

DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-54-64

УДК 616.9:615.339

Н.Д. Омельченко, И.А. Иванова, Н.Е. Гаевская, А.В. Тюрина, А.В. Филиппенко, А.А. Труфанова

Современные подходы к бактериофаготерапии инфекционных болезней*ФКУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт», Ростов-на-Дону, Российская Федерация*

В обзоре проанализированы работы отечественных и зарубежных авторов, касающиеся применения бактериофагов в качестве альтернативного способа терапии и профилактики развития воспалительного процесса при бактериальных инфекциях. Приведены исторические сведения о фаговой терапии. Рассмотрены свойства умеренных и вирулентных бактериофагов, основные механизмы взаимодействия препаратов на основе бактериофагов с бактериальной клеткой. Отмечены характерные отличия взаимодействия «бактериофаг – бактерия» от воздействия антибиотиков на микроорганизмы. Представлены сведения об особенностях поверхностного связывания фагов с микроорганизмами, антифаговых системах защиты бактерий, а также о молекулярных и генетических антибактериальных механизмах противодействия у фагов. Приведены данные экспериментальных и клинических исследований антифагового клеточного и гуморального иммунитета и влияния фагов на продукцию цитокинов. Обзор освещает современное состояние вопроса лечебно-профилактической значимости бактериофагов в отношении широкого спектра бактериальных инфекций. Особое внимание уделено исследованиям, касающимся изучения применения бактериофагов для профилактики и терапии болезней, вызванных особо опасными микроорганизмами. Представлены сведения об использовании фаготерапии в качестве альтернативного антибиотикам средства борьбы с бактериальной инфекцией как в виде самостоятельного способа профилактики и лечения, так и в комплексе с антибиотикотерапией. Приведены данные о разнообразных механизмах синергии препаратов бактериофагов и антибиотиков. В обзор включены литературные источники, описывающие возникновение патологических реакций на введение бактериофагов, а также примеры, убедительно доказывающие эффективность стратегии комплексного подхода с включением фагов в схемы борьбы с инфекционными болезнями, которая в будущем должна занять стабильную нишу.

Ключевые слова: бактериофаг, бактериофаготерапия, антифаговый иммунитет, антибиотики, бактериальные инфекции, синергия.

Корреспондирующий автор: Омельченко Наталья Дмитриевна, e-mail: plague@aaanet.ru.

Для цитирования: Омельченко Н.Д., Иванова И.А., Гаевская Н.Е., Тюрина А.В., Филиппенко А.В., Труфанова А.А. Современные подходы к бактериофаготерапии инфекционных болезней. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2025; 1:54–64. DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-54-64

Поступила 02.09.2024. Отправлена на доработку 25.10.2024. Принята к публикации 06.12.2024.

N.D. Omel'chenko, I.A. Ivanova, N.E. Gaevskaya, A.V. Tyurina, A.V. Filippenko, A.A. Trufanova

Modern Approaches to Bacteriophage Therapy of Infectious Diseases*Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute, Rostov-on-Don, Russian Federation*

Abstract. The literature review includes works by domestic and foreign authors concerning the use of bacteriophages as an alternative method of therapy and prevention of the development of the inflammatory process in case of bacterial infections. The paper provides historical information about phage therapy. The properties of moderate and virulent bacteriophages, the main mechanisms of interaction of bacteriophage-based preparations with a bacterial cell are considered. Special attention is paid to the characteristic differences between the bacteriophage–bacterium interaction and the effects of antibiotics on microorganisms. The review contains information about the features of the surface binding of phages to microorganisms, anti-phage bacterial protection systems, as well as about the molecular and genetic antibacterial mechanisms of phage counteraction. The data on experimental and clinical studies of anti-phage cellular and humoral immunity and the effect of phages on cytokine production are presented. The literature review highlights the current state of the issue of the therapeutic and prophylactic significance of bacteriophages in relation to a wide range of bacterial infections. Special attention is paid to the literature concerning the study of information on the use of bacteriophages for the prevention and treatment of diseases caused by particularly dangerous microorganisms. The review contains information on the use of phage therapy as an alternative to antibiotics method to combat bacterial infection, both as an independent means of prevention and treatment, and in combination with antibiotic therapy. The data on the various mechanisms of synergy of bacteriophage preparations and antibiotics are presented. The review includes literature sources describing the occurrence of pathological reactions to the introduction of bacteriophages, as well as examples convincingly proving the effectiveness of an integrated approach strategy with the inclusion of phages in infectious disease control schemes, which should occupy a certain niche in the future.

Key words: bacteriophage, bacteriophage therapy, anti-phage immunity, antibiotics, bacterial infections, synergy.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors declare no additional financial support for this study.

Corresponding author: Natal'ya D. Omel'chenko, e-mail: plague@aaanet.ru.

Citation: Omel'chenko N.D., Ivanova I.A., Gaevskaya N.E., Tyurina A.V., Filippenko A.V., Trufanova A.A. Modern Approaches to Bacteriophage Therapy of Infectious Diseases. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2025; 1:54–64. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2025-1-54-64

Received 02.09.2024. Revised 25.10.2024. Accepted 06.12.2024.

Omel'chenko N.D., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>
Ivanova I.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>
Gaevskaya N.E., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0762-3628>

Tyurina A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9359-3997>
Filippenko A.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>
Trufanova A.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>

Общие представления о бактериофаготерапии. История и современное состояние вопроса.

Одними из препаратов с антибактериальным действием, появившимися в XX в., являются бактериофаги (фаги) – вирусы с двуниевыми или однонитевыми ДНК- или РНК-геномами, инфицирующие клетки бактерий и реплицирующиеся в них. Золотой эрой в исследованиях бактериофагов считают период 1920–1950-е гг., ознаменованный фундаментальными открытиями функций бактериофагов. В этот период фаги показали хорошую клиническую эффективность при лечении дизентерии, сальмонеллеза и брюшного тифа в Канаде и США, снижая смертность на 30 % и более [1]. В 1927–1931 гг. Ф. Д'Эрелль в Индии, а в конце 1930-х гг. З.В. Ермольева в Афганистане впервые применили массовую фаготерапию во время эпидемии холеры [2].

Своевременная профилактика бактериофагами в годы Великой Отечественной войны, осуществляемая советскими учеными во главе с З.В. Ермолевой, спасла нашу страну от эпидемии холеры. Способность бактериофагов лизировать определенные виды бактерий позволила успешно применять фаги в лабораторной диагностике для идентификации возбудителей различных инфекционных болезней, в том числе и особо опасных [3].

Несмотря на это, бактериофаги проиграли в конкурентной борьбе с антибиотиками. Литературные источники, анализирующие причины этого провала, говорят о плохо воспроизводимых результатах фаготерапии из-за сложности отбора вирусов, непонимания механизмов их специфического взаимодействия с бактериями. В западных странах по этим причинам с середины прошлого века исследования надолго приостановились. В то же время в СССР (РСФСР, Грузинская ССР), а также в Польше выделение фагов и лечение ими ряда заболеваний продолжались [1].

Второй подъем интереса к бактериофагам пришелся на 80–90-е гг. XX в. и связан с развитием биотехнологии. Использование фагов в качестве первичных векторов или частей векторов дало возможность клонировать рекомбинантную ДНК и создавать новые продукты, в том числе и на основе бактериофагов (пробиотики, биологически активные добавки – БАД) [4].

Современный виток интереса к бактериофагам закономерен. Секвенирование бактериальных геномов выявило, что большинство бактерий являются лизогенными хотя бы по одному фагу. Раскрыта важнейшая роль фагов в эволюции генома бактерий [5]. Геномные и транскриптомные исследования доказали влияние фагов на популяционную динамику и эволюцию бактерий, на поддержание природных биогеохимических циклов (круговорот углерода) и высокую степень метаболической взаимосвязи с

бактериями [5]. Наконец, на данный момент поиск новых антибактериальных препаратов затруднен, химическое разнообразие антибиотиков давно исчерпано, а экономический ущерб от неэффективности противодействия возбудителям с множественной лекарственной резистентностью исчисляется десятками и сотнями миллионов долларов. Более того, применение антибиотиков для лечения диареи при некоторых нозологических формах острых кишечных инфекций не только неэффективно, но и небезопасно, так как сопровождается утяжелением клинического течения и ростом нежелательных побочных эффектов. Антибиотики, например, при энтерогеморрагическом эшерихиозе увеличивают риск развития гемолитико-уремического синдрома [6]. В связи с этим бактериофаги стали рассматриваться учеными как достойная альтернатива традиционно применяемым этиотропным средствам терапии [7].

Цель обзора – анализ отечественных и зарубежных литературных данных о бактериофагах, касающихся их применения для терапии и профилактики бактериальных инфекций, формирования антифагового иммунитета и стратегии использования в синергии с антибиотиками.

Применение бактериофагов для лечения и профилактики инфекционных болезней. На сегодняшний момент в Российской Федерации зарегистрировано 14 препаратов бактериофагов для лечения и профилактики сальмонеллеза, брюшного тифа, а также гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных бактериями *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*.

В 2000-х гг. высокую профилактическую эффективность проявил в отношении кишечных инфекций в зонах чрезвычайных ситуаций поливалентный противодизентерийный бактериофаг: во время наводнений в Амурской и Иркутской областях в 2019 г. его применяли, чтобы не допустить распространения заболеваний среди декретированных групп населения, в том числе детей [8].

В качестве антимикробного препарата фаги используются в терапии бактериальных инфекций желудочно-кишечного тракта, лор-органов, органа зрения, дыхательных путей, урогенитального тракта, при генерализованных септических заболеваниях, ожоговых ранах, хирургических инфекциях и для профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [7]. За счет простоты применения и хорошей переносимости лечение бактериофагами оказалось перспективным подходом при комплексной терапии мочеполовых инфекций у детей младшего возраста. Особенно ценно использование фаготерапии в раннем послеоперационном периоде, когда высок риск инфицирования мочевых дренажей

ассоциациями микроорганизмов (биопленками), циркулирующих в окружающей среде («катетер-ассоциированная» микрофлора) [9].

Прогресс протезирования связан с включением фагов в терапию полимикробной инфекции костей. Получены хорошие результаты при сочетанном применении фагов с антибиотиками, при разных путях введения и в различных комбинациях их в коктейле [10]. Интересно также, что элиминацию биопленки при протезировании костей ускоряет применение фагов перед приемом антибиотиков [9].

Подтвердилась эффективность применения фагов при лечении отита синегнойной этиологии [9]. В офтальмологии при абсцессе роговицы глаза и интерстициальном кератите применяются глазные капли с фагами [11], в дерматологии – при лечении хронических дерматозов стафилококковой этиологии и синегнойной септицемии [12].

Этиотропная фаготерапия завоевывает интерес по всему миру [9, 11]. Доказано, что при лечении фагами бактерии становятся менее вирулентными [7]. Очевидно, что подбор эффективных средств профилактики и терапии бактериальных инфекций продолжает оставаться актуальной задачей для ученых всего мира.

Современные исследователи рассматривают фаготерапию в качестве альтернативного антибиотика средства борьбы с бактериальной инфекцией как в виде самостоятельного способа профилактики и лечения, так и в комплексе с антибиотикотерапией [9]. При этом считается, что должно соблюдаться несколько условий: 1) используемый бактериофаг должен быть литическим; 2) необходимо подбирать титр бактериофага под конкретную инфекцию; 3) фаговый рецептор должен быть известен; 4) препарат фага должен быть свободен от бактерий и 5) препарат должен содержать живые частицы бактериофага. Однако эффективность фаговой терапии, то есть снижение количества патогенных бактерий до уровня, с которым уже может справиться защитная система организма, зачастую является индивидуальным параметром [13].

Много лет продолжают исследования возможного применения фагов в профилактике и терапии заболеваний, вызванных особо опасными микроорганизмами. Так, еще в начале XX в. Д'Эрелль впервые создал фаговые терапевтические центры с производством фагов по всей Европе и в Индии для лечения дизентерии, холеры и бубонной чумы. При этом ученый получал хорошие результаты при использовании фага, выделенного от выздоравливающих больных прямо в местах вспышек холеры и не успевающего измениться. В ходе клинических исследований проводимой в Индии фаготерапии холеры 1931 г. Д'Эрелль констатировал снижение смертности на 90 % в опытной группе по сравнению с контрольной [14]. Надо отметить, что Д'Эрелль высказывал предположения об изменчивости фага, но его последователи, не принимая во внимание этот

факт, получали и содержали вирус в искусственной среде (бульоне с холерными вибрионами), где он легко размножается и хранится, и в результате вывели расу «пробирочного фага», не способного поражать возбудителя в живом организме.

Седьмая пандемия холеры, продолжающаяся в настоящее время, характеризуется наличием выраженной изменчивости основных биологических свойств холерных вибрионов Эль Тор и их широким географическим распространением. Литературные источники свидетельствуют о наличии фагорезистентности у холерных вибрионов. Так, показано, что типичные холерные вибрионы, выделенные в 70-е гг. XX в. от больных холерой, весьма разнообразны по продукции фагов, а также по устойчивости к ним [15]. В объектах внешней среды также обнаруживаются резистентные к фагам штаммы *Vibrio cholerae* El Tor. Возникновение их связывают с нарушением процесса рецепции фага бактериальной клеткой, с поломкой в ферментативных системах микроба, принимающих (под контролем фаговой ДНК) участие в синтезе элементов бактериофага, а также с наличием у бактерий систем рестрикции-модификации различной специфичности [16]. Все вышесказанное требует особых альтернативных методов терапии и профилактики.

Особый подход может потребоваться в отношении *Yersinia pestis* в настоящее время, несмотря на эффективное лечение чумы антибиотиками, регистрируются случаи появления бактерий с множественной лекарственной устойчивостью. Исследования в этом направлении ведутся. Так, на мышинной модели легочной чумы ученые изучали эффекты бактериофаговой терапии фагами фа1122 и PST, отдельно или в комбинации с антибиотиками второй линии [17]. Выявлено, что монотерапия фагами значительно увеличивала продолжительность жизни и ограничивала размножение бактерий в легких, однако не предотвращала бактериемию. Дальнейшее исследование пролиферации фагов *in vitro* подтвердило предположение о вероятных причинах снижения продуктивности фагов в кровеносном русле: неэффективность лечения связана с ингибирующим действием форменных элементов крови на литическую активность фага. В свою очередь, комбинированная фаготерапия в сочетании с цефтриаксоном, эффективность которых по отдельности недостаточна, обеспечила защиту и выживание всех инфицированных животных. Полученные авторами данные доказывают правильность концепции эффективной экстренной комбинированной терапии в случае вспышек заболевания, обусловленных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью [17].

В настоящее время активно ведутся исследования, направленные на изучение возможного применения специфических фагов для терапии туляремии. Ранее рекомендованный к практическому применению умеренный нитевидный туляремиальный бактериофаг ГАЛ, выделенный из органов морской свин-

ки, инфицированной живой культурой *Francisella tularensis* вакцинного штамма № 15 линии НИИЭГ, показал низкую эффективность. Из-за слабой адгезии и нестабильности фаг способен лизировать не только возбудителей туляремии трех подвидов, но и основные виды легионелл [18].

Нельзя исключать появление множественной лекарственной устойчивости к антибактериальным препаратам у бруцелл. Несмотря на хорошие результаты специфической профилактики живой сухой вакциной из штамма *Brucella abortus* 19-ВА в сочетании с курсовым лечением антибиотиками, ученые проверяли возможность включения специфических бруцеллезных бактериофагов в терапию заболевания. Продемонстрирована более высокая активность бруцеллезного фага Wb в отношении *B. suis*; фага ВК2 – в отношении *B. abortus* и, в меньшей степени, *B. suis* и *B. melitensis* [19].

Совершенствование вакцинопрофилактики также связывают с использованием фагов. Современный подход основан на применении бактериофагов в качестве естественных адъювантов для усиления иммунного ответа при введении совместно с иммуногеном. Фаги не нуждаются в очистке и дальнейшей конъюгации с вакциной, что значительно снижает затраты на производство новых вакцин (ДНК-, дендритных и других вакцин) при одновременном повышении их эффективности [20].

Свойства бактериофагов и механизмы их взаимодействия с бактериальной клеткой. Методами молекулярной генетики, структурной биологии и геномики выявлено огромное разнообразие фагов, отличающихся как по морфологии, так и по специфичности взаимодействия с бактериями [7]. Установлено, что бактериофаги могут являться специфичными только в отношении одного вида или даже штамма бактерий (монофаги и типоспецифические фаги соответственно) и лишь некоторые – нескольких видов одного рода бактерий (полифаги). Из-за характерной строгой видо- и типоспецифичности препараты на основе фагов действуют непосредственно на бактерию-мишень в месте локализации воспалительного процесса, накапливаясь за счет своей циклической репродукции [21].

Бактерии заражаются большим количеством фагов, одни из которых высокопатогенны для них и вызывают лизис клетки (вирулентные фаги с литическим жизненным циклом), а другие – малопатогенны (умеренные фаги с лизогенным жизненным циклом) [22]. Диффузия агрессивных литических вирусов в слизистую оболочку, тканевую жидкость, лимфу или кровь и последующее связывание со специфическим рецепторным участком бактерий (на липополисахариде – ЛПС, липопротеине, тейхоевых кислотах, протеинах или даже на пиллях) приводит к их необратимой адсорбции к поверхности клетки и выходу фаговой ДНК или РНК в цитоплазму микроба. Блокируется синтез бактериальных белков, запускается репликация и сборка зрелых вирионов и

последовательный ферментативный лизис цитоплазматической мембраны клеточной стенки бактерии. Процесс заканчивается выходом высокоактивных вирионов во внешнюю среду и многократным повторением литического цикла [23].

Умеренные фаги интегрируют генетический материал в геном бактерии менее агрессивно, не изменяя ее жизнедеятельность: при каждом делении клетки-хозяина происходит удвоение генома фага. Данный жизненный цикл, позволяющий бактериальной культуре в бесчисленном ряду поколений нести в своем составе фаг в особой неинфекционной форме (профаг), называется лизогенией [24]. Для поддержания процесса жизнедеятельности умеренные фаги выработали различные механизмы: включение экспрессии вирусных генов репрессором, кодируемым фагом или спящим профагом; интеграция в хромосому хозяина (например, λ , P22) либо вхождение в виде цитоплазматической частицы, образуя самостоятельный репликон, подобно плазмидам бактерий (например, профаги P1 и N15) [25]. В результате образованная лизогенная клетка становится невосприимчивой к дальнейшей инфекции тем же фагом [26]. Непатогенные для бактерий профаги умеренных фагов сохраняют потенциальную способность стать вирулентными при переходе в зрелый (активный) фаг. По разным причинам – спонтанно или под влиянием различных факторов – происходит переход от лизогении к лизису – лизогенная индукция (индукция профага) и запуск литического цикла [27].

Анализ зарубежной литературы показал, что исследования умеренных бактериофагов идут в направлении их возможного использования в качестве модельной системы, биотехнологического инструмента либо потенциального источника ферментов, таких как эндо- и вирионсвязанные лизины, полисахариддеполимеразы и др., способные влиять на биопленочные формы возбудителей [28]. В начале 50-х гг. XX в. обнаружено, что фаги, выделенные из клеток одного штамма бактерий, плохо размножаются в близкородственном штамме, что свидетельствовало о наличии у бактерий системы подавления размножения вирусов [29]. В результате открыта ферментативная система рестрикции-модификации, с помощью которой бактерии разрушали попавшую в клетку чужеродную ДНК. Выделение рестриктаз (эндонуклеаз рестрикции) дало возможность манипулировать ДНК: встраивать одни последовательности в другие или вырезать необходимые фрагменты цепи, что в итоге привело к разработке технологии создания рекомбинантной ДНК [30].

В последние годы в фундаментальной и прикладной биологии стали широко применяться генномодифицированные ферменты бактериофагов: T4-лигаза, ϕ 29-полимераза, T7-РНК-полимераза. Так, например, ДНК-лигаза бактериофага T4 с большей активностью «сшивает» «липкие» и «тупые» концы двухцепочечных молекул ДНК и РНК [31].

Активно обсуждается возможность использования других литических ферментов умеренных фагов в качестве терапевтических средств. Так, например, лизины фагов, отличающиеся специфичностью у большинства грамположительных бактериальных патогенов, могут стать эффективными терапевтическими агентами [9, 13].

Не все бактериофаги обладают способностью синтезировать деполимеразы и другие ферменты, вызывающие деструкцию биопленок. Современными методами генетической инженерии получают модифицированные фаги с включенными генами EPS-деградирующих ферментов [7], а также создают комбинации гибридных фаголизин для лечения сложных бактериальных инфекций, вызываемых метициллин-резистентным штаммом *Staphylococcus aureus* (MRSA) [32]. Так, совместное применение фаголизина Crp-1 с низкомолекулярными антибиотиками (пенициллином или гентамицином) может приводить к полному уничтожению пенициллин-устойчивого штамма пневмококка [33].

В литературе описано применение умеренных нитчатых бактериофагов *E. coli* λ и M13 в качестве биотехнологического инструмента для целевой доставки белков и молекул лекарств *in vitro* и *in vivo*. Делается вывод о совершенствовании возможностей наномедицины за счет расширения спектра бактериофагов [34].

Препараты бактериофагов отличаются пластичностью, в то время как производственные штаммы-продуценты или синтетические антибиотики, эубиотики и вакцины не подлежат дальнейшей модификации [9]. Это позволило с 40-х гг. XX в. наладить процессы выделения и производства бактериофагов на крупном научно-производственном объединении «Микроген», а также обеспечить последующее внедрение фаговых препаратов в практику здравоохранения РФ. Надо отметить, что препараты проходят адаптацию к современной этиологической структуре возбудителей путем постоянного обновления рас бактериофагов и производственных бактериальных штаммов, для чего в Биологическом ресурсном центре «Микрогена» хранятся более 10 тыс. штаммов бактерий, распространенных на территории РФ [35].

Общим свойством бактериофагов и антибиотиков является способность неизбежно вызывать образование резистентных клонов при воздействии на бактерии. Однако есть существенное отличие: в случае фагов появление резистентных форм оказывается менее значимо, поскольку всегда может быть использовано огромное количество других фагов с той же специфичностью в отношении хозяев, преодолевающих эту резистентность. Что же касается антибиотиков, то, несмотря на кажущееся разнообразие, спектр их невелик и в зависимости от мишени составляет только три основные группы: ингибиторы синтеза клеточной стенки бактерий и блокаторы проницаемости клеточной мембраны (бета-лактамы,

полимиксин соответственно); антибиотики, ингибирующие синтез белка (тетрациклины, аминогликозиды, макролиды и др.); и антибиотики, ингибирующие синтез ДНК (фторхинолоны) или РНК (рифампицин) бактерий. Кроме того, показано, что образование фагорезистентных бактерий происходит значительно реже, чем антибиотикорезистентных [36]. Возможность избежать роста лекарственной устойчивости у бактерий и скорректировать негативные изменения микробиоты кишечника в случае появления дисбиотических состояний в процессе лечения бактериофагами является огромным преимуществом, особенно для пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, в том числе гастроэнтерологическими, а также для беременных женщин и пациентов с противопоказаниями к антибиотикотерапии [9].

Таким образом, бактериофаготерапия обладает многообещающими возможностями при различных инфекционных заболеваниях.

Антифаговый иммунитет. Взаимодействие между фагами и иммунной системой человека стало предметом исследования лишь в последние годы. Российские и зарубежные исследователи изучали антифаговый иммунитет в популяции здоровых людей. Обнаружено, что бактериофаги (так называемый «фагеом») занимают значительную долю вириобиоты – резидентной микрофлоры, колонизирующей кишечник человека. Кишечник человека в норме содержит около 10^{15} бактериофагов, что выше, чем общее содержание в нем микроорганизмов [37]. Современные методы исследования выявили микробиологическую обратимость экосистемы кишечника, в том числе бактериофагов [38]. Временная резистентность и инфекционность сообществ «фаг – хозяин» приводит к кратковременным колебаниям численности фага и хозяина, но к долгосрочной персистенции обоих [39]. Установлено, что во взаимодействии бактериофага и бактерии большое значение имеют особенности рецепторов на поверхности микроорганизма, антифаговые системы бактерий, обеспечивающие ингибирование проникновения ДНК фагов в клетку, разрушение фаговой ДНК, блокирование экспрессии фагового гена, а также лизис инфицированной клетки [22]. В свою очередь фаги противодействуют факторам антифаговой защиты бактерий посредством молекулярных и генетических механизмов [40]. В состоянии эубиоза (нормального стабильного биоценоза) эти функции кишечной микробиоты обеспечивают здоровье хозяина. Дисбиоз, сопровождающийся нарушением состава и количественного соотношения микроорганизмов, становится ведущим механизмом развития болезни. Иммунная система слизистых оболочек – часть общей иммунной системы организма, которая отличается определенной автономностью. Поверхность соприкосновения с внешней средой, например в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), огромна (около 300 м^2) и подвержена постоянному и длительному воздействию разнообразных

антигенов, в роли которых могут выступать бактерии и фаги. Иммунная система кишечника (GALT – gut associated lymphoid tissue) осуществляет постоянный контроль, сопровождающийся стимуляцией многочисленных реакций со стороны разных типов клеток GALT [41].

Под воздействием фага, в первую очередь, происходит стимуляция фагоцитоза, повышается метаболическая активность нейтрофилов, что препятствует рецидиву инфекции и хронизации воспалительного процесса [42].

Активация реакций врожденного антибактериального иммунитета специфическими бактериофагами, зарегистрированная в экспериментах на животных и в клинических исследованиях, сопровождалась появлением в кишечнике и крови антител против данных фагов [43]. Так, обнаружена прямая зависимость выживаемости фагов в кишечнике от гуморального иммунного ответа. Установлена связь с дозой вводимого фага и продолжительностью фаготерапии: длительно присутствующие в кишечнике вирусы индуцируют выработку соответствующих антител по доза-зависимому типу, а повышенный уровень IgA препятствует транзиту активного фага через ЖКТ. На примере пероральной терапии экспериментального эшерихиоза высокими дозами слабоиммуногенного фага T4 в течение длительного курса (100 дней) показана индукция значимых количеств специфических антифаговых иммуноглобулинов в сыворотках и кишечнике мышей: IgG – на 36-й день, IgA – на 79-й день [43]. Прекращение лечения фагом незначительно снижало уровень IgA, а повторное применение вируса индуцировало продукцию секреторного IgA раньше, чем при первом введении. Устойчивая к фагам *E. coli* обнаруживалась во флоре кишечника даже на 92-й день исследования [43]. Очевидно, что проведение эффективной фаготерапии требует мониторинга специфических антител и оценки наличия или отсутствия у выявленных антител нейтрализующего действия на бактериофаг. Однако, по мнению ряда авторов, даже выраженный антительный ответ на фаги не исключает хорошего эффекта фаготерапии [44].

Есть сведения о развитии гуморального иммунного ответа на гаптены, в качестве носителя которых использовались нитевидные бактериофаги. Адьювантная способность фагов выражалась при этом в достоверном увеличении уровня фагоспецифических В-лимфоцитов и плазматических клеток [45].

Анализ литературы свидетельствует, что характер и динамика активации клеточного звена иммунитета в процессе формирования иммунного ответа на бактериофаги изучены недостаточно [37].

При длительном присутствии бактерий и фагов в кишечнике млекопитающих, фаги способны к многочисленным взаимодействиям с иммунной системой человека и другими разнообразными типами клеток.

В подавляющем большинстве исследований введение фагов *in vitro* либо стимулировало ответную продукцию противовоспалительных цитокинов, предотвращающих развитие воспалительного процесса в клетках млекопитающих, либо вовсе не вызывало выработку воспалительных цитокинов, несмотря на длительное присутствие бактерий и фагов в кишечнике [9, 37, 43–46].

Однако существуют и другие сведения, которые свидетельствуют о наличии у фагов способности ингибировать клеточный иммунитет на стадии активации и пролиферации Т-клеток в опытах *in vitro*, но механизм этого эффекта до сих пор не установлен. Этот процесс сопровождался увеличением количества фагоспецифических В-лимфоцитов и плазматических клеток. Характер и динамика активации Т-лимфоцитов в процессе формирования иммунного ответа на бактериофаги мало изучены [37]. На мышиной модели установлено прямое взаимодействие нитчатых фагов *Pseudomonas* spp. с лейкоцитами человека, сопровождающееся продукцией фаговой РНК, стимулирующей выработку интерферона, непосредственно влияющего на здоровье человека [47, 48].

О существенном влиянии бактериофагов на выработку цитокинов свидетельствуют, например, результаты исследования воспалительных эффектов и механизмов влияния бактериофага vB_SauM_JS25 на стимулированные *St. aureus* и/или его ЛПС эпителиальные клетки молочной железы крупного рогатого скота (МАС-Т). Показано, что под влиянием фага в этих клетках снижались уровни ФНО- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10. Активность бактериофага регулировалась хемокинами (RANTES) при активации нормальных Т-клеток из этой ткани. Особо интересно, что ПЦР в реальном времени и вестерн-блоттинг выявили у бактериофага vB_SauM_JS25 способность к подавлению ЛПС-индуцированного фосфорилирования ядерного фактора (NF)- κ B p65. Обнаруженные механизмы влияния данного фага на иммунный ответ позволили авторам говорить о новой противовоспалительной терапевтической стратегии. При этом исследователи подчеркивают необходимость соблюдения баланса между активацией и ингибированием фагов во избежание неадекватных воспалительных реакций при потенциальной разработке и применении бактериофаготерапии [47].

В литературных источниках описаны возможные риски применения и осложнения бактериофаготерапии. Так, имеются данные о возникновении патологических реакций при введении бактериофагов [9]. В опытах на мышинных моделях перорально введенные бактериофаги вызывали выработку провоспалительных цитокинов и развитие воспалительного процесса [46]. Также эксперименты по изучению развития иммунитета у мышей при введении им нитчатого бактериофага Pf *Ps. aeruginosa* показали, что при прямом взаимодействии фагов с лейкоцитами мыши вирусная РНК (через стимуляцию Toll-подобного

рецептора 3 (TLR3) и TIR домен-содержащего адаптерного белка) влияет на выработку интерферона- β I типа (TRIF), ингибирует фактор некроза опухоли (TNF) и подавляет фагоцитоз, снижая таким образом иммунитет против бактериальной инфекции [48]. Кроме того, на мышинных моделях воспаления и дисбактериоза кишечника обнаружено, что перорально введенные фаги могут через Toll-подобный рецептор TLR9 стимулировать выработку воспалительного цитокина интерферона- γ и усугублять колит [49].

Имеются сведения о выделении от детей с нарушениями микрофлоры кишечника штаммов условно-патогенных энтеробактерий, резистентных к отечественным препаратам бактериофагов [36].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что определение параметров проведения эффективной фаготерапии для решения вопроса о возможном включении ее в систему антибактериальной терапии, особенно в случае проведения многократных курсов коррекции микрофлоры кишечника, зависит от совокупных данных о чувствительности бактерий к фагам, сроках появления активированных клеток, длительности их циркуляции в крови, динамике выработки антифаговых антител и др. [36].

Стратегия применения бактериофагов. Феномен синергии. Несмотря на потенциальные проблемы фаготерапии, связанные с узким кругом хозяев и высокой специфичностью бактериофагов, ограничивающих применение, с соблюдением нестандартных специфических норм и правил, отличных от лекарственной терапии [28, 44], большинство исследователей считают ее безопасной. Широкое распространение бактериофагов в окружающей среде и в организме человека, а также принципиальная неспособность поражать ткани человека позволяют рассматривать их в качестве современных высокоэффективных и безопасных иммунобиологических препаратов антимикробного действия [13]. Отмечается, что активное применение фаготерапии возможно после решения вопросов о пользе и вреде эффектов потенциального взаимодействия фагов с иммунной системой человека и их долгосрочном влиянии на его здоровье [50].

В российской и зарубежной литературе последних лет обнаружено немало примеров, подтверждающих клинически достаточно высокую активность фаготерапии в отношении возбудителей гнойно-септических и гастроэнтерологических заболеваний – от 72 до 90 %, в том числе и в отношении штаммов госпитального происхождения, характеризующихся множественной устойчивостью к антибиотикам [51]. Современные исследователи рассматривают ее в качестве ключевого персонализированного подхода к лечению и профилактике инфекционных и неинфекционных заболеваний органов пищеварения [47], особенно сопровождающихся дисбиозом кишечника с выраженным доказанным ростом условно-патогенной микрофлоры [9, 52]. При острых кишечных инфекциях введение фагов

рекомендуют как в качестве монотерапии, так и, по необходимости, в сочетании с антибиотиками, в то время как вопрос о целесообразности использования антибиотиков, особенно у детей, остается до сих пор наиболее дискуссионным [53].

Анализ литературы показал критические моменты при проведении бактериофаготерапии: при тестировании пациентов на наличие бактерии-хозяина для целенаправленного лечебного воздействия, на этапе подтверждения чувствительности хозяина к выбранным фагам и в процессе определения оптимальной дозы препаратов. Данные решающие этапы ученые считают стратегическими векторами развития фаготерапии. Исследования, посвященные оптимизации бактериофаготерапии, идут в направлении создания фагового коктейля из нескольких вирусов, каждый из которых нацелен на разные рецепторы. При этом, согласно существующим рекомендациям, безопасность каждого отдельного фага и каждой их комбинации должна быть научно доказана [54]. В США успешно завершилась I фаза клинических исследований препарата бактериофагов, содержащего восемь фагов, специфически лизирующих *Ps. aeruginosa*, *S. aureus* и *E. coli*. Показана безопасность этого препарата при лечении венозных язв [7].

Установлено, что эффективность фаготерапии можно повысить посредством отбора эволюционировавших фагов с широким диапазоном хозяев или способных преодолеть бактериальную устойчивость. Принцип отбора основан на обучении вируса (адаптации) в процессе экспериментальных лабораторных процедур [46]. Отмечено, что на этапе идентификации фаговых белков, отвечающих за распознавание хозяина, посредством генной инженерии возможно снизить вероятность возникновения устойчивости к фагу или расширить ареал обитания хозяина [46]. Доказано, что путем модификаций белков фагового капсида можно снизить интенсивность фагоцитоза, увеличить период жизни бактериофагов и тем самым поддержать их терапевтические концентрации в препаратах [46].

Поиск путей повышения эффективности традиционной этиотропной антибактериальной терапии воспалительного процесса еще с конца прошлого века идет в направлении сочетанного применения бактериофаго- и антибиотикотерапии. Современные источники выявили разнообразие механизмов такой синергии [6, 7, 10, 11, 55]. В процессе изучения устойчивости бактерий и их биопленок к действию простейших, антибиотиков и фагоцитов у некоторых бактерий, в частности у *E. coli*, обнаружена способность к филаментации (аномальному росту). Стресс, вызываемый вышеупомянутыми факторами, приводил к многократному продольному удлинению клетки бактерий без ее деления и образованию длинного конгломерата («суперклетки») со множеством хромосомных копий. Авторы делают вывод о наличии у опытных бактерий уязвимости клеточной стенки для ферментов фага, что ускоряет его проникновение и

репродукцию в клетке [9]. Усиление терапевтического эффекта, по мнению некоторых ученых, может быть достигнуто благодаря способности литических фагов восстанавливать чувствительность бактерий к антибиотикам. Так, доказано, что структурный набор генов бактерий имеет малый размер по сравнению с геномом эукариот. Приобретая в процессе инфицирования ген устойчивости к фагам, бактерия может потерять ген устойчивости к антибиотикам [55].

Ученые, работая над актуальной проблемой здравоохранения – снижением минимальной ингибирующей концентрации антибактериальных препаратов, выявили у литических фагов способность снижать дозу антибиотика при экспериментальном инфекционном эндокардите, вызванном золотистым стафилококком [56]. Эффект потенцирования антибиотиков вирулентными бактериофагами зарегистрирован на биопленках синегнойных бактерий [9, 57]. Подъем терапевтического действия лекарственных препаратов, по мнению исследователей, связан с ферментом бактериофага – деполимеразой, получившей в процессе эволюции способность разрушать биопленки. Подавляя антибактериальную защиту таким образом, фаги облегчают работу антибиотикам [9, 28].

Усилить эффекты друг друга способны также умеренные бактериофаги и антибиотики. Один из механизмов синергии заключается в активации некоторыми антибиотиками умеренных фагов через SOS-ответ – специальную защитную систему бактерий, включающую сложную цепочку реакций в ответ на повреждения ДНК. Выявлено, что «починка» генома сопровождается экспрессией фаговой ДНК и запуском литического цикла бактериальной клетки [9]. Литературные источники свидетельствуют, что усилить эффект антибиотиков умеренные бактериофаги способны чаще всего вследствие генно-инженерных модификаций после приобретения ими свойств вирулентных фагов. Так, например, молекулярно-генетическими методами конструирования генома удалось повысить способность ферментов умеренного бактериофага лизировать и разрушать клеточную стенку бактерий, подвергшихся филаментации при антибиотикотерапии. Генно-инженерная технология помогла ввести в геном умеренного бактериофага ген противовирусной системы бактерий CRISPR-Cas с закодированными фрагментами фаговой ДНК. В итоге экспериментов защитные механизмы возбудителя, ответственные за быстрое распознавание и разрушение вируса, уничтожили их собственные бактериальные гены, кодирующие устойчивость к литическим фагам и антибиотикам [58]. Имеются данные, что с помощью умеренных фагов посредством генной инженерии в бактерию могут вводиться гены, кодирующие чувствительность к антибиотикам. Таким способом, например, ученым удалось устранить устойчивость бактерии к стрептомицину, связанную с мутацией в гене *rpsL*. При этом встраивание в бактериальный геном доминантного гена без

мутации делало возбудитель чувствительным к антибиотикам. Современные молекулярно-генетические технологии, считают ученые, могут дать бактериям некое эволюционное преимущество, вытесняя резистентные формы [59, 60].

Несмотря на то, что бактериофаготерапия пока не получила широкого практического распространения из-за исторически сложившейся «надежности» антибиотикотерапии, консервативности врачей и других факторов, российские и зарубежные литературные источники свидетельствуют о высоком терапевтическом эффекте бактериофагов, подтверждают необходимость проведения дальнейших исследований и убеждают, что бактериофаги – это мощное оружие против возбудителей бактериальных инфекций, которое в скором будущем займет свою стабильную нишу среди других видов борьбы с инфекционными болезнями.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Финансирование. Авторы заявляют об отсутствии дополнительного финансирования при проведении данного исследования.

Список литературы

1. Летаров А.В. История ранних исследований бактериофагов и рождение основных концепций вирусологии. *Биохимия*. 2020; 85(9):1189–212. DOI: 10.31857/S0320972520090031.
2. Горшенин А.В. К истории жизни и научной работы советского микробиолога З.В. Ермольевой: историографическая характеристика постсоветских публикаций. *Самарский научный вестник*. 2020; 9(4):268–71. DOI: 10.17816/snv202094210.
3. Гаевская Н.Е., Македонова Л.Д. Использование бактериофагов в лабораторной диагностике холеры. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(12):849–52. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-849-852.
4. Rodrigues R.L., Denhardt D.T., editors. *Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses*. Boston: Butterworth; 1988. 578 p.
5. Боргоякова М.Б., Ильичев А.А. Бактериофаги. Практикум по молекулярной вирусологии. Новосибирск; 2013. 34 с. [Электронный ресурс]. URL: <https://nsu.ru/xmlui/bitstream/handle/nsu/600/bactiriofag.pdf>.
6. Топчий Н.В., Топорков А.С. Бактериофаги в лечении острых кишечных инфекций. *Медицинский совет*. 2015; (8):74–81. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-8-74-81.
7. Ильина Т.С., Толордава Э.Р., Романова Ю.М. Взгляд на фаготерапию через 100 лет после открытия бактериофагов. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2019; 37(3):103–12. DOI: 10.17116/molgen201937031103.
8. ФармМедПром – Как вирусы предотвращают эпидемии и спасают жизни при чрезвычайных ситуациях: рассказывает эксперт. 30.08.2023. [Электронный ресурс]. URL: <https://pharmmedprom.ru/articles/kak-virusi-predotvrashchayut-epidemii-i-spasayut-zhizni-v-usloviyah-chrezvichainih-situatsii-rasskazivaet-ekspert/>.
9. Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Drulis-Kawa Z., Cater K., Knežević P., Winogradow C., Amaro K., Jończyk-Matysiak E., Weber-Dąbrowska B., Rękas J., Górski A. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J. Biomed. Sci.* 2022; 29(1):23. DOI: 10.1186/s12929-022-00806-1.
10. Nir-Paz R., Gelman D., Khouri A., Sisson B.M., Fackler J., Alkalay-Oren S., Khalifa L., Rimon A., Yerushalmy O., Bader R., Amit S., Copenhagen-Glazer S., Henry M., Quinones J., Malagon F., Biswas B., Moses A.E., Merrill G., Schooley R.T., Brownstein M.J., Weil Y.A., Hazan R. Successful treatment of antibiotic-resistant poly-microbial bone infection with bacteriophages and antibiotics combination. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(11):2015–8. DOI: 10.1093/cid/ciz222.
11. Перепанова Т.С., Казаченко А.В., Хазан П.Л., Малова Ю.А. Терапевтическое применение бактериофагов: назад в буду-

- шее. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2021; 23(1):55–64. DOI: 10.36488/смач.2021.1.55-64.
12. Totté J.E.E., van Doorn M.B., Pasmans S.G.M.A. Successful treatment of chronic *Staphylococcus aureus*-related dermatoses with the topical endolysin Staphfekt SA.100: a report of 3 cases. *Case Rep. Dermatol*. 2017; 9(2):19–25. DOI: 10.1159/000473872.
13. Назаров П.А. Альтернативы антибиотикам: литические ферменты бактериофагов и фаговая терапия. *Вестник РГМУ*. 2018; (1):5–15. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.002.
14. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G. Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(3):649–59. DOI: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.
15. Гаевская Н.Е., Кочеткова А.О. Новые расы холерных бактериофагов, перспективные для использования в лабораторной диагностике холеры. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017; 62(7):440–3. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-7-440-443.
16. Овчинникова М.В., Коровкина Г.И., Грачева И.В., Аленина Т.В. Лизогенная система неэпидемических холерных вибрионов бивара эльтор, резистентных к диагностическому бактериофагу СТХ-. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2012; (2):43–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2012-2(112)-43-45.
17. Vagima Y., Gur D., Aftalion M., Moses S., Levy Y., Makovitzki A., Holtzman T., Oren Z., Segula Y., Fatelevich E., Tidhar A., Zauberman A., Rotem S., Mamroud E., Steinberger-Levy I. Therapy potentiates second-line antibiotic treatment against pneumonic plague. *Viruses*. 2022; 14(4):688. DOI: 10.3390/v14040688.
18. Григорьев А.А., Борисевич И.В., Дармов И.В., Бондарев В.П., Кузнецов С.Л., Миронин А.В., Погорельский И.П., Летаров А.В., Куликов Е.Е., Маныкин А.А. Выделение и свойства туляремиального бактериофага ГАЛ. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2008; (98):33–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2008-4(98)-33-36.
19. Таран И.Ф., Занина В.М., Лямкин Г.И., Цыбин Б.П., Тихенко Н.И. Сравнительная оценка спектра литических эффектов бактериофагов ТВ, Wb, Fi, ВК2 и R на различные виды бруцелл. *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии*. 1983; (2):48–52.
20. Aghabati-Maleki L., Bakhshinejad B., Baradaran B., Motallebnezhad M., Aghabati-Maleki A., Nickho H., Yousefi M., Majidi J. Phage display as a promising approach for vaccine development. *J. Biomed. Sci.* 2016; 23(1):66. DOI: 10.1186/s12929-016-0285-9.
21. Dunne M., Rupf B., Tala M., Qabrati X., Ernst P., Shen Y., Sumrall E., Heeb L., Plückthun A., Loessner M.J., Kilcher S. Reprogramming bacteriophage host range through structure-guided design of chimeric receptor binding proteins. *Cell Reports*. 2019; 29(5):1336–50.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.09.062.
22. Ofir G., Sorek R. Contemporary phage biology: from classic models to new insights. *Cell*. 2018; 172(6):1260–70. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.045.
23. Bertozzi Silva J., Storms Z., Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol. Lett.* 2016; 363(4):fnw002. DOI: 10.1093/femsle/fnw002.
24. Dou C., Xiong J., Gu Y., Yin K., Wang J., Hu Y., Zhou D., Fu X., Qi S., Zhu X., Yao S., Xu H., Nie C., Liang Z., Yang S., Wei Y., Cheng W. Structural and functional insights into the regulation of the lysis-lysogeny decision in viral communities. *Nat. Microbiol.* 2018; 3(11):1285–94. DOI: 10.1038/s41564-018-0259-7.
25. Howard-Varona C., Hargreaves K.R., Abedon S.T., Sullivan M.B. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J.* 2017; 11(7):1511–20. DOI: 10.1038/ismej.2017.16.
26. Bondy-Denomy J., Qian J., Westra E.R., Buckling A., Guttman D.S., Davidson A.R., Maxwell K.L. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *ISME J.* 2016; 10(12):2854–66. DOI: 10.1038/ismej.2016.79.
27. Henrot C., Petit M.A. Signals triggering prophage induction in the gut microbiota. *Mol. Microbiol.* 2022; 118(5):494–502. DOI: 10.1111/mmi.14983.
28. Shield C.G., Swift B.M.C., McHugh T.D., Dedrick R.M., Hatfull G.F., Satta G. Application of bacteriophages for mycobacterial infections, from diagnosis to treatment. *Microorganisms*. 2021; 9(11):2366. DOI: 10.3390/microorganisms9112366.
29. Modrich P. Structures and mechanisms of DNA restriction and modification enzymes. *Q. Rev. Biophys.* 1979; 12(3):315–69. DOI: 10.1017/s0033583500005461.
30. Каттер Э., Сулаквелидзе А., редакторы. Бактериофаги: биология и применение. М.: Научный мир; 2012. 636 с.
31. Salmond G.P., Fineran P.C. A century of the phage: past, present and future. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(12):777–86. DOI: 10.1038/nrmicro3564.
32. Yang H., Zhang Y., Yu J., Huang Y., Zhang X.E., Wei H. Novel chimeric lysin with high-level antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(1):536–42. DOI: 10.1128/AAC.01793-13.
33. Djurkovic S., Loeffler J.M., Fischetti V.A. Synergistic killing of *Streptococcus pneumoniae* with the bacteriophage lytic enzyme Cpl-1 and penicillin or gentamicin depends on the level of penicillin resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49(3):1225–8. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1225-1228.2005.
34. Ju Z., Sun W. Drug delivery vectors based on filamentous bacteriophages and phage-mimetic nanoparticles. *Drug Delivery*. 2017; 24(1):1898–908. DOI: 10.1080/10717544.2017.1410259.
35. Костюкевич О.И. Применение бактериофагов в клинической практике: эпоха Возрождения. *Русский медицинский журнал*. 2015; (21):1258–62.
36. Алексанина Н.В., Твердохлебова Т.И. Фагорезистентность условно-патогенных бактерий кишечной микрофлоры у детей с нарушениями микробиотоза. *Журнал инфектологии*. 2021; 13(2):102–7. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-102-107.
37. Бочкарева С.С., Караулов А.В., Алешкин А.В., Новикова Л.И., Федорова И.М., Бляхер М.С., Котелева С.И., Капустин И.В. Методические подходы к оценке некоторых параметров гуморального и клеточного иммунного ответа на бактериофаги. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2019; 64(4):237–42. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-237-242.
38. Dalmasso M., Hill C., Ross R.P. Exploring gut bacteriophages for human health. *Trends Microbiol.* 2014; 22(7):399–405. DOI: 10.1016/j.tim.2014.02.010.
39. De Sordi L., Lourenço M., Debarbieux L. “I will survive”: A tale of bacteriophage-bacteria coevolution in the gut. *Gut Microbes*. 2019; 10(1):92–9. DOI: 10.1080/19490976.2018.1474322.
40. Dufour N., Clermont O., La Combe B., Messika J., Dion S., Khanna V., Denamur E., Ricard J.D., Debarbieux L. Bacteriophage LM33 P1, a fast-acting weapon against the pandemic ST131-025b: H4 *Escherichia coli* clonal complex. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(11):3072–80. DOI: 10.1093/jac/dkw253.
41. Корниенко Е.А. Микробиота кишечника как ключевой фактор формирования иммунитета и толерантности. Возможности пробиотиков. *Медицинский совет*. 2020; (10):92–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
42. Van Belleghem J.D., Dąbrowska K., Vanechoutte M., Barr J.J., Bollyky P.L. Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system. *Viruses*. 2019; 11(1):10. DOI: 10.3390/v1101010.
43. Majewska J., Beta W., Lecion D., Hodyra-Stefaniak K., Kłopot A., Kaźmierczak Z., Miernikiewicz P., Piotrowicz A., Ciekot J., Owczarek B., Kopciuch A., Wojtyna K., Harhala M., Małosa M., Dąbrowska K. Oral application of T4 phage induces weak antibody production in the gut and in the blood. *Viruses*. 2015; 7(8):4783–99. DOI: 10.3390/v7082845.
44. Duan Y., Young R., Schnabl B. Bacteriophages and their potential for treatment of gastrointestinal diseases. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 19(2):135–44. DOI: 10.1038/s41575-021-00536-z.
45. Henry K.A., Murira A., van Houten N.E., Scot J.K. Developing strategies to enhance and focus humoral immune responses using filamentous phage as a model antigen. *Bioeng. Bugs*. 2011; 2(5):275–83. DOI: 10.4161/bbug.2.5.16559.
46. Zhang L., Hou X., Sun L., He T., Wei R., Pang M., Wang R. *Staphylococcus aureus* bacteriophage suppresses LPS-induced inflammation in MAC-T bovine mammary epithelial cells. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1614. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01614.
47. Гончар Н.В., Ермоленко К.Д., Скрипченко Н.В. Персонализированная терапия бактериофагами заболеваний органов пищеварения. *Журнал инфектологии*. 2022; 14(2):47–54. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-47-54.
48. Sweere J.M., Van Belleghem J.D., Ishak H., Bach M.S., Popescu M., Sunkari V., Kaber G., Manasherob R., Suh G.A., Cao X., de Vries C.R., Lam D.N., Marshall P.L., Birukova M., Katznelson E., Lazzareschi D.V., Balaji S., Keswani S.G., Hawn T.R., Secor P.R., Bollyky P.L. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. *Science*. 2019; 363(6434):eaat9691. DOI: 10.1126/science.aat9691.
49. Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., Hoffman B., Brown D.G., Hanke-Gogokhia C., Ajami N.J., Wong M.C., Ghazaryan A., Valentine J.F., Porter N., Martens E., O’Connell R., Jacob V., Scherl E., Crawford C., Stephens W.Z., Casjens S.R., Longman R.S., Round J.L. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host Microbe*. 2019; 25(2):285–99.e8. DOI: 10.1016/j.chom.2019.01.008.
50. Grubb D.S., Wrigley S.D., Freedman K.E., Wei Y., Vazquez A.R., Trotter R.E., Wallace T.C., Johnson S.A., Weir T.L. PHAGE-2 study: supplemental bacteriophages extend *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults. *Nutrients*. 2020; 12(8):2474. DOI: 10.3390/nu12082474.
51. Асланов Б.И., Любимова А.В., Зуева Л.П. Бактериофаги как эффективные противоэпидемические средства для купирования вспышек внутрибольничных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2019; 11(1):65–70. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70.

52. Бабаян М.Л. Место бактериофагов в терапии заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Медицинский совет*. 2015; (14):64–72. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-14-64-72.

53. Делягин В.М. Бактериофаготерапия на современном этапе. *Русский медицинский журнал*. 2015; 23(3):132–6.

54. Merabishvili M., Pirnay J.P., De Vos D. Guidelines to compose an ideal bacteriophage cocktail. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1693:99–110. DOI: 10.1007/978-1-4939-7395-8_9.

55. Вакарина А.А., Катаева Л.В., Степанова Т.Ф. Влияние бактериофагов на чувствительность условно-патогенных бактерий к антибактериальным препаратам. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2019; (2):3–7. DOI: 10.36223/0372-9311-2019-2-3-7.

56. Save J., Que Y.A., Entenza J.M., Kolenda C., Laurent F., Resch G. Bacteriophages combined with subtherapeutic doses of fluocloxacillin act synergistically against *Staphylococcus aureus* experimental infectious endocarditis. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11(3):e023080. DOI: 10.1161/JAHA.121.023080.

57. Lu H., Li Z., Elbaz A., Ni S.Q. Synergistic action of phages and lytic proteins with antibiotics: a combination strategy to target bacteria and biofilms. *BMC Microbiol.* 2023; 23(1):149. DOI: 10.1186/s12866-023-02881-2.

58. Zhao N., Li L., Luo G., Xie S., Lin Y., Han S., Huang Y., Zheng S. Multiplex gene editing and large DNA fragment deletion by the CRISPR/Cpf1-RecE/T system in *Corynebacterium glutamicum*. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 47(8):599–608. DOI: 10.1007/s10295-020-02304-5.

59. Давидович Н.В., Кукалевская Н.Н., Башилова Е.Н., Бажукова Т.А. Основные принципы эволюции антибиотикорезистентности у бактерий (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65(6):387–93. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393.

60. Chen Y., Batra H., Dong J., Chen C., Rao V.B., Tao P. Genetic engineering of bacteriophages against infectious diseases. *Front. Microbiol.* 2019; 10:954. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00954.

References

1. Letarov A.V. [History of early bacteriophage research and the birth of basic concepts of virology]. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 2020; 85(9):1189–212. DOI: 10.31857/S0320972520090031.

2. Gorshenin A.V. [The biography and scientific work of the Soviet microbiologist Z.V. Yermol'eva: historiographic characteristics of post-Soviet publications]. *Samarsky Nauchny Vestnik [Samara Journal of Science]*. 2020; 9(4):268–71. DOI: 10.17816/snv202094210.

3. Gaevskaya N.E., Makedonova L.D. [Use of bacteriophages in laboratory diagnostics of cholera]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika. [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2016; 61(12):849–52. DOI: 10.18821/0869-2084-2016-61-12-849-852.

4. Rodrigues R.L., Denhardt D.T., editors. *Vectors: A Survey of Molecular Cloning Vectors and Their Uses*. Boston: Butterworth; 1988. 578 p.

5. Borgoyakova M.B., Il'ichev A.A. [Bacteriophages. Practical training in molecular virology]. Novosibirsk; 2013. 34 p. [Internet]. Available from: <https://nsu.ru/xmlui/bitstream/handle/nsu/600/bactiriofag.pdf>.

6. Topchy N.V., Toporkov A.S. [Bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections]. *Meditsinskiy Sovet [Medical Council]*. 2015; (8):74–81. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-8-74-81.

7. Il'ina T.S., Tolordava E.R., Romanova Yu.M. [Looking at phage therapy 100 years after the discovery of bacteriophages]. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya [Molecular Genetics, Microbiology and Virology]*. 2019; 37(3):103–12. DOI: 10.17116/molgen201937031103.

8. PharmMedProm – [How viruses prevent epidemics and save lives in emergency situations: an expert view]. 08/30/2023. [Internet]. Available from: <https://pharmmedprom.ru/articles/kak-virusi-predotvrashchayut-epidemii-i-spasayut-zhizni-v-usloviyah-chrezvichainih-situatsii-rasskazivaet-ekspert/>.

9. Łusiak-Szelachowska M., Międzybrodzki R., Drulis-Kawa Z., Cater K., Knežević P., Winogradow C., Amaro K., Jończyk-Matysiak E., Weber-Dąbrowska B., Rękas J., Górski A. Bacteriophages and antibiotic interactions in clinical practice: what we have learned so far. *J. Biomed. Sci.* 2022; 29(1):23. DOI: 10.1186/s12929-022-00806-1.

10. Nir-Paz R., Gelman D., Khouri A., Sisson B.M., Fackler J., Alkaly-Oren S., Khalifa L., Rimon A., Yerushalmy O., Bader R., Amit S., Copenhagen-Glazer S., Henry M., Quinones J., Malagon F., Biswas B., Moses A.E., Merrill G., Schooley R.T., Brownstein M.J., Weil Y.A., Hazan R. Successful treatment of antibiotic-resistant polymicrobial bone infection with bacteriophages and antibiotics combination. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 69(11):2015–8. DOI: 10.1093/cid/ciz222.

11. Perepanova T.S., Kazachenko A.V., Khazan P.L., Malova Yu.A. [Therapeutic applications of bacteriophages: back to the future]. *Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya*

[*Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*]. 2021; 23(1):55–64. DOI: 10.36488/cmacc.2021.1.55-64.

12. Totté J.E.E., van Doorn M.B., Pasmans S.G.M.A. Successful treatment of chronic *Staphylococcus aureus*-related dermatoses with the topical endolysin Staphetek SA.100: a report of 3 cases. *Case Rep. Dermatol.* 2017; 9(2):19–25. DOI: 10.1159/000473872.

13. Nazarov P.A. [Alternatives to antibiotics: phage lytic enzymes and phage therapy]. *Vestnik RGMU. [Bulletin of Russian State Medical University]* 2018; (1):5–15. DOI: 10.24075/vrgmu.2018.002.

14. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G. Jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2001; 45(3):649–59. DOI: 10.1128/AAC.45.3.649-659.2001.

15. Gaevskaya N.E., Kochetkova A.O. [The new races of cholera bacteriophages perspective for applying in laboratory diagnostic of cholera]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2017; 62(7):440–3. DOI: 10.18821/0869-2084-2017-62-7-440-443.

16. Ovchinnikova M.V., Korovkina G.I., Gracheva I.V., Alenkina T.V. [Lysogenic system of non-epidemic cholera vibrio El Tor, resistant to diagnostic bacteriophage CTX-]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2012; (2):43–5. DOI: 10.21055/0370-1069-2012-2(112)-43-45.

17. Vagima Y., Gur D., Aftalion M., Moses S., Levy Y., Makovitzki A., Holtzman T., Oren Z., Segula Y., Fatelevich E., Tidhar A., Zauberman A., Rotem S., Mamroud E., Steinberger-Levy I. Therapy potentiates second-line antibiotic treatment against pneumonic plague. *Viruses*. 2022; 14(4):688. DOI: 10.3390/v14040688.

18. Grigor'ev A.A., Borisevich I.V., Darmov I.V., Bondarev V.P., Kuznetsov S.L., Mironin A.V., Pogorelsky I.P., Letarov A.V., Koulikov E.E., Manykin A.A. [Isolation of GAL tularemia bacteriophage and its characteristics]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2008; (98):33–6. DOI: 10.21055/0370-1069-2008-4(98)-33-36.

19. Taran I.F., Zanina V.M., Lyamkin G.I., Cybin B.P., Tikhenko N.I. [Comparative evaluation of the spectrum of lytic effects of bacteriophages TB, Wb, Fi, BK 2 and R on various *Brucella* species]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii, Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology, Immunobiology]*. 1983; (2):48–52.

20. Aghebati-Maleki L., Bakhshinejad B., Baradaran B., Motalebnezhad M., Aghebati-Maleki A., Nickho H., Yousefi M., Majidi J. Phage display as a promising approach for vaccine development. *J. Biomed. Sci.* 2016; 23(1):66. DOI: 10.1186/s12929-016-0285-9.

21. Dunne M., Rupf B., Tala M., Qabrati X., Ernst P., Shen Y., Sumrall E., Heeb L., Plückthun A., Loessner M.J., Kilcher S. Reprogramming bacteriophage host range through structure-guided design of chimeric receptor binding proteins. *Cell Reports*. 2019; 29(5):1336–50.e4. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.09.062.

22. Ofir G., Sorek R. Contemporary phage biology: from classic models to new insights. *Cell*. 2018; 172(6):1260–70. DOI: 10.1016/j.cell.2017.10.045.

23. Bertozzi Silva J., Storms Z., Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. *FEMS Microbiol. Lett.* 2016; 363(4):fnw002. DOI: 10.1093/femsle/fnw002.

24. Dou C., Xiong J., Gu Y., Yin K., Wang J., Hu Y., Zhou D., Fu X., Qi S., Zhu X., Yao S., Xu H., Nie C., Liang Z., Yang S., Wei Y., Cheng W. Structural and functional insights into the regulation of the lysis-lysogeny decision in viral communities. *Nat. Microbiol.* 2018; 3(11):1285–94. DOI: 10.1038/s41564-018-0259-7.

25. Howard-Varona C., Hargreaves K.R., Abedon S.T., Sullivan M.B. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J.* 2017; 11(7):1511–20. DOI: 10.1038/ismej.2017.16.

26. Bondy-Denomy J., Qian J., Westra E.R., Buckling A., Guttman D.S., Davidson A.R., Maxwell K.L. Prophages mediate defense against phage infection through diverse mechanisms. *ISME J.* 2016; 10(12):2854–66. DOI: 10.1038/ismej.2016.79.

27. Henrot C., Petit M.A. Signals triggering prophage induction in the gut microbiota. *Mol. Microbiol.* 2022; 118(5):494–502. DOI: 10.1111/mmi.14983.

28. Shield C.G., Swift B.M.C., McHugh T.D., Dedrick R.M., Hatfull G.F., Satta G. Application of bacteriophages for mycobacterial infections, from diagnosis to treatment. *Microorganisms*. 2021; 9(11):2366. DOI: 10.3390/microorganisms9112366.

29. Modrich P. Structures and mechanisms of DNA restriction and modification enzymes. *Q. Rev. Biophys.* 1979; 12(3):315–69. DOI: 10.1017/s0033583500005461.

30. Katter E., Sulakvelidze A., editors. [Bacteriophages: Biology and Application]. Moscow: “Nauchny mir”; 2012. 636 p.

31. Salmond G.P., Fineran P.C. A century of the phage: past, present and future. *Nat. Rev. Microbiol.* 2015; 13(12):777–86. DOI: 10.1038/nrmicro3564.

32. Yang H., Zhang Y., Yu J., Huang Y., Zhang X.E., Wei H. Novel chimeric lysin with high-level antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in vitro and in vivo. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014; 58(1):536–42. DOI: 10.1128/AAC.01793-13.

33. Djurkovic S., Loeffler J.M., Fischetti V.A. Synergistic killing of *Streptococcus pneumoniae* with the bacteriophage lytic enzyme Cpl-1 and penicillin or gentamicin depends on the level of penicillin resistance. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005; 49(3):1225–8. DOI: 10.1128/AAC.49.3.1225-1228.2005.
34. Ju Z., Sun W. Drug delivery vectors based on filamentous bacteriophages and phage-mimetic nanoparticles. *Drug Delivery.* 2017; 24(1):1898–908. DOI: 10.1080/10717544.2017.1410259.
35. Kostyukevich O.I. [The use of bacteriophages in clinical practice: the Renaissance]. *Russky Meditsinsky Zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2015; (21):1258–62.
36. Aleksanina N.V., Tverdohlebova T.I. [Phage resistance of opportunistic bacteria of intestinal microbiota in children with microbiocenosis disorders]. *Zhurnal Infektologii [Journal of Infectology]*. 2021; 13(2):102–7. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-2-102-107.
37. Bochkareva S.S., Karaulov A.V., Aleshkin A.V., Novikova L.I., Fedorova I.M., Blyakher M.S., Koteleva S.I., Kapustin I.V. [Methodological approaches to assessing some parameters of humoral and cellular immune response to bacteriophages.]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2019; 64(4):237–42. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-237-242.
38. Dalmaso M., Hill C., Ross R.P. Exploiting gut bacteriophages for human health. *Trends Microbiol.* 2014; 22(7):399–405. DOI: 10.1016/j.tim.2014.02.010.
39. De Sordi L., Lourenço M., Debarbieux L. “I will survive”: A tale of bacteriophage-bacteria coevolution in the gut. *Gut Microbes.* 2019; 10(1):92–9. DOI: 10.1080/19490976.2018.1474322.
40. Dufour N., Clermont O., La Combe B., Messika J., Dion S., Khanna V., Denamur E., Ricard J.D., Debarbieux L. Bacteriophage LM33 P1, a fast-acting weapon against the pandemic ST131-025b: H4 *Escherichia coli* clonal complex. *J. Antimicrob. Chemother.* 2016; 71(11):3072–80. DOI: 10.1093/jac/dkw253.
41. Kornienko E.A. [Gut microbiota as a key factor in the formation of immunity and tolerance. The possibilities of probiotics]. *Meditsinskiy Sovet [Medical Council]*. 2020; (10):92–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-92-100.
42. Van Belleghem J.D., Dąbrowska K., Vanechoutte M., Barr J.J., Bollyky P.L. Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system. *Viruses.* 2019; 11(1):10. DOI: 10.3390/v11010010.
43. Majewska J., Beta W., Lecion D., Hodyra-Stefaniak K., Kłopot A., Kazmierczak Z., Miernikiewicz P., Piotrowicz A., Ciekot J., Owczarek B., Kopcuch A., Wojtyna K., Harhala M., Mąkosa M., Dąbrowska K. Oral application of T4 phage induces weak antibody production in the gut and in the blood. *Viruses.* 2015; 7(8):4783–99. DOI: 10.3390/v7082845.
44. Duan Y., Young R., Schnabl B. Bacteriophages and their potential for treatment of gastrointestinal diseases. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 19(2):135–44. DOI: 10.1038/s41575-021-00536-z.
45. Henry K.A., Murira A., van Houten N.E., Scot J.K. Developing strategies to enhance and focus humoral immune responses using filamentous phage as a model antigen. *Bioeng. Bugs.* 2011; 2(5):275–83. DOI: 10.4161/bbug.2.5.16559.
46. Zhang L., Hou X., Sun L., He T., Wei R., Pang M., Wang R. *Staphylococcus aureus* bacteriophage suppresses LPS-induced inflammation in MAC-T bovine mammary epithelial cells. *Front. Microbiol.* 2018; 9:1614. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01614.
47. Gonchar N.V., Ermolenko K.D., Skripchenko N.V. [Personalized bacteriophage therapy of digestive diseases]. *Zhurnal Infektologii [Journal of Infectology]*. 2022; 14(2):47–54. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-2-47-54.
48. Sweere J.M., Van Belleghem J.D., Ishak H., Bach M.S., Popescu M., Sunkari V., Kaber G., Manasherob R., Suh G.A., Cao X., de Vries C.R., Lam D.N., Marshall P.L., Birukova M., Katznelson E., Lazzareschi D.V., Balaji S., Keswani S.G., Hawn T.R., Secor P.R., Bollyky P.L. Bacteriophage trigger antiviral immunity and prevent clearance of bacterial infection. *Science.* 2019; 363(6434):eaat9691. DOI: 10.1126/science.aat9691.
49. Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., Hoffman B., Brown D.G., Hanke-Gogokhia C., Ajami N.J., Wong M.C., Ghazaryan A., Valentine J.F., Porter N., Martens E., O’Connell R., Jacob V., Scherl E., Crawford C., Stephens W.Z., Casjens S.R., Longman R.S., Round J.L. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell Host Microbe.* 2019; 25(2):285–99.e8. DOI: 10.1016/j.chom.2019.01.008.
50. Grubb D.S., Wrigley S.D., Freedman K.E., Wei Y., Vazquez A.R., Trotter R.E., Wallace T.C., Johnson S.A., Weir T.L. PHAGE-2 study: supplemental bacteriophages extend *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* BL04 benefits on gut health and microbiota in healthy adults. *Nutrients.* 2020; 12(8):2474. DOI: 10.3390/nu12082474.
51. Aslanov B.I., Lyubimova A.V., Zueva L.P. [Bacteriophages as effective anti-epidemic agents for stopping outbreaks of hospital-acquired infections]. *Zhurnal Infektologii [Journal of Infectology]*. 2019; 11(1):65–70. DOI: 10.22625/2072-6732-2019-11-1-65-70.
52. Babayan M.L. [The place of bacteriophages in the treatment of gastrointestinal diseases]. *Meditsinskiy Sovet [Medical Council]*. 2015; (14):64–72. DOI: 10.21518/2079-701X-2015-14-64-72.
53. Delyagin V.M. [Bacteriophage therapy at the present stage]. *Russky Meditsinsky Zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2015; 23(3):132–6.
54. Merabishvili M., Pirnay J.P., De Vos D. Guidelines to compose an ideal bacteriophage cocktail. *Methods Mol. Biol.* 2018; 1693:99–110. DOI: 10.1007/978-1-4939-7395-8_9.
55. Vakarina A.A., Kataeva L.V., Stepanova T.F. [Influence of bacteriophages on sensitivity of conditionally pathogenic bacteria to antibacterial preparations]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2019; (2):3–7. DOI: 10.36233/0372-9311-2019-2-3-7.
56. Save J., Que Y.A., Entenza J.M., Kolenda C., Laurent F., Resch G. Bacteriophages combined with subtherapeutic doses of flucloxacillin act synergistically against *Staphylococcus aureus* experimental infectious endocarditis. *J. Am. Heart Assoc.* 2022; 11(3):e023080. DOI: 10.1161/JAHA.121.023080.
57. Lu H., Li Z., Elbaz A., Ni S.Q. Synergistic action of phages and lytic proteins with antibiotics: a combination strategy to target bacteria and biofilms. *BMC Microbiol.* 2023; 23(1):149. DOI: 10.1186/s12866-023-02881-2.
58. Zhao N., Li L., Luo G., Xie S., Lin Y., Han S., Huang Y., Zheng S. Multiplex gene editing and large DNA fragment deletion by the CRISPR/Cpf1-RecE/T system in *Corynebacterium glutamicum*. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 2020; 47(8):599–608. DOI: 10.1007/s10295-020-02304-5.
59. Davidovich N.V., Kukalevskaya N.N., Bashilova E.N., Bazhukova T.A. [Basic principles of the evolution of antibiotic resistance in bacteria (literature review)]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2020; 65(6):387–93. DOI: 10.18821/0869-2084-2020-65-6-387-393.
60. Chen Y., Batra H., Dong J., Chen C., Rao V.B., Tao P. Genetic engineering of bacteriophages against infectious diseases. *Front. Microbiol.* 2019; 10:954. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00954.

Authors:

Omel'chenko N.D., Ivanova I.A., Gaevskaya N.E., Tyurina A.V., Filippenko A.V., Trufanova A.A. Rostov-on-Don Research Anti-Plague Institute. 117/40, M. Gor'kogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: plague@aaanet.ru.

Об авторах:

Омельченко Н.Д., Иванова И.А., Гаевская Н.Е., Турнина А.В., Филиппенко А.В., Труфанова А.А. Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт. Российская Федерация, 344002, Ростов-на-Дону, ул. М. Горького, 117/40. E-mail: plague@aaanet.ru.