

ОБЗОР СВОЙСТВ БАКТЕРИОФАГОВ И ВОЗМОЖНОСТЕЙ ФАГОТЕРАПИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

OVERVIEW OF THE PROPERTIES OF BACTERIOPHAGES AND THE POSSIBILITIES OF PHAGE THERAPY IN THE MODERN WORLD

Я. Ю. Бозуш^{1,2}, Н. В. Иконникова^{1,2}

Ya. Yu. Bogush^{1,2}, N. V. Ikonnikova^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
г. Минск, Республика Беларусь
kaf_immunal@iseu.by, yanab0807@gmail.com

¹Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

² International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU,
Minsk, Republic of Belarus

Бактериофаги – вирусы бактерий, обладают строгой специфичностью, направленностью воздействия и, в отличие от антибиотиков, не подавляют развитие нормальной микрофлоры, не ослабляя иммунную защиту организма человека, не способствуют аллергизации. Фаготерапия нашла широкое применение в практическом здравоохранении многих стран мира. Бактериофаги выступают альтернативой общепризнанным методам лечения бактериальных инфекций. При этом установлено отсутствие какой-либо токсичности препаратов и показано их применение для любой категории пациентов: детей, беременных женщин, пожилых людей, онкобольных, с послеоперационными осложнениями, с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и сахарным диабетом.

Bacteriophages are bacterial viruses. They have strict specificity, the direction of action and, unlike antibiotics, do not suppress the development of normal microflora, without weakening the immune defense of the human body, do not contribute to allergization. Phage therapy has found wide application in practical healthcare in many countries of the world. Bacteriophages act as an alternative to generally accepted methods of treating bacterial infections. At the same time, the absence of any toxicity of drugs was established and their use was shown for any category of patients: children, pregnant women, the elderly, cancer patients, with postoperative complications, with diseases of the cardiovascular system and diabetes mellitus.

Ключевые слова: бактериофаги, фаготерапия, антибиотик, бактериальные инфекции.

Keywords: bacteriophages, phage therapy, antibiotic, infectious bacterial diseases.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-2-104-107>

Бактериофаги (фаги) представляют собой группу вирусов, поражающих бактериальные клетки. Впервые эти вирусы были обнаружены в 1917 году канадским ученым Ф.д'Эррелем при исследовании биологического материала больных дизентерией. Обнаружение бактериофагии (лизиса бактериальной клетки, пораженной бактериофагом) открыло новую нишу в исследованиях свойств бактериофагов в рамках микробиологии, вирусологии, генетики, биохимии, иммунологии, радиобиологии и биотехнологии. Таким образом, фаги изучены в достаточной мере для их использования в научных, медицинских, экологических и промышленных целях.

Одним из главных вопросов современного человечества является устранение антибиотикорезистентности среди бактерий посредством замены антибиотиков на другие эффективные препараты. Одно из решений вопроса – создание препаратов на основе вирусов бактерий.

Действие препаратов с бактериофагами обусловлено характером их жизнедеятельности. Как и многие другие вирусы, фаги внедряют свой геном в бактериальную клетку (она должна быть специфична для данного вируса), после чего многократно его копируют и активируют лизис бактерии. Из разрушенной клетки в окружающее ее пространство попадает большое количество копий изначально попавшего в нее фага. Следовательно, вновь появившиеся бактериофаги атакуют следующие бактерии того же типа.

Таким образом, использование бактериофагов в медицине считается эффективным, т.к. такое лечение бактериальных инфекций не токсично, не вызывает дисбактериозов, аллергических реакций и других последствий, характерных для антибиотикотерапии. Кроме того, препараты бактериофагов можно использовать как самостоятельную лекарственную терапию, так и в комплексе с антибиотиками и/или иммунотерапией [3]. Бактериофаги находят свое применение и как профилактические препараты в условиях техногенных катастроф и природных катаклизмов (пожары, наводнения и т.д.), в очагах бактериальных инфекций. Пристальное внимание таким возбудителям, как протей, синегнойная палочка, а также шигеллез, сальмонеллез и брюшной тиф [4, 3].

Основным признаком бактериофагов является специфичность. Она выражается в том, что каждый бактериофаг способен лизировать только определенный вид бактерий. Вирулентные бактериофаги проникают в бактериальную клетку, репродуцируются в ней и вызывают ее лизис (литический цикл). Умеренные фаги, проникнув в бактериальную клетку, встраивают свою ДНК в геном бактерии и в виде профага передаются по наследству от клетки к клетке, не вызывая лизиса бактерий (лизогенный цикл).

Жизненный цикл вирулентного фага похож на таковой у вирусов животных и начинается с адсорбции его на клеточной стенке бактерии. Бактериофаг прикрепляется своими фибриллами, шипами или специфическими белками к фагоспецифическим рецепторам на клеточной стенке бактерий. Для каждого семейства и варианта вируса рецепторами могут служить разные структуры бактериальной клетки. Например, рецепторы для фагов Т3 и Т4 расположены в липополисахаридном слое, для Т2 и Т6 – в наружной мембране. Некоторые мелкие фаги в качестве рецепторов используют F-пили бактерий. Также адсорбция фага зависит от состояния среды: pH, температуры, наличия катионов (Ca^{2+} и Mg^{2+} стимулируют адсорбцию). На одной бактериальной клетке может адсорбироваться до 200–300 частиц фага.

После того, как вирус основательно прикрепился на клеточной стенке бактерии, начинается этап инъекции его нуклеиновой кислоты внутрь клетки. Клеточная стенка расщепляется лизоцимом, и одновременно с этим в сократительном чехле бактериофага высвобождаются ионы кальция, которые активируют АТФазу, что нужно для регенерации энергии. В результате чехол сокращается и посредством этого происходит выталкивание стержня хвостового отростка через цитоплазматическую мембрану внутрь клетки. По каналу стержня ДНК фага «впрыскивается» в цитоплазму бактерии. Поскольку диаметр стержневого канала незначительно превышает диаметр молекулы ДНК (около 20 нм), то ДНК попадает в цитоплазму в линейной форме. При этом только около 10% фаговой ДНК попадает внутрь клетки во время сокращения чехла, а остальная часть ДНК втягивается в цитоплазму бактерии благодаря процессам транскрипции и трансляции. При адсорбции фагов на половых ворсинках проникновение нуклеиновой кислоты происходит по каналу F-пили.

Проникнув в клетку, ДНК фага «исчезает»; уже через несколько минут обнаружить вирус не удаётся. В этот скрытый период, называемый эклипсом, вирус берет на себя генетическое управление клеткой, осуществляя полный цикл репродукции фага. Инъекцированная нуклеиновая кислота вызывает перестройку метаболизма бактериальной клетки: прекращается синтез бактериальных нуклеиновых кислот и белков. В первую очередь синтезируются ферменты, необходимые для образования копий фаговой ДНК. К ним относятся ДНК-полимераза, киназы (для образования нуклеозидтрифосфатов) и тимидилат синтетаза. Они появляются через 5–7 минут после заражения бактериальной клетки. Репликация нуклеиновых кислот реализуется за счет активности вновь синтезированных вирусных ДНК-полимераз, производящих множественные копии вирусных нуклеиновых кислот. Процесс взаимодействия фагового генома с геномом бактерии происходит при помощи специального белка, называемого «белком-лоцманом». Затем с копиями вирусной ДНК взаимодействует клеточная РНК-полимераза. Она транскрибирует фаговую ДНК в иРНК, которая транслируется бактериальными рибосомами в «ранние» белки фага, включая вирусную РНК-полимеразу и белки, способные посредством различных механизмов ограничивать экспрессию бактериальных генов. Далее ДНК бактериофага транскрибируется с помощью собственной, вирусной, РНК-полимеразы. Образующаяся иРНК поступает на рибосомы клетки-хозяина, где синтезируются «поздние» фаговые белки. Они в цитоплазме клетки формируют капсиды, отростки и другие структуры дочерних фаговых частиц. Некоторые вирусы расщепляют ДНК клетки-хозяина до нуклеотидов, чтобы использовать их для синтеза собственных нуклеиновых кислот.

Вновь синтезированные белки формируют в цитоплазме пул фаговых предшественников, входящих в состав головок и хвостов дочерних вирусных частиц. Другой пул содержит ДНК потомства. Специальные аффинные области в вирусной ДНК инициируют объединение предшественников капсидов вокруг нуклеиновой кислоты и образование ДНК-содержащих головок. Заполненный нуклеиновой кислотой капсид взаимодействует с хвостовой частью и образует зрелую фаговую частицу. Соединение хвоста с головкой происходит только после полной их сборки. Точно так же ворсинки присоединяются к хвосту только после полного соединения отростка с головкой. Эта последовательность процессов обеспечивается благодаря строгому генетическому контролю со стороны фага. Весь процесс (от адсорбции до появления вновь синтезированных вирусов) занимает около 40 мин. Такие циклы продолжаются до тех пор, пока не будут лизированы все чувствительные к фагу клетки.

Образованные множественные копии фага-родоначальника выходят наружу в результате лизиса клеточной оболочки бактерии изнутри лизоцимом. Он синтезируется на последнем этапе размножения фага. Нередко при таком «уходе» геном фага захватывает близлежащие гены хромосомы бактерии. Проникая в другую бактериальную клетку, такой бактериофаг (трансдуцирующий фаг) может передать ей новые признаки. Этот процесс передачи генетической информации с помощью бактериофага называется трансдукцией. Некоторые нитевидные фаги высвобождаются из клетки путем прохождения нуклеиновой кислоты через цитоплазматическую мембрану и клеточную стенку бактерий. Во время такого прохождения фаги приобретают капсиды.

ДНК умеренных фагов после проникновения в цитоплазму встраивается в геном бактериальной клетки. В результате этого процесса образуется комплекс ДНК фага с хромосомой бактерии – профаг. Культура таких бактерий, в геном которых включился профаг, называется лизогенной культурой. При этом процессе ДНК вируса не вызывает образования вирус-специфических белков нуклеиновых кислот.

Совместное сосуществование бактерии и умеренного бактериофага называется лизогенией. Бактериальная культура, образующая после индукции один вид фага, называется монолизогенной, а бактериальная культура, образующая несколько видов фагов, – полилизогенной.

ДНК умеренного фага встраивается в строго определенную область генома, синхронно с ним реплицируется и передается по наследству. При лизогении фагового потомства не образуется, так как в бактерии синтезируется специфический низкомолекулярный белок-репрессор, подавляющий транскрипцию фаговых генов. Биосинтез репрессора детерминируется генами профага. Иногда (примерно в одной из 102–105 подобных бактерий) фаг начинает спонтанно размножаться, но клетка при этом подвергается лизису. Такой переход умеренного фага на литический цикл развития происходит при нарушениях синтеза белкового репрессора. При этом встроенный в геном бактерии вирус проявляет все свои вирулентные свойства, репродуцируется и лизирует клетки, а также может инфицировать другие клетки. Примечательно, что лизогенные бактерии приобретают невосприимчивость к последующему проникновению и размножению в них родственного фага.

Лизогенизация бактерий может приводить к изменению их морфологических, культуральных, ферментативных, антигенных и биологических свойств. При этом профаг может придавать бактерии новые ранее отсутствовавшие у нее свойства. Феномен изменения свойств микробов под влиянием профага называется фаговой конверсией. Например, известны различные бактерии, вирулентные свойства которых (обычно в виде экзотоксинов или адгезинов) кодируются лизогенными фагами. То есть лизогенная бактерия будет вирулентной, тогда как ее нелизогенный двойник останется безвредным.

Способность бактериофагов лизировать клетки бактерий определенных видов позволяет использовать их для диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний. Бактериофаги используются при диагностике сибирской язвы, брюшного тифа, дизентерии и других инфекционных заболеваний. Высокая чувствительность бактерий к специфическому фагу позволяет отличить близкородственные виды. Типирующие наборы бактериофагов применяют при эпидемиологических исследованиях, выявляющих резервуар инфекции, пути передачи возбудителя и его хозяев. По содержанию некоторых бактериофагов во внешней среде можно судить о присутствии в них соответствующих бактерий. Например, наличие фагов кишечных бактерий свидетельствует о фекальном загрязнении объектов внешней среды. Поэтому бактериофаги кишечных бактерий используются в качестве санитарно-показательных микроорганизмов. При исследовании питьевой воды определяют присутствие и количество колифагов – фагов, лизирующих представителей рода *Escherichia*. Колифаги являются индикаторами загрязнения воды патогенными энтеровирусами и очистки питьевой воды от энтеровирусов.

Современная биотехнологическая промышленность выпускает следующие диагностические препараты бактериофагов: сибиреязвенный, листериозный, бруцеллезный и стафилококковые бактериофаги для типирования штаммов.

В профилактических целях бактериофаги используются в тех случаях, когда возбудитель известен. В настоящее время по эпидемическим показаниям фагопрофилактику проводят только при дизентерии и брюшном тифе. Фагопрофилактика имеет ряд преимуществ: возможность использования в больших количествах, быстрота действия, легкость введения, полная безвредность.

При использовании бактериофагов в лечебных целях предварительно определяют чувствительность возбудителей к данному бактериофагу. В настоящее время применение фагов с лечебной целью проводится редко. Это в первую очередь связано с широким применением антибиотиков. В терапевтических целях часто используют смесь разных фагов: против протей, кишечной палочки и энтерококка, а также против синегнойной палочки и других грамотрицательных микробов. Поливалентные препараты могут включать бактериофаги против различных вариантов бактерий одного вида.

Современные лечебно-профилактические бактериофаги представляют собой комплекс поликлональных вирусов, специально подобранных против наиболее часто встречающихся групп возбудителей бактериальных инфекций [1]. Использование препаратов бактериофагов стимулирует активизацию факторов специфического и неспецифического иммунитета, поэтому фаготерапия особенно эффективна при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний. Бактериофаги не препятствуют реализации лечебного действия других препаратов и не чувствительны к их воздействию. Имеются данные, свидетельствующие о том, что после попадания бактериофагов в макроорганизм запускаются механизмы специфического гуморального и клеточного иммунных ответов. Идет процессинг фаговых антигенов антигенпредставляющими клетками. Фаговые антигены могут быть представлены дендритными клетками Т-лимфоцитам, что приводит к развитию клеточного иммунитета и высвобождению цитокинов. Также показано, что иммунная система позвоночных не индуцирует специфический клеточный ответ, и Т-лимфоциты не участвуют в элиминации бактериофагов [3].

Выявлено, что сочетание комплекса препаратов бактериофагов с другими типами лекарственных средств может быть более эффективным. При этом бактериофаги не вызывают побочных токсических и аллергических реакций и не имеют противопоказаний [1]. Также, в отличие от антибиотиков, у препаратов с фагами отсутствует действие на микрофлору [5]. Их также применяют для лечения ряда заболеваний у беременных женщин в сочетании с другими лечебными препаратами [1].

Кроме того, возможно санитарно-гигиеническое применение бактериофагов в пищевой промышленности, сфере общественного питания, в детских и воинских коллективах. Под термином «биоконтроль» подразумевается использование бактериофагов как непосредственно человеком в виде пероральных (пищевые добавки) или иных форм фагокомпозиций (зубная паста, крем, дезодорант и т.д.), так и для обработки сельскохозяйственных

культур и животных (до сбора урожая и забоя), инструментария и оборудования больниц и предприятий пищевой промышленности, полуфабрикатов или готовых продуктов питания с целью сокращения количества присутствующих на этих объектах определенных штаммов патогенных бактерий [2].

ЛИТЕРАТУРА

1. Акимкин, В.Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы / В.Г. Акимкин, О.С. Дарбеева, В.Ф. Колков // Клиническая практика. – 2010. – № 4. – С. 48–54.
2. Алешкин, А.В. Бактериофаги как пробиотики и средства деконтаминации пищевых продуктов / А.В. Алешкин [и др.]. // Астраханский медицинский журнал. – 2012. – Т.7, № 3. – С. 31–39.
3. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма / И. А. Иванова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. – № 6. – 79–84.
4. Бехтерева, М.К. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Consilium medicum / М.К. Бехтерева, В.В. Иванова // Педиатрия. 2014. – № 2. – С. 24–29.
5. Додова, Е.Г. Постантибиотиковая эра: бактериофаги как лечебная стратегия / Е.Г. Додова, Е.А. Горбунова, И.А. Аполихина // Медицинский совет. – 2015. – № 11. – С. 49–53.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ COVID-19 НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INCIDENCE OF COVID-19 IN THE POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS

А. А. Шляхтичева^{1,2}, Е. П. Живицкая^{1,2}, А. Г. Сыса^{1,2}

A. A. Shlyakhticheva^{1,2}, E. P. Zhivitskaya^{1,2}, A. G. Sysa^{1,2}

¹Белорусский государственный университет, БГУ, г. Минск, Республика Беларусь

²Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ, г. Минск, Республика Беларусь
giv@iseu.by, alinushka1a@gmail.com

¹Belarusian State University, BSU, Minsk, Republic of Belarus

²International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk, Republic of Belarus

Коронавирусная инфекция (COVID-19) является тяжелой острой респираторной инфекцией. Проведено описательное эпидемиологическое исследование на основе анализа случаев выявления коронавирусной инфекции в Республике Беларусь в период с 24.03.2020 г. по 01.03.2022 г. Материалом по изучению тенденций заболеваемости коронавирусной инфекции послужили данные ВОЗ за период апрель-февраль 2020–2022 гг. Изучена динамика регистрации случаев выявленной новой коронавирусной инфекции COVID-19 по датам регистрации и сгруппированным данным по месяцам за период наблюдения. Помесячный анализ развития эпидемического процесса позволил отметить, что заболеваемость COVID-19 носит волнообразный характер. Одной из мер профилактики заболеваемости COVID-19 вакцинация. В Республике Беларусь больше половины населения получили первую дозу вакцины.

Coronavirus infection (COVID-19) is a severe acute respiratory infection. A descriptive epidemiological study was conducted based on the analysis of cases of detection of coronavirus infection in the Republic of Belarus in the period from 24.03.2020 to 01.03.2022 WHO data for the period April-February 2020–2022 served as material for studying trends in the incidence of coronavirus infection. The dynamics of registration of cases of detected new coronavirus infection COVID-19 was studied by registration dates and grouped data by months during the observation period. A monthly analysis of the development of the epidemic process made it possible to note that the incidence of COVID-19 is undulating. Vaccination is one of the ways to prevent the spread of COVID-19. In the Republic of Belarus, more than half of the population received the first dose of the vaccine.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, тенденции заболеваемости, вакцинация.

Keywords: coronavirus infection, incidence trends, vaccination.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2022-2-107-110>