

**УДК 576.8**

Е.С. ЖАВОРОНКОВА, студентка Фармацевтической химии (БФУ)  
Е.Ю. ВАН, к.т.н., доцент (БФУ), г. Калининград

**РАЗРАБОТКА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ ПОКРЫТИЙ,  
СОДЕРЖАЩИХ БАКТЕРИОФАГИ, НА ОСНОВЕ  
БИОПОЛИМЕРОВ**

Имплантируемые медицинские устройства из биоматериалов стали неотъемлемой частью нашей жизни; их использует более десятков миллионов пациентов по всему миру. Целью использования таких биоматериалов является восстановление или поддержание функции и формы определённой части тела человека. Инфекции, ассоциированные с биоматериалом, являются одной из основных причин отторжения имплантата. В результате их воздействия часто требуется полное удаление устройства, сложная обработка раны и длительный курс антибиотикотерапии. При этом, хотя антибиотики являются наиболее успешной формой лечения бактериальных инфекций в медицине, их эффективность постепенно снижается из-за устойчивых к антибиотикам возбудителей.

Устойчивость к антибиотикам, связанная с повышенной заболеваемостью и смертностью, а также увеличением затрат на лечение, считается одной из основных угроз для здоровья человека. [1] Кроме этого, растущее глобальное потребление антибиотиков способствует распространению устойчивости бактериальных возбудителей к противомикробным препаратам. Считается, что альтернативные антибактериальные агенты, такие как бактериофаги (также известные как «фаги»), могут обеспечить эффективность в борьбе с инфекциями.

Бактериофаги — это вирусы, которые заражают бактерии и используют бактериальные клетки в качестве ресурсов для своего размножения. Бактериофаги являются естественными врагами бактерий и поэтому являются эффективным оружием в борьбе с бактериальными инфекциями. Данная группа вирусов была открыта во втором десятилетии 20 века; об активности бактериофагов впервые сообщил Эрнест Ханкин в 1896 г. [2].

С функциональной точки зрения бактериофаги делятся на две группы: лизогенные и литические. Лизогенные бактериофаги заражают бактерии и живут в них, не нарушая функциональность и жизнеспособность бактериальной клетки; размножение литических бактериофагов, напротив, приводит к разрушению бактериальных клеток. [3] Существует ряд характерных признаков, которые обычно проверяются с целью оценки пригодности бактериофагов для терапии. Среди них —

способность предотвращать целевую бактериальную культуру или любое другое измерение вирулентности бактериофага; обязательный литический рост или отсутствие лизогенного потенциала; способность к трансдукции (т.е. перенос фрагмента бактериальной ДНК); отбор гена токсина; круг хозяев [4].

В рассматриваемой нами технологии используются литические бактериофаги *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*). Бактерии *S. aureus* являются одним из наиболее распространённых видов грамположительных бактерий, вызывающих инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов [5]. Чтобы максимизировать эффективность лечения бактериофагами, необходимо использовать транспортное средство для достижения очага инфекции. Методы доставки могут быть спроектированы таким образом, чтобы высвободить бактериофаги либо в большом количестве с целью быстрого лечения местной инфекции, либо на низком, постоянном уровне для профилактического эффекта. Существует множество методов и процессов, которые можно использовать для стабилизации, иммобилизации и инкапсуляции бактериофагов. [6] Все возможные составы требуют оценки химических и физических нагрузок, с которыми могут столкнуться бактериофаги как при обработке, так и при хранении. Инактивация бактериофагов и длительное снижение титра бактериофагов при хранении крайне нежелательны.

При выборе метода иммобилизации необходимо с особым вниманием учитывать физические и химические свойства материала. Бактериофаги являются белковыми структурами, поэтому они чувствительны к факторам, денатурирующим белки, — включая воздействие органических растворителей, высоких температур, pH, ионной силы и др. Принципы доставки бактериофагов во многом аналогичны принципам доставки лекарств, биоматериалы для которых являются особенно разлагаемыми материалами и должны быть совместимы с системами организма. При лечении воспалений или инфекций носитель должен быть в состоянии противостоять как нормальному химическому составу организма, так и химическому составу установленного иммунного ответа, т.е. повышению температуры и снижению pH.

В ходе исследования были предложены многочисленные подходы: захват в нанопоры материала, включение в керамические/биополимерные композиты, иммобилизация на поверхности имплантата для эффективного добавления противомикробных препаратов к субстрату. [7] Керамика из гидроксиапатита (ГАп) и  $\beta$ -трикальцийфосфата ( $\beta$ -ТКФ) по своим структурным свойствам и химическому составу близка к минеральному компоненту кости, что позволяет использовать её в качестве заменителя кости в ортопедической и стоматологической хирургии. Керамика ГАп и  $\beta$ -ТКФ, содержащая захваченные антибиотики, сегодня стала коммерчески доступной; по ней было проведено множество исследований для

повышения эффективности и времени удерживания антибиотиков. [8] Обширная экспериментальная работа продемонстрировала, что микропористая биокерамика ГАп и  $\beta$ -ТКФ может использоваться в качестве субстрата для локальной системы доставки лекарств с целью предотвращения инфекций, ассоциированных с биоматериалом. Имеются также исследования, направленные на загрузку бактериофагов непосредственно в биокерамику для наблюдения за их антибактериальной активностью в отношении бактериальных штаммов *E. coli*. В этих исследованиях был сделан вывод, что бактериофаги сохраняют свою активность при взаимодействии с керамикой, а количество и продолжительность их выделения зависят от состава и пористости керамики. [8]

Сообщается, что инкапсуляция бактериофагов в полимерные матрицы увеличивает срок годности и хранения последних для обеспечения воспроизводимых дозировок, эффективной доставки, а также контролируемого или замедленного высвобождения в целевом очаге инфекции. В данном исследовании биополимерами для иммобилизации бактериофагов являются альгинат и хитозан. Альгинат — это полисахарид, получаемый из бурых водорослей. Второй биополимер, который мы планируем использовать для иммобилизации противомикробных препаратов — хитозан, который, как и альгинат, является полисахаридом. Он известен тем, что быстро реагирует на изменения в окружающей среде. Биополимер хитозана особенно чувствителен к рН, так как растворяется в кислой среде. Оба биополимера успешно используются для заживления ран, тканевой инженерии и доставки лекарств, что делает их отличными кандидатами для доставки противомикробных препаратов. [9]

Контроль физических, химических и биохимических свойств поверхности является одним из наиболее важных процессов при разработке материалов имплантатов, так как первое взаимодействие инородного тела (имплантата) с биологической средой происходит на границе раздела, что создаёт наибольший риск инфекций. Таким образом, необходимо исследовать поверхности с хорошими антибактериальными свойствами и превосходной способностью интеграции с тканями. В настоящее время в основном используются три стратегии подготовки антибактериальных поверхностей:

- 1) поверхности, препятствующие адгезии бактерий и образованию биоплёнки;
- 2) антибактериальные поверхности, убивающие бактерии при контакте или высвобождении антибактериальных средств;
- 3) поверхности, которые выполняют двойную функцию: убивают бактерии и противодействуют их адгезии или убивают и высвобождают связанные бактерии [10].

Предлагаются различные стратегии для производства биоматериалов, способных предотвратить прикрепление и колонизацию бактерий на поверхности. [11] В антибактериальных поверхностных технологиях могут использоваться металлы (серебро, цинк, медь, цирконий и др.), неметаллические элементы (селен), органические вещества (антибиотики, антиинфекционные пептиды, хитозан и др.) и их комбинации [12].

Такие подложки для регенерации кости, как высокопористая биокерамика, представляют собой идеальный субстрат для доставки длительно действующих бактерицидных доз антибиотиков к месту повреждения. Этот процесс достигается путём изменения характеристик высвобождения лекарственного средства посредством инкапсуляции в разлагаемые матрицы. Матрицы, высвобождающие антибиотики, используются в качестве покрытий для ортопедических имплантатов, подверженных инфекции. Для лечения инфицированных костных дефектов в клинике обычно используют антибиотики, такие как тетрациклин и ванкомицин. [11]

Основные преимущества описанной технологии, направленной на разработку альтернативной стратегии изготовления костных подложек для придания регулируемых антимикробных свойств, основаны на следующих предположениях:

- 1) замена антибиотиков альтернативными противомикробными препаратами, такими как бактериофаги, снижает как распространённость инфекций в месте имплантации, так и интенсивность развития устойчивых к антибиотикам бактерий;
- 2) локальная доставка бактериофагов максимизирует их эффект там, где они необходимы, снижает потенциальную системную токсичность, а также повышает их своевременность и экономическую эффективность.

#### Список литературы:

1. Blair et al., *Nat. Rev. Microbiol.*, Vol. 13, No. 1, pp. 42-51, 2015.
2. Orlova, *Bacteriophages and their structural organisation*. InTech, 2012, pp. 3-10.
3. Qadir et al., *Brazilian J. Pharm. Sci.*, Vol. 54, No. 1, pp. 1-9, 2018.
4. Ковязина Н.А., Лукин П. С., Функнер Е.В. и др. Подходы к конструированию полимерных раневых покрытий с бактериофагами // Медицинский альманах. 2013. №2 (26), с. 72-74.
5. Bachir et al., *Battle Against Microb. Pathog. Basic Sci.*, Vol. 2, pp. 637-648, 2015.
6. Malik et al., *Adv. Colloid Interface Sci.*, Vol. 249, pp. 100-133, 2017.
7. Dastjerdi et al., *Coll Surf B*, Vol. 79, p. 5, 2010.

8. Meurice et al., *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, Vol. 23, No. 10, pp. 2445-2452, 2012.
9. Augst et al., *Macromol. Biosci.*, Vol. 6, pp. 623-633, 2006.
10. Katsikogianni et al., *Handb. Bioceram. Biocomposites*, pp. 1-28, 2014.
11. Balagna et al., *J. Biomater. Appl.*, Vol. 25, No. 6, pp. 595-617, 2011.
12. Gallo et al., *Int. J. Mol. Sci.*, Vol. 15, pp. 13849-13880, 2014.