مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۷، شماره ۵، مرداد ۱۳۹۹ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

فاژ درمانی سبک نوین درمان عفونت‌های باکتریایی و جنبه‌های مختلف آن

عماد بهبودی: گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

وحیده حمیدی صوفیانی: گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران (* نویسنده مسئول) vahideh.hamidi@ymail.com

چکیده

زمینه و هدف: باکتریوفاژها ویروس‌هایی هستند که می‌توانند باکتری‌ها را با کمترین اثر منفی بر روی سلول‌های میزبان انسانی یا حیوانی از بین ببرند. به همین دلیل می‌توان از آنها به تنهایی یا همراه با آنتی بیوتیک‌ها برای درمان عفونت‌های باکتریایی استفاده کرد. این مقاله مروری بر تعداد قابل توجهی از جنبه‌های استفاده از فاژها و محصولات آنها در زمینه پزشکی و به خصوص ضد باکتریایی دارد.

روش کار: در این مطالعه مروری که از نوع روائی است کلیه مطالعات تا به امروز مورد بررسی قرار گرفته است و از طریق جستجو در پایگاه‌های داده‌ای همچون Irandoc، Scopus، PubMed و دیگر پایگاه‌های معتبر با جستجوی کلید واژه‌هایی نظیر باکتریوفاژ، فاژدرمانی، درمان بیولوژیکی، عفونت، باکتریایی آخرین اطلاعات بدست آمده است.

یافته‌ها: با توجه به بروز گسترده مقاومت به انواع آنتی بیوتیک‌ها در عفونت‌های مختلف باکتریایی استفاده از باکتریوفاژها یکی از بهترین گزینه‌های پیش رو برای درمان بیماری‌های باکتریایی می‌باشند. از این رو جنبه‌های مختلف برای استفاده درمانی در بیماران در سطوح مختلف مورد پژوهش قرار گرفته است و در تمام موارد مزیت استفاده از فاژها نسبت به آنتی بیوتیک‌ها مشخص گردیده است.

نتیجه گیری: با وجود نیاز به داروهای ضد باکتری جدید و بی خطر، استفاده از فاژها بعنوان درمان بیولوژیکی توسط بیشتر پزشکان هنوز مورد توجه قرار نگرفته است، و دلیل این امر احتمالاً ناشی از عدم آشنایی با فاژ درمانی است، همچنین دلیل دیگر عدم تصویب دستگاه‌های نظارتی است. ما معتقدیم، با توجه به بحران فراگیر آنتی بیوتیک، این رویکرد مستلزم توجه جدی است.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

باکتریوفاژ،
فاژدرمانی،
درمان بیولوژیکی،
عفونت،
باکتریایی

تاریخ دریافت: ۹۹/۰۳/۲۱

تاریخ چاپ: ۹۹/۰۵/۲۵

شیوه استناد به این مقاله:

Behboudi E, Hamidi-Sofiani V. Phage therapy as a new style of treatment for bacterial infections and its various aspects. Razi J Med Sci. 2020;27(5):165-177.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

Razi Journal of Medical Sciences. 2020;27(5):165-177. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Phage therapy as a new style of treatment for bacterial infections and its various aspects

Emad Behboudi, Department of Microbiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
Vahideh Hamidi-Sofiani, Department of Microbiology, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran
(*Corresponding author) vahideh.hamidi@ymail.com

Abstract

Background: Bacteriophages are viruses that can kill bacteria with the least adverse effect on human or animal host cells). Phage therapy is the use of bacterial viruses (phage) to treat bacterial infections, a medical intervention that has long been abandoned in the West but is now experiencing resurgence. At present, therapeutic phages are often selected based on limited criteria, which are sometimes simple as the ability to bind to pathogenic bacteria. Therefore, the use of therapeutic methods and antibacterial properties of phages is known as phage therapy, especially in clinical or veterinary fields. More widely, phages have been used as biological control agents to reduce the amount of bacteria in food. In addition, modified phages can be used as tools of transmitting DNA, protein or medicine. Various problems in the treatment of many life-threatening bacterial infections have led scientists to review phages. Numerous studies on the use of phage in vitro, in laboratory animals, and in humans have been performed in the United States and Europe. For this reason, phages can be used alone or in combination with antibiotics to treat bacterial infections. This article reviews a number of aspects of the use of phages and their products in the medical and especially antibacterial fields.

Methods: In this review study, all studies to date have been reviewed and searched through databases such as Irandoc, Scopus, Google scholar, PubMed and other reputable scientific databases with keyword searches such as bacteriophage, phage therapy, Biological treatment, infection, bacterial and the latest information has been obtained.

Results: Due to the high prevalence of antibiotic resistance in different bacterial infections, the use of bacteriophages is one of the best options for the treatment of bacterial diseases. Therefore, different aspects of therapeutic use in patients at different levels have been studied and the advantages of using phages over antibiotics have been determined in all cases. Bacteriophages invade biofilms and in these cases they can be an alternative treatment to antibiotics. Most of studies are on using phages for the topical treatment of bacterial skin infections. Some chronic skin infections, such as acne, may require long-term antibiotic treatment, although they are not life-threatening. The immunosuppressive activity of pure bacteriophages may be an argument for the safety of phage therapy, especially in allograft recipients. Excessive levels of immunosuppression due to the concomitant activity of immunosuppressive drugs and phages can increase the risk of other infections. Obviously, cancer patients and people with immunodeficiency will be at greater risk for infections following phage therapy. The use of bacteriophages, in

Keywords
Bacteriophages,
Phage Therapy,
Biological Treatment,
Infections,
Bacterial

Received: 10/06/2020
Published: 15/08/2020

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

addition to its benefits for the treatment of bacterial infections, has disadvantages such as the narrow range of bacterial hosts for phage, insufficient purity of phage, difficulty in removing integrase genes, phage resistance, Antibiotic resistance, decreased phage function due to neutralizing immune system involvement, pre-prepared phage instability, lack of understanding of phage heterogeneity and function, exaggerated claims about the effectiveness of commercial phage preparation, and Lack of scientific evidence for the effectiveness of phage treatment.

Conclusion: Despite the apparent need for new and safe antibacterial drugs, the use of phages as biological therapies by most physicians has not yet been addressed, and this is probably due to a lack of familiarity with phage therapy, as well as another reason for the lack of regulatory approval. We believe that, given the widespread crisis of antibiotics, this approach requires serious attention. Because despite the many restrictions on the use of phages, these biological tools still have many unique applications in medicine.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Cite this article as:

Behboudi E, Hamidi-Sofiani V. Phage therapy as a new style of treatment for bacterial infections and its various aspects. Razi J Med Sci. 2020;27(5):165-177.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

مقدمه

باکتریوفاژها ویروس‌هایی هستند که می‌توانند باکتری‌ها را با کمترین اثر منفی بر روی سلول‌های میزبان انسانی یا حیوانی از بین ببرند (۱، ۲). به همین دلیل می‌توان از آنها به تنهایی یا همراه با آنتی‌بیوتیک‌ها برای درمان عفونتهای باکتریایی استفاده کرد. همانطور که یک ضرب المثل قدیمی می‌گوید: "دشمن دشمن من دوست من است." به اصطلاح باکتریوفاژهای لیتیک (Lytic) به ویژه فاژ های باکتری‌های بیماری‌زا، مطمئناً می‌توانند دشمن باکتری‌های "بد" و در نتیجه دوستان ما باشند (۳، ۴). پتانسیل فاژها به عنوان دارو ضد باکتری تقریباً بلافاصله پس از اولین توصیفهایی که از این ویروس‌ها به عنوان موجودات باکتریولیتیک قابل انتقال انجام شده، مطرح می‌باشد (۵، ۶). کشف باکتریوفاژها قبل از کشف فلمینگ (۱۹۲۹) و آنتی بیوتیک‌های معمول صورت گرفت و به آنها کلمه یونانی "فاژ" اطلاق شد (۷, ۸). باکتریوفاژها اولین بار به طور مستقل توسط Frederick W. Twort در بریتانیا (۱۹۱۵) و Félix d'Hérelle در فرانسه (۱۹۱۷) کشف شدند (۹).

به نظر می‌رسد "فاژ" توصیفی از تأثیر ماکروسکوپی این ویروس‌ها بر باکتری‌ها که شبیه به بلعیده شدن در کشت‌های باکتریایی است می‌باشد (۱۰). فاژ درمانی استفاده از ویروس های باکتریایی (فاژ) برای درمان عفونت های باکتریایی است، یک مداخله پزشکی که مدت هاست در غرب رها شده است اما اکنون یک تجدید حیات را تجربه می کند. در حال حاضر، فاژهای درمانی اغلب بر اساس معیارهای محدود، که گاهی اوقات صرفاً توانایی اتصال به باکتری بیماریزاست، انتخاب می‌شوند. بنابراین استفاده از روش‌های درمانی و ویژگی‌های ضد باکتریایی فاژها بخصوص در زمینه های بالینی یا دامپزشکی بعنوان فاژ درمانی شناخته می‌شود (۱۲،۱۱). به طور گسترده‌تر، فاژها به عنوان عوامل کنترل‌کننده بیولوژیکی مورد استفاده قرار گرفته و باعث کاهش میزان باکتری‌ها در مواد غذایی می‌شوند (۱۳)، که از این دست موارد می‌توان به حذف لیستریا مونوسیتوژنزها در فرآوری مواد غذایی آماده مصرف (بطور مثال کیک و سالاد)، حذف عوامل بیماری‌زا در گوشت دام یا درمان محصولات زراعی گیاهی اشاره کرد (۱۴). علاوه بر این، فاژهای اصلاح شده می‌توانند به عنوان ابزار انتقال DNA، پروتئین یا داروی مورد استفاده قرار گیرند (۱۵، ۱۶).

مشکلات مختلف در معالجه بسیاری از عفونت‌های باکتریایی تهدید کننده زندگی، دانشمندان را به بازنگری در فاژها سوق داده است. مطالعات متعددی در مورد استفاده از فاژ در شرایط آزمایشگاهی، در حیوانات آزمایشگاهی و در انسان‌ها در ایالات متحده و اروپا انجام شده است (۱۷). با این حال، چندین مشکل در مورد استفاده از فاژ برای درمان عفونت‌ها برطرف نشده است، و این توضیح می‌دهد که چرا هیچگونه استفاده‌ای از فاژ برای درمان انسان توسط آژانس پزشکی اروپا یا سازمان غذا و دارو مجاز نیست (۱۸، ۱۹). در این بررسی با نگاهی بی‌طرفانه به مزایا و محدودیت‌های فاژدرمانی برای انسان پرداخته خواهد شد (۲۰) تا با نمایش جایگاه و پتانسیل این نوع درمان در عصر حاضر بتواند بینش جدیدی را در بکارگیری و شناخت هرچه بیشتر آن فراهم سازد.

مکانیسم عمل فاژها

برای شروع اتصال فاژ به باکتری هدف، ساختارهای هر نوع فاژ باید نوع خاصی از گیرنده‌های باکتریایی را تشخیص دهند (۲۱، ۲۲). با توجه به جهش‌های تاثیرگذار و مداوم فاژ و گیرنده‌های باکتریایی، که اغلب توسط خود فاژها با واسطه انجام می‌شوند، یک فاژ تنها می‌تواند تعداد محدودی از سویه‌های باکتریایی را آلوده کند و در چندین مورد، فقط یک باکتری واحد را هدف قرار می‌دهند (۲۳، ۲۴). این مسئله اختصاصیت فعالیت فاژ را نشان می‌دهد. پس از ورود فاژ به سلول، ماشین سنتزی باکتریایی به سمت تولید ژنوم و پروتئین‌های ویروسی هدایت می‌شوند (۲۵، ۲۶). سرانجام، بسته‌بندی فاژها اتفاق می‌افتد و سلول‌ها با انتشار ویروس‌های جدید که می‌توانند سلول‌های باکتریایی دیگر را آلوده کنند، لیز می‌شوند (۲۷). با اینحال، اندازه ترکیدگی باکتری می‌تواند به طور قابل توجهی با توجه به ویژگی‌های فاژ، عوامل بیماری‌زا بر علیه آن فاژها و محیط‌هایی که در آنها فاژ پاتوژن ایجاد می‌شود، متفاوت باشد (۲۸، ۲۹). در مقابل، چرخه لیزوژنیک با ادغام ماده ژنتیکی ویروسی در ژنوم میزبان مشخص

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

می‌شود و هنگام تقسیم سلولی، انتقال کروموزوم‌های ویروس به سلول‌های دختر انجام می‌شود (۳۰، ۳۱). در این سلول‌ها ژنوم ویروسی میتواند از ژنوم باکتری‌ها جدا شده و فاژ وارد مرحله لیتیک شود. با توجه به توانایی خاص آنها در از بین بردن باکتری‌ها، فقط از فاژ لیتیک برای درمان باکتری‌های عفونی استفاده می‌شود (۳۲).

گستره میزبانی فاژها

قبل از آزمایش روی حیوانات رویکردهای مختلفی برای توصیف فاژها برای اثربخشی ضد باکتری وجود دارد (۳۳). مهمترین آن دامنه باکتری‌های هدف است (۳۴). به عنوان یک نیاز حداقل برای فاژ درمانی، فاژ باید بتواند باکتری‌هایی را که از آنها جدا شده، آلوده کند و ویژگی‌هایی منطقی را به نمایش بگذارد. درک مناسب از دامنه میزبانی فاژ برای تولید مخلوط‌های چند فاژی مؤثر، با استفاده از فاژهایی با خصوصیات مشابه به ویژه از نظر دامنه میزبانی ضروری است، زیرا از این طریق امکان کنترل بهتر عفونت فراهم می‌باشد (۳۵، ۳۶). با این وجود، برای برخی از کاربردهای فاژ مانند فاژدرمانی و بیوسنسورهای مبتنی بر فاژ، باید در نظر گرفت که دامنه میزبانی یک ویژگی خاص نیست، بلکه می‌تواند با گذشت زمان تغییر یابد، و از این طریق تغییر خصوصیات فاژها در جامعه انجام شود (۳۷، ۳۸).

به دلایل واضح، پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو (Multi-drug-resistant:MDR) یک هدف اصلی برای فاژدرمانی هستند. دامنه میزبانی چهار کوکتل فاژ که مورد تأیید قرار گرفته و از نظر تجاری نیز در جورجیا موجود هستند توسط گوندوگدو و همکاران آزمایش شده است (۳۹). در یک پانل از ۱۴۲ سویه بالینی *E. coli* جدا شده در ترکیه که دارای فعالیت گسترده β-لاکتاماز بودند، میزان کوکتل فاژ جدا شده از سویه‌ها از ۵۹/۲ تا ۸۷/۳ درصد متغیر بود، که با توجه به اینکه این گونه‌های باکتری، مقاوم به درمان بودند امیدوارکننده بود. البته مانند درمان آنتی بیوتیکی، فاژ درمانی نیز می‌تواند منجر به تکامل مقاومت باکتری شود (۴۰، ۴۱). شناخت افزایش مقاومت از نظر زیست‌شناسی اساسی و دانستن کاربردهای مبتنی بر فاژ مهم است (۴۲).

جداسازی فاژ

کلید مهم در تولید موفقیت‌آمیز دارو، جداسازی و اقدامات در پی آن است. برای فاژ درمانی، اقدامات مختلف و همزمانی باید انجام شود، از جمله تعیین نحوه ترکیب فاژها به مخلوط‌های چند فاژی که به کوکتل فاژ معروف هستند (۴۳). مقاله مروری در این مبحث توسط وبر داوربوسکا و همکاران در مورد مراحل اساسی شامل منابع و روش های جداسازی فاژ، انتخاب میزبان های فاژ، روش های توصیف، معیارهای انتخاب برای اهداف درمانی و محدودیت‌های تهیه فاژ برای درمان بحث می کند. آنان خاطر نشان کردند یکی از بزرگترین موانع موفقیت فاژ درمانی در مناطقی از جهان به غیر از اروپای شرقی، قوانین فعلی است. مسئله این است که اگر کارآزمایی‌های بالینی در متقاعد کردن سیاست گذاران ناموفق باشند، بعید است که این قانون تغییر کند، اما به نظر می‌رسد که این قانون در آزمایشات بالینی فعلی پتانسیل این روش درمانی را محدود می کند. این درحالیست که فاژها به عنوان درمانگر، ابزارهای تشخیصی و ابزاری دقیق برای شکل دهی و شناخت میکروبیوم ظرفیت بسیار بالایی دارند (۴۴).

استفاده از فاژها به عنوان داروهای ضد باکتریایی به ویژه برای هدف قرار دادن آن دسته از عوامل بیماریزا که گزینه‌های درمانی آنتی بیوتیکی محدود دارند، مهم است (۴۳، ۴۵). جداسازی فاژهای مورد نظر می‌تواند از طریق غنی‌سازی نمونه‌ای از مخازن محیط زیست انجام شود (۴۶، ۴۷). جالب توجه است که میزان امکان جداسازی فاژ مبتنی بر غنی سازی فاضلاب شهری متفاوت است، و بهترین نتایج برای *Pseudomonas aeruginosa*، *Salmonella coli* و *Escherichia Klebsiella* مشاهده شده است (۴۴). این روش در مورد انتروکوکهای مقاوم به ونکومایسین و *Acinetobacter* کم اهمیت‌تر است، در حالیکه جداسازی فاژهای جدید سویه های *Staphylococcus aureus* مقاوم به متی سیلین بسیار مؤثر بود (۴۸، ۴۹).

فاژدرمانی در حیوانات آزمایشگاهی

امروزه، قبل از استفاده بالینی از داروها معمولاً آزمایش برروی حیوانات انجام میگیرد. در فاژ درمانی، از آنجایی که مدتهاست که در حال بررسی بوده، بطور

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

سنتی تمایل به استفاده بالینی بیشتر از آزمایش در حیوانات هست (۵۰،۲۶). فاژ درمانی در عصر مدرن با این وجود باید استانداردهای فعلی تولید دارو را اتخاذ کند، بنابراین آزمایش بر حیوانات اساس ضروری استفاده بالینی دارو می‌باشد و چندین مقاله به آزمایش فاژها در حیوانات و آماده‌سازی فاژ اختصاص داده شده است (۳۵). وانگ و همکاران فاژ استافیلوکوکی SLPW را برای درمان عفونت‌های (Methicillin-resistant *Staphylococcus Aureus*)MRSA داخل شکمی در موش‌ها مورد آزمایش قرار داد و مشخص گردید که موش‌هایی که فاژ SLPW دارند، از محافظت بالایی (۸۰٪ بقا) برخوردار بوده و همچنین کاهش عفونت ناشی از افزایش سایتوکاین‌ها را ایجاد کرده‌اند (۲۶، ۵۱). بنابراین این فاژ را به عنوان یک عامل درمانی بالقوه در برابر عفونت های MRSA معرفی کرد. یکی دیگر از پاتوژن‌های بیمارستانی مقاوم به چند دارو، *Acinetobacter* بود که با استفاده از فاژ vB-GEC_Ab-M-G7 توسط کوثرزاده و همکاران مورد درمان قرار گرفت. در یک مدل زخم موش، این فاژ به طور قابل توجهی بار باکتریایی را کاهش می‌داد (۹، ۵۲).

یکی از مشکلات دارویی در فاژدرمانی انتقال فاژ از معده به دستگاه گوارش دیستال است. دزبرودسکی و همکاران در یک مدل موش صحرایی نشان دادند که اصلاح محیط معده با استفاده از داروهای رانیتیدین و امپرازول، که تولید اسید معده را کاهش می‌دهند، از فاژ استافیلوکوکی A5/80 محافظت می‌کند و امکان عبور به روده تحتانی را نیز فراهم می‌آورد (۲۲، ۵۳). نویسندگان همچنین دریافتند که نفوذ فاژ از تجویز خوراکی به گردش خون سیستمیک می‌تواند در بین فاژهای مختلف متفاوت باشد، زیرا فاژ A5/80 پس از تجویز خوراکی به کمک داروهای کاهش دهنده اسید، به جریان خون میرسد اما T_4 به طور مشابه تجویز نمی‌شود (۵۴، ۵۵). Jiun-Ling Wan و همکاران در مدل موشی BALB/c و C57BL/6 از فاژ φkm18p برای درمان عفونت *Acinetobacter baumannii* استفاده کردند و این مطالعه نشان داد که فاژدرمانی میزان بقای حیوانات را افزایش داده و بار باکتریایی و سطح مارکرهای التهابی TNF-α و IL-6 را کاهش می دهد. با این حال، کاهش اثر درمانی بدنبال تجویز دارای تاخیر در درمان ممکن است باعث نگرانی برای ایجاد یک فاژ درمانی موفق برای درمان عفونت های حاد پاتوژن های مقاوم به چند دارو باشد (۵۶). در مطالعه Takaaki Furusawa مدل‌های موشی C57BL/6 که دچار کراتیت حاصل از *Pseudomonas aeruginosa* بودند مورد درمان با فاژهای *Myoviridae* یا *Podoviridae* قرار گرفتند. این مطالعه نشان داد که فاژها به طور موثر به میزبان باکتریایی متصل می شوند. بیش از ۸۰٪ فاژ ΦR18 پس از ۳۰ ثانیه به سلولهای میزبان متصل شدند. در مدل موشی کراتیت، استفاده از فاژ در مدت ۳ ساعت نیز می‌تواند باکتری‌ها را از بین ببرد و کراتیت را سرکوب کند. تعداد فاژ به میزان ۱۰۰ برابر تعداد باکتری میزبان می‌تواند باکتری‌های میزبان را بطور مؤثر از بین ببرد (۵۷).

تاثیر باکتریوفاژ بر مکانیسم دفاعی باکتری

تشکیل بیوفیلم در هنگام عفونت باکتریایی یکی از مهمترین مشکلات کنترل عفونت است (۵۸). باکتری‌های موجود در بیوفیلم‌ها در برابر ضد میکروب‌ها بسیار مقاوم هستند (۵۹، ۶۰)، به خوبی از سیستم دفاع میزبان محافظت می‌شوند و تمایل به ایجاد عفونت های مزمن دارند (۶۱، ۶۲). برخی از باکتریوفاژها به بیوفیلم‌ها نفوذ می‌کنند و در این موارد آنها می‌توانند یک درمان جایگزین درمان با آنتی بیوتیک باشد (۶۳).

فاژدرمانی در کارآزمایی بالینی

فاژدرمانی کلینیکی درمان یا جلوگیری از عفونت در انسان با استفاده از فاژها در عفونت باکتریایی است (۶۴). از نظر کلینیکال، فاژ درمانی مجاز برای استفاده معمول در تعداد محدودی از کشورها است هرچند که داده‌های مربوطه از این موارد محدود است (۶۵). به دلیل الزامات درمانی طولانی مدت در بیماری‌های مزمن مانند سیستیک فیبروز، بروز مقاومت باکتریایی در فاژها مشکل ساز می‌شود (۶۶). از باکتریوفاژها برای درمان عفونت‌های باکتریایی شامل مکانهای مختلف بدن با داروهای مختلف استفاده شده است. بیشترین تعداد این مطالعات، استفاده از فاژها برای درمان موضعی عفونت‌های باکتریایی پوست است. برخی از عفونت‌های

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

مزمن پوستی مانند آکنه، اگرچه تهدید کننده زندگی نیستند میتوانند به درمان طولانی مدت آنتی بیوتیک نیاز داشته باشند (۶۷). فاژدرمانی آکنه ممکن است یک جایگزین با ارزش برای کاهش مصرف بیش از حد آنتی بیوتیک‌ها در درمان این بیماری باشد، همانطور که توسط Jonczyk-Matysiak و همکاران بررسی شده است (۶۸).

کنترل عفونت

در مطالعات گذشته فاکتورهای تنظیمی فاژ در باکتری‌های عامل چندین بیماری مشخص شده‌اند. فاژهایی که پژوهشگران پیشنهاد میکنند سازگار با محیط زیست هستند و می‌توانند در مقابل باکتری‌های عامل بیماری خاص استفاده شوند و در صورت ایجاد مقاومت، به راحتی قابل اصلاح می‌باشند (۱۴). در مطالعه‌ای، احمدی و همکاران دریافتند که تجویز فاژ PSE، که علیه سالمونلا فعال است، به طور قابل توجهی این پاتوژن را کاهش می‌دهد (۶۹-۷۱). اقدامات بهبود یافته بیوکنترل علیه سالمونلا شامل انتخاب فاژهایی است که می‌توانند طیف وسیعی از سویه‌های باکتریایی را آلوده کنند (۷۲). در یک نمونه دیگر از کنترل زیستی، هرناندز گزارش داد که باکتریوفاژهای آلوده کننده سراشیا، که میتواند اسب‌ماهی اقیانوس اطلس را خراب کند، از مواد تازه جدا شده و مورد آزمایش قرار گرفتند. کاهش در تعداد سراشیا بیشتر از ۹۰ ٪ قبل از درمان با 10^8 فاژ در هر گرم بود (۴۲، ۷۳).

تأثیر سیستم ایمنی بر فاژ درمانی

باکتریوفاژها و محصولات آنها آنتی‌ژن هستند و جای تعجب نیست که آنها توسط سیستم ایمنی بدن شناخته شوند و پاسخ‌های ایمنی را که باعث می‌شود مزایای استفاده از این فاژها را کاهش دهند، القا کنند. پاسخ ایمنی به فاژها در حیوانات آزمایشگاهی و انسان نشان داده شده است (۷۴، ۷۵). اگرچه با توجه به گونه فاژ، مسیر تجویز و قرار گرفتن در معرض سیستم ایمنی مختلف است. در حیوانات، فاژ ها چند دقیقه پس از تجویز توسط سلول‌های فاگوسیتیک گرفته شده و ممکن است طی ۲ ساعت توسط این سلول‌ها از بین بروند (۷۶).

علاوه براین، بررسی بقای فاژ T_7 در خون موشهای سالم و ایمن‌سازی شده، نشان داد که در حالی که در حیوانات دارای نقص ایمنی ترکیبی شدید SCID، تیتر فاژ برای مدت طولانی پایدار بودند، در موش‌های سالم ۹۹٪ از فاژ ها در ۶۰ دقیقه از بین رفتند (۴۳). از آنجایی که تیترهای فاژ در موش‌های دارای نقص سلول Bپایدار ماند (۷۷)، به نظر میرسد بیشترین میزان حذف فاژ از خون ناشی از تولید آنتی بادی اختصاصی است (۷۸). درمطالعه‌ای در انسان که آنتی ژن پروتئین‌های تشکیل دهنده سر فاژ T_4 در *E. coli* را مطالعه کرده‌اند، گزارش داده‌اند که می‌توان آنتی‌بادی‌های خاص را در بیش از ۸۰٪ افراد ثبت شده تشخیص داد، اگرچه هیچ یک از آنها فاژ درمانی را دریافت نکردند (۷۹،۸۰).

با این‌حال، حتی اگر بطور کامل مشخص نشود، به نظر می‌رسد که پاسخ ایمنی برانگیخته شده توسط فاژها تأثیر چندانی در جلوگیری از حذف باکتری آلوده به فاژ نداشته باشد (۸۱). زیرا لیز باکتری قبل از برانگیختن آنتی‌بادی اختصاصی رخ می‌دهد (۸۲). علاوه براین، با استثنائات خاص همچون در شرایط آزاد شدن اندوتوکسین ها از باکتریهایی که توسط فاژها داخل بدن لیز می‌شوند و همچنین هنگام استفاده همزمان از آنتی بیوتیک‌ها، تجویز فاژ بطور کلی با آسیب بافتی یا افزایش سایتوکاین‌های تهاجمی پیش التهابی و افزایش تولید اکسیژن واکنش‌پذیر (ROS) همراه نیست (۸۳). در مطالعه‌ای که Park و همکاران با استفاده از فاژ در موش‌های مبتلا به *E.coli* انجام دادند مشخص گردید که فاژ T_7 تنها باعث افزایش در سایتوکاین پیش التهابی IL-17 می‌شود (۸۴، ۸۵). در مطالعه Tetz و همکاران از یک مدل موش استفاده کردند و نشان دادند که تجویز خوراکی یک مخلوط فاژی تجاری روسیه قادر به افزایش نفوذپذیری روده و بالابردن سطح سرمی کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون است که با تعدادی از شرایط پاتولوژیک همراه است. در این مطالعه اذعان شد که تجویز فاژدرمانی احتمال اختلال در عملکرد سد طبیعی روده و پیامدهای جدی مانند بیماری کرون، بیماری التهابی روده و دیابت نوع ۱ را در پی‌داشته باشد (۸۶). از سوی دیگر اگر فعالیت سرکوب کننده فاژ خالص برای سایر باکتریوفاژها تأیید شود،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

می تواند پیامدهای بالینی مهمی داشته باشد. از یک طرف، فعالیت سرکوب‌کننده سیستم ایمنی باکتریوفاژهای خالص ممکن است استدلالی برای ایمنی فاژدرمانی، به ویژه در گیرندگان آلوگرافت مطرح شود. از طرف دیگر، سطح بیش از حد سرکوب سیستم ایمنی، ناشی از فعالیت همزمان داروهای سرکوب کننده سیستم ایمنی و فاژها، می تواند خطر ابتلا به عفونتهای دیگر را افزایش دهد. بدیهی است، بیماران سرطانی و افراد دارای نقایص نقص ایمنی در پی استفاده از فاژها در معرض خطر عفونت‌های بیشتری قرار خواهند گرفت (۸۷).

در سال ۲۰۱۳ در مطالعه‌ای نشان داده شده است که فاژ T_4 و پروتئین‌های آن در موشهایی که به صورت داخل صفاقی به آنها تزریق فاژ صورت گرفته (۸۸)، تولید سایتوکاین‌های IL- 1α، IL-1β، IL-2، IL6، IL-10، IL-12 p40/p70، اینترفرون (IFN –γ)، فاکتور نکروز تومور (TNF -α)، پروتئین مونوسیت (MCP-1)، RANTES، عامل محرک کلونی گرانولوسیت (GCSF) و گرانولوسیت- ماکروفاژ عامل تحریک کلونی (GM-CSF) یا ROS را تحت تأثیر قرار ندادند (۸۹،۹۰).

موارد مشابه توسط هوانگ و همکاران گزارش شده که ایمنی یک کوکتل فاژ را در باکتری *E. coli* نشان میدهد و تأثیر فاژ خوراکی تجویز شده به موشها را به مدت ۴ هفته مطالعه کرد (۹۱، ۹۲). کرمادی و همکاران نیز میزان تأثیر فاژدرمانی را که بصورت استنشاق داخل بینی در یک مدل موشی با عفونت ریوی *B. cenocepacia* تجویز صورت گرفته بود را مورد بررسی قرار داد (۹۳). تراکم باکتری‌ها، پروتئین التهابی ماکروفاژی ۲ (MIP-2) و TNF-α افزایش نیافت بلکه برعکس، در ریه‌های موش‌های تحت درمان نسبت به گروه‌های کنترل نشده به طور معناداری کاهش یافت ($P <0.05$). از طرف دیگر، داده‌های جمع آوری شده در انسان، به نظر می‌رسد حاکی از بی‌خطر بودن تجویز فاژ باشد، تأیید می‌کنند که حتی در صورت وجود، پاسخ ایمنی به فاژها از نظر بالینی این امر مهم نیست (۹۴، ۹۵).

مقایسه فاژدرمانی با آنتی بیوتیک‌ها

در مقایسه با آنتی بیوتیک‌ها، فاژها باید چندین مزیت داشته باشند. به نظر می‌رسد که فاژها به طور قابل توجهی ایمن‌تر بوده و بهتر تحمل می‌شوند (۹۳، ۹۶، ۹۷)، زیرا آنها فقط در باکتری هدف تکثیر می‌شوند اما نمی‌توانند سلول‌های پستانداران را آلوده کنند (۹۸). در مطالعات گذشته در اروپای شرقی و اکثر مطالعات اخیری که در حیوانات آزمایشی انجام شده است، به دنبال استفاده از فاژها، عوارض جانبی مهمی نظیر ازدیاد حساسیت، سندرم استیون جانسون، اختلالات میکروبیوم مانند کاندیدیازیس مخاطی، اسهال مرتبط با آنتی بیوتیک و حتی اختلالات متابولیک درازمدت ناشی از آنتی بیوتیک‌ها را گزارش نکرده‌اند (۹۹،۱۰۰). علاوه براین، تجویز فاژها آسان‌تر است و فاژها برای میزبانان خود بسیار اختصاصی هستند، زیرا ارتباط قفل و کلید بین فاژ و گیرنده‌های باکتریایی به طور معمول دامنه میزبان باکتریایی را که فاژ قادر به آلوده نمودن آن است تعیین می کند. پس از اتصال فاژ به میزبان، فاژ مواد ژنتیکی خود را در میزبان رها می‌سازد که در نهایت منجر به مرگ باکتری میزبان می گردد (۱۰۱). فاژها نیاز به تجویزهای مکرر پس از گذشت چند روز همانطور که معمولاً برای آنتی بیوتیک‌ها لازم است ندارند، زیرا می‌توانند برای مدت زمان نسبتاً طولانی مدت (تا چند روز) در بدن انسان باقی بمانند (۷). بطور کلی، به دلیل افزایش غلظت فاژ در محل عفونت بعد از تجویز اولیه، دوزهای بسیار کمی مورد نیاز است. برخلاف آنتی بیوتیک‌ها، خاصیت آنها محدود به محل عفونت است که می‌توانند به آن برسند، حتی در صورت وجود باکتری در اندام یا سیستم بدن که ضد میکروبها به سختی می‌توانند در آن نفوذ کنند (۱۰۲). با استفاده از فناوری جدید، تعیین توالی DNA در مقیاس بزرگ و فناوری‌های سنتز DNA، فاژ ها می‌توانند ساخته شوند تا بتوانند بر برخی از محدودیت‌های درمان آنتی بیوتیکی غلبه کنند (۱۰۳). مثال خوبی از این مسئله این است که با شواهد نشان داده شده که فاژها می‌توانند باعث کاهش بیوفیلم باکتریایی شوند (۱۰۴)، ساختاری که باعث می‌شود باکتری‌ها با درمان آنتی بیوتیکی استاندارد از بین نروند، حتی اگر باکتری‌ها نسبت به داروی تجویز شده حساس باشند (۱۰۵).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

جدول ۱- موارد مهم در استفاده از فاژ به عنوان درمان (۱۱۲)

راه مقابله	عومل مؤثر در فاژتراپی
در بیشتر موارد تجویز درون‌رگی سریع‌تر است	روش تجویز: خوراکی، موضعی، درون‌رگی، از طریق بینی، درون پریتوئن
استفاده از کوکتل فاژی یعنی ترکیبی از فاژهای مختلف می‌تواند به درمان کمک کند	اختصاصیت: فاژ باید از نوع لیتیک بوده و توانایی آلوده‌سازی باکتری هدف را داشته باشد
استفاده از کوکتل فاژی می‌تواند به درمان کمک کند	مقاومت به فاژ: باکتری ممکن است به فاژ مقاوم شود
بسیاری از فاژها در اسیدیته کمتر از ۴/۵ تکثیر می‌کنند	شرایط محیط: ویژگیهای فیزیکوشیمیایی: دما، اسیدیته و ..
تجویز مجدد، افزایش دوز، استفاده از کوکتل	خنثی شدن: خنثی شدن توسط آنتی‌بادی یا عوامل دیگر
انجام درمان در مرحله اولیه عفونت و با کوکتل فاژی موثرتر بوده است	دوز و زمان تجویز درمان
در مطالعات مختلف از ۰،۰۱ تا ۱۰۰ استفاده شده است	غلظت فاژی(MOI)

محدودیت‌ها و معایب فاژدرمانی

استفاده از باکتریوفاژها درکنار فوایدی که برای درمان عفونت‌های باکتریایی دارد، دارای معایبی از جمله محدوده باریک میزبان باکتریایی برای فاژ (۱۰۶)، خلوص ناکافی از فاژ (۱۰۷) ، دشواری در حذف ژن‌های اینتگراز (۸۲)، مقاومت به فاژ (۱۰۸)، ایجاد مقاومت به آنتی بیوتیک‌ها (۹۲)، کاهش عملکرد فاژ بخاطر درگیری سیستم ایمنی خنثی‌کننده (۱۰۹)، ناپایداری فاژ آماده‌سازی شده (۱۱۰)، عدم درک ناهمگونی و نحوه عملکرد فاژها (۱۱۱)، ادعاهای مبالغه شده درباره اثربخشی آماده سازی فاژ تجاری و عدم وجود اثبات علمی اثربخشی درمان فاژ می‌باشد (۹۳).

خلاصه‌ای از عوامل موثر بر فاژدرمانی

در نهایت لازم است عوامل موثر بر فاژدرمانی به عنوان مولفه‌های کلیدی در انتخاب این نوع درمان مورد اشاره قرار گیرد که در جدول ۱ به نمایش در آمده است.

نتیجه‌گیری

باکتریوفاژها در توسعه زیست‌شناسی مدرن، به ویژه درک فرآیند بیولوژیکی در سطح مولکولی که برای رشد علوم بیولوژیکی مدرن بسیار مهم است، مؤثر بوده‌اند. آنها همچنین از نظر درمانی برای ده هزار سال با سابقه ایمنی مناسب مورد استفاده قرار گرفته‌اند. اگرچه بهره‌برداری از آنها در زیست شناسی مولکولی عقب مانده است.

با این وجود، و با وجود نیاز به درمان‌های ضد باکتریایی جدید و بی‌خطر، استفاده از فاژ توسط بیشتر پزشکان غربی هنوز مورد توجه قرار نگرفته است، و دلیل این امر احتمالاً ناشی از معایب این روش و همچنین عدم وجود مطالعات کافی در این زمینه و عدم آشنایی با فاژدرمانی است، همچنین دلیل دیگر عدم تصویب دستگاه‌های نظارتی است. این مقاله مروری بر تعداد قابل توجهی از جنبه‌های استفاده از فاژها و محصولات آنها در زمینه پزشکی و بخصوص ضد باکتریایی می‌باشد. ما معتقدیم، با توجه به بحران فراگیر آنتی‌بیوتیک، این رویکرد مستلزم توجه جدی است. در نهایت فاژها می‌توانند مانند گذشته در علوم پزشکی همچون انقلابی باشند.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از مساعدت جناب آقای امراله شمسی صمیمانه تشکر می‌شود.

References

1. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. Bacteriophage. 2011;1(2):66-85.
2. Fauquet C, Pringle C. Abbreviations for bacterial and fungal virus species names. J Aov. 2000;145(1):197.
3. Burrowes B, Harper DR, Anderson J, McConville M, Enright MC. Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. Expert Rev Anti Infect Ther. 2011;9(9):775-85.
4. Wittebole X, De Roock S, Opal SM. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. Virulence. 2014;5(1):226-35.
5. Pires DP, Cleto S, Sillankorva S, Azeredo J, Lu TK. Genetically engineered phages: a review of advances over the last decade. Microbiol Mol Biol Rev. 2016;80(3):523-43.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

6. Kutateladze á, Adamia R. Phage therapy experience at the Eliava Institute. J Memi. 2008;38(8):426-30.
7. On an invisible microbe antagonistic to dysentery bacilli. Note by M. F. d'Herelle, presented by M. Roux. Comptes Rendus Academie des Sciences 1917; 165:373–5. Bacteriophage. 2011;1(1):3-5.
8. Lu TK, Koeris MS. The next generation of bacteriophage therapy. J Coim. 2011;14(5):524-31.
9. Garcia P, Martinez B, Obeso J, Rodriguez A. Bacteriophages and their application in food safety. J Liam. 2008;47(6):479-85.
10. Summers WC. From culture as organism to organism as cell: historical origins of bacterial genetics. J History Biol. 1991;24(2):171-90.
11. Bai J, Kim YT, Ryu S, Lee JH. Biocontrol and Rapid Detection of Food-Borne Pathogens Using Bacteriophages and Endolysins. Front Microbiol. 2016;7:474.
12. Everett JA. The 12 item social and economic conservatism scale (SECS). J Po. 2013;8(12):e82131.
13. Atterbury RJ. Bacteriophage biocontrol in animals and meat products. Microb Biotechnol. 2009;2(6):601-12.
14. Buttimer C, McAuliffe O, Ross RP, Hill C, O'Mahony J, Coffey A. Bacteriophages and Bacterial Plant Diseases. Front Microbiol. 2017;8(34).
15. Clark J, Abedon S, Hyman P. Phages as therapeutic delivery vehicles. Bacteriophages Health Dis. 2012:86-100.
16. Fischetti VA. Bacteriophage lysins as effective antibacterials. J Coim. 2008;11(5):393-400.
17. Boxall AB, Rudd MA, Brooks BW, Caldwell DJ, Choi K, Hickmann S, et al. Pharmaceuticals and personal care products in the environment: what are the big questions? Environ Health Perspect. 2012;120(9):1221-9.
18. Tanwar J, Das S, Fatima Z, Hameed SJIpoid. Multidrug resistance: an emerging crisis. Interdis Perspect Infect Dis. 2014;2014.
19. Housby JN, Mann NHJDdt. Phage therapy. 2009;14(11-12):536-40.
20. Organization WH. Antimicrobial resistance and primary health care: brief. World Health Organization, 2018.
21. Tzipilevich E, Habusha M, Ben-Yehuda S. Acquisition of phage sensitivity by bacteria through exchange of phage receptors. Cell. 2017;168(1-2):186-99. e12.
22. Luo W, Lu Y, Wang G, Shi Y, Wang T, Giesy JP. Distribution and availability of arsenic in soils from the industrialized urban area of Beijing, China. Cell. 2008;72(5):797-802.
23. Salmond GP, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. Nat Rev Microbiol. 2015;13(12):777.
24. Saussereau E, Vachier I, Chiron R, Godbert B, Sermet I, Dufour N, et al. Effectiveness of bacteriophages in the sputum of cystic fibrosis patients. Clin Microbiol Infect. 2014;20(12):O983-O90.
25. Doss J, Culbertson K, Hahn D, Camacho J, Barekzi N. A review of phage therapy against bacterial pathogens of aquatic and terrestrial organisms. J Virol. 2017;9(3):50.
26. Carrillo CL, Atterbury RJ, El-Shibiny A, Connerton PL, Dillon E, Scott A, et al. Bacteriophage therapy to reduce Campylobacter jejuni colonization of broiler chickens. Appl Environ Microbiol. 2005;71(11):6554-63.
27. Young R. Phage lysis: do we have the hole story yet? Current opinion in microbiology. Curr Opin Microbiol. 2013;16(6):790-7.
28. Weinbauer M. Weinbauer MG.. Ecology of prokaryotic viruses. FEMS Microbiol Rev. 2004;28:127-81.
29. Logan LK, Weinstein RA. The epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: the impact and evolution of a global menace. J Infect Dis. 2017;215(suppl_1):S28-S36.
30. Roach DR, Donovan DM. Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. Bacteriophage. 2015;5(3):e1062590.
31. Sheng H, Knecht HJ, Kudva IT, Hovde CJ. Application of bacteriophages to control intestinal Escherichia coli O157: H7 levels in ruminants. Appl Environ Microbiol. 2006;72(8):5359-66.
32. Salmond GPC, Fineran PC. A century of the phage: past, present and future. Nature Rev Microbiol. 2015;13(12):777-86.
33. Weber-Dąbrowska B, Górski A. Phage therapy of staphylococcal infections (including MRSA) may be less expensive than antibiotic treatment. Postepy Hig Med Dosw. 2007;61:461-5.
34. Mirzaei MK, Nilsson AS. Correction: Isolation of phages for phage therapy: A comparison of spot tests and efficiency of plating analyses for determination of host range and efficacy. J Po. 2015;10(5):e0127606.
35. Abedon ST, García P, Mullany P, Aminov RJFim. Phage therapy: past, present and future. 2017;8:981.
36. Xiao X, Wu Z-C, Chou K-CJPo. A multi-label classifier for predicting the subcellular localization of gram-negative bacterial proteins with both single and multiple sites. 2011;6(6):e20592.
37. Ross A, Ward S, Hyman PJFim. More is better: selecting for broad host range bacteriophages. 2016;7:1352.
38. Minot S, Sinha R, Chen J, Li H, Keilbaugh SA, Wu GD, et al. The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. 2011;21(10):1616-25.
39. Gundogdu A, Bolkvadze D, Kilic H. In vitro Effectiveness of Commercial Bacteriophage

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

Cocktails on Diverse Extended-Spectrum Beta-Lactamase Producing Escherichia coli Strains. 2016;7(1761).

40. Agún S, Fernández L, González-Menéndez E, Martínez B, Rodríguez A, García PJV. Study of the interactions between bacteriophage phiIPLA-RODI and four chemical disinfectants for the elimination of Staphylococcus aureus contamination. 2018;10(3):103.

41. Kondo H, Kanematsu S, Suzuki N. Viruses of the white root rot fungus, Rosellinia necatrix. Advances in virus research. 86: Elsevier; 2013. p. 177-214.

42. de Melo AG, Levesque S, Moineau SJCoib. Phages as friends and enemies in food processing. 2018;49:185-90.

43. Górski A, Dąbrowska K, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, et al. Phages and immunomodulation. 2017;12(10):905-14.

44. Hill C, Mills S, Ross RPJFm. Phages & antibiotic resistance: are the most abundant entities on earth ready for a comeback? 2018;13(06):711-26.

45. Kutter EM, Kuhl SJ, Abedon STJFm. Re-establishing a place for phage therapy in western medicine. 2015;10(5):685-8.

46. Nguyen S, Baker K, Padman BS, Patwa R, Dunstan RA, Weston TA, et al. Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers. 2017;8(6):e01874-17.

47. Ellström P, Feodoroff B, Hänninen ML, Rautelin HJCM, Infection. Lipooligosaccharide locus class of C ampylobacter jejuni: sialylation is not needed for invasive infection. 2014;20(6):524-9.

48. Wang Z, Zheng P, Ji W, Fu Q, Wang H, Yan Y, et al. SLPW: A Virulent Bacteriophage Targeting Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus In vitro and In vivo. 2016;7(934).

49. Riede I, Eschbach M-LJFl. Evidence that TraT interacts with OmpA of Escherichia coli. 1986;205(2):241-5.

50. Abedon ST. Phage therapy of pulmonary infections. Bacteriophage. 2015;5(1):e1020260.

51. Kakasis A, Panitsa GJIjoaa. Bacteriophage therapy as an alternative treatment for human infections. A comprehensive review. 2019;53(1):16-21.

52. Gelman D, Eisenkraft A, Chanishvili N, Nachman D, Glazer SC, Hazan RJJoT, et al. The history and promising future of phage therapy in the military service. 2018;85(1S):S18-S26.

53. Chadha P, Katare OP, Chhibber SJMp. In vivo efficacy of single phage versus phage cocktail in resolving burn wound infection in BALB/c mice. 2016;99:68-77.

54. Kishor C, Mishra RR, Saraf SK, Kumar M, Srivastav AK, Nath G. Phage therapy of staphylococcal chronic osteomyelitis in experimental animal model. The Indian journal of medical research. 2016;143(1):87-94.

55. Mattila S, Ruotsalainen P, Jalasvuori MJFim. On-demand isolation of bacteriophages against drug-resistant bacteria for personalized phage therapy. 2015;6:1271.

56. Wang J-L, Kuo C-F, Yeh C-M, Chen J-R, Cheng M-F, Hung C-HJI, et al. Efficacy of φkm18p phage therapy in a murine model of extensively drug-resistant Acinetobacter baumannii infection. 2018;11:2301.

57. Furusawa T, Iwano H, Hiyashimizu Y, Matsubara K, Higuchi H, Nagahata H, et al. Phage therapy is effective in a mouse model of bacterial equine keratitis. 2016;82(17):5332-9.

58. Di Domenico E, Farulla I, Prignano G, Gallo M, Vespaziani M, Cavallo I, et al. Biofilm is a major virulence determinant in bacterial colonization of chronic skin ulcers independently from the multidrug resistant phenotype. 2017;18(5):1077.

59. Cooper RA, Bjarnsholt T, Alhede M. Biofilms in wounds: a review of present knowledge. Journal of wound care. 2014;23(11):570, 2-4, 6-80 passim.

60. Jault P, Leclerc T, Jennes S, Pirnay JP, Que YA, Resch G, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by Pseudomonas aeruginosa (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. 2019;19(1):35-45.

61. Abedon ST. Ecology of Anti-Biofilm Agents I: Antibiotics versus Bacteriophages. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2015;8(3):525-58.

62. Kroll J, Klinter S, Schneider C, Voß I, Steinbüchel AJMb. Plasmid addiction systems: perspectives and applications in biotechnology. 2010;3(6):634-57.

63. Abedon ST. Ecology of Anti-Biofilm Agents II: Bacteriophage Exploitation and Biocontrol of Biofilm Bacteria. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland). 2015;8(3):559-89.

64. Castillo DE, Nanda S, Keri JE. therapy. Propionibacterium (Cutibacterium) acnes bacteriophage therapy in acne: Current evidence and future perspectives. 2019;9(1):19-31.

65. Kaistha SD, Umrao PDJRAiB. Recent Novel Biotechnological Applicaons of Bacteriophages.186.

66. Patey O, McCallin S, Mazure H, Liddle M, Smithyman A, Dublanchet AJV. Clinical indications and compassionate use of phage therapy: personal experience and literature review with a focus on osteoarticular infections. 2019;11(1):18.

67. Kim MJ, Eun DH, Kim SM, Kim J, Lee WJJAoD. Efficacy of Bacteriophages in Propionibacterium acnes-Induced Inflammation in Mice. 2019;31(1):22-8.

68. Jończyk-Matysiak E, Weber-Dąbrowska B, Żaczek M, Międzybrodzki R, Letkiewicz S, Łusiak-Szelchowska M, et al. Prospects of Phage

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

Application in the Treatment of Acne Caused by Propionibacterium acnes. 2017;8(164).
69. Wright A, Hawkins CH, Anggard EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa; a preliminary report of efficacy. Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery. 2009;34(4):349-57.
70. Sarker SA, McCallin S, Barretto C, Berger B, Pittet A-C, Sultana S, et al. Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh. 2012;434(2):222-32.
71. Rose T, Verbeken G, De Vos D, Merabishvili M, Vaneechoutte M, Lavigne R, et al. Experimental phage therapy of burn wound infection: difficult first steps. 2014;4(2):66.
72. Mills S, Ross RP, Hill CJFmr. Bacteriocins and bacteriophage; a narrow-minded approach to food and gut microbiology. 2017;41(Supp_1):S129-S53.
73. Rodriguez-Mozaz S, Chamorro S, Marti E, Huerta B, Gros M, Sànchez-Melsió A, et al. Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. 2015;69:234-42.
74. Miedzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dabrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Szufnarowski K, et al. Clinical aspects of phage therapy. Advances in virus research. 2012;83:73-121.
75. 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. 2015;5:14802.
76. Kazmierczak Z, Piotrowicz A, Owczarek B, Hodyra K, Miernikiewicz P, Lecion D, et al. Molecular imaging of T4 phage in mammalian tissues and cells. Bacteriophage. 2014;4(1):e28364.
77. Stent GS, Watson JD, Cairns J. Phage and the origins of molecular biology: Cold Spring Harbor Laboratory of Quantitative Biology; 1966.
78. Srivastava AS, Kaido T, Carrier EJJovm. Immunological factors that affect the in vivo fate of T7 phage in the mouse. 2004;115(1):99-104.
79. Dabrowska K, Miernikiewicz P, Piotrowicz A, Hodyra K, Owczarek B, Lecion D, et al. Immunogenicity studies of proteins forming the T4 phage head surface. Journal of virology. 2014;88(21):12551-7.
80. Subirats J, Sànchez-Melsió A, Borrego CM, Balcázar JL, Simonet PJIjoaa. Metagenomic analysis reveals that bacteriophages are reservoirs of antibiotic resistance genes. 2016;48(2):163-7.
81. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl SJJowc. Bacteriophage treatment of intransigent diabetic toe ulcers: a case series. 2016;25(Sup7):S27-S33.
82. Lin DM, Koskella B, Lin HCJWjogp, therapeutics. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. 2017;8(3):162.
83. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JGJAa, chemotherapy. Bacteriophage therapy. 2001;45(3):649-59.
84. Park K, Cha KE, Myung H. Observation of inflammatory responses in mice orally fed with bacteriophage T7. Journal of applied microbiology. 2014;117(3):627-33.
85. Rhoads D, Wolcott R, Kuskowski MA, Wolcott B, Ward L, Sulakvelidze AJJowc. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. 2009;18(6):237-43.
86. Tetz G, Tetz VJGp. Bacteriophage infections of microbiota can lead to leaky gut in an experimental rodent model. 2016;8(1):33.
87. Borysowski J, Górski AJIJoID. Is phage therapy acceptable in the immunocompromised host? 2008;12(5):466-71.
88. De Paepe M, Leclerc M, Tinsley CR, Petit M-AJFic, microbiology i. Bacteriophages: an underestimated role in human and animal health? 2014;4:39.
89. Miernikiewicz P, Dabrowska K, Piotrowicz A, Owczarek B, Wojas-Turek J, Kicielinska J, et al. T4 phage and its head surface proteins do not stimulate inflammatory mediator production. PloS one. 2013;8(8):e71036.
90. Torres-Barceló CJEm, infections. The disparate effects of bacteriophages on antibiotic-resistant bacteria. 2018;7(1):1-12.
91. Abedon STJBaD. Bacteriophage clinical use as antibacterial "drugs": utility and precedent. 2017:417-51.
92. Lekunberri I, Subirats J, Borrego CM, Balcázar JLJEp. Exploring the contribution of bacteriophages to antibiotic resistance. 2017;220:981-4.
93. Principi N, Silvestri E, Esposito SJFip. Advantages and Limitations of Bacteriophages for the Treatment of Bacterial Infections. 2019;10:513.
94. Hwang JY, Kim JE, Song YJ, Park JH. Safety of using Escherichia coli bacteriophages as a sanitizing agent based on inflammatory responses in rats. Food science and biotechnology. 2016;25(1):355-60.
95. Parsley LC, Consuegra EJ, Kakirde KS, Land AM, Harper WF, Liles MRJAEM. Identification of diverse antimicrobial resistance determinants carried on bacterial, plasmid, or viral metagenomes from an activated sludge microbial assemblage. 2010;76(11):3753-7.
96. Aminov R. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. Biochemical pharmacology. 2017;133:4-19.
97. O'Shea YA, Boyd EF. Mobilization of the Vibrio pathogenicity island between Vibrio cholerae

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]

isolates mediated by CP-T1 generalized transduction. FEMS Microbiol. 2002;214(2):153-7.
98. Domingo-Calap P, Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. Antibiotics (Basel). 2018;7(3):66.
99. Chibani-Chennoufi S, Sidoti J, Bruttin A, Kutter E, Sarker S, Brüssow H, et al. In vitro and in vivo bacteriolytic activities of Escherichia coli phages: implications for phage therapy. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(7):2558-69.
100. Seed KD, Faruque SM, Mekalanos JJ, Calderwood SB, Qadri F, Camilli A. Phase variable O antigen biosynthetic genes control expression of the major protective antigen and bacteriophage receptor in Vibrio cholerae O1. PLoS Pathog. 2012;8(9):e1002917.
101. Pires DP, Boas DV, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy: a step forward in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections. J Virol. 2015;89(15):7449-56.
102. Pouillot F, Chomton M, Blois H, Courroux C, Noelig J, Bidet P, et al. Efficacy of bacteriophage therapy in experimental sepsis and meningitis caused by a clone O25b: H4-ST131 Escherichia coli strain producing CTX-M-15. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(7):3568-75.
103. Smith HW, Huggins M. Effectiveness of phages in treating experimental Escherichia coli diarrhoea in calves, piglets and lambs. J General Microbiol. 1983;129(8):2659-75.
104. Summers WC. Felix dHerelle and the origins of molecular biology: Yale University Press; 1999.
105. Chen Y, Batra H, Dong J, Chen C, Rao VB, Tao P. Genetic Engineering of Bacteriophages Against Infectious Diseases. J Fim. 2019;10.
106. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. Bacteriophage. 2011;1(2):111-4.
107. Hietala V, Horsma-Heikkinen J, Carron A, Skurnik M, Kiljunen SJ. The removal of endo-and enterotoxins from bacteriophage preparations. J Fim. 2019;10:1674.
108. Örmälä A-M, Jalasvuori M. Phage therapy: should bacterial resistance to phages be a concern, even in the long run? Bacteriophage. 2013;3(1):e24219.
109. Krut O, Bekeredjian-Ding IJT. Contribution of the immune response to phage therapy. J Immunol. 2018;200(9):3037-44.
110. Malik DJ, Sokolov IJ, Vinner GK, Mancuso F, Cinquerrui S, Vladisavljevic GT, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. Adv Colloid Interface Sci. 2017;249:100-33.
111. Nilsson AS. Pharmacological limitations of phage therapy. Ups J Med Sci. 2019;124(4):218-27.
112. Chatain-ly MH. The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. Front Microbiol. 2014;5:51.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-16]