СОЛОДОВНИКОВА Г. А., СНЕГУРОВА О. А.

БАКТЕРИОФАГ: ХАРАКТЕРИСТИКА И ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Аннотация. Резистентность распространенных бактерий к антибиотикам достигает высокого уровня во многих странах. Сужается перечень эффективных антибактериальных препаратов. Поэтому на современном этапе возрастает интерес к фаготерапии как к альтернативе или дополнению к антибиотикотерапии. В этой связи проведен опрос и проанализирован уровень знаний студентов-медиков о бактериофагах.

Ключевые слова: бактериофаг, фаготерапия, антибиотики, опрос, антибиотикорезистентность.

SOLODOVNIKOVA G. A., SNEGUROVA O. A.

BACTERIOPHAGE: CHARACTERISTICS AND APPLICATION FEATURES

Abstract. Resistance of common bacteria to antibiotics is reaching high levels in many countries. The list of effective antibacterial medicine is narrowing. Therefore, there is an increasing interest in phage therapy as an alternative or addition to antibiotic therapy. In this connection a survey was conducted among medical students aimed to find out their awareness of the issue.

Keywords: bacteriophage, phage therapy, antibiotics, antibiotic resistance.

Введение. Бактериофаг – это неклеточная форма жизни, вирус, поражающий бактериальные клетки. Бактериофаг буквально переводится как «пожиратель бактерий». Еще в конце XIX века Э. Х. Ханкин, изучая действие воды реки Ганг на холерный вибрион, обнаружил ее бактерицидное действие, которое сохранялось при прохождении через фильтры с малыми размерами пор, но терялось при кипячении. Затем Н. Ф. Гамалея обнаружил спонтанный лизис сибиреязвенных бактерий. И в начале XX века была обнаружена вирусная природа бактериофагов благодаря работам Ф. Творта и Ф. Д'Эреля. Последний в своем докладе Французской академии наук описал «невидимого микроба», поражающего возбудителя дизентерии, и дал ему имя «бактериофаг» [1].

Спустя сто лет со дня открытия бактериофага, мы имеем довольно много знаний о структуре фаговой частицы, о классификациях бактериофагов, особенностях и специфичности взаимодействия бактериофагов с бактериальными клетками. Научились использовать невидимых врагов бактерий в разных сферах жизни человека (в медицине для диагностики, лечения, профилактики бактериальных инфекций, в клинической микробиологии для идентификации бактерий в процессе фаготипирования, в санитарной микробиологии для определения санитарно-показательных микроорганизмов в окружающей среде, в генной инженерии как вектор для целенаправленного внесения генетического материала в

бактериальную клетку). И в настоящее время интерес к этим мельчайшим существам не угасает, и даже возрастает в связи с появлением устойчивых к антибактериальным препаратам штаммов бактерий.

Цель исследования: описать особенности бактериофагов, дать сравнительную характеристику фаготерапии и антибиотикотерапии, провести анализ осведомленности студентов о бактериофагах.

Материалы и методы. Проведен обзор тематических литературных источников по характеристике бактериофагов. Исследовали уровень знаний студентов относительно бактериофагов. Применяли аналитический и статистический методы.

Результаты. Известно, что в структуре фаговой частицы обнаруживается генетический материал, представленный молекулами ДНК или РНК, а также белковая оболочка – капсид. По строению капсида бактериофаги подразделяются на несколько групп. По классификации Д. Бредли бактериофаги разделены на 6 морфологических групп (A–F): с сокращающимся отростком, с длинным несокращающимся отростком, с коротким несокращающимся отростком, без отростка с капсомером, без отростка и капсомера, нитевидные (рис. 1). Причем только фаги группы Е являются РНК содержащими [2].

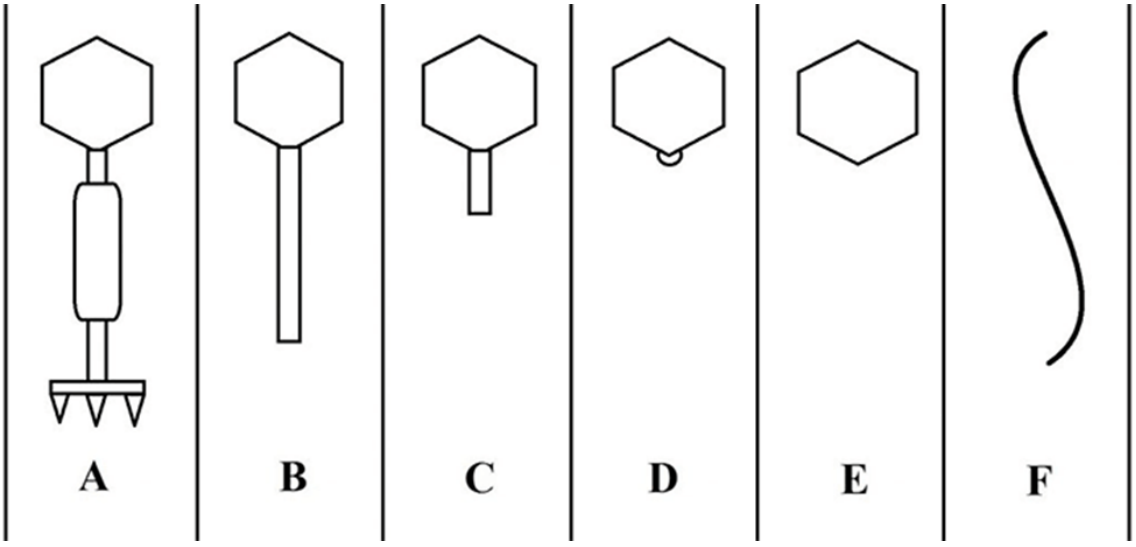

Рис. 1. Классификация бактериофагов по Д. Бредли.

По способности взаимодействовать с бактериальными клетками бактериофаги могут быть разделены на три основные группы. Литические бактериофаги способны связываться со специфическими рецепторами на поверхности бактериальной клетки, вводить в нее свой генетический материал, и вызывать лизис бактериальной клетки при выходе из нее нового фагового потомства. Умеренные бактериофаги, вводя свой генетический материал в бактериальную клетку, способны внедрять его в хромосому бактерии в форме «профага», обеспечивая лизогенный цикл и наделяя бактерию новыми свойствами, которые она передает

дочерним клеткам по наследству. При повреждении ДНК бактерии или изменении условий запускается литический цикл. Хронические фаги (морфологическая группа F) способны подавлять деление бактерий и используют их для размножения, не вызывая разрушение бактериальных клеток [3].

Бактериофаги проявляют устойчивость к физическим и химическим факторам в широком диапазоне. Они способны выдерживать изменения pH среды от 5,0 до 8,0, проявляют резистентность к ряду дезинфектантов и жирорастворителей, хорошо сохраняются при низких температурах, но не выдерживают нагревания до 65–70 °С, а также инактивируются при действии ультрафиолетового облучения. Эти особенности бактериофагов позволяют им проявлять активность и в окружающей среде и в организме человека.

В России и странах СНГ создаются препараты бактериофагов и применяются для профилактики и лечения гнойно-воспалительных заболеваний глаз, носа, ушей, ротовой полости, горла, легких (конъюнктивит, ринит, отит, стоматит, ангина, пневмонии); абсцедирования при хирургических вмешательствах; инфекций желудочно-кишечного тракта (дизентерия, сальмонеллез, эшерихиоз); инфекций мочеполовых путей бактериальной природы. Бактериофаги могут быть применены перорально, в виде клизм, орошений, аппликаций, введения в полость ран, в том числе при дренировании брюшной, плевральной полостей [4]. Основное требование к препаратам бактериофагов – это наличие литического цикла. Кроме того, в некоторых случаях препараты бактериофагов по эффективности превосходят антибактериальные, это важно для лечения инфекций, вызываемых антибиотикорезистентными штаммами бактерий.

Мы провели сравнительный анализ характеристик препаратов бактериофагов и антибиотиков [5]. Результат представлен в таблице 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика эффективности бактериофагов и антибиотиков

Свойство	Бактериофаги	Антибиотики
Бактерицидное действие	есть (литические фаги)	возможно (бактерицидные и бактериостатические препараты)
Автоматическое дозирование	есть (количество фагов увеличивается в местах размножения бактерий)	нет (строго конкретная дозировка препарата)
Токсичность	незначительная (только в случае неочищенных от бактериальных компонентов препаратов)	возможная

Свойство	Бактериофаги	Антибиотики
Действие на нормальную микробиоту	минимальное (бактериофаги обладают строгой специфичностью)	реальное (особенно при длительном приеме)
Потенциал индуцирования резистентности	меньший (узкий диапазон хозяев)	больший (препараты широкого спектра действия)
Перекрестная резистентность	отсутствует (бактериофаги не способствуют развитию устойчивости к антибиотикам)	присутствует (множественная лекарственная устойчивость)
Универсальность рецептуры	есть (могут комбинироваться с другими бактериофагами и антибиотиками; разнообразные формы выпуска)	есть (могут комбинироваться с другими антибиотиками; разнообразные формы выпуска)
Разрушение биопленок	происходит (активно проникают в биопленки путем лизиса одного бактериального слоя за раз или из-за проявления деполимераз, разрушающих экзополимер биопленки)	возможно (биопленки значительно более устойчивы, чем планктонные бактерии)

Однако, в некоторых случаях препараты бактериофагов могут терять свою эффективность. Это может быть связано с нарушениями технологии производства и хранения препаратов, с низкой концентрацией фаговых частиц, нейтрализацией бактериофагов антителами человека (особенно при системном внутривенном введении), а также с формированием резистентности бактерий к бактериофагам.

На данный момент известно четыре основных механизма резистентности [6]. Они заключаются:

а) в утрате бактериями рецепторов к бактериофагам;

б) в поражении бактерии другими бактериофагами, которые не дают новым возможности размножаться в клетке;

в) в кодировании бактериями (или их мобильными генетическими элементами) рестрикционно-модификационных систем, которые разрушают нуклеиновые кислоты, не содержащие особых метильных меток, присущих бактериям;

г) в функционировании основы бактериального иммунитета – системы CRISPR. Работа данной системы заключается в том, что небольшой участок фаговой ДНК встраивается в

бактериальный геном в специальный локус (локус CRISPR), способный содержать много спейсеров, на основе которых синтезируются комплементарные РНК, которые в комплексе с белками опознают и обезвреживают фаговые ДНК с комплементарной последовательностью нуклеотидов [6].

В опросе по выявлению знаний о свойствах бактериофагов приняли участие 53 студента 2 курса специальности «Лечебное дело» Медицинского института ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарёва».

Установлено, что большинство (84,9%) студентов знают, что бактериофаги – это вирусы, вызывающие гибель бактерий, и поэтому они могут быть использованы для профилактики и терапии гнойно-воспалительных заболеваний бактериальной природы (94,3%). Также 86,8% опрошенных имеют представление о строении фаговой частицы. Среди студентов 90,6% имеют четкое представление, что бактериофаг в отличие от вируса макроорганизма является патогенным только для бактерий. Однако, почти две трети студентов (60,4%) затруднились ответить на вопрос о том, как именно бактериофаги проявляют свою активность. При этом 64,2% опрошенных знают, что для фаготерапии должны применяться только вирулентные бактериофаги, которые, размножаясь в бактериальных клетках, вызывают их лизис. Среди участников опроса только 47,2% испытуемых усвоили, что бактериофаги обладают строгой специфичностью к бактериям по сравнению с антибиотиками. 54,7% опрошенных студентов убеждены, что опасность фаготерапии заключается в негативном влиянии на нормальную микробиоту человека. Менее половины (43,4%) опрошенных имеет представление о том, что большое количество бактериофагов может быть выделено из объектов окружающей среды, а 28,3% студентов считают, что бактериофаги получают искусственным путем.

Таким образом, выявлено, что в целом у студентов сформировано представление о строении бактериофагов, об их губительном действии на бактерии, но при этом имеются некоторые пробелы в знаниях о том, как конкретно происходит взаимодействие бактериофага с бактериальными клетками, о строгой специфичности бактериофагов и отсутствии влияния фаговых препаратов на нормальную микробиоту. В связи с этим, студентам рекомендовано уделить большее внимание изучению этапов взаимодействия бактериофага с бактериальной клеткой.

Выводы.

1. Бактериофаги – это естественные враги бактерий, в связи с активно формирующейся антибиотикорезистентностью интерес к ним как к средствам для профилактики и терапии возрастает.

2. Сравнительный анализ бактериофагов и антибиотиков выявил высокую специфичность бактериофагов по сравнению с антибиотиками, низкую токсичность и минимальное негативное действие на нормальную микробиоту.

3. Проанализирован уровень знаний студентов о бактериофагах. Даны рекомендации по коррекции знаний особенностей взаимодействия бактериофагов с бактериальными клетками.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.who.int/publications/i/item/9789241564748 (дата обращения 30.05.2023).
2. Ackermann H. W. Bacteriophage observations and evolution // Research in Microbiology. – 2003. – Vol. 154. – Is. 4. – P. 245–251.
3. Дрюккер В. В., Горшкова А. С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках // Известия Иркутского государственного университета. Серия «Биология. Экология». – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 8–16.
4. Бактериофаги в медицине [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://biomolecula.ru/articles/bakteriofagi-v-meditsine (дата обращения 30.05.2023).
5. Loc-Carrillo C., Abedon S. T. Pros and Cons of Phage Therapy // Bacteriophage. – 2011. – Vol. 1 (2). – P. 111–114.
6. Перепанова Т. С., Казаченко А. В., Хазан П. Л., Малова Ю. А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в будущее // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2021. – Т. 23, № 1. – С. 55–64.