

БАКТЕРІОФАГИ ЯК МОЖЛИВИЙ НАПРЯМ БОРОТЬБИ З АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИМИ ШТАМАМИ МІКРООРГАНІЗМІВ

¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, м. Київ, Україна

²Київський національний університет імені Тараса Шевченка, кафедра вірусології, м. Київ, Україна

На сьогоднішній день у світі все більше набуває актуальності проблема розвитку множинної лікарської стійкості у клінічно значимих мікроорганізмів, що пов'язано з неконтрольованим застосуванням антибактеріальних засобів у медицині, сільському господарстві, харчовій промисловості. Зазначена проблема є однією з найсерйозніших загроз для сучасної системи охорони здоров'я, оскільки впливає на підвищення рівня смертності, інвалідизації серед населення та збільшення видатків на медицину. Зменшення негативного впливу на систему охорони здоров'я може бути досягнуто шляхом використання альтернативних способів лікування інфекційних захворювань або ускладнень. Одним із перспективних напрямів є застосування антибактеріальних засобів, які розроблені на основі бактеріофагів. В огляді наведено короткі відомості про сучасні підходи щодо використання бактеріофагів у медицині з лікувальною метою, охарактеризовано бактеріофаги як вірусні агенти та перспективи їх використання для боротьби з антибіотикорезистентними штамми бактерій.

Ключові слова: бактеріофаги, антибіотикорезистентність, фагово-антибіотиковий синергізм.

V.A. Poniatovsky¹, V.P. Shyrobokov¹, V.V. Bobyr¹, A.V. Kharina²

BACTERIOPHAGES AS A POSSIBLE DIRECTION OF FIGHTING ANTIBIOTIC-RESISTANT STRAINS OF MICROORGANISMS

¹National Medical University named after O.O. Bogomolets, Department of Microbiology, Virology and Immunology, Kyiv, Ukraine

²Taras Shevchenko Kyiv National University, Department of Virology, Kyiv, Ukraine

Today the problem of the development of multiple drug resistance in clinically significant microorganisms, which is associated with the uncontrolled use of antibacterial agents in medicine, agriculture, or the food industry, is becoming more and more relevant in the world today. This problem is one of the most serious threats to the modern health care system, as it affects the increase in mortality, disability among the population and increases in medical expenses. Reducing the negative impact on the health care system can be achieved by using alternative ways to treat infectious diseases or complications. One of the promising directions is the use of antibacterial agents developed on the basis of bacteriophages. The review provides brief information on modern approaches to the use of bacteriophages in medicine for therapeutic purposes, characterizes bacteriophages as viral agents and prospects for their use to combat antibiotic-resistant strains of bacteria.

Key words: bacteriophages, antibioticresistance, phage-antibiotic synergism.

Вступ

Відкриття антибіотиків О. Флемінгом зробило революцію у медицині, що ознаменовано насамперед початком масштабної боротьби людства із патогенними мікроорганізмами. Застосування антибіотиків у медицині сприяло різкому зменшенню смертності та інвалідизації від бактеріальних інфекцій, витрат на охорону здоров'я, збільшенню тривалості життя та в кінцевому результаті врятувало мільйони життів.

Ще самим Флемінгом було передбачено, що без належного використання протимікробних засобів може настати час, коли бактерії розвинуть складні механізми захисту від антибіотиків [1]. Наприклад, вже у 1949 році були зареєстровані перші варіанти пеніцилінрезистентних *Staphylococcus aureus*. Колістин почав використовуватися в медицині з 1954 року, а вже з 1964 року реєструвалися колістинрезистентні форми мікроорганізмів [2]. Така тенденція характерна для всіх антибактеріальних засобів при лікуванні інфекційних процесів.

На сьогоднішній день, згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), стійкість до антимікробних препаратів є однією з надзвичайніших ситуацій у сфері охорони здоров'я [3]. Зокрема, згідно з інформацією Центру з контролю та профілактики захворювань США (Centre for Disease Control & Prevention – CDC) за 2019 рік, щорічно на території Сполучених Штатів Америки реєструється близько 2 868 700 інфекцій, що спричинені антибіотикорезистентними формами бактерій та грибів і 35 900 смертей, прямою причиною яких є антибіотикорезистентні мікроорганізми [4]. Стійкість до протимікробних препаратів є серйозною проблемою також для громадської охорони здоров'я в Європейському регіоні ВООЗ. За оцінками Європейського Союзу/Європейської економічної зони (ЄС/ЄЕЗ), щороку реєструється понад 670 000 інфекцій, які спричинені стійкими до антибіотиків бактеріями, та приблизно 33 000 людей помирають від прямої дії антибіотикорезистентних форм мікроорганізмів [5].

Зважаючи на ситуацію, що склалася, багатьма науковцями світу ведеться пошук альтернативних стратегій етіотропної терапії, які здатні ефективно впливати на мульти-, екстремально- та панрезистентні штами патогенних мікроорганізмів.

Історія відкриття та основні властивості фагів

Ще до відкриття і масового використання перших антибіотиків у Європі почали застосовувати бактеріофаги з метою лікування багатьох інфекційних хвороб.

Бактеріофаги (або фаги) – це група вірусів, які здатні до специфічного розпізнавання, зв'язування та розмноження в бактеріальних клітинах-хазяїнах, викликаючи швидкий лізис клітин, але вони не здатні впливати на еукаріотичні клітини. Розрізняють літичні та помірні фаги. Літичні фаги, на відміну від помірних і ниткоподібних фагів, розмножуються в бактеріальній клітині та лізують її в кінці свого життєвого циклу, щоб вивільнити новоутворені фагові частинки. Віріон фага адсорбується на поверхні сприйнятливої клітини-хазяїна та вводить в неї геном, який бере на себе контроль за більшою частиною метаболічних процесів хазяїна та встановлює молекулярний механізм для реплікації і збору новоутворених фагів. Бактеріофаги різноманітні за будовою. Фагові віріони можуть

бути хвостатими, поліедричними, ниткоподібними або плеоморфними. Більшість містить дволанцюгову ДНК (dsDNA), менша кількість містить одностанцюгову ДНК (ssDNA) або одно- або дволанцюгову РНК (ssRNA, dsRNA). У біосфері налічується приблизно 1031–1032 фагів, і вони відіграють важливу роль у регульованні світової популяції бактерій. Приблизно 96% усіх відомих фагів є хвостатими, і вони представляють переважачий терапевтичний тип фагів [6, 7].

Застосування бактеріофагів з лікувальною метою отримало назву фаготерапії, і вона практикується у світі вже майже 100 років.

Відкриття бактеріофагів приписують франко-канадському мікробіологу Феліксу д'Ерелю у 1917 році, який працював на той час в Інституті Пастера в Парижі. Завдяки низці оригінальних випробувань та польових експериментів, д'Ерель виявив корисність бактеріофагів як антимікробних агентів, більш ефективних, ніж будь-який інший протимікробний агент, відомий на той час. Ф. д'Ерелю також належить ідея «фагової терапії» – використання переваг селективності фагів у клітинному знищенні патогенних бактерій, залишаючись абсолютно нешкідливим для клітин хазяїна. Ця модель мала зробити революцію у світі охорони здоров'я та стати «чарівною кулею», яка описана П. Ерліхом [8].

Однак випробовування фагів у ролі терапевтичних агентів у першій половині минулого століття було значно ускладнене низкою факторів: особливостями фізіології фагів (вузьке коло бактерій-хазяїв, на які вони діють, швидке виведення з організму, проблеми, які виникають при внутрішньовенному введенні тощо), відсутніми знаннями щодо таких явищ, як лізогенія, трансдукція, природні захисні механізми бактерій від вірусів тощо [9]. Найбільший вплив на подальший розвиток фаготерапії мало відкриття та запровадження у медичну практику антибіотиків, перевівши дослідження фагів з прикладного на більш фундаментальний рівень.

Водночас, фаготерапія широко практикувалася в Радянському Союзі завдяки співпраці Ф. д'Ереля з грузинськими колегами. Більшість статей, які присвячені тематиці використання бактеріофагів із терапевтичною метою, припадає на 1930–1940 роки. У радянській літературі того часу зазначено, що фаготерапія широко застосовувалася для лікування значного спектру бактеріальних інфекцій у таких галузях, як дерматологія, офтальмологія, урологія, стоматологія, педіатрія, отоларингологія та хірургія. Ці статті були опубліковані російською мовою і тому, в більшості випадків, не були доступними для західних вчених [10].

Обнадійливі експериментальні дані, які отримані за останні два десятиліття, в поєднанні з тим фактом, що стійкість до протимікробних препаратів стала глобальною кризою, створили вікно можливостей для нового випробування фагової терапії, цього разу з використанням сучасних технологій і плацебо-контрольованих дизайнів клінічних випробувань. Все більше науковців з різних країн світу залучається до вивчення терапевтичного потенціалу бактеріофагів. У разі отримання позитивних результатів, фаготерапію можна буде використовувати для лікування інфекцій, що спричинені антибіотикорезистентними бактеріями [9].

Можливість використання бактеріофагів для лікування бактеріальних інфекцій

В літературних джерелах описано ефективність використання бактеріофагів для лікування багатьох бактеріальних інфекцій. Найчастіше їх використовують при інфекціях шлунково-кишкового тракту, що зумовлені *E. coli*, *Proteus sp.*, *V. cholerae*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.* [11, 12]. Ефективність фаготерапії доведена також при трофічних виразках [13], хронічних ранах [14], діабетичній стопі [15] та муковісцидозі [16]. Все більшої уваги бактеріофагам приділяється у травматології при лікуванні інфекцій, що зумовлені антибіотикорезистентними мікроорганізмами [22, 17]. Описана можливість використання фагів для лікування вторинних бактеріальних інфекцій при COVID-19 [18].

На сьогоднішній день виділяють такі основні підходи до фагової терапії [19]:

- Фіксовані суміші (або коктейлі), які складаються із декількох бактеріофагів. Даний підхід реалізується шляхом формування набору різних комбінацій фагів, які здатні лізувати різні штами одного бактеріального виду або декількох видів бактеріальних патогенів. Цей підхід використовується для розробки фагового препарату в якості готового антибактеріального засобу, який можна використовувати для лікування та/або профілактики інфекційних хвороб бактеріальної етіології. Даний підхід комерційно використовується в Західній Європі та Сполучених Штатах, оскільки він найбільш сумісний з існуючими регулятивними шляхами клінічної розробки протимікробних препаратів. Основним недоліком таких препаратів є обмежений спектр літичної активності та розвиток резистентності у бактерій.

- Фагові коктейлі, які періодично модифікуються з метою збільшення їх активності щодо актуальних циркулюючих клонів цільової бактерії або бактерій. Використання таких препаратів розпочинається з розробки фіксованого коктейлю, та включає в себе подальше періодичне додавання до нього або заміну фагових компонентів для розширення діапазону хазяїв, для яких цей препарат активний. Зазначений підхід дозволяє розробляти готові фагові терапевтичні препарати, які можна періодично оновлювати, щоб відповідати мінливій стійкості бактерій та епідеміологічним реаліям. Він реалізується у країнах колишнього Радянського Союзу: Росії, Грузії, Україні. Метагеномний аналіз цих продуктів показує, що вони є складними сумішами багатьох фагів, причому склад цих препаратів відрізняється від початкового, коли вони були виготовлені [20, 21].

- Персоналізована фагова терапія. Після відновлення інтересу до фагової терапії у країнах Західної Європи та США, фагові препарати були класифіковані як лікарські продукти/засоби (Європейський Союз) або препарати (США), відповідно до буквального трактування цих визначень, а саме: будь-яка речовина, що представлена як така, що має лікувальні або профілактичні властивості у відношенні захворювань людей, вважається лікарським засобом або препаратом [23, 24]. В результаті цього, у відношенні препаратів, які використовуються для фагової терапії, було застосовано велику кількість дорогих та трудомістких вимог щодо процедури їх виробництва

та отримання дозволу на маркетинг, як і для будь-яких інших лікарських засобів (препаратів у США). За таких умов стає неможливою реалізація підходу щодо модифікації фагових препаратів без повторного їх перезатвердження. Для можливості використання бактеріофагів з лікувальною метою в даному випадку реалізується підхід з індивідуалізованим алгоритмом відбору штамів бактеріофагів з урахуванням швидкої зміни циркулюючих штамів-патогенів і формування у них антифагового імунітету – використання магістральних фагових препаратів – це будь-які лікарські засоби, що приготовані в аптеці відповідно до медичного рецепта для окремого пацієнта (Article 3 of Directive 2001/83 and Article 6 quater, § 3 of the Law of 25 March 1964) [23, 25, 26]. Найчастіше персоналізована фагова терапія використовується у так званих фагових центрах, які останнім часом почали організовуватися у країнах Європи та США («Ludwik Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy» (Польща, Вроцлав), «G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology» (Грузія, Тбілісі), Queen Astrid Military Hospital (Бельгія, Брюссель), «Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics» (США, Сан-Дієго), «Israeli Phage therapy center» (Ізраїль, Єрусалим) тощо).

- *In vitro* адаптована та генетично сконструйована фагова терапія. Використання сконструйованих генно-інженерним шляхом фагів надає унікальну можливість покращити фаги дикого типу з метою створення більш ефективних терапевтичних засобів для боротьби з бактеріальними патогенами. Генно-інженерним шляхом можна змінити такі властивості фагів, як спектр клітин-хазяїв, період напіврозпаду фага в цільовому місці інфекції та його профіль біорозподілу, стабільність фагових часток [27]. Зокрема, нещодавно Dedrick et al. повідомили про створення за допомогою генних інструментів коктейль із трьох фагів, який успішно був використаний для лікування дисемінованої інфекції, що була спричинена *Mycobacterium abscessus* після трансплантації легенів у пацієнта з кістозним фіброзом [28].

Мінімальні рекомендовані нормативні вимоги до терапевтичного використання фагів: для виготовлення фагових препаратів застосовуються виключно літичні фаги, з підтвердженою антимікробною активністю проти цільового патогену і відсутність у препараті забруднюючих бактеріальних компонентів та ендотоксинів. Крім того, для будь-якого терапевтичного фага бажано встановити ідентичність бактеріального рецептора-хазяїна, що надасть важливу інформацію про можливу появу резистентності до фагів, еволюційні компроміси та можливість використання комбінованої терапії, яка з меншою ймовірністю призведе до утворення стійких до фагів хазяїв [29].

Фагово-антибіотиковий синергізм

Фаготерапія це більш широке поняття, ніж просто альтернатива антибіотикам, оскільки бактеріофаги не тільки безпосередньо вбивають цільову бактеріальну популяцію, але також призводять до модифікацій структур та метаболізму бактеріальних клітин. Ці опосередковані фагом модифікації бактеріальної клітини можуть зробити їх чутливими в подальшому до антибіотиків. Іншим проявом взаємодії фагів із ан-

тибактеріальними засобами є фагово-антибіотична синергія (Phage-antibiotic synergy, PAS) – явище, при якому за умови дії сублетальних концентрацій певних антибіотиків, відбувається посилення вивільнення фагів-потомків із бактеріальних клітин. Комбінація фагів і антибіотиків є перспективною стратегією зниження дози антибіотиків і розвитку антибіотикорезистентності під час лікування. Для визначення синергічного ефекту різних типів фагів і антибіотиків застосовують декілька експериментальних моделей – оцінка за бляшкоутворенням, визначення елімінації антибіотикорезистентних бактерій, дослідження щодо зменшення кількості бактерій, які входять до складу біоплівки та проведення оцінки взаємодії фагів з антибіотиками в умовах *in vivo* [30].

James Dickey та Véronique Perrot досліджували взаємодію сублетальних доз 16 антибіотиків із бактеріофагами, які активні у відношенні *Staphylococcus aureus*. Авторами було підтверджено ефективність використання комбінації фага та антибіотиків у відношенні біоплівок *S. aureus*. Досліджувані комбінації запобігали виникненню стійких до антибіотиків бактерій, особливо коли фаг використовувався першим, натомість антибіотик другим, це відновлювало ефективність антибіотиків із низькою концентрацією, які в іншому випадку були б неефективними. Ці результати є перспективними для місцевого застосування комбінацій антибіотиків і фагів для лікування поверхневих інфекцій, оскільки такі поверхневі інфекції виникають у формі біоплівок [31]. Manmeet Sakshi Bedi et al. показали ефективність використання амоксициліну в комбінації із бактеріофагами у відношенні біоплівкових форм *Klebsiella pneumoniae* [32].

Amany M. Al-Anany et al. використовували в своїх дослідках помірні бактеріофаги та сублетальні дози антибіотиків. Одночасне введення помірного фага НК97 із субінгібіторними концентраціями антибіотика ципрофлоксацину призводило до бактеріальної ерадикації в умовах *in vitro*. Ця синергія за механізмом відрізняється від синергії фаг-антибіотик, описаної для вірулентних фагів. Авторами було встановлено, що антибіотик спеціально обирав бактерії, в які був інтегрований фаг. Оскільки відомо, що взаємодія між помірними фагами та стресорами, такими як ципрофлоксацин, широко розповсюджена, цей підхід може бути застосований на практиці та дозволить використовувати помірні фаги для боротьби з бактеріальними інфекціями [33].

Для посилення літичної здатності фагів Shikha Malik et al. використовували фаговий коктейль із чотирьох бактеріофагів у відношенні мультирезистентних штамів *Escherichia coli* у поєднанні з двома антибіотиками – фосміцином та амікацином. Авторами було встановлено, що спільне застосування цих антибіотиків із фаговим коктейлем допомагає зменшити дозування використовуваних антибіотиків, відповідно мінімізуючи побічні ефекти антибіотиків і знижуючи частоту появи резистентних варіантів мікроорганізмів [35].

Tamta Tkhilaishvili et al. використовували комбіновану терапію бактеріофагами та антибіотиками для лікування хронічної рецидивуючої інфекції перипротезного суглоба колінного суглоба та хронічного остеомієліту стегнової кістки, спричиненого мультирезистентною *Pseudomonas aeruginosa*. Комбіноване лікування антибіотиками та фагами ліквідувало інфекцію, побічних ефектів від фагів не спостерігалося [34].

Висновки

Отже, фаготерапія – це галузь медицини, до якої відновлено увагу багатьох науковців світу, та яка швидко розвивається. Актуальність подальшого розвитку фаготерапії збільшують темпи поширеності антибіотикорезистентності та уповільнення швидкості розробки нових хімічних антибіотиків. Наразі значну увагу варто зосередити на доведенні потенціалу фаготерапії з використанням сучасних інструментів доказової медицини. Необхідно детально дослідити питання безпеки використання бактеріофагів з лікувальною метою, їх фармакокінетику і фармакодинаміку та розробити уніфіковані протоколи лікування при різних інфекційних патологіях. Використання комбінацій бактеріофагів з антибіотиками є одним із найперспективніших напрямів застосування фагів. Великі перспективи відкриває розробка генно-інженерних фагів.

Література

- Adesanya O., Oduselu T., Akin-Ajani O., M. Adewumi O. & G. Ademowo O. (2020). An exegesis of bacteriophage therapy: An emerging player in the fight against anti-microbial resistance. *AIMS Microbiology*, 6 (3), 204–230. <https://doi.org/10.3934/microbiol.2020014>.
- Iredell J., Brown J. and Tagg K. (2016) «Antibiotic resistance in Enterobacteriaceae: Mechanisms and clinical implications» *BMJ* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.h6420>.
- World Health Organization (2014) Antimicrobial resistance global report on surveillance. Available from: URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>.
- CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.
- WHO Regional Office for Europe/European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022–2020 data. <https://doi.org/10.2900/112339>.
- Ryan E. M., Gorman S. P., Donnelly R. F. & Gilmore B. F. (2011). Recent advances in bacteriophage therapy: how delivery routes, formulation, concentration and timing influence the success of phage therapy. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 63 (10), 1253–1264. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.2011.01324.x>.
- Jason R. Clark; John B. March (2006). Bacteriophages and biotechnology: vaccines, gene therapy and antibacterials. *Trends Biotechnol*, 24(5), 212–218. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2006.03.003>.
- Fruciano D. E. & Bourne S. (2007). Phage as an Antimicrobial Agent: D'herelle's Heretical Theories and Their Role in the Decline of Phage Prophylaxis in the West. *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology*, 18(1), 19–26. <https://doi.org/10.1155/2007/976850>.
- Carlton R. M. (1999). Phage therapy: past history and future prospects. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 47(5), 267–274. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10604231>.
- Chanishvili Nina (2012). [Advances in Virus Research] Bacteriophages, Part B Volume 83 || Phage Therapy—History from Twort and d'Herelle Through Soviet Experience to Current Approaches., 3–40. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-394438-2.00001-3>.
- Brüssow H. (2017). Phage therapy for the treatment of human intestinal bacterial infections: soon to be a reality? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 11(9), 785–788. <https://doi.org/10.1080/17474124.2017.1342534>.
- Bhandare S., Colom J., Baig A., Ritchie J. M., Bukhari H., Shah M. A., Sarkar B. L., Su J., Wren B., Barrow P. & Atterbury R. J. (2019). Reviving Phage Therapy for the Treatment of Cholera. *The Journal of Infectious Diseases*, 219(5), 786–794. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy563>.

13. Rhoads D. D., Wolcott R. D., Kuskowski M. A., Wolcott B. M., Ward L. S. & Sulakvelidze A. (2009). Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *Journal of Wound Care*, 18(6), 237–243. <https://doi.org/10.12968/jowc.2009.18.6.42801>.
14. Gupta P., Singh H. S., Shukla V. K., Nath G. & Bhartiya S. K. (2019). Bacteriophage Therapy of Chronic Nonhealing Wound: Clinical Study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 18(2), 171–175. <https://doi.org/10.1177/1534734619835115>.
15. Kifelew L. G., Warner M. S., Morales S., Vaughan L., Woodman R., Fitridge R., Mitchell J. G. & Speck P. (2020). Efficacy of phage cocktail AB-SA01 therapy in diabetic mouse wound infections caused by multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Microbiology*, 20(1), 204. <https://doi.org/10.1186/s12866-020-01891-8>.
16. Rolain J.-M., Hraiech S. & Bregeon F. (2015). Bacteriophage-based therapy in cystic fibrosis-associated *Pseudomonas aeruginosa* infections: rationale and current status. *Drug Design, Development and Therapy*, 9, 3653. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S53123>.
17. Onsea J., Wagemans J., Pirnay J., Di Luca M., Gonzalez-Moreno M., Lavigne R., Trampuz A., Moriarty T. & Metsemakers W.-J. (2020). Bacteriophage therapy as a treatment strategy for orthopaedic-device-related infections: where do we stand? *European Cells and Materials*, 39, 193–210. <https://doi.org/10.22203/eCM.v039a13>.
18. Wu N., Chen L.-K. & Zhu T. (2022). Phage therapy for secondary bacterial infections with COVID-19. *Current Opinion in Virology*, 52, 9–14. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.11.001>.
19. Nikolich M. P. & Filippov A. A. (2020). Bacteriophage Therapy: Developments and Directions. *Antibiotics*, 9(3), 135. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030135>.
20. Villarroel J., Larsen M., Kilstrup M. & Nielsen M. (2017). Metagenomic Analysis of Therapeutic PYO Phage Cocktails from 1997 to 2014. *Viruses*, 9(11), 328. <https://doi.org/10.3390/v9110328>.
21. Zschach H., Joensen K., Lindhard B., Lund O., Goderdzishvili M., Chkonia I., Jgenti G., Kvatadze N., Alavidze Z., Kutter E., Hasman H. & Larsen M. (2015). What Can We Learn from a Metagenomic Analysis of a Georgian Bacteriophage Cocktail? *Viruses*, 7 (12), 6570–6589. <https://doi.org/10.3390/v7122958>.
22. Gibb B. P. & Hadjiargyrou M. (2021). Bacteriophage therapy for bone and joint infections. *The Bone & Joint Journal*, 103-B (2), 234–244. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.103B2.BJJ-2020-0452.R2>.
23. Pirnay J.-P., Verbeken G., Ceysens P.-J., Huys I., De Vos D., Ameloot C. & Fauconnier A. (2018). The Magistral Phage. *Viruses*, 10 (2), 64. <https://doi.org/10.3390/v10020064>.
24. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/medicinal-product>.
25. Mattila S., Ruotsalainen P. & Jalasvuori M. (2015). On-Demand Isolation of Bacteriophages Against Drug-Resistant Bacteria for Personalized Phage Therapy. *Frontiers in Microbiology*, 6(NOV), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.01271>.
26. Fauconnier A. (2017). Regulating phage therapy. *EMBO Reports*, 18(2), 198–200. <https://doi.org/10.15252/embr.201643250>.
27. Barnard A. M. L. & Fairhead H. I. M. (2021). A commentary on the development of engineered phage as therapeutics. *Drug Discovery Today*, 26 (9), 2095–2098. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2021.06.013>.
28. Dedrick Rebekah M.; Guerrero-Bustamante Carlos A.; Garland Rebecca A.; Russell Daniel A.; Ford Katrina; Harris Kathryn; Gilmour Kimberly C.; Soothill James; Jacobs-Sera Deborah; Schooley Robert T.; Hatfull Graham F.; Spencer Helen (2019). Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nature Medicine*, 25(5), 730–733. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0437-z>.
29. Gordillo Altamirano F. L. & Barr J. J. (2019). Phage Therapy in the Postantibiotic Era. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(2), 1–25. <https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18>.
30. Liu C., Hong Q., Chang R. Y. K., Kwok P. C. L. & Chan H.-K. (2022). Phage–Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. *Antibiotics*, 11 (5), 570. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11050570>.
31. Dickey J. & Perrot V. (2019). Adjunct phage treatment enhances the effectiveness of low antibiotic concentration against *Staphylococcus aureus* biofilms in vitro. *PLOS ONE*, 14(1), e0209390. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209390>.
32. Bedi M. S., Verma V. & Chhibber, S. (2009). Amoxicillin and specific bacteriophage can be used together for eradication of biofilm of *Klebsiella pneumoniae* B5055. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 25 (7), 1145–1151. <https://doi.org/10.1007/s11274-009-9991-8>.
33. Al-Anany A. M., Fatima R. & Hynes A. P. (2021). Temperate phage-antibiotic synergy eradicates bacteria through depletion of lysogens. *Cell Reports*, 35(8), 109172. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109172>.
34. Malik S., Nehra K. & Rana J. S. (2021). Bacteriophage cocktail and phage antibiotic synergism as promising alternatives to conventional antibiotics for the control of multi-drug-resistant uropathogenic *Escherichia coli*. *Virus Research*, 302(June), 198496. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2021.198496>.
35. Tkhalishvili T., Winkler T., Müller M., Perka C. & Trampuz A. (2019). Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 64(1), 1–5. <https://doi.org/10.1128/AAC.00924-19>.

Автори:

Понятовський В.А. – к. м. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, доцент закладу вищої освіти. E-mail: v.poniatovskyi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1503-3935. Участь у статті: збирання матеріалу, підготовка чорнового варіанту.

Широбоков В.П. – д. м. н., професор, академік НАН та НАМН України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, завідувач кафедри. E-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0882-148X. Участь у статті: ідея, керівництво.

Бобир В.В. – д. м. н., Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, доцент закладу вищої освіти. E-mail: vitalibobyr@ukr.net, ORCID: 0000-0002-8310-8011. Участь у статті: збирання матеріалу, редагування.

Харіна А.В. – к. б. н., Київський національний університет імені Тараса Шевченка, кафедра вірусології, доцент закладу вищої освіти. E-mail: kharina@ukr.net ORCID: Участь у статті: збирання матеріалу, редагування.

Poniatovskyi V.A. – candidate of medical science, Bogomolets national medical university, department of microbiology, virology and immunology, associate professor of the institution of higher education. E-mail: v.poniatovskyi@gmail.com, ORCID: 0000-0002-1503-3935. Participation in the article collection of material, preparation of the draft version.

Shyrobokov V.P. – Doctor of medical science, professor, academician of the National Academy of Sciences and National Academy of Sciences of Ukraine, Bogomolets national medical university, department of microbiology, virology and immunology, head of the department. E-mail: v.p.shyrobokov@gmail.com, ORCID: 0000-0003-0882-148X. Participation in the article idea, management.

Bobyr V.V. – Doctor of medical science, Bogomolets national medical university, department of microbiology, virology and immunology, associate professor of the institution of higher education. E-mail: vitalibobyr@ukr.net, ORCID: 0000-0002-8310-8011. Participation in the article: collection of material, editing.

Kharina A.V. – candidate of biology science, Taras Shevchenko National University of Kyiv, department of virology, associate professor of the institution of higher education. E-mail: kharina@ukr.net ORCID: Participation in the article: collection of material, editing.