

Андросова Стефания Валерьевна,
Студент, Белгородский Государственный
Национальный исследовательский университет, Белгород

Зеленова Елизавета Дмитриевна,
Студент, Белгородский Государственный
Национальный исследовательский университет, Белгород

Пилюгин Сергей Валерьевич,
Ассистент кафедры микробиологии и вирусологии
с курсом клинической иммунологии, Белгородский Государственный
Национальный исследовательский университет, Белгород

Бочарова Ксения Александровна,
Кандидат медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой микробиологии
и вирусологии с курсом клинической иммунологии, Белгородский
Государственный Национальный исследовательский университет, Белгород

БАКТЕОРИОФАГИ И ОГРАНИЧЕННОСТЬ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ

Аннотация: Авторы раскрывают актуальность изучения применения бактериофагов и фаготерапии. Неуклонный рост устойчивости к антибиотикам вызвал возобновление интереса к фаготерапии в последнее время, это обуславливает актуальность данной работы.

Ключевые слова: бактериофаги; фаготерапия; профилактика; инфекционные заболевания.

Введение.

Бактериофаги (БФ) – это вирусы, которые способны заражать и уничтожать бактерии, не оказывая отрицательного воздействия на клетки человека или животных. Из-за этого они могут быть использованы как самостоятельное средство или в сочетании с антибиотиками для лечения бактериальных инфекций. Применение БФ с этой целью началось около столетия назад, в основном на основе исследований французского исследователя Феликса д'Эреля. Благодаря его сотрудничеству с грузинскими коллегами терапия АД широко использовалась в Советском Союзе у пациентов любого возраста, страдающих широким спектром заболеваний. Результаты были признаны весьма удовлетворительными и были опубликованы в нескольких отчетах. Из-за отсутствия большинства антибиотиков, БФ продолжали использоваться в России и в Восточной Европе, особенно в тех странах, которые ранее входили в состав Советского Союза[4].

За последнее десятилетие все изменилось, в результате быстрого роста бактерий с множественной лекарственной устойчивостью во всем мире в сочетании со снижением разработки и производства новых антибактериальных средств. Трудности в лечении многих опасных для жизни бактериальных инфекций побудили ученых пересмотреть применение БФ. Новый интерес к БФ подтверждается их широким использованием в производстве продуктов питания и животноводстве, а в отношении терапии у людей - активацией финансируемого Европейской комиссией проекта по оценке фаговых коктейлей для лечения ожоговых травм, инфицированных *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, и наличием веб-сайта с 38 клиническими исследованиями широкого спектра заболеваний и



состояний, при которых тестируются БФ[2]. Однако некоторые проблемы, связанные с использованием БФ для лечения инфекций, не решены, и это объясняет, почему ни один препарат для применения человеком не был лицензирован Европейским агентством по медицине или Управлением по контролю за продуктами питания и лекарствами.

Биология бактериофагов.

Бактериофаги являются наиболее распространенным биологическим объектом. Их можно обнаружить в почве и морской воде, на поверхности океана и суши, а также в экстремальных условиях, например, характеризующихся очень высокими или очень низкими температурами. Более того, они были обнаружены в больницах, в сточных водах и там, где могут жить бактерии, включая ткани животных и человека. Было описано несколько тысяч БФ. Они были классифицированы в соответствии с их морфологическими характеристиками, содержанием в них нуклеиновых кислот, местом, где они чаще всего встречаются, и видами бактерий, которые они могут убивать.

Наиболее часто используемая классификация разделяет хвостовые компоненты БФ в соответствии с их биологическим циклом. Выделены две группы: литические, или вирулентные, и лизогенные, или умеренные БФ. Их биологический цикл подразумевает прикрепление к бактерии и инвазию в нее. Однако для инициирования связывания структуры БФ должны соответствовать штамм-специфичным вариантам бактериальных рецепторов. Учитывая крупные и непрерывные мутации как БФ, так и бактериальных структур, часто опосредуемые самими БФ, один БФ может инфицировать ограниченное число бактериальных штаммов и, в нескольких случаях, только один штамм. Это объясняет абсолютную специфичность активности АД. Как только АД попадает в клетку, бактериальный синтетический механизм перенаправляется на производство вирусного генома и белков. Наконец, происходит сборка и упаковка БФ, и клетки лизируются с высвобождением новых вирионов, которые могут инфицировать другие бактериальные клетки. Однако размер порции может значительно варьироваться в зависимости от характеристик фага, патогенов, против которых направлено БФ, и среды, в которой происходит взаимосвязь БФ и патогена. Напротив, лизогенный цикл характеризуется интеграцией вирусного генетического материала в геном хозяина и, когда клетка делится, передачей вирусных хромосом дочерним клеткам. Только в исключительных случаях вирусный геном может быть отделен от бактериальной ДНК и перейти в литическую стадию. Из-за их специфической способности убивать бактерии для лечения бактериальных инфекций используются только литические БФ[1].

Фаготерапия (ФТ).

ФТ использует бактериофаги для заражения патогенными бактериями, чтобы остановить бактериальные инфекции, лечить и предотвращать сопутствующие заболевания. Терапевтический потенциал бактериофагов против бактериальных инфекций изучался давно, и один из его сторонников, Феликс д'Эрель, описал свой эксперимент с кроликами против *шигелл* в своей первой статье. Большинство ранних исследований фагов, которые проводились между 1920-ми и 1930-ми годами, были сосредоточены на разработке ФТ против бактериальных инфекций. Затем многочисленные компании начали продавать фаговые препараты. В 1920 году бактериофаги использовались для лечения инфекций человека в Восточной Европе и бывшем Советском Союзе и достигли хороших результатов. В 1921 году Брюно и Майзин использовали бактериофаги для лечения кожных инфекций, вызванных *стафилококками*. Однако в конце 1930-х годов Фармацевтический и химический комитет Американской медицинской ассоциации пришел к выводу, что эффективность ФТ была неясной[5]. Они признают, что в литературе имеются как положительные, так и



отрицательные результаты, но они выразили обеспокоенность тем, что мало что известно о биологических свойствах бактериофагов и что бактериофагам не хватает стандартизации и стандартов чистоты и эффективности, что сделало невозможным сравнение большинства опубликованных исследований. Очевидно, что необходимы дальнейшие исследования. Эти факторы и успех новых антибиотиков в 1940-х годах привели к снижению интереса к ФТ. Однако в последние годы неуклонный рост устойчивости к антибиотикам вызвал возобновление интереса к ФТ и придал новый импульс исследованиям средств для лечения бактериальных инфекций на основе бактериофагов. Регион Юго-Восточной Азии приступил к фаговой революции, прокладывая путь для фаготерапии и связанной с ней политики и устраняя угрозу, создаваемую патогенами с множественной лекарственной устойчивостью в регионе и во всем мире.

Результаты исследований ФТ в настоящее время используются в различных областях для контроля роста и пролиферации патогенных бактерий. ФТ используется для лечения не только заболеваний человека, вызываемых бактериями, но и заболеваний животных и растений бактериального происхождения, а также для обеспечения безопасности пищевых продуктов [6,7,8]. Применение при бактериальных заболеваниях человека, животных и растений, а также для обеспечения безопасности и качества пищевых продуктов имеет значительные последствия. ФТ оказывает лизирующее действие на различных бактерий, включая лекарственно устойчивые *золотистый стафилококк* и *синегнойную палочку*, а также патогенные *Escherichia coli* и *сальмонеллу* [9].

Факторы, которые могут ограничить использование бактериофагов (БФ) и разработку новых препаратов для терапии.

Данных, касающихся использования БФ для лечения бактериальных заболеваний у людей, немного, иногда они противоречивы или отрицательны и почти всегда собираются в исследованиях, которые не являются рандомизированными и плацебо-контролируемыми. Более того, получение БФ для клинического применения является сложной задачей, и не все проблемы, строго связанные с биологией АД, были решены [1,3].

Основные ограничения, связанные с использованием БФ:

- Отсутствие специфической активности для данного штамма бактерий
- Сложность получения генома бактериофагов без генов интегразы, генов устойчивости к антибиотикам, генов токсинов, кодируемых фагами, или генов других бактериальных факторов вирулентности
- Проблемы, связанные с рецептурой и стабилизацией фармацевтических препаратов
- Возможное возникновение бактериальной резистентности к бактериофагам
- Вклад бактериофагов в развитие устойчивости к антибиотикам
- Снижение активности из-за реакции иммунной системы на бактериофаги

Принятие разумных стратегий для преодоления этих ограничений посредством глубокого понимания свойств фагов и их воздействия на хозяина является приоритетом для дальнейшего развития этой быстрорастущей отрасли.

Заключение.

Бактериофаги – это природные агенты, которые естественным образом ограничивают размножение бактерий и участвуют в предотвращении бактериальных инфекций.

За последнее столетие применение БФ в лечении инфекционных заболеваний накопился обширный экспериментальный опыт ФТ локализованных инфекций. Применялись различные пути введения БФ, варьирующие от многократного местного применения в день в течение нескольких месяцев до однократного внутривенного или перорального введения.



Использование БФ было более эффективным на ранней стадии острой раневой инфекции, и 5-10 дней ФТ в большинстве случаев обеспечивали улучшения клинических проявлений. Результаты фаговой обработки зависели от вида патогена, и наилучшие результаты были достигнуты при лечении инфекций, вызванных стафилококком и стрептококком. Хотя и были успешные результаты при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении БФ, в большинстве случаев они применялись местно. Различные дозы фаговых препаратов показывали положительные результаты, предположительно отражающие их способность размножаться там, где присутствует патоген-мишень.

Хотя ФТ имеет широкие перспективы применения, у нее также есть неизбежные ограничения, такие как узкий спектр действия у хозяина, иммунный клиренс организма и появление антифаговых штаммов бактерий.

Список литературы:

1. Алферова Э.В. Биологические свойства бактериофага Enterobacter и разработка научных основ технологии получения препарата бактериофагов. Автореф. дисс. канд. биол. наук. Уфа. 1995.
2. Лазарева Е.Б., Смирнов С.В., Хватов В.Б. и др. Эффективность применения бактериофагов в комплексном лечении больных с ожоговой травмой // Антибиотики и химиотерапия 2001. № 1. С. 10–4.
3. Ильина Т.С. Структурная организация и механизмы перемещений генных кассет, кодирующих резистентность к антибиотикам и факторы вирулентности бактерий // Молген. микробиол. 2001. № 1.
4. Летаров А.Е. Современные концепции биологии бактериофагов. 2020.
5. Назаров П.А. Альтернативы антибиотикам: литические ферменты бактериофагов и фаговая терапия. Вестник РГМУ 2018.
6. Balogh B., Jones J.B., Iriarte F.B., Momol M.T. Phage therapy for plant disease control. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010.
7. Hagens S., Loessner M.J. Bacteriophage for biocontrol of foodborne pathogens: Calculations and considerations. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010.
8. Ooi M.L., Drilling A.J., Morales S., Fong S., Moraitis S., Macias-Valle L., Vreugde S., Psaltis A.J., Wormald P.J. Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy for Chronic Rhinosinusitis Due to *Staphylococcus aureus*. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2019.
9. Vandenheuvel, D., Lavigne, R., and Brüßow, H. (2015). Bacteriophage therapy: advances in formulation strategies and human clinical trials.

