ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 615.38.03:616.31

Кучмина М.В., Туркина А.Ю., Парамонов Ю.О

ВОЗМОЖНОСТИ ФАГОТЕРАПИИ В СТОМАТОЛОГИИ

ФГАУ ВО Институт стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, 119991, Российская Федерация, Москва

*Статья посвящена возможностям использования бактериофагов в стоматологии. Рассматриваются основные характеристики бактериофагов и механизмы их взаимодействия с бактериальной клеткой. Приведены данные микробиологических исследований и результаты клинического применения бактериофагов при заболеваниях пародонта. Бактериофаги показали свою эффективность относительно пародонтопатогенных микроорганизмов, в том числе обладающих антибиотико-резистентностью в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Отражены преимущества фаговой терапии и её недостатки, главным из которых на сегодняшний день остаётся малый опыт клинического применения этих препаратов. Цель исследования. Проведён анализ данных зарубежной и отечественной литературы и публикаций в отношении эффективности фаготерапии в стоматологии.*

Ключевые слова: бактериофаг; фаготерапия; антибиотико-резистентные бактерии; пародонтопатогенные микроорганизмы; воспалительные заболевания пародонта.

Для цитирования: Кучмина М.В., Туркина А.Ю., Парамонов Ю.О. Возможности фаготерапии в стоматологии. Российский стоматологический журнал. 2018; 22 (2): 107-110. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110>

Kuchmina M.V., Turkina A.Yu., Paramonov Yu.O.

THE POSSIBILITIES OF USING PHAGE THERAPY IN DENTISTRY

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University, 199911, Moscow)

*The article is devoted to the possibilities of using bacteriophages in dentistry. The main characteristics of bacteriophages and mechanisms of their interaction with a bacterial cell as well as the data of microbiological studies and the results of clinical use of bacteriophages in periodontal diseases are discussed. Bacteriophages have been shown to be effective against periodontopathogenic microorganisms, including antibiotic resistant bacteria *in vitro* and *in vivo*. There were reflected the advantages and disadvantages of phage therapy, the main of which for today is a small experience of clinical use of this method.*

Objective. To analyze the data of foreign and domestic literature and publications in the field of phagotherapy effectiveness in dentistry.

Key words: bacteriophage; phage therapy; antibiotic-resistant bacteria; periodontal pathogen microorganisms; inflammatory periodontal diseases.

For citation: Kuchmina M.V., Turkina A.Yu., Paramonov Yu.O. The possibilities of using phage therapy in dentistry Rossiyskii stomatologicheskii zhurnal. 2018; 22(2): 107-110. <http://dx.doi.org/10.18821/1728-2802-2018-22-2-107-110>

For correspondence: Kuchmina Maria Vladimirovna, student of the Department of General Dentistry, Faculty of Dentistry I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), E-mail: marya.kuchmina@yandex.ru.

Information about authors:

Kuchmina M.V., <https://orcid.org/0000-0001-8408-7307>

Turkina A. Yu., <http://orcid.org/0000-0003-2852-0051>

Paramonov Yu.O., <http://orcid.org/0000-0003-1505-4901>

Acknowledgments. *The study had no sponsorship.*

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

Received 15.01.18

Accepted 16.02.18

Рост распространённости воспалительных заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными микроорганизмами, делает всё более актуальным поиск альтернативных методов

лечения инфекционных заболеваний. Одним из таких методов является фаготерапия, т. е. лечение бактериальных инфекций с помощью бактериофагов [1].

Бактериофаги – это вирусы, способные избирательно уничтожать бактерии. В настоящее время описано более 6000 видов бактериофагов [2]. Основная роль этих организмов на Земле заключается в существенном ускорении разложения органического вещества. Тем самым фаги, влияя на глобальные геохимические процессы, поддер-

Для корреспонденции: Кучмина Мария Владимировна, студентка 5-го курса, стоматологического факультета Института стоматологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, E-mail: marya.kuchmina@yandex.ru.

живают круговорот вещества и энергии в биосфере Земли [3].

Большинство бактериофагов состоят из головки округлой, гексагональной или палочковидной формы диаметром 45–140 нм и отростка толщиной 10–40 и длиной 100–200 нм. Другие бактериофаги не имеют отростка, одни из них округлы, другие – нитевидны, размером 8x800 нм. Содержимое головки состоит преимущественно из дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) (длина её нити во много раз превышает размер головки и достигает 60–70 мкм, эта нить плотно скручена в головке) или рибонуклеиновой кислоты (РНК) и небольшого (около 3%) количества белка. [4] Кроме нуклеиновой кислоты и белка в фагах до 12–17% углеводов, 2% липидов, а также содержатся ферменты [5]. Вне клеток-хозяев большинство фагов существует в виде вирионов. Размножаются они только внутри бактериальных клеток, поскольку их генома недостаточно для автономного существования [6].

По типу антибактериальной активности бактериофаги разделяются на 2 группы [7].

- Умеренные фаги встраивают свой геном в геном бактерий, размножаются вместе с ними и только спустя некоторое время лизируют бактериальную клетку (лизогенный жизненный цикл).

- Лизирующие (вирулентные) фаги заражают бактериальную клетку и сразу лизируют её (литический жизненный цикл).

Каждый бактериофаг вызывает лизис определённого вида бактерий, а некоторые – определённых типов и даже штаммов. По степени специфичности фаги составляют 3 группы [5]:

– полифаги – активные в отношении нескольких родственных видов бактерий;

– монофаги – растворяющие микробы одного вида;

– типовые фаги – лизирующие только определённые типы данного вида бактерий;

Для фаговой терапии в настоящее время используют только вирулентные лизирующие фаги, в основном фаги порядка *Caudovirales*, а также нитчатые фаги семейств *Leviviridae* (с одноцепочечным РНК-геномом) и *Inoviridae* (с одноцепочечным кольцевым ДНК-геномом) [6]. Препараты для фаготерапии выпускаются в форме растворов и гелей для местного и наружного применения, а также для приёма внутрь.

Спектр активности фагов обычно достаточно узок. Это позволяет устранить конкретный микроорганизм, не нарушая целостности всего бактериального сообщества человеческого организма. Для воздействия на определённые виды бактерий применяют соответствующие виды бактериофагов. Так, при гнойно-воспалительных инфекциях кожи и слизистых оболочек, вызванных стафилококками, применяют стафилококковый бактериофаг. Для лечения и профилактики гнойно-осложнённых ран, абсцессов, а также других коли-инфекций – бактериофаг коли. Для лечения гнойных инфекций кожи, абсцессов, других хирургических инфекций, гнойно-осложнённых ран целесообразно использовать бактериофаг псевдомонас аеругиноза (синегнойный). При лечении фурункулов, карбункулов, гнойно-осложнённых ран, инфицированных стафилококками, гнойных ангин, флегмон эффективен секстафаг (пиобактериофаг поливалентный) [8].

С другой стороны, при необходимости экстренного лечения возникает необходимость лизиса сразу нескольких видов бактерий. Такие проблемы решают с помощью фаговых коктейлей – смеси различных бактериофагов, действующих в отношении разных возбудителей [6].

В стоматологии использование бактериофагов возможно в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний. В том числе при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

В частности, Е.Г. Михайлова разработала методические рекомендации по применению препаратов на основе бактериофагов в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести и стоматитов бактериальной этиологии, а также в качестве профилак-

тического средства до и после оперативных вмешательств во избежание вторичного инфицирования.

Основными пародонтопатогенными микроорганизмами являются *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* [9]. R.M. Donlan установил, что бактерии *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Viridans streptococci*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter Spp.* наиболее часто являются причиной формирования биопленок, способствующих возникновению заболеваний пародонта и образованию антибиотико-устойчивых штаммов [10].

В литературе имеется целый ряд исследований, посвящённых оценке эффективности бактериофагов в отношении пародонтопатогенной флоры.

Группой исследователей под руководством M. Fenton изучены рекомбинантные лизины *S. pyogenes* и установлена их 100% эффективность при назальном и пероральном введении мышам совместно с бактериями *S. pyogenes*. Лизин MV-L, полученный от фага MR11 в отношении метициллинрезистентного *S. aureus* оказался эффективен в отношении этих бактерий при назальном введении мышам. Через 6 ч после обработки у 1 из 9 мышей наблюдали полное исчезновение бактерий, у остальных отмечено сильное снижение бактериального титра. Лизин PlyV12, полученный от бактериофага к *E. Faecalis*, показал высокую кросс-инфекционную активность в отношении ванкомицинрезистентных энтерококков, стафилококков и стрептококков [11].

S.P. Szafranski, A. Winkel и M. Stiesch исследовали эффективность рекомбинантных лизирующих ферментов бактериофагов в отношении бактерий *Actinomyces naeslundii*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Enterococcus faecalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Lactobacillus spp.*, *Neisseria spp.*, *Streptococcus spp.*, и *Veillonella spp.* Было установлено, что рекомбинантные лизирующие ферменты активны в отношении *Actinomyces naeslundii* и *Streptococcus spp.*, формирующих оральные биопленки, способствующие развитию стоматологических заболеваний [12]. Под действием лизирующих ферментов этих бактериофагов биопленки разрушаются. P. Machuca и соавт. подтвердили эффективность ДНК-содержащего бактериофага FnpΦ02, поражающего *Fusobacterium nucleatum* [13].

J. Fujiki и соавт. изучали активность эндолизина бактериофага Lys-phiSA012 к *S.aureus*. Эндолизин показал высокую литическую активность к стафилококковым штаммам, включая метициллинрезистентного золотистого стафилококка [14]. Так же в результате лабораторного исследования подтверждена эффективность муреин пептидазы, выделенной из бактериофагов *S. aureus* в отношении метициллинрезистентных штаммов *S. aureus* [15].

R.M. Donlan, исследуя бактериофаги T4 и F116 по отношению к биоплёнкам бактерии *E.coli* 3000XIII и *E. coli* K12 соответственно, пришёл к выводу, что фаги вызывают снижение жизнеспособности биоплёнок *E. coli*. Стафилококковый фаг к биопленке бактерий *Staphylococcus epidermidis* различных штаммов показал свою эффективность в отношении этих бактерий. Произошло значительное снижение оптической плотности биоплёнки на несколько штаммов [10].

D.M. Lin и соавт. подтвердили эффективность бактериофага к бактерии *Pseudomonas aeruginosa* в результате орального введения фага мышам. В испытываемой группе наблюдалась снижение смертности на 66,7%. При введении мышам интрабрюшинно имипенемрезистентного фага к этой же бактерии выявлено снижение смертности на 100% [16].

S. Latz и соавт. выявили активность фагов SL1 SL2 и SL4 против мультрезистентной синегнойной палочки. Планктонные клетки 4 из 5 выбранных бактерий были подавлены в течение 16 ч без возобновления роста бактериальной популяции. В то время как фаг SL2 оказался наиболее сильным в подавлении планктонных культур у фага SL4 наблюдалась повышенная антибактериальная активность. Исследование *in vitro* на моделях личинок восковой моли, заражённых си-

нежной палочкой, показало эффективность этих бактериофагов. Личинки выжили, самый высокий показатель выживаемости наблюдался при использовании фага SL1 [17].

T.M. Santiago-Rodriguez и соавт. исследовали бактериальное сообщество 16 образцов слюны, 9 из которых принадлежали людям со здоровым пародонтом, а 7 – лицам с заболеваниями пародонта. В результате исследования они пришли к выводу о том, что оральные РНК-содержащие фаги контролируют свой ген экспрессии. Исследования показали, что при заболеваниях пародонта некоторые гены литической активности фагов экспрессируются сильнее, что говорит о способности фагов усиливать экспрессию литических генов при заболеваниях пародонта [18].

Клинические исследования также свидетельствуют об эффективности бактериофагов при лечении воспалительных заболеваний пародонта.

К.Е. Исаджанян с успехом применяла у пациентов с пародонтитом и гингивитом отечественный стоматологический гель «Фагодент», включающий в себя 56 видов фагов к 18 патогенным микроорганизмам [19]. Е.Г. Михайлова в комплексной терапии хронического генерализованного пародонтита использовала стоматологические гели, содержащие комплекс фаговых частиц: смесь фаголизатов стафилококкового, стрептококкового, волинельного, актинобацилярного бактериофагов. У пациентов группы наблюдения отмечалось улучшение местного статуса: снижение болезненности, уменьшение гиперемии, кровоточивости, отёчности десны и межзубных сосочков.

Использование бактериофагов также возможно и в эндодонтии, особенно при лечении хронического апикального периодонтита. G. Pinto и соавт. провели лабораторное исследование на удалённых зубах с инфицированными корневыми каналами. Бактериофаг EFDG1 показал свою эффективность в отношении *E. Faecalis* ATCC 29212 в корневом канале удалённого зуба, обработанного фаговым препаратом. Бактериофаг к бактерии *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* PAA005 также продемонстрировал высокую эффективность. Фагами JBD4 и JBD44, активными в отношении *Pseudomonas aeruginosa* PA14 были обработаны 24- часовые и 96- часовые биопленки. В результате произошло видимое снижение бактериальной биомассы в обеих биопленках. Однако фаги к бактериям *S.sanguis*, *Actinobacillus*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, *Eikenella*, *Eubacterium*, *Fusobacterium*, *Haemophilus*, *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Rothia*, *Selenomonas*, *Streptococcus*, *Treponema* и *Wolinella* в корневых каналах не показали своей эффективности в отношении этих бактерий [20].

Таким образом, на основании накопленных данных можно сформулировать следующие предпосылки к широкому применению стоматологических препаратов на основе бактериофагов в лечебных и профилактических целях [21].

- Эффективность в терапии инфекций, вызванных антибиотико-резистентными бактериями;
- возможность применения при аллергических реакциях на антибактериальные препараты;
- низкая токсичность, позволяющая считать их самыми безопасными препаратами, что определяет возможность их широкого применения у детей, беременных и кормящих женщин;
- специфичность действия (отсутствие влияния на нормальную микрофлору человека) даёт существенное преимущество в лечении любых инфекционных заболеваний у пациентов с различными нарушениями кишечной микрофлоры (в том числе с синдромом избыточного бактериального роста (СИБР) и другими дисбиозами), распространённость которых в последние годы значимо возросла;
- высокая эффективность в терапии хронических инфекций, особенно ассоциированных с образованием бактериальных биопленок;
- возможность применения в виде различных форм: местных аппликаций, жидких и таблетированных препаратов для приёма внутрь.

Тем не менее, несмотря на ряд преимуществ, фаготерапия до сих пор не получила широкого применения в клинической стоматологии.

Основными причинами, ограничивающими применение бактериофагов для лечения стоматологических заболеваний, являются следующие проблемы, требующие дополнительного изучения.

- Необходимость идентификации патогенных микроорганизмов перед началом лечения. Высокая специфичность бактериофагов, с одной стороны, является преимуществом фаготерапии, а с другой – недостатком. Причиной воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области, в том числе заболеваний пародонта, является целый комплекс микроорганизмов, состав которого индивидуален. Частично эта проблема решается за счёт фаговых коктейлей, однако для достижения максимально эффективного результата необходимо бактериологическое исследование и индивидуальный подбор бактериофагов, что может потребовать дополнительных временных и финансовых затрат [22].

- выбор бактериофага для терапии ограничен только литическими фагами [23]. Умеренные фаги будут вызывать замедленный лизис, препятствуя их применению при острой инфекции. Более того, существует гипотеза о возможной роли умеренных фагов в развитии быстро прогрессирующего пародонтита. H.R. Preus, I. Olsen и P. Gjertom у пациентов с быстро прогрессирующим пародонтитом выделили из пародонтального кармана *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, поражённые бактериофагами [24, 25]. Исследовательская группа под руководством H. Sandmeier обнаружила, что наличие умеренных бактериофагов значительно увеличивает вирулентность *A. Actinomycetemcomitans* у пациентов с локализованным ювенильным пародонтитом и быстро прогрессирующим пародонтитом взрослых [26].

- несмотря на активное производство фаговых коктейлей, в литературе нет данных о взаимодействии бактериофагов между собой, а также нет рекомендаций по совместному использованию различных фаговых препаратов [27, 28].

- недостаточно изучена потенциальная способность бактериофагов переносить ДНК с одной бактерии на другую. Эта передача генетического материала способна отвечать за передачу детерминант патогенности и факторов вирулентности, что может привести к появлению новых форм микроорганизмов или даже более устойчивых бактерий [29,30], поэтому было бы предпочтительным использование фагов, не способных связывать дополнительную ДНК клетки-хозяина или фагов, которые используют ДНК хозяина для синтеза своей собственной ДНК. Данная методика уже успешно применяется в фаготерапии [23].

- геном фагов расшифрован не полностью, функция целого ряда генов и их роль в развитии возможных побочных эффектов остается не изученной до сих пор [31, 32].

- литические фаги, разрушая бактериальную клетку, тем самым способствуют высвобождению эндотоксинов грамотрицательных микроорганизмов, что может привести к временной интенсификации воспалительного процесса. Однако эта потенциальная проблема относится к уже имеющимся в настоящее время недостаткам антибактериальных препаратов [33].

- ввиду того, что бактериофаги являются вирусами, они могут быть идентифицированы иммунной системой пациента как потенциальный антиген и по этой причине могут быть быстро удалены из системного кровотока до момента их накопления в печени или селезёнке либо они могут быть инактивированы механизмами приобретённого иммунитета [34]. Это может привести к снижению их эффективности при длительном или повторном применении, а также к развитию аллергических реакций;

- развитие механизмов резистентности бактериальной клетки-хозяином в результате мутации, селекции или умеренного поглощения фагов может привести к снижению эффективности фагов. Есть по меньшей мере 4 механизма, которые могут увеличивать бактериальную резистентность к определённому фагу. Потеря или отсутствие рецептора на

поверхности бактериальной клетки, его структурное изменение или маскировка ведут к снижению узнаваемости фагом бактериальной клетки-хозяина и, соответственно, предотвращают проникновение фага в бактериальную клетку. Потеря поверхностного рецептора может произойти в том случае, если бактериальные клетки меняют структуру своих поверхностных рецепторов, как было продемонстрировано бактерией *Bordetella spp.* [35]. *E. coli* модифицирует свой белок *TraT*, который изменяет конформацию белка А внешней мембраны – рецептора для фаговой идентификации [36]. Секретция различных молекул (например, экзополисахарида *Pseudomonas spp.*) может замаскировать рецептор. С другой стороны, фаги могут противостоять такой защите, выбирая новый поверхностный рецептор на бактериальной клетке либо секретируя энзимы, разрушающие экзополисахарид [22]. На основании имеющихся в литературе данных, уровень риска развития резистентности невысок [22, 37].

Заключение

Бактериофаги являются перспективным альтернативным средством лечения бактериальных инфекций, в том числе вызванных антибиотико-резистентными возбудителями. Фаготерапия имеет как существенные преимущества, так и недостатки, которые нельзя недооценивать. Для определения степени безопасности и возможности использования фаготерапии в повседневной практике при лечении воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области необходимо проведение ряда контролируемых клинических исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асланов Б.И. Бактериофаги – эффективные антибактериальные средства. *Медицинский совет.* 2015; 13: 106–9.
2. Адамс М. *Бактериофаги.* М.: Медгиз; 2000. В 2000 г.
3. Госманов Р.Г., Колычев Н.М. *Ветеринарная вирусология.* М.: КолосС; 2006. 6. Тикунова Н.В., Власов В.В. Бактериофаги - враги наших врагов. *Наука из первых рук.* 2013. 2(50): 58–69.
4. Аleshkin A.V. Опыт применения лечебных бактериофагов при гнойно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов. *Медицинский совет.* 2015; 97.
5. Плахтий Л.Я., Бекмурзова А.И., Валиева М.В., Еналдиева Д.А., Чертокоева М.Г., Цаллагов А.К. Качественный состав микробных ассоциаций пародонтального кармана у больных пародонтитом. *Фундаментальные исследования.* 2006; 8: 81–2.
6. Исаджаниян К.Е. Использование фаготерапии в стоматологии. Веб-конференция от НПЦ «МикроМир»; 2016.

REFERENCES

1. Aslanov B.I. Bacteriophages are effective antibacterial agents. *Meditsinskii sovet.* 2015; 13: 106–9. (in Russian)
2. Ackermann H.W., Prangishvili D. Prokaryote viruses studied by electron microscopy. *Arch. Virol.* 2012; 157: 1843–9. doi: 10.1007/s00705-012-1383-y.
3. Sulakvelidze A. Bacteriophage: A new journal for the most ubiquitous organisms on Earth. *Bacteriophage.* 2011; 1: 1–2. doi: 10.4161/bact.1.1.15030.
4. Adams M. *Bacteriophages.* Moscow: Medgiz; 2000. (in Russian)
5. Gosmanov R.G., Kolychev N.M. Veterinary virology. М.: KolosS, 2006.304. (in Russian)
6. Tikunova N.V., Vlasov V.V. Bacteriophages are the enemies of our enemies. *Nauka iz pervikh ryk.* 2013; 2 (50): 58–69. (in Russian)
7. Weinbauer M.G. Ecology of prokaryotic viruses. *FEMS Microbiol Rev.* 2004; 28(2): 127–81.
8. Aleshkin A.V. Experience in the use of therapeutic bacteriophages in purulent-inflammatory diseases of ENT organs. *Meditsinskii sovet.* 2015; 97. (in Russian)
9. Plakhty L.Ya., Bekmurzova A.I., Valieva M.V., Enaldieva D.A., Chertkoyeva M.G., Tsallagov A.K. Qualitative composition of microbial associations of the periodontal pocket in patients with periodontitis. *Fundamentalnie issledovaniya.* 2006. 8. 81–2. (in Russian)
10. Donlan R.M. Preventing biofilms of clinically relevant organisms using bacteriophage. *Trends Microbiol.* 2009; 17(2): 66–72. doi:10.1016/j.tim.2008.11.002. Epub 2009 Jan 21.
11. Fenton M., Ross P., McAuliffe O., O'Mahony J., Coffey A. Recombinant bacteriophage lysins as antibacterials. *Bioeng Bugs.* 2010; 1(1): 9–16. doi: 10.4161/bbug.1.1.9818.

12. Szafranski S.P., Winkel A., Stiesch M. The use of bacteriophages to bio-control oral biofilms. *J. Biotechnol.* 2017; 250(20): 29–44. doi: 10.1016/j.jbiotec.2017.01.002.
13. Machuca P., Daille L., Vinés E., Berrocal L., Bittner M. Isolation of a novel bacteriophage specific for the periodontal pathogen *Fusobacterium nucleatum.* *Appl Environ Microbiol.* 2010; 76(21): 7243–50. doi: 10.1128/AEM.01135-10.
14. Fujiki J., Nakamura T., Furusawa T., Ohno H., Takahashi H., Kitana J. et al. Characterization of the Lytic Capability of a LysK-Like Endolysin, Lys-phiSA012, Derived from a Polyvalent *Staphylococcus aureus* Bacteriophage. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018; 24, 11(1). pii: E25. doi: 10.3390/ph11010025.
15. Keary R., Sanz-Gaitero M., van Raaij M.J., O'Mahony J., Fenton M., McAuliffe O. et al. Characterization of a Bacteriophage-Derived Murein Peptidase for Elimination of Antibiotic-Resistant *Staphylococcus aureus.* *Curr. Protein Pept. Sci.* 2016; 17(2): 183–90. PMID: 26521950
16. Lin D.M., Koskella B., Lin H.C. Phage therapy: An alternative to antibiotics in the age of multi-drug resistance. *World J. Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017; 8(3): 162–73. doi: 10.4292/wjgpt.v8.i3.162.
17. Latz S., Krüttgen A., Häfner H., Buhl E.M., Ritter K., Horz H.P. Differential Effect of Newly Isolated Phages Belonging to PB1-Like, phiKZ-Like and LUZ24-Like Viruses against Multi-Drug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* under Varying Growth Conditions. *Viruses.* 2017; 9(11): pii: E315. doi: 10.3390/v9110315.
18. Santiago-Rodriguez T.M., Naidu M., Abeles S.R., Boehm T.K., Ly M., Pride D.T. Transcriptome analysis of bacteriophage communities in periodontal health and disease. *BMC Genomics.* 2015; 16: 549. doi: 10.1186/s12864-015-1781-0.
19. Isadzhanyan K.E. Using of phagotherapy in dentistry. Web conference from the "MicroMir". (in Russian) Treatment and prevention. 2016.
20. Pinto G., Silva M.D., Peddey M., Sillankorva S., Azeredo J. The role of bacteriophages in periodontal health and disease. *Future Microbiol.* 2016; 11: 1359–69. pmid: 27633580. doi: 10.2217/fmb-2016-0081
21. Wittebole X., De Roock S., Opal S.M. A historical overview of bacteriophage therapy as an alternative to antibiotics for the treatment of bacterial pathogens. *Virulence.* 2014; 5(1): 226–35. doi: 10.4161/viru.25991
22. Drulis-Kawa Z., Majkowska-Skrobek G., Maciejewska B., Delattre A.S., Lavigne R. Learning from bacteriophages - advantages and limitations of phage and phage-encoded protein applications. *Curr. Protein Pept. Sci.* 2012; 13: 699–722. doi: 10.2174/138920312804871193.
23. Górski A., Miedzybrodzki R., Borysowski J., Weber-Dabrowska B., Lobočka M., Fortuna W. et al. Bacteriophage therapy for the treatment of infections. *Curr. Opin Investig Drugs.* 2009; 10: 766–74.
24. Preus H.R., Olsen I., Gjermo P. Bacteriophage infection—a possible mechanism for increased virulence of bacteria associated with rapidly destructive periodontitis. pmid: 3471034
25. Preus H.R., Olsen I., Namork E. Association between bacteriophage-infected *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and rapid periodontal destruction. pmid: 3473090.
26. Sandmeier H., van Winkelhoff AJ, Bär K., Ankl E, Maeder M, Meyer J. Temperate bacteriophages are common among *Actinobacillus actinomycetemcomitans* isolates from periodontal pockets. *J. Periodontol Res.* 1995; 30(6): 418–25.
27. Merabishvili M., Pirnay J.P., Verbeken G., Chanishvili N., Tediashvili M., Lashkhi N. et al. Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials. *PLoS One.* 2009; 4: e4944. doi: 10.1371/journal.pone.0004944.
28. Pirnay J.P., De Vos D., Verbeken G., Merabishvili M., Chanishvili N., Vanechoutte M. et al. The phage therapy paradigm: prêt-à-porter or sur-mesure? *Pharm. Res.* 2011; 28: 934–7. doi: 10.1007/s11095-010-0313-5.
29. Brabban A.D., Hite E., Callaway T.R. Evolution of foodborne pathogens via temperate bacteriophage-mediated gene transfer. *Foodborne Pathog Dis.* 2005; 2: 287–303. doi: 10.1089/fpd.2005.2.287.
30. O'Shea Y.A., Boyd E.F. Mobilization of the *Vibrio* pathogenicity island between *Vibrio cholerae* isolates mediated by CP-T1 generalized transduction. *FEMS Microbiol Lett.* 2002; 214: 153–7. doi: 10.1111/j.1574-6968.2002.tb11339.x.
31. Maiques E., Ubeda C., Tormo M.A., Ferrer M.D., Lasa I., Novick R.P., Penadés J.R. Role of staphylococcal phage and SaPI integrase in intra- and interspecies SaPI transfer. *J. Bacteriol.* 2007; 189: 5608–16. doi: 10.1128/JB.00619-07.
32. Hatfull G.F. Bacteriophage genomics. *Curr. Opin Microbiol.* 2008; 11: 447–53. doi: 10.1016/j.mib.2008.09.004.
33. Goodridge L.D. Designing phage therapeutics. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010; 11: 15–27. doi: 10.2174/138920110790725348.
34. Dabrowska K., Switala-Jelen K., Opolski A., Weber-Dabrowska B., Gorski A. Bacteriophage penetration in vertebrates. *J. Appl. Microbiol.* 2005; 98: 7–13. doi: 10.1111/j.1365-2672.2004.02422.x.
35. Liu M., Deora R., Doulatov S.R., Gingery M., Eisinger F.A., Preston A. et al. Reverse transcriptase-mediated tropism switching in *Bordetella* bacteriophage. *Science.* 2002; 295: 2091–4. doi: 10.1126/science.1067467.
36. Riede I., Eschbach M.L. Evidence that TraT interacts with OmpA of *Escherichia coli.* *FEBS Lett.* 1986; 205: 241–5. doi: 10.1016/0014-5793-(86)80905-X.
37. Kutter E., De Vos D., Gvasalia G., Alavidze Z., Gogokhia L., Kuhl S., Abedon S.T. Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2010; 11: 69–86. doi: 10.2174/138920110790725401.

Поступила 15.01.18

Принята в печать 16.02.18