

---

## ОБЗОРЫ

---

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Иванова И.А., Труфанова А.А., Филиппенко А.В., Беспалова И.А.,  
Омельченко Н.Д.

### БАКТЕРИОФАГИ И ИММУННАЯ СИСТЕМА МАКРООРГАНИЗМА

ФКУЗ «Ростовский-на-Дону противочумный институт» Роспотребнадзора,  
344002, г. Ростов-на-Дону, Россия

---

В связи с появлением в последние годы антибиотикорезистентных штаммов бактерий лечение и профилактика различных инфекций бактериофагами вновь стали актуальным направлением исследований. Однако при использовании фагов в этих целях необходимо учитывать иммунные ответы макроорганизма на их введение. Сведения о влиянии бактериальных вирусов на систему врождённого и адаптивного иммунитета млекопитающих в доступной литературе немногочисленны и противоречивы. Этот вопрос требует дальнейшего детального изучения, особенно при разработке новых лечебно-профилактических биопрепаратов на основе бактериофагов.

**Ключевые слова:** обзор; бактериофаги; иммунная система; врождённый и специфический иммунитет; терапия; профилактика.

**Для цитирования:** Иванова И.А., Труфанова А.А., Филиппенко А.В., Беспалова И.А., Омельченко Н.Д. Бактериофаги и иммунная система макроорганизма. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии (ЖМЭИ)*. 2019; (6): 79-85

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-79-85>

Ivanova I.A., Trufanova A.A., Filippenko A.V., Bepalova I.A., Omelchenko N.D.

### BACTERIOPHAGES AND THE IMMUNE SYSTEM OF THE MACROORGANISM

Federal State Health Institution the Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, Rostov-on-Don, 344002, Russia

Due to the emergence of antibiotic-resistant strains of bacteria in recent years, the treatment and prevention of various infections with bacteriophages have again become an important area of research.

However, when using phages for this purpose, it is necessary to take into account the immune responses of a macroorganism to their introduction. The data about impact of bacterial viruses on the innate and adaptive immunity system of mammals in available literature are few and contradictory. This issue requires further detailed study, especially in the development of new therapeutic and prophylactic biological products based on bacteriophages.

**Keywords:** review; bacteriophages; immune system; innate and specific immunity; therapy; prevention.

**For citation:** Ivanova I.A., Trufanova A.A., Filippenko A.V., Bepalova I.A., Omelchenko N.D. Bacteriophages and the immune system of the macroorganism. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii (Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology, Russian journal)*. 2019; (6): 79-85. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-2019-6-79-85>

**For correspondence:** Inna A. Ivanova, Phd (Biology), Leading Researcher with Acting Head of the Immunology Laboratory Particularly Dangerous Infections, the Federal Government Health Institution «Rostov-on-Don Plague Control Research Institute», Rostov-on-Don, 344002, Russian Federation. E-mail: [ivanova\\_ia@antiplague.ru](mailto:ivanova_ia@antiplague.ru)

---

**Для корреспонденции:** Иванова Инна Александровна, канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник с врио зав. лабораторией иммунологии особо опасных инфекций. ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, 344002, г. Ростов-на-Дону. E-mail: [ivanova\\_ia@antiplague.ru](mailto:ivanova_ia@antiplague.ru)

**Information about authors:**Иванова И.А., <https://orcid.org/0000-0001-7068-4071>Труфанова А.А., <https://orcid.org/0000-0002-4770-5994>Филиппенко А.В., <https://orcid.org/0000-0002-1103-4244>Беспалова И.А., <https://orcid.org/0000-0002-7503-9183>Омельченко Н.Д., <https://orcid.org/0000-0001-5208-7724>**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

Received 12 July 2019

Accepted 24 September 2019

Бактериофаги, используемые для лечения бактериальных заболеваний человека, с середины XX века были вытеснены антибиотиками. Однако, по заявлению Всемирной организации здравоохранения, лекарственная устойчивость микроорганизмов может в скором времени нивелировать достижения современной медицины, в том числе в борьбе с инфекционными заболеваниями, сделав их неуправляемыми [1]. В связи с этим в последние десятилетия лечение и профилактика вирусами бактерий вновь стали актуальными направлениями [2].

Преимущества бактериофагов перед антибиотиками заключаются в следующем: они способны уничтожать бактерии, устойчивые к антибиотикам; свободно проникают в ткани организма человека и животного, не нарушая баланса микрофлоры хозяина; не вызывают побочных эффектов; сочетаются со многими лекарственными препаратами; оказывают иммуностимулирующее действие и не обладают иммуносупрессивным влиянием [3]. Благодаря вышеперечисленному в настоящее время бактериофаги активно используются в качестве антимикробных препаратов при разных бактериальных инфекциях желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), ЛОР-органов, дыхательных путей, урогенитального тракта, генерализованных септических заболеваниях, ожоговых ранах, хирургических инфекциях и т. д. Эти препараты нашли широкое применение и с профилактической целью в условиях чрезвычайных ситуаций природного характера (наводнения и т. д.) [4, 5], а также при инфекциях, связанных с оказанием медицинской помощи [2].

Однако существуют противоречивые сведения о влиянии фагов на врожденный и адаптивный иммунитет млекопитающих [6]. Этот вопрос требует детального изучения, особенно при разработке новых лечебно-профилактических биопрепаратов на основе бактериофагов [7].

Известно, что фаги способны проникать через эпителиальные барьеры слизистых оболочек благодаря специализированным клеткам иммунной системы (М-клеткам, бокаловидным) и, возможно, клеткам эпителия кишечника и других отделов ЖКТ [8]. Независимо от способа введения, бактериофаги поступают в общий ток крови. После перорального приема фаговые частицы обнаруживаются в кровотоке через 1 ч. Затем они транспортируются в лимфатические узлы, печень и селезенку, где и адсорбируются [9]. Необходимо отметить, что скорость попадания фагов, так же, как и бактерий, из ЖКТ в кровь может существенно увеличиваться при воспалительном ответе [3]. Выводятся фаги из организма через кишечник [10] и почки. После однократного приема пациентами бактериальные вирусы выделялись с мочой в течение 5–6 сут с постепенным уменьшением титра [9].

Благодаря способности проникать в кровяное русло и ткани бактериофаги взаимодействуют с клетками иммунной системы как локально, так и системно [11, 12].

При первом попадании в макроорганизм фаги встречаются с эффекторами врожденного иммунитета. Они взаимодействуют с макрофагами, дендритными и эпителиальными клетками и посредством трансмембранных рецепторов, распознающих разнообразные типы патоген-ассоциированных молекулярных маркеров, активируют экспрессию генов разнообразных цитокинов [13]. Некоторые фаги могут контактировать с клетками иммунной системы посредством клеточных рецепторов, принадлежащих к семейству  $\beta$ -интегринов, а также используя последовательность Lys-Gly-Asp, находящуюся в капсидном белке gp24. Аналогичная последовательность присутствует в лиганде CD40, играющем важную роль в активации эндотелиальных клеток, тромбоцитов, Т- и В-лимфоцитов, в развитии воспаления [14].

В то же время показано, что очищенный фаг T4 и лизаты фагов *Echerichia coli* не оказывают влияния на экспрессию TLR2 и TLR4 на моноцитах человека [15].

Иммунная система может распознавать и инактивировать вирусные частицы [16, 17]. Особенно быстро уничтожение фагов осуществляется в печени. Так, клетки Купфера поглощают их в четыре раза эффективнее, чем макрофаги селезенки. Выявлено, что в печени уничтожается до 99% бактериофагов в течение 30 мин после введения [18].

Фаги влияют на фагоцитоз и развитие воспалительного ответа, но, в зависимости от их вида, дозы и способа введения, могут либо усиливать, либо ингибировать эти процессы [16, 17].

Иностранцами авторами обнаружено, что лечение инфицированных и интактных мышей фагами не влияло на интенсивность фагоцитоза гранулоцитами и моноцитами крови. Аналогичные результаты получены при изучении действия гомо- и гетерологичных бактериальных вирусов в разных титрах на фагоцитарную активность нейтрофилов и моноцитов крови человека, а также на миграцию этих клеток [14].

Однако российскими исследователями показано, что препарат Пиобактериофаг, в отличие от антибиотиков, при местном введении в пазухи улучшал показатели завершённости фагоцитоза, что свидетельствовало о снижении интенсивности воспаления и восстановлении адекватного иммунного ответа слизистых оболочек носа [19]. Благодаря способности бактериофагов активировать фагоцитоз и повышать метаболическую активность нейтрофилов удалось предотвратить рецидивы инфекции и хронизацию воспалительного процесса [20, 21], что особенно важно при лечении хронических воспалительных заболеваний на фоне иммуносупрессивных состояний и бактерионосительства [9, 22, 23].

Описано также, что фаги снижают чрезмерную продукцию активных форм кислорода при бактериальных инфекциях, предупреждая окислительный стресс и повреждение тканей [14]. Кроме этого, сами вирусы вызывают высвобождение небольшого количества активных форм кислорода [21].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что фаги и их белки не только не стимулируют образование медиаторов воспаления [14, 24], но и способны уменьшать воспаление, вызванное иммунным ответом на бактерии [16]. Высказано предположение, что фаги могут обладать защитным потенциалом, не только уничтожая патогены, но и подавляя местные иммунные и воспалительные реакции в кишечнике, тем самым способствуя поддержанию иммунного гомеостаза [14]. В то же время за счёт высвобождения большого количества эндотоксина бактериофаги могут вызывать воспаление и повышение уровней фактора некроза опухоли (ФНО $\alpha$ ), интерлейкинов (ИЛ) -1 $\beta$  и -6 [25, 26].

Как макромолекулярная структура, бактериофаг представляет собой антиген и обладает иммуногенностью [7, 27]. Показано, что на его антигенную активность могут влиять даже незначительные изменения в составе белков фаговой оболочки [17].

После попадания бактериофагов в макроорганизм запускаются механизмы специфического гуморального и клеточного иммунных ответов. Идёт процессинг фаговых антигенов антигенпредставляющими клетками. Фаговые антигены могут быть представлены дендритными клетками Т-лимфоцитам, что приводит к развитию клеточного иммунитета и высвобождению цитокинов [6].

Некоторыми авторами показано, что иммунная система позвоночных не индуцирует специфический клеточный ответ, и Т-лимфоциты не участвуют в элиминации бактериофагов [16, 17]. Однако другие исследователи отмечали, что под влиянием бактериофагов уровень лимфоцитов увеличивался, преимущественно за счёт Т-клеток [28], причём этот процесс усиливался при бустерной иммунизации фагами. Так, *in vitro* выявлено усиление пролиферации спленоцитов мышей, предварительно иммунизированных сальмонеллёзными бактериофагами, по сравнению с таковой у интактных животных [14]. Есть сведения о том, что фаги могут, наоборот, ингибировать активацию и пролиферацию Т-клеток человека *in vitro* [29].

Сведения, касающиеся индукции гуморального иммунного ответа на бактериофаги, в литературе тоже неоднозначны [30]. Исследования гуморального иммунитета, с одной стороны, показали отсутствие достоверных различий в содержании иммуноглобулинов на фоне применения фагов [31], а с другой стороны, повторный курс их приёма сопровождается подъёмом уровня антифаговых антител [17]. После однократного приёма фага F8 *Pseudomonas* продукция IgM у мышей достигала максимума примерно через 5–10 дней, а затем несколько снижалась. После повторного введения фага был зарегистрирован достаточно высокий уровень антифаговых IgG [32]. Следует отметить, что сыворотка, содержащая IgM, только снижала активность фага, а сыворотка с IgG полностью инактивировала его. Комплемент сыворотки в присутствии специфических антител также уменьшал жизнеспособность бактериофагов. Такой механизм свидетельствует о том, что фаг вызывает иммунный ответ, характерный для эукариотических вирусов [33]. Ферменты бактериофагов, благодаря своей белковой природе, также стимулируют быстрый иммунный ответ и выработку иммуноглобулинов [16, 34].

Экспериментально доказано, что высокий уровень продукции специфических антител способствует быстрой элиминации фагов и является одной из причин снижения эффективности фаготерапии [18, 35]. У новорождённых и детей до года нейтрализующие антитела обнаруживаются в сыворотке крови в меньшем количестве, что делает применение фагов в этих группах более эффективным [10].

Данные литературы свидетельствуют о том, что бактериофаги могут оказывать как положительное влияние на иммунный статус человека [28], стимулируя выработку цитокинов, пролиферацию

Т-клеток, синтез антител, фагоцитоз [36], так и вызывать лишь кратковременное увеличение функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток и их количества в периферической крови [14]. Возможно, это связано с тем, что успех фаговой терапии во многом зависит от иммунной системы пациента [17].

Известно о способности бактериофагов выступать в роли иммуногенных носителей и адъювантов [27]. В то же время они могут подавлять специфичные и неспецифичные иммунные реакции. Например, бактериальные вирусы ингибируют продукцию ИЛ-2, ФНО $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  лейкоцитами человека [29].

Фаги снижают воспалительную инфильтрацию трансплантата, которая может привести к его повреждению и даже к потере, а также непосредственно ингибируют аллотрансплантат-индуцированную активацию Т-клеток [27].

Препараты бактериофагов, подобно пробиотикам, регулируют механизмы иммунитета в кишечнике [37]. Доказано стимулирующее действие стафилококкового фага на бифидобактерии [28, 38, 39]. При этом описана способность бактериофагов поддерживать иммунную толерантность к чужеродным антигенам микроорганизмов кишечника [29]. Бактериальные вирусы способствуют нормализации микрофлоры, участвуют в поддержании колонизационной резистентности и оральной толерантности, что обеспечивает нормализацию механизмов гуморального и клеточного иммунитета [3].

Таким образом, данные, представленные в обзоре, отражают неоднозначное мнение исследователей о влиянии бактериофагов на иммунную систему и их участии в регуляции иммунитета. При оценке действия вирусов бактерий на макроорганизм следует учитывать природу иммунного ответа на их введение, которая зависит от физико-химических свойств фага, способа, дозы, кратности применения [13, 32, 40] и иммунного статуса пациента [32, 41, 42]. При разработке новых препаратов и использовании известных бактериофагов в лечебных и профилактических целях для создания условий их длительного персистирования в организме необходимо учитывать активацию вирусными частицами иммунных реакций человека [9], а также вероятность элиминации фагов специфическими антителами [35].

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА (п.п. 6, 7, 11-18, 21, 24-26, 29, 32-34, 36, 37, 40-42 см. REFERENCES)

- ВОЗ. Устойчивость к противомикробным препаратам. Информационный бюллетень. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
- Зуева Л.П., Асланов Б.И., Акимкин В.Г. Современный взгляд на роль бактериофагов в эволюции госпитальных штаммов и профилактике инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2014; (3): 100-7.
- Топчий Н.В., Топорков А.С. Бактериофаги в лечении острых кишечных инфекций. *Медицинский совет*. 2015; (8): 74-81.
- Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгуно М.М. *Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения*. Уфа; 2008.
- Красильников И.В., Лобастова А.К., Лыско К.А. Краткий обзор современного состояния и перспективных направлений развития производства и применения лечебно-профилактических препаратов бактериофагов. *Вестник биотехнологии*. 2010; (2): 28-33.
- Бехтерева М.К., Иванова В.В. Место бактериофагов в терапии инфекционных заболеваний желудочно-кишечного тракта. *Consilium medicum. Педиатрия*. 2014; (2): 24-9.
- Катер Э., Сулаквелидзе А. *Бактериофаги: биология и практическое применение*. М.: Научный мир; 2012.
- Пагава К.И., Гачечиладзе К.К., Коринтели И.А., Дзулиашвили М.Г., Алавидзе З.И., Хойле Н. и др. Что происходит при пероральном приеме бактериофага ребенком? *Georgian Medical News*. 2011; (7-8): 101-5.
- Арефьева Н.А., Азнабаева Л.Ф., Ворошилова Н.Н., Султанов Н.М. Сравнительное изучение влияния способов лечения на состояние местного иммунитета слизистых оболочек носа больных хроническим гнойным риносинуситом. *Фундаментальные исследования*. 2007; (4): 49.
- Лазарева Е.Б. Бактериофаги для лечения и профилактики инфекционных заболеваний. *Антибиотики и химиотерапия*. 2003; 48(1): 36-40.
- Ильина Т.С. Структурная организация и механизмы перемещений генных кассет, кодирующих резистентность к антибиотикам и факторы вирулентности бактерий. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2001; (1): 3-12.
- Карабелеш Е.Е., Ткаченко С.А., Панкратов С.М., Демедюк О.И. Применение бактериофагов, как концепция лечебного и профилактического направления в медицине. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2008; 1(11): 135-9.
- Бондаревич Н.В., Новик Г.И. Бактериофаги и иммунный ответ организма человека. *Вестник национальной академии наук Белоруссии. Серия медицинские науки*. 2015; (2): 112-6.
- Чушков Ю.В. Бактериофаги в лечении и профилактике инфекционных заболеваний. *Фарматека*. 2011; (6): 34-41.

30. Алешкин В.А., Новикова Л.И., Бочкарева С.С., Алешкин А.В., Ершова О.Н., Киселева И.А. и др. Проблема антифагового иммунного ответа при энтеральной фаготерапии. В кн.: *Материалы научно-практической конференции «Диагностика и профилактика инфекционных болезней на современном этапе»*. Новосибирск; 2016.
31. Дарбеева О.С., Жиленков Е.Л. Бактериофаги. В кн.: Лабинская А.С., ред. *Общая и санитарная микробиология с техникой микробиологических исследований*. М.; 2004.
35. Бочкарева С.С., Алешкин А.В., Ершова О.Н., Новикова Л.И., Афанасьев С.С., Киселева И.А. и др. Иммунологические аспекты фаготерапии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, в отделении нейрореанимации. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2017; (4): 42-8.
38. Алешкин А.В., Воложанцев Н.В., Светоч Э.А., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Борзилов А.И. и др. Бактериофаги как пробиотики и средства деконтаминации пищевых продуктов. *Астраханский медицинский журнал*. 2012; (3): 31-9.
39. Старкова О.М., Одегова Т.Ф., Главатских И.А. Определение емкости рынка бактериофагов на региональном уровне. В кн.: *Фармация на современном этапе – проблемы и достижения. Часть 1*. М.; 2000: 133-5.

## REFERENCES

1. WHO. Antimicrobial resistance. Fact Sheet. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
2. Zueva L.P., Aslanov B.I., Akimkin V.G. A modern view of the role of bacteriophages in the evolution of hospital strains and the prevention of infections associated with medical care. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2014; (3): 100-7. (in Russian)
3. Topchiy N.V., Toporkov A.S. Bacteriophages in the treatment of acute intestinal infections. *Meditinskiy sovet*. 2015; (8): 74-81. (in Russian)
4. Alsynbaev M.M., Medvedev Yu.A., Tuyguno M.M. *Biopreparations and the Leading Directions of their Therapeutic and Prophylactic Use [Biopreparaty i vedushchie napravleniya ikh lechebno-profilakticheskogo primeneniya]*. Ufa; 2008. (in Russian)
5. Krasil'nikov I.V., Lobastova A.K., Lysko K.A. A brief overview of the current state and promising areas of development of production and use of therapeutic and prophylactic preparations of bacteriophages. *Vestnik biotekhnologii*. 2010; (2): 28-33. (in Russian)
6. Duerkop B.A., Hooper L.V. Resident viruses and their interactions with the immune system. *Nat. Immunol*. 2013; 14(7): 654-9. Doi: <https://doi.org/10.1038/ni.2614>
7. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics (Basel)*. 2018; 7(3): 66. Doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics7030066>
8. Bekhtereva M.K., Ivanova V.V. The place of bacteriophages in the treatment of infectious diseases of the gastrointestinal tract. *Consilium medicum. Pediatriya*. 2014; (2): 24-9. (in Russian)
9. Kater E., Sulakvelidze A. *Bacteriophages: Biology and Practical Application [Bakteriofagi: biologiya i prakticheskoe primeneniye]*. Moscow: Nauchnyy mir; 2012. (in Russian)
10. Pagava K.I., Gachechiladze K.K., Korinteli I.A., Dzuliashvili M.G., Alavidze Z.I., Khoyle N., et al. What happens when oral bacteriophage is taken by a child? *Georgian Medical News*. 2011; (7-8): 101-5. (in Russian)
11. Duerr D.M., White S.J., Schluesener H.J. Identification of peptide sequences that induce the transport of phage across the gastrointestinal mucosal barrier. *J. Virol. Methods*. 2004; 116(2): 177-80. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jviromet.2003.11.012>
12. Hamzeh-Mivehroud M., Mahmoudpour A., Rezazadeh H., Dastmalchi S. Non-specific translocation of peptide-displaying bacteriophage particles across the gastrointestinal barrier. *Eur. J. Pharm Biopharm*. 2008; 70(2): 577-81. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.06.005>
13. Kaur T., Nafissi N., Wasfi O., Sheldon K., Wettig S., Slavcev R. Immunocompatibility of bacteriophages as nanomedicines. *J. Nanotechnol*. 2012; (1): 1-13. Doi: <https://doi.org/10.1155/2012/247427>
14. Górski A., Dąbrowska K., Międzybrodzki R., Weber-Dąbrowska B., Łusiak-Szelachowska M., Jończyk-Matysiak E., et al. Phages and immunomodulation. *Future Microbiol*. 2017; 12(10): 905-14. Doi: <https://doi.org/10.2217/FMB-2017-0049>
15. Flaherty J.E., Harbaugh B.K., Jones J.B., Somodi G.C. H-mutant bacteriophages as a potential biocontrol of bacterial blight of geraniums. *Hortscience*. 2001; 36: 90-100. Doi: <https://doi.org/10.21273/hortsci.36.1.98>
16. Górski A., Międzybrodzki R., Borysowski J., Dąbrowska K., Wierzbicki P., Ohams M., et al. Phage as a modulator of immune responses: practical implications for phage therapy. *Adv. Virus Res*. 2012; 83: 41-71. Doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394438-2.00002-5>
17. Maciejewska B., Olszak T., Drulis-Kawa Z. Applications of bacteriophages versus phage enzymes to combat and cure bacterial infections: an ambitious and also a realistic application? *Appl. Microbiol. Biotechnol*. 2018; 102(6): 2563-81. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00253-018-8811-1>
18. Merril C.R., Scholl D., Adhya S.L. The prospect for bacteriophage therapy in Western medicine. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2003; 2(6): 489-97. Doi: <https://doi.org/10.1038/nrd1111>
19. Aref'eva N.A., Aznabaeva L.F., Voroshilova N.N., Sultanov N.M. Comparative study of the influence of treatment methods on the state of local immunity of the nasal mucosa of patients with chronic purulent rhinosinusitis. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007; (4): 49. (in Russian)
20. Lazareva E.B. Bacteriophages for the treatment and prevention of infectious diseases. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2003; 48(1): 36-40. (in Russian)
21. Przerwa A., Zimecki M., Switala-Jeleń K., Dąbrowska K., Krawczyk E., Łuczak M., et al. Effects of bacterio-

- phages on free radical production and phagocytic functions. *Med. Microbiol. Immunol.* 2006; 195(3): 143-50. Doi: <https://doi.org/10.1007/s00430-006-0011-4>
22. Il'ina T.S. Structural organization and mechanisms of gene cassette movements encoding antibiotic resistance and bacterial virulence factors. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2001; (1): 3-12. (in Russian)
  23. Karabelesh E.E., Tkachenko S.A., Pankratov S.M., Demedyuk O.I. The use of bacteriophages as a concept of therapeutic and preventive direction in medicine. *Aktual'nye problemy transportnoy meditsiny.* 2008; 1(11): 135-9. (in Russian)
  24. Mills S., Shanahan F., Stanton C., Hill C., Coffey A., Ross R.P. Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota. *Gut. Microbes.* 2013; 4(1): 4-16. Doi: <https://doi.org/10.4161/gmic.22371>
  25. Maes M., Kubera M., Leunis J., Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: Further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J. Affect. Dis.* 2012; 141(1): 55-62. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.02.023>
  26. Tetz G.V., Ruggles K.V., Zhou H. et al. Bacteriophages as potential new mammalian pathogens. *Sci. Rep.* 2017; 7(1): 7043. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07278-6>
  27. Bondarevich N.V., Novik G.I. Bacteriophages and the immune response of the human body. *Vestnik natsional'noy akademii nauk Belorussii. Seriya meditsinskie nauki.* 2015; (2): 112-6. (in Russian)
  28. Chushkov Yu.V. Bacteriophages in the treatment and prevention of infectious diseases. *Farmateka.* 2011; (6): 34-41. (in Russian)
  29. Górski A., Ważna E., Dąbrowska B.W., Dąbrowska K. Bacteriophage translocation. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2006; 46(3): 313-9. Doi: <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2006.00044.x>
  30. Aleshkin V.A., Novikova L.I., Bochkareva S.S., Aleshkin A.V., Ershova O.N., Kiseleva I.A., et al. The problem of antiphage immune response in enteral phage therapy. In: *Materials of the Scientific-Practical Conference «Diagnosis and Prevention of Infectious Diseases at the Present Stage» [Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Diagnostika i profilaktika infektsionnykh bolezney na sovremennom etape»]*. Novosibirsk; 2016. (in Russian)
  31. Darbeeva O.S., Zhilenkov E.L. Bacteriophages. In: Labinskaya A.S., ed. *General and Sanitary Microbiology with Technique of Microbiological Researches [Obshchaya i sanitarnaya mikrobiologiya s tekhnikoy mikrobiologicheskikh issledovaniy]*. Moscow; 2004. (in Russian)
  32. Hodyra-Stefaniak K., Miernikiewicz P., Drapała J., Drab M., Jończyk-Matysiak E., Lecion D., et al. Mammalian Host-Versus-Phage immune response determines phage fate in vivo. *Sci. Rep.* 2015; 5: 14802. Doi: <https://doi.org/10.1038/srep14802>
  33. Hangartner L., Zinkernagel R.M., Hengartner H. Antiviral antibody responses: the two extremes of a wide spectrum. *Nat. Rev. Immunol.* 2006; 6(3): 231-43. Doi: <https://doi.org/10.1038/nri1783>
  34. Fischetti V.A. Bacteriophage endolysins: a novel anti-infective to control gram-positive pathogens. *Int. J. Med. Microbiol.* 2010; 300: 357-62. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2010.04.002>
  35. Bochkareva S.S., Aleshkin A.V., Ershova O.N., Novikova L.I., Afanas'ev S.S., Kiseleva I.A., et al. Immunological aspects of phage therapy of infections associated with medical care in the Department of neuro-intensive care. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* 2017; (4): 42-8. (in Russian)
  36. Borysowski J., Dąbrowska K., Ohams M. *The Response of the Immune System to Phage: Potential Associations with Phage Therapy. Bacteriophages and Probiotics – Alternatives to Antibiotics.* Tbilisi, Georgia; 2012.
  37. Stagg J.A., Hart A.L., Knight S.C., Kamm M.A. Microbial-gut interactions in health and disease. Interactions between dendritic cells and bacteria in the regulation of intestinal immunity. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2004; 18(2): 255-70. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2003.10.004>
  38. Aleshkin A.V., Volozhantsev N.V., Svetoch E.A., Aleshkin V.A., Afanas'ev S.S., Borzilov A.I., et al. Bacteriophages as probiotics and food decontamination agents. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2012; (3): 31-9. (in Russian)
  39. Starkova O.M., Odegova T.F., Glavatskikh I.A. Determination of bacteriophage market capacity at the regional level. In: *Pharmacy at the Present Stage-Problems and Achievements. Part I [Farmatsiya na sovremennom etape – problemy i dostizheniya. Chast' I]*. Moscow; 2000: 133-5. (in Russian)
  40. Stern A., Sorek R. The phage-host arms race: Shaping the evolution of microbes. *Bioessays.* 2010; 33(1): 43-51. Doi: <https://doi.org/10.1002/bies.201000071>
  41. Cerveny K.E., Depaola A., Duckworth D.H., Gulig P.A. Phage therapy of local and systemic disease caused by *Vibrio vulnificus* in iron-dextran-treated mice. *Infect. Immun.* 2002; 70: 6251-62. Doi: <https://doi.org/10.1128/iai.70.11.6251-6262.2002>
  42. Nilsson A.S. Phage therapy – constraints and possibilities. *Ups. J. Med. Sci.* 2014; 119(2): 192-8. Doi: <https://doi.org/10.3109/03009734.2014.902878>

Поступила 12.07.19

Принята в печать 24.09.19