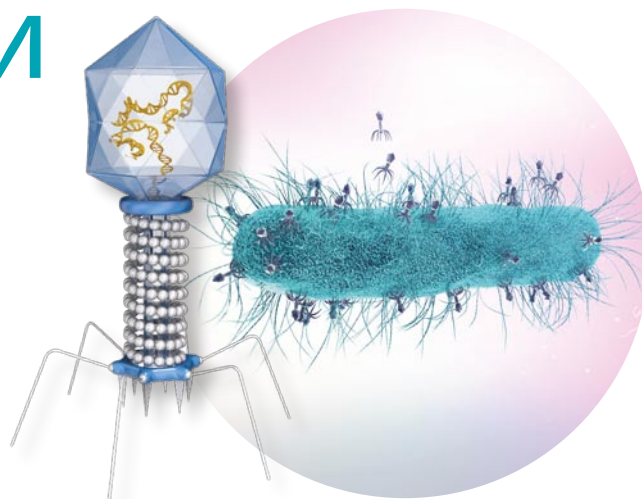
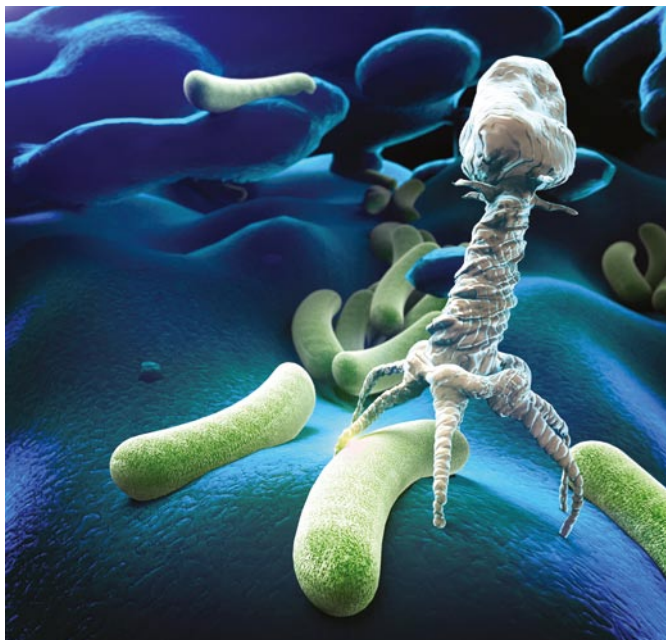


# Бактериофаги на службе фармацевтики

Когда люди впервые узнали о бактериофагах, появилась надежда на спасение человечества от бактерий — его непобедимых врагов. Сегодня перспективы использования «пожирателей бактерий» значительно расширились благодаря применению усовершенствованных технологий. Возможно, недалек тот день, когда персонализированная терапия с помощью бактериофагов станет обычным повседневным явлением

## ИСТОРИЧЕСКИЕ КОРНИ

Бактериофаги были открыты в 1917 г. в разгар Первой мировой войны врачом Феликсом Д'Эрелем, который исследовал вспышку дизентерии среди французских солдат. Впоследствии он использовал свое открытие для лечения инфекционных заболеваний, а в 1923 г. помог советским исследователям основать Институт по изучению бактериофагов, микробиологии и вирусологии им. Элиавы в Тбилиси. Первые опыты по применению фагов при дизентерии, раневых инфекциях, холере, тифе и даже бубонной чуме были тщательно проведены, и успех выглядел вполне убедительно. Однако первые попытки наладить промышленное производство фагопрепаратов потерпели фиаско, поскольку в 20-е годы прошлого столетия еще не были развиты соответствующие биотехнологии. При этом клиническая практика показала принципиальную возможность успешного применения бактериофагов при инфекционных заболеваниях пищеварительного тракта, мочеполовой системы, при острых гнойно-септических состояниях, а также для лечения хирургических



инфекций и т.д. Затем пришла эра антибиотиков и терапия бактериофагами отошла на задний план, хотя все эти годы они активно служили на благо фундаментальной молекулярной биологической науки. А сейчас, когда официально объявлен конец золотого века антибиотиков, бактериофаги опять стали рассматривать в качестве перспективных объектов терапии инфекционных заболеваний.

## БЕЗОПАСНЫЕ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

По сравнению с антибиотиками бактериофаги обладают рядом преимуществ. Во-первых, они не вызывают побочных эффектов, поскольку в изобилии населяют наш организм и не нарушают нормальный баланс микробиома человека. Во-вторых, бактериофаги строго специфичны по отношению к определенным видам бактерий, поэтому их можно использовать для точной прицельной антибактериальной терапии. В-третьих, разработка и производство препарата на основе бактериофагов на порядок дешевле, чем выпуск современных сложных антибиотиков. И это с учетом точного подбора бактериофагов с полностью расшифрованными геномами, культивированных по современным биотехнологическим стандартам на определенных штаммах бактерий в химически чистых средах, которые прошли высокую очистку. За миллионы лет эволюции бактериофаги выработали целый арсенал специфических белков для распознавания целевых микроорганизмов и манипуляций с биополимерами жертвы. Наиболее перспективными белками такого типа являются ферменты эндолизины, которые фаги используют для разрушения клеточной стенки при выходе из бактерии. Сами по себе эти вещества являются мощными антибактериальными средствами, не токсичными для человека. Использование природных эндолизинов особенно эффективно в отношении грамположительных бактерий (стафилококков, стрептококков и др.), поскольку пептидогликановый слой у них расположен снаружи. Необходимо подчер-

В качестве одного из самых перспективных рассматривают использование бактериофагов в качестве пробиотиков для улучшения микрофлоры пищеварительного тракта, кожи, полости рта, влагалища и других органов

кнуть, что бактериофаги служат не столько альтернативой, сколько дополнением в борьбе с инфекциями, поэтому не следует противопоставлять применение бактериофагов и антибиотиков. При их совместном действии наблюдается взаимное усиление антибактериального эффекта, что позволяет снизить дозы антибиотиков до уровня, не вызывающего выраженных побочных эффектов. Кроме того, бактерии практически не вырабатывают устойчивость одновременно к обоим компонентам комбинированного препарата.



**Высокая специфичность фагов приводит к тому, что они способны инфицировать не просто определенный вид, а конкретный штамм бактерий**

## ДЕЗИНФЕКЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

С учетом свойств бактериофагов очевидным направлением их применения является дезинфекция. Разработан метод фиксации фаговых препаратов на поверхностях, обеспечивающий сохранение биологической активности фагов до трех лет, который можно применять для уничтожения бактерий в больницах, на производствах пищевой промышленности и во всех местах, где необходима максимальная стерильность.

В качестве одного из самых перспективных рассматривают использование бактериофагов в качестве пробиотиков для улучшения микрофлоры пищеварительного тракта, кожи, полости рта, влагалища и других органов. Фагобиотики можно использовать в качестве средств для профилактики ряда инфекционных заболеваний бактериальной этиологии: кариеса, вызываемого *Streptococcus mutans*; угрей, возникающих вследствие воздействия *Propionibacterium acnes*; бактериального вагиноза, развивающегося в результате активности *Fusobacterium nucleatum*. Перспективными являются фагобиотики для профилактики и лечения дисреии четко установленной бактериальной этиологии, например, шигеллеза. Результаты клинических исследований профилактических коктейлей из бактериофагов показали, что недельный прием препарата позволяет избавиться от гемолизирующей кишечной палочки и других патогенных и условно-патогенных бактерий в кишечнике. При этом на микрофлору в целом фагобиотики воздействуют щадяще благодаря своей высокоспецифичной активности в отношении конкретных видов бактерий. Кроме того, фагобиотический подход можно использовать для поддержания нормальной бактериальной флоры в целом для профилактики многих болезней, в том числе неинфекционной природы.

## ФАГОТЕРАПИЯ

В 80-е годы прошлого века была разработана молекулярно-селекционная методика, в которой бактериофаги использовали для производства белков с заданными свойствами. Таким образом, были получены белки, которые могут избирательно связываться с терапевтическими мишенями, например, распознавать опухолевые клетки и взаимодействовать с ними. Вводя в поверхностные белки фагов пептиды с заданными свойствами, можно получить целый спектр ценных биотехнологических продуктов. Путем модификации бактериофага можно создавать нановакцины, иммуногены, антитела с заданными свойствами. А если поверхностный белок бактериофага снабдить флуоресцирующими или магнитными маркерами, а затем сориентировать к раковым клеткам, то получится средство для обнаружения опухолей. К тому же современная биоорганическая химия дает возможность присоединить к фаговой частице цитотоксичный препарат и получить ЛС, прицельно действующее на раковые клетки. Особые бактериофаги с литическими ферментами были созданы для борьбы с биопленками, образующимися на поверхности кожи, зубной эмали, имплантов, катетеров, искусственных суставов и в дыхательных путях.

## ЛОЖКА ДЕГТЯ

К сожалению, недостатков у бактериофагов тоже немало. Впрочем, они напрямую вытекают из их достоинств. Во-первых, высокая специфичность фагов приводит к тому, что они способны инфицировать не просто определенный вид, а конкретный штамм бактерий. То есть антистрептококковый фаг, эффективный в больницах Киева, может не справиться с ангиной в Житомире из-за разницы в штаммах. Во-вторых, биологическая природа фагов обязательно породит множество спекуляций по поводу «чужеродного генетического материала» в человеческом теле. Несмотря на то что бактериофаг в принципе не может заразить человеческую клетку и внедрить в нее свою ДНК, общественное мнение всегда склоняется в сторону «страшилок». В-третьих, механизм проникновения относительно крупных (100 нм) фаговых частиц из желудка в кровотоки и во внутренние органы изучен плохо и значительно отличается у разных пациентов. Известны случаи успешного излечения инфекций почек или селезенки при обычном пероральном приеме препарата бактериофага. Через стенку человеческой клетки бактериофаги проникнуть не могут, поэтому они неэффективны в отношении внутриклеточных микроорганизмов (например, возбудителей туберкулеза и проказы). А если микробная инфекция развивается там, куда бактериофаг можно доставить напрямую в форме капель, спрея или в клизме (на коже, открытых ранах, ожогах, слизистых оболочках носоглотки, ушей, глаз, толстого кишечника), то проблем не возникает.

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ФАГОМЕДИЦИНА

Ученые прогнозируют, что в скором будущем фаги будут производить на заказ индивидуально для каждого пациента. В силу своей высокой специфичности фаги обладают потенциалом перевести персонализированную медицину на качественно новый уровень эффективности. Один из подходов к решению этой проблемы — проверка всех выделенных штаммов бактерий на чувствительность к фагам в поисках наиболее терапевтически активных вирусов. С технической точки зрения это вполне выполнимо. Можно собрать большие библиотеки известных литических фагов и разработать технологию быстрого скрининга их активности в отношении бактериальных патогенов. Затем необходимо продумать логистику, чтобы такой подход был еще и коммерчески жизнеспособным. Чтобы фаготерапия стала широкодоступной, необходимо решить ряд технических и других проблем. Однако, учитывая уже имеющийся потенциал бактериофагов для безопасного и эффективного лечения заболеваний, вызванных бактериями со множественной лекарственной устойчивостью, давно назрела необходимость приложить все усилия к внедрению этого природного антибактериального подхода в современную медицину. Судя по популярности, которую все больше приобретает в мире индивидуальный подход к лечению пациента, у персонализированной фагомедицины вполне перспективное будущее.

Татьяна Кривомаз,  
канд. биол. наук, д-р техн. наук