом И.С. Безденежных объяснял низкую эффективность холерного бактериофага как профилактического средства с позиции учения о лизогении, обращая внимание также на низкую активность брюшнотифозного и дизентерийного бактериофагов [17, л. 12].

Л.М. Якобсон, З.В. Ермольева, директор Ростовского научно-исследовательского противочумного института С.М. Рассудов, М.М. Тихомирова, Р.И. Котлярова считали, что решение проблемы холерного бактериофага имеет существенное значение, позволяющее иметь эффективное и безвредное средство не только для лечения, но и для массовой санации населения. О необходимости наличия в арсенале лечебных и профилактических противохолерных средств бактериофага в дополнение к антибиотикам высказывался также Н.Н. Жуков-Вережников. М.М. Тихомирова приводила научные данные, свидетельствующие об эффективности лечебных и профилактических свойств холерного бактериофага, а так же, как и И.И. Рогозин, напоминала об эффективности фага, выпускавшегося в СССР в 1942 г. [17, л. 13].

На заседании Ученого совета отмечалось, что эффективность выпускаемого, на момент рассматриваемых событий, фага по отношению к классическому варианту холерного вибриона вызывает сомнение из-за низкого титра фага (10^{-3} – 10^{-4}). Л.М. Якобсон и М.М. Тихомирова настаивали на том, что необходимо добиться повышения титра этих бактериофагов, возможно изменив методику их изготовления [17, л. 14].

Профессор И.С. Безденежных считал, что в связи с появлением антибиотиков проблема лечения холеры утратит свою остроту, и он заявлял, что целесообразно прекратить производство холерного бактериофага и широких исследований в этой области [17, л. 17].

Резюмируя различные мнения по вопросу планирования производства холерного бактериофага, высказывавшиеся на заседании, ученые разделились, сформулировав в целом три позиции:

1. Производство холерного бактериофага полностью прекратить или сохранить в совсем небольшом объеме (Н.И. Николаев, И.С. Безденежных, Р.А. Салтыков и др.).

2. Производство холерного бактериофага целесообразно сохранить, но принять меры к его усовершен-

ствованию, повышению активности и его специфичности, с обязательным включением лизирующих вибрионов Эль-Тор (Ростовский противочумный институт, Н.Н. Жуков-Вережников, З.В. Ермольева, Л.М. Якобсон, Р.И. Котляров и М.М. Тихомирова). По мнению Л.М. Якобсон, серьезные исследования в области холерного фага имели такое большое значение, что не должны были находиться в зависимости от масштабов производства.

3. Вопрос о планировании производства холерного бактериофага следует решить после проведенных испытаний его в очагах холеры (В.Д. Беляков, И.И. Рогозин и др.).

После выступления присутствующих специалистов, а также ознакомления со всеми поступившими мнениями ведущих учёных об эффективности холерного бактериофага и целесообразности его производства Ученый совет по особо опасным инфекциям пришел к заключению, что наличие в арсенале лечебных и профилактических средств против холеры, в дополнение к антибиотикам, специфического холерного бактериофага оправдано и целесообразно. Тут же пояснялось, что фаг, выпускаемый на момент 1967 г., обладал низким титром по отношению к классическому холерному вибриону и практически не лизировал холерные вибрионы типа Эль-Тор [17, л. 66].

При этом членами Ученого совета отмечалось, что для окончательного решения вопроса об эффективности лечебных и профилактических свойств холерного фага необходимо провести эпидемиологические опыты в очагах холеры.

Было принято решение расширить научно-исследовательскую работу в области холерного бактериофага по следующим вопросам:

- повышение активности холерного бактериофага к классическому холерному вибриону;
- изыскание бактериофага, активного по отношению к холерным вибрионам типа Эль-Тор;
- разработка методов стабилизации литических свойств бактериофага;
- усовершенствование методов получения производственных серий холерного поливалентного бактериофага [17, л. 66].

До момента проведения вышеназванных исследований решено, что планирование производства холерного бактериофага в больших объемах нецелесообразно. Основной упор в формировании неснижаемого запаса на случай вспышки холеры делался на соответствующих антибиотиках. При этом благодаря настойчивости части ученых, в частности З.В. Ермольевой и Л.М. Якобсон, установили, что в случае необходимости массового выпуска холерного бактериофага нужно иметь в постоянной готовности существовавшие на тот момент производственные мощности, набор типовых фагов с учетом использования их для проверки вновь выделенных культур и производственные штаммы холерного вибриона. В этой связи Всесоюзному научно-исследовательскому противочумному институту «Микроб» и Государственному контрольному институту медицинских и биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича было поручено разработать технические условия производства и контроля ускоренного выпуска холерного бактериофага [17, л. 67].

Последующие десятилетия показали, что при лечении холеры наряду с регидратационной терапией, направленной на восстановление водно-солевого баланса в организме, основным средством стали препараты группы антибиотиков. Тем не менее ряд авторов в специализированных изданиях, посвященных холере, писали, что полностью отказываться от бактериофага не стоит, и отмечали, что его целесообразно применять в качестве резервного средства, когда арсенал других возможностей уже перепробован [31, с. 63].

Зато достаточно широко бактериофаг применялся при диагностических мероприятиях, что отмечалось в специализированной научной литературе и в государственных инструкциях, как советских [32, с. 95–97], так и постсоветских [33, с. 120]. Но на этом возможности бактериофага не исчерпались. На сегодняшний день ученые-микробиологи и практики здравоохранения продолжают изучение бактериофагов на предмет возможного их использования не только для диагностики, но и для лечения холеры. Так, научный сотрудник Ростовского-на-Дону противочумного института А.В. Тюрина вместе с коллегами провела исследование, связанное с действенностью препаратов бактериофагов в отношении тех штаммов холерных вибрионов Эль-Тор, которые имеют устойчивость по отношению к антибиотикам [34]. Данная публикация и им подобные показывают возможную перспективность более широкого применения явления бактериофагии в здравоохранении. К тому же сами препараты фагов, используемые для лечения, профилактики и диагностики различных заболеваний выпускаются фармацевтическими предприятиями до сих пор.

Таким образом, данная научная дискуссия показала совершенно полярные точки зрения советских ученых относительно возможностей использования бактериофага при лечении и профилактике холеры. З.В. Ермольева и Л.М. Якобсон, несмотря на свое положительное отношение к фаговым препаратам, в силу значительного опыта работы с ними, очень объективно заявляли, что они слабо действуют к холере Эль-Тор. В то же время они считали, что не стоит отказываться от самой идеи использования бактериофага, просто следовало отыскать те фаги, которые воздействовали бы на новые вибрионы. При этом отмечался положительный эффект от совместного использования антибиотиков с бактериофагами. Исторический опыт данной дискуссии весьма показателен. Ни Главный государственный санитарный врач СССР, ни общесоюзный Минздрав не стали принимать волеарбитражного решения в этом вопросе, не проведя широкого обсуждения с группой ученых, специализирующихся в этой тематике. И даже когда пришли к выводу о нецелесообразности производства холерного бактериофага в больших количествах, все же продолжили научные исследования, сохранили производственную базу и возможность в любой момент возобновить массовое производство препарата. Сегодняшний интерес ученых и медиков к явлению бактериофагии подтверждает важность и нужность осмысления исторического опыта по рассмотренной проблематике.

Список литературы:

1. Крюков А.И., Гуров А.В., Изотова Г.Н. Фаготерапия в оториноларингологии. История и современность // Вестник оториноларингологии. 2019. Т. 84, № 1. С. 84–89.
2. Перепанова Т.С., Меринов Д.С., Казаченко А.В. Бактериофаготерапия урологической инфекции // Урология. 2020. № 5. С. 106–115.
3. Кучмина М.В., Туркина А.Ю., Парамонов Ю.О. Возможности фаготерапии в стоматологии // Российский стоматологический журнал. 2018. Т. 22, № 2. С. 107–110.
4. Лазарева Е.Б., Меньшиков Д.Д. Бактериофаги – история вопроса и современное состояние фаготерапии // Медицинский алфавит. 2014. Т. 1, № 4. С. 43–48.
5. Присада Т.В., Ефимова М.Г., Дабижева А.Н. Фаги атакуют. Отечественная история производства и применения бактериофагов // Наука из первых рук. 2016. № 4. С. 22–31.
6. Летаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии // Биохимия. 2020. Т. 85, № 9. С. 1189–1212.
7. Раутенштейн Я.И. Бактериофагия. Общие сведения о явлении фаги и его значении в ряде производств. М.: Изд-во АН СССР, 1955. 144 с.
8. Д'Эрелль Ф. Бактериофаг и его значение для иммунитета. М.-Л.: Госиздат, 1926. 223 с.
9. Гольдфарб Д.М. Бактериофагия. М.: Медгиз, 1961. 298 с.
10. Покровская М.П., Каганова Л.С., Морозенко М.А. Лечение ран бактериофагом. М.: Медгиз, 1942. 60 с.
11. Лукина Е.М. Сравнительные данные парентерального применения пенициллина и бактериофага при гнойных хирургических заболеваниях // Биологические антисептики. Бактериофаги. Антитела. Антибиотики: научные работы кафедры микробиологии, госпитальной хирургической клиники и клиники общей хирургии. М.-Л.: Медгиз, 1950. С. 78–87.
12. Государственный архив Российской Федерации (ГАРФ). Ф. Р-9226. Оп. 1. Д. 32.
13. Кравченко А.Т., Салтыков Р.А., Резепов Ф.Ф. Практическое руководство по применению биологических препаратов (вакцины, сыворотки, бактериофаги). М.: Медицина, 1968. 220 с.
14. Бургасов П.Н. Холера Эль-Тор: руководство для врачей. М.: Медицина, 1971. 264 с.
15. Бургасов П.Н. Натуральная оспа: руководство для врачей. М.: Медицина, 1972. 208 с.
16. Бургасов П.Н. Научные основы организации профилактики инфекционных болезней. М.: Медицина, 1977. 336 с.
17. ГАРФ. Ф. Р-9226. Оп. 1. Д. 2831.
18. Николаев Н.И. Чума (клиника, диагностика, лечение, профилактика). М.: Медицина, 1968. 240 с.
19. Шашаев М.А. О подборе штаммов бактерий для размножения чумных фагов // Материалы ежегодной науч. конф., посв. памяти Л.А. Тарасевича по вопросам штаммов, новых методов контроля, стандартизации биологических препаратов, бактериофагии и антибиотиков (25–27 июня 1964). М., 1964. С. 251–253.
20. ГАРФ. Ф. Р-5446. Оп. 22а. Д. 372.
21. Кривиский А.С. Вирусы против микробов (Бактериофагия). М.: Медгиз, 1962. 91 с.
22. Ермольева З.В. О бактериофаге и его применении // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1939. № 9–10. С. 6–17.
23. Якобсон Л.М. Получение бактериофага из овощей и фруктов // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 1936. Т. XVII, вып. 4. С. 584–585.

24. Российский государственный архив экономики (РГАЭ). Ф. 1020. Оп. 1. Д. 64.
25. Ермольева З.В. Холера. М.: Медгиз, 1942. 123 с.
26. РГАЭ. Ф. 1020. Оп. 1. Д. 21.
27. Коробкова Е.И. Микробиология и эпидемиология холеры. М.: Медгиз, 1959. 304 с.
28. РГАЭ. Ф. 1020. Оп. 1. Д. 108.
29. Дранкин Д.И. Холера. Прошлое и настоящее. Саратов: Изд-во Сарат. ун-та, 1973. 94 с.
30. Якобсон Л.М. Современное состояние проблемы бактериофагии // Бактериофагия: сб. тр. межинститутской науч. конф., состоявшейся в г. Тбилиси 26–29 октября 1955 года. Тбилиси: Грузмедгиз, 1957. С. 19–33.
31. Бирковский Ю.Е., Белоконь Т.Е. Холера и её предупреждение. Киев: Здоровье, 1973. 90 с.
32. Инструктивно-методические указания по профилактике, лабораторной диагностике, лечению и борьбе с холерой. М.: Медицина, 1975. 168 с.
33. Инструкция по организации и проведению противохолерных мероприятий. М.: Информационно-издательский центр Госкомсанэпиднадзора России, 1996. 173 с.
34. Тюрина А.В., Гаевская Н.Е., Селянская Н.А. Активность препарата бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных штаммов холерных вибрионов El Tor // Антибиотики и химиотерапия. 2018. № 7–8. С. 29–32.

Информация об авторе(-ах):	Information about the author(-s):
Горшенин Александр Владимирович , кандидат исторических наук, магистрант кафедры биологии, экологии и методики обучения; Самарский государственный социально-педагогический университет (г. Самара, Российская Федерация). E-mail: aleksandr_gorshenin@rambler.ru .	Gorshenin Aleksandr Vladimirovich , candidate of historical sciences, master student of Biology, Ecology and Methods of Teaching Department; Samara State University of Social Sciences and Education (Samara, Russian Federation). E-mail: aleksandr_gorshenin@rambler.ru .

Для цитирования:

Горшенин А.В. Участие микробиологов З.В. Ермольевой и Л.М. Якобсон в научной дискуссии о судьбе производства советских холерных бактериофагов в 1967 году // Самарский научный вестник. 2021. Т. 10, № 4. С. 201–207. DOI: 10.17816/snv2021104211.