

УДК 615.339

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ БАКТЕРИОФАГОВ В МЕДИЦИНЕ

Бибанаев А.С.

Учреждение образования «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»
филиал «Минский радиотехнический колледж»,
г. Минск, Республика Беларусь

Научный руководитель: Курьянович О.В. – преподаватель высшей категории

Аннотация. В данной статье рассмотрено строение, классификация и методы получения бактериофагов. Изучены основные функции и механизм действия бактериофагов. Охарактеризованы преимущества применения антибактериальных препаратов на основе бактериофагов в медицине.

Ключевые слова: бактериофаги, вирусы, антибактериальные препараты.

Введение. В настоящее время устойчивость вирусов к антибиотикам представляет собой серьёзную глобальную угрозу для здоровья человека и необходимость разработки новых антибактериальных препаратов. В клинической практике в качестве альтернативы антибиотикам, могут использоваться бактериофаги. Бактериофаги – вирусы, способные поражать отдельные бактериальные патогены.

Основная часть. Бактериофагия – это процесс взаимодействия фагов и бактерий, который часто приводит к их гибели. Большинство бактериофагов имеют хорошо сформированную икосаэдрическую головку и хвост различной выраженности иногда с дополнительными структурами, опосредующими адсорбцию фага на бактериальной клетке. Типичная фаговая частица (вирион) состоит из головки и отростка (хвоста). Размеры фагов достигают 20–200 нм. Средний диаметр головки составляет 60–100 нм, длина отростка 100–200 нм. Длина хвоста обычно в 2–4 раза больше диаметра головки. В головке содержится генетический материал – одноцепочечная или двуцепочечная РНК или ДНК с ферментом транскриптазой. Хвост, или отросток, представляет собой белковую трубку – продолжение белковой оболочки головки, в основании хвоста имеется АТФ-аза, которая регенерирует энергию для инъекции генетического материала. Отросток имеет вид полой трубки, окружённой чехлом, содержащим сократительные белки. На конце отростка у многих бактериофагов имеется базальная пластинка, от которой отходят тонкие длинные нити, способствующие прикреплению фага к бактерии [1].

Бактериофаги широко распространены в природе. Для выделения бактериофага исследуемый материал (воду, гной, почву и др.) засевают в жидкую питательную среду, наиболее благоприятную для развития тех микроорганизмов, против которых ищут бактериофаг. Среду оставляют в термостате на 18–20 часов. Помутневшую питательную среду пропускают через бумажный, а затем через бактериальный фильтр, асбестовые пластины, керамические свечи. Полученный фильтрат испытывают на присутствие бактериофага путем засева совместно с соответствующей микробной культурой на плотные или жидкие питательные среды. При наличии бактериофага после 18-часовой инкубации на поверхности агара, обнаруживается сплошной налет культуры, а на месте растекающейся капли, в зависимости от содержания частиц бактериофага в фильтрате, бактериальный рост полностью отсутствует или наблюдаются округлые «стерильные пятна» – колонии бактериофага. Для выделения чистой культуры бактериофага материал из развившегося отдельного стерильного пятна переносят бактериологической иглой в суспензию молодой микробной культуры. Для гарантии чистоты бактериофага операцию выделения из изолированного стерильного пятна последовательно повторяют 5–10 раз. Материал из последнего стерильного пятна снова засевают вместе с фагочувствительными микробами на жидкую питательную среду. После 6–18-часовой инкубации культуру фильтруют, проделывают несколько пассажей для увеличения количества бактериофаговых корпускул и получают чистую культуру бактериофага. Выделенный из

внешней среды бактериофаг, культивируемый в лабораторных условиях на соответствующей культуре бактерий, называется маточным штаммом соответствующего бактериофага [2].

Бактериофаги, как и все вирусы, способны размножаться, только проникнув в живую клетку. Таким образом. Они являются облигатными эндопаразитами, т. к. у них отсутствуют механизмы для обмена веществ (синтез белка). Бактериофаги разделяют на вирулентные и умеренные.

Вирулентные фаги всегда лизируют (растворяют) зараженные ими бактерии, их путь развития – литический цикл.

1. Бактериофаг прикрепляется к клеточной стенке бактерии с помощью нитей хвостового отростка – этот процесс называется адсорбцией. Адсорбция происходит на рецепторах, имеющих на наружной мембране бактерий.

2. Стадия инъекции или введения ДНК в клетку. Лизоцим бактериофага разрушает клеточную стенку бактерий и с помощью энергии, которая регенерируется ферментом АТФ-азы, происходит сокращение чехла. Фаг прокалывает цитоплазматическую мембрану бактерии, после чего полый стержень входит в клетку и выпрыскивает ДНК фага.

3. ДНК фага вызывает изменения обмена веществ бактериальной клетки, из-за чего прекращается синтез бактериальной ДНК, бактериальных РНК и белков. При попадании в бактериальную клетку у вируса активируется собственный фермент транскриптаза, благодаря которому ДНК фага начинает транскрибироваться. Информационные РНК поступают на рибосомы клетки-хозяина, где синтезируются белки бактериофага.

4. Созревание фаговых частиц или соединение фаговой ДНК с белком оболочки и образование зрелых инфекционных фаговых частиц. Сначала образуются капсиды с белками, после чего белки растворяются, и головка заполняется генетическим материалом. После лизиса бактериальной клетки под действием лизоцима бактериофага зрелые фаговые частицы высвобождаются. Далее они могут прикрепляться к клеточным стенкам бактерий (адсорбироваться) и повторять весь процесс инфекции.

Умеренные фаги лизируют не все клетки, с частью из них они вступают в симбиоз, в результате чего ДНК фага встраивается в кольцевую хромосому бактерии.

Развитие умеренных фагов (лизогения) на примере колифага.

1. Колифаг имеет двухцепочечную ДНК, которая на 5'-конце имеет одноцепочечную последовательность из 12 нуклеотидов – липкие концы. После проникновения фаговой ДНК в клетку бактерии, липкие концы соединяются с ДНК-лигазой клетки-хозяина, образуя кольцевую молекулу.

2. Фермент интегразы узнает две разные последовательности – одну в хромосомной ДНК, а другую в ДНК фага. После чего происходит разрыв обеих молекул ДНК и последующее их перекрестное воссоединение. Образуется единая структура ДНК.

3. Все дочерние клетки при делении получают копию фаговой ДНК в составе хромосомы, и такие клетки называются лизогенными, а ДНК фага в них – профагом. Бактерия, содержащая профаг, является лизогенной до тех пор, пока профаг не будет направлен на осуществление лизирующего цикла репликации. Переход от лизогении к лизису называется лизогенной индукцией или индукцией профага.

4. Бактериофаги обладают избирательным свойством, т. е. лизируют определенный вид бактерий [3].

Исторически сложилось, что СССР занимал лидирующие позиции в области производства и применения лечебно-профилактических бактериофагов. Применение бактериофагов при лечении инфекционных заболеваний началось почти сразу после открытия самих бактериофагов, однако широкие испытания этих противобактериальных средств начали проводиться в СССР только в конце 1930-х гг. В результате была доказана эффективность препаратов бактериофагов как профилактического средства при борьбе с эпидемиями дизентерии и холеры, а использование их при лечении ран и гнойно-воспалительных процессов показало их потенциал как альтернативы антибиотикам.

Однако результаты исследований тех времен были зачастую противоречивы: иногда фаги сразу подавляли развитие инфекционных процессов, но иногда оказывались бесполезными. Специалисты сразу поняли, в чем причина: лечение было успешным лишь тогда, когда использовались фаги, способные инфицировать именно тот бактериальный штамм, который и вызвал заболевание. Поэтому при возникновении эпидемии требовалось выделить инфекционный агент, проверить на нем имеющиеся фаговые препараты и запустить в производство в качестве препарата наиболее эффективный бактериофаг.

С появлением антибиотиков интерес к фагам был утрачен, но после появления антибиотикоустойчивых штаммов бактерий в разных странах начали разрабатывать фаговые препараты и вновь проводить их испытания.

Сейчас бактериофаги в медицинской практике применяется в диагностике, лечении и профилактике инфекционных заболеваний.

Преимущества бактериофагов:

1. Бактериофаги способны уничтожать бактерии, устойчивые к антибиотикам.
2. Бактериофаги не ослабляют иммунитет.
3. Бактериофаги способны нацеливаться на определенный патоген, не затрагивая нормальную бактериальную микрофлору.
4. Естественная коэволюция бактерий и фагов может облегчить получение новых литических фагов против фагоустойчивых бактерий, появляющихся в результате действия других фагов или естественных изменений в бактериальных популяциях.
5. Бактериофаги подходят для людей любого возраста.
6. Бактериофаги не вызывают аллергических реакций [4].

Заключение. Бактериофаги недостаточно использовались в течении столетия из-за успеха антибиотиков в борьбе с микроорганизмами. В настоящее время резистентность бактерий ставит вопрос о необходимости поиска альтернатив антибиотикам. Фаги изучаются микробиологами, вирусологами и генетиками уже 100 лет, и теперь многие рассматривают фагов как альтернативу для лечения инфекционных заболеваний. Они признаны безопасными и благодаря механизмам коэволюции с бактериями никогда не потеряют своей актуальности.

Список литературы

1. Иконникова, Н.В. Бактериофаги – вирусы бактерий: учеб. Пособие / Н.В. Иконникова. – Минск: ИВЦ Минфина, 2017. – 41 с.
2. Перетрухина, А.Т. Бактерийные и вирусные препараты / Перетрухина А.Т., Блинова Е.И. – Москва: Академия Естествознания, 2010. – 241 с.
3. Лысак, В.В. Микробиология : учеб. пособие. / В. В. Лысак. – Минск : БГУ, 2007. – 426 с.
4. Гарбузова, Л.И. Бактериофаги / Л.И. Гарбузова // Провизор 24 [Электронный ресурс]. – 2015. – Режим доступа : https://provizor24.ru/blog/about_bacteriophage. – Дата доступа : 24.03.2022.

UDC 615.339

PROSPECTS FOR THE APPLICATION OF BACTERIOPHAGES IN MEDICINE

Bibanaev A.S.

*Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics, Minsk, Republic of Belarus
Scientific adviser: Kuryanovich O.V. - teacher of the highest category*

Annotation. This article discusses the structure, classification and methods of obtaining bacteriophages. The main functions and mechanism of action of bacteriophages have been studied. The advantages of using antibacterial preparations based on bacteriophages in medicine are characterized.

Key words: bacteriophages, viruses, antibacterial drugs.