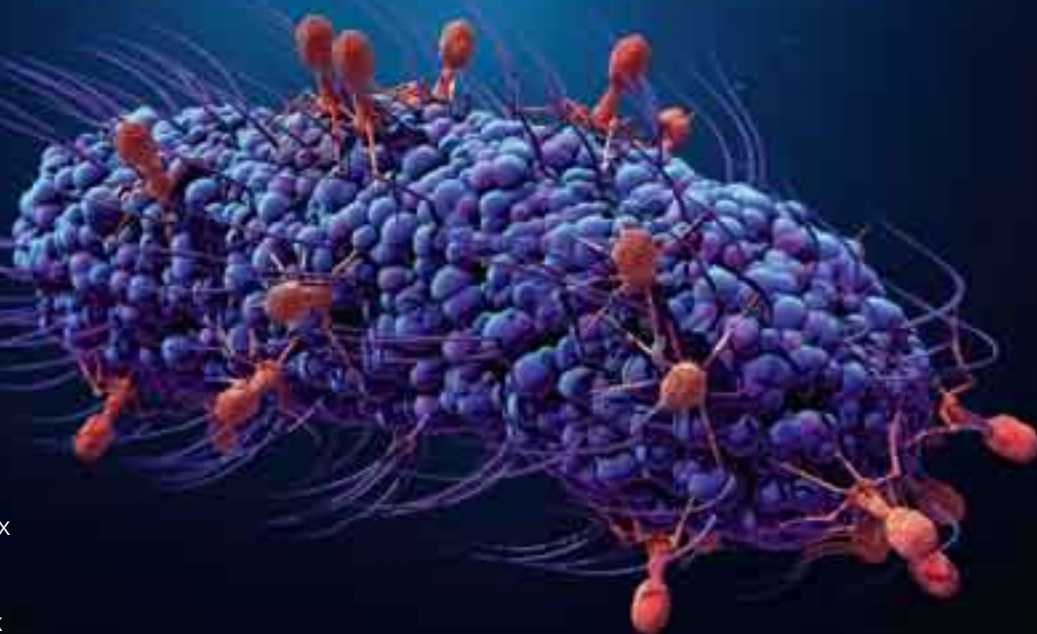


ПОЖИРАТЕЛИ БАКТЕРИЙ

Несмотря на то что идея использования вирусов бактерий (бактериофагов) с терапевтической целью в последнее время приобретает все большую популярность в ответ на появление патогенов с множественной лекарственной устойчивостью, эта практика существует уже целое столетие. Традиционно фаговая терапия основана на использовании встречающихся в природе бактериофагов для инфицирования и разрушения бактерий в месте заражения. Достижения биотехнологической сферы еще более расширили спектр потенциальных фаговых терапевтических средств благодаря включению в них новых стратегий с использованием биоинженерных фагов и очищенных фаговых литических белков [1]



ПРИРОДНЫЕ НАНООБЪЕКТЫ

Бактериофаги, или просто фаги, являются наиболее малоизученными существами биосферы. Большинство известных на сегодня фагов принадлежит к порядку *Caudovirales* — хвостатые вирусы. Их частицы имеют размер от 50 до 200 нм. Хвост разной длины и формы обеспечивает присоединение вируса к поверхности бактерии-хозяина, а головка (капсид) служит хранилищем для генома.

Можно сказать, что бактериофаг — это природный высокотехнологичный нано-объект. Хвосты фагов представляют собой «молекулярный шприц», который прокалывает стенку бактерии и, сокращаясь, впрыскивает свою ДНК внутрь клетки. С этого момента начинается инфекционный цикл. Его дальнейшие этапы состоят из переключения механизмов жизнедеятельности бактерии на обслуживание бактериофага, размножения его генома, построения множества копий вирусных оболочек, упаковки в них ДНК вируса и, наконец, разрушения (лизиса) клетки-хозяина [2].

При этом ДНК некоторых фагов может не сразу запускать механизм инфекции,

а до поры до времени существовать внутри клетки в пассивном состоянии, внедряясь в бактериальный геном. И лишь когда бактерия попадает в благоприятную для размножения среду, активируется литический цикл инфекции. При этом в момент освобождения ДНК фага из бактериальной хромосомы часто захватываются и соседние участки бактериального генома, а их содержимое в дальнейшем может перенестись в следующую бактерию, которую заразит бактериофаг. Этот процесс (трансдукция) считают важнейшим методом переноса генетической информации между прокариотами.

ИСТОРИЯ ФАГОВОЙ ТЕРАПИИ

Со времени первоначальных наблюдений за бактериальным лизисом, вызванным фагом, биологическая природа фага, а также его терапевтическая ценность были спорными вопросами. Фредерик Творт впервые описал характерную зону лизиса, связанную с фаговой инфекцией, в 1915 г., но именно микробиолог Феликс д'Эрель определил источник этого явления и придумал термин «бактериофаг» (от греч. «пожираю»). Также

д'Эрелю принадлежит идея терапевтического применения фагов и авторство первого документированного клинического исследования в 1919 г., в котором они были успешно использованы для лечения 4 случаев бактериальной дизентерии у детей.

Несмотря на несколько успешных испытаний, ранние эксперименты д'Эреля были печально известны тем, что плохо контролировались, а потому научное сообщество активно оспаривало их результаты. Тем не менее в начале XX в. на коммерческих заводах по производству фагов в Европе и Индии начали выпускать новаторские фаговые препараты для лечения дизентерии, холеры и бубонной чумы.

Ряд предпринимателей пытались коммерциализировать производство фагов в Бразилии и США с помощью препаратов фагов для *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *E. coli* и других бактериальных патогенов. Эти препараты были отправлены клиницистам по всему миру. Успех выглядел вполне убедительно, однако после начала массового выпуска и использования фаговых препаратов эйфория сменилась разочарованием —

при попадании в организм больного, фаги нередко уничтожались иммунной системой раньше, чем они успевали убить патогенные бактерии.

Большинство ошибок во время этих ранних испытаний можно объяснить недостаточным пониманием биологической природы фагов и материально-техническими ограничениями. В результате после изобретения антибиотиков большинство западных врачей отвергли фаговую терапию. Исключением является ситуация в бывшем СССР и странах Восточной Европы, где клиническую фаговую терапию широко используют для лечения резистентных к антибиотикам инфекций [1].

ФАГИ ПРОТИВ АНТИБИОТИКОВ

Как антибиотики, так и фаги разрушают бактериальные колонии посредством лизиса или ингибирования, однако некоторые ключевые различия делают каждый антибактериальный препарат более или менее подходящим в зависимости от ситуации.

Безопасность

Побочные реакции, возникающие в ответ на применение антибиотиков, тщательно задокументированы, тогда как фаговая терапия только недавно привлекла внимание западной медицины.

Поскольку большая часть текущих исследований иммунологического ответа на фаг ограничена моделями на животных, одной из актуальных проблем развития фаготерапии является отсутствие адекватно контролируемых клинических испытаний [3].

Пероральное введение фага, как правило, считают безопасным. Однако у пациентов с ослабленным иммунитетом иммунологический ответ на фаг может указывать на потенциальную побочную реакцию, которая гипотетически способна ухудшить состояние пациента [1].

Воспалительная реакция на фаг зависит от места заражения. Также вполне вероятно, что физиологический ответ на фаги различается у разных людей и зависит от вида используемых штаммов.

Специфичность

В отличие от антибиотиков фаги, как правило, специфичны как к видам, так и к штаммам.

В определенных ситуациях это может быть основным преимуществом, учитывая хорошо документированные побочные эффекты антибиотиков широкого спектра действия на комменсальные кишечные микробы, которые печально известны вторичными исходами, такими как антибиотик-ассоциированная диарея и инфекция, обусловленная *C. difficile*.

Современное понимание побочного повреждения, вызванного фаговой

терапией, ограничено, но по сравнению с антибиотиками фаговая терапия приводит к меньшему возмущению кишечного микробиома, в то же время эффективно уменьшая кишечное носительство патогенных микроорганизмов, таких как *Shigella sonnei* и уропатогенная *E. coli*.

Также следует отметить, что видоспецифичность, характерная для большинства фагов, как правило, очень желательна при мономикробных заболеваниях, однако может быть основным ограничением в случаях полимикробных инфекций, при условии, что фаг не вводят в сочетании с подходящим антибиотиком [3].

Воздействие на биопленку

Терапия антибиотиками эффективна в отношении планктонных бактерий, таких как *V. cholerae* (холерный вибрион) и *Yersinia pestis* (возбудитель чумы), но ограничена в лечении бактериальной инфекции на основе биопленок (конгломерата микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности, клетки которых прикреплены друг к другу). А вот фаги снабжены ферментами, которые разлагают внеклеточные полимерные вещества и диспергируют бактериальные биопленки, облегчая доступ к бактериям.

Обработка фагом позволяет устранить биопленки, образованные *L. monocytogenes*, *P. aeruginosa* и *Staphylococcus epidermidis* на поверхности медицинских устройств [1]. Это свойство весьма актуально при хронических инфекциях, возникших в резуль-



Как антибиотики, так и фаги разрушают бактериальные колонии посредством лизиса или ингибирования, однако некоторые ключевые различия делают каждый антибактериальный препарат более или менее подходящим в зависимости от ситуации

тате использования имплантированных медицинских устройств, таких как катетеры, линзы и протезы, где образование биопленки является распространенным явлением.

«НОВАЯ ЭРА»

В настоящее время в США и странах ЕС отсутствуют продукты для фаговой терапии, разрешенные к применению у человека. Однако в пищевой промышленности существует несколько коммерческих препаратов фагов для биоконтроля бактериальных патогенов, которые одобрены FDA как «обычно считающиеся безопасными». Эти препараты используют против *Salmonella spp.*, *Listeria monocytogenes*, некоторых штаммов *E. coli*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter spp.*, *Pseudomonas syringae* и др.

Фаги также имеют потенциальную ценность для обнаружения патогена, примером чего является использование биолюминесцентного фага для обнаружения *Bacillus anthracis* (возбудителя сибирской язвы) [1].

Исследования фагов как средств биоконтроля в производстве продуктов питания, а также недавние плацебо-контролируемые испытания на людях, результаты которых продемонстрировали безопасность перорального введения фагов, постепенно начинают заполнять пробел в знаниях о возможностях фаговой терапии. Доказательства безопасности фагов будут и дальше накапливаться благодаря проведению рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний фаговой терапии I/II фазы, подобно тем, в которых были установлены безопасность и эффективность в лечении хронического отита, вызванного устойчивостью к антибиотикам *P. aeruginosa* (синегнойной палочки) [1, 3].

Несмотря на многообещающие предварительные данные, более чем вероятно, что в ближайшем будущем панацея от устойчивых к антибиотикам инфекций не появится. При этом возможно, что повышение эффективности антибактериальных агентов для решения актуальной проблемы антибиотикорезистентных инфекций будет достигнуто с помощью использования определенных комбинаций фагов и/или антибиотиков.

Подготовила Александра Демецкая, канд. биол. наук

Литература

1. Lin D.M. et al. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance // World J Gastrointest Pharmacol Ther. — 2017 Aug 6; 8 (3): 162–173.
2. Константин Мирошников. Пожиратели бактерий // Популярная механика. — 2013; 10.
3. Furfaro L. et al. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles // Front Cell Infect Microbiol. — 2018; 8: 376.