

© Деркач С.А., 2022
 УДК 615.012.281.9
 DOI 10.11603/1681-2727.2022.1.13014

С.А. Деркач

БАКТЕРІОФАГИ: АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВИПУСКУ ПРЕПАРАТІВ-ФАГІВ ТА ОЦІНКА ЇХ АКТИВНОСТІ

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України



Висвітлено проблемні питання вчення про бактеріофаги, їх особливості, методики виявлення фагочутливості, перспективи застосування фагових препаратів з лікувальною метою.

Ефективність літичної дії фагів залежить не лише від їх специфічності та вірулентності, а й цілого ряду умов застосування. Та, поряд з декларованою ефективністю фагів, їх практичне застосування незавжди дозволяє досягти бажаного ефекту. Так, не виключено, що в процесі послідовного прийому протягом 7-10 діб відбувається адаптація фага і селекція найбільш активних фагових частин.

У кожному регіоні циркулюють не лише госпітальні, але й позалікарняні, спонтанно мінливі штами умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ). Відповідно у різних осередках циркулює значна кількість штамів бактеріофагів, більша частина яких володіє слабкою вірулентністю.

Реєструється істинна лізогенність, а також псевдолізогенія. При цьому, на відміну від істинно лізогенних штамів, псевдолізогенні є сумішшю фагів і культур, які резистентні до конкретного бактеріофага. При

цьому частина чутливих клітин може бути лізована, а решта залишається резистентною, але не містить при цьому профага.

Знання особливостей бактеріофагів дозволяє уникнути ряду помилок як при отриманні діагностичних та лікувальних препаратів-фагів, так і при застосуванні їх з практичною метою, тобто досягти високої ефективності фаготерапії.

Ключові слова: бактеріофаги, препарати фагів, літична активність, фагочутливість.

Метою написання цієї статті є донесення до практикуючих медичних працівників і лабораторій інформації про сучасний рівень вчення про бактеріофаги, їх особливості, методики виявлення фагочутливості, перспективи застосування фагових препаратів з лікувальною метою тощо.

Явища, зумовлені бактеріофагом, були відомі задовго до відкриття д'Ереля, але саме завдяки йому у 1917 р. з'явився сам термін «бактеріофаги», що значить «пожирачі бактерій», який образно передає сутність процесу взаємодії бактеріофага з бактеріями – руйнація бактерійної клітини, її повний лізис. «Бактерії розчиняються під впливом специфічного фага – як цукор у воді» – говорив д'Ерель.

Механізм лізису бактерій і розмноження бактеріофага досить детально вивчений і схематично виглядає наступним чином: фаг при контакті з мікробом спочатку «прилипає» до його поверхні, потім проникає всередину (якщо має відповідність своїх рецепторів і рецепторів бактерій), включає свою ДНК в ДНК бактерій і перепрограмує синтез фагових частинок, починає виробляти особливий фермент – лізин, під впливом якого бактерійні білки руйнуються, підвищується внутрішньоклітинний осмотичний тиск, бактерії набухають і тріскаються, вивільняючи при цьому юні бактеріофаги у кількості від 10 до 100 зародків.

Ці фаги після вивільнення з бактерій повторно інфікують і лізують інші мікробні клітини і так можливе цілковите зникнення патогенних бактерій в зоні запалення.

Бувають бактеріофаги, кількість яких в 1 см³ титру 10⁻⁴, тобто ≈10 000 зародків, а бувають й інші – чумний бактеріофаг, який, наприклад, в 1 см³ містить 10¹¹ зародків, тобто близько ста мільярдів.

Бактеріофаги всебічно вивчали багато науковців, починаючи з 20-х років ХХ століття, про що свідчать численні публікації [1, 2].

Більшість наукових публікацій підтверджує перспективність подальшого розвитку фаготерапії, визначаючи переваги бактеріофагів перед антибіотиками:

- бактеріофаги високо специфічні при лікуванні інфекцій, не пригнічують нормальну мікрофлору і не порушують баланс внутрішнього середовища організму, тобто фаготерапія є специфічною, етіотропною;
- для їх призначення немає протипоказань, вони можуть бути застосовані для вагітних і годуючих матерів, дітей будь-якого віку, у тому числі новонароджених;
- бактеріофаги можуть бути ефективними як з лікувальною метою, так і при їх профілактичному застосуванні;
- бактеріофаги стимулюють гуморальну і клітинну ланку імунітету;
- препарати бактеріофагів не володіють токсичними, алергенними та тератогенними властивостями;
- вони ефективні у разі монотерапії та можуть застосовуватись у комбінації з іншими препаратами, у тому числі з антибіотиками та пробіотиками.

Препарати бактеріофагів призначаються для профілактики та лікування багатьох хронічних захворювань:

- інфекційних недуг травного каналу (шигеліоз, сальмонельоз, дисбактеріоз та ін.);
- при гнійно-запальних захворюваннях очей, носа та ротової порожнини, горла, легень (отит, тонзиліт, фарингіт, стоматит, кон'юнктивіт, гайморит, пневмонія та ін.);
- при хірургічних інфекціях (обробка післяопераційних ран, особливо при їх гнійному ураженні, за наявності абсцесів, флегмони, перитоніту та ін.);
- при опікових ранах;
- при уrogenітальних інфекціях (цистити, пієлонефрити, вульвовагініти та ін.) [3].

На території України застосовувалися імпортовані з Росії як моно-, так і комплексні препарати бактеріофагів. Призначення їх було суб'єктивним, без попереднього визначення не лише чутливості збудника до відповідного бактеріофага, а й, в основному, без бактеріологічного обстеження хворого та ідентифікації збудника.

Нині на території України зареєстровані та успішно використовуються «Піофаг» та «Інтестіфаг», виробником якого є ТОВ «Фармаксгруп» (для НеоПробіоКеар Інк, Канада), до складу яких входять специфічні бакте-

ріофаги до таких умовно-патогенних мікроорганізмів (УПМ), як *S. pyogenes*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis*.

Наші дослідження дозволили констатувати наступне: фагочутливість *S. aureus*, вилучених із різних біотопів хворих на гнійно-запальні захворювання (з носоглотки, легень, сечовивідних шляхів, шкіри та м'яких тканин, кишечника, грудного молока тощо) коливалася від 20 до 75 %. При цьому чутливість кожного вилученого штаму була неоднозначною відносно різних препаратів, до складу яких входив стафілококовий фаг. Близько 20,0 % штамів виявилися фагостійкими до всіх вивчених препаратів, чутливими хоча б до одного з них були близько половини досліджених штамів, а одночасно чутливими до всіх п'яти препаратів – лише 25,5 % [4].

Серед досліджених штамів *P. aeruginosa* 48,8 % виявилися стійкими до синьогнійного бактеріофага, кожний п'ятий штам, будучи антибіотикорезистентним (20,9 %), володів чутливістю до бактеріофага.

При аналізі фагочутливості *P. aeruginosa* до препаратів «Піофаг» та «Інтестіфаг» отримані наступні дані: серед позалікарняних штамів чутливими до відповідних фагів було від 46,0 до 68,0 %, серед внутрішньолікарняних – від 26,0 до 35,0 %. Кожний п'ятий штам, будучи антибіотикорезистентним, володів фагочутливістю [4, 5].

Порівняльне вивчення літичної активності бактеріофагів різних виробників до тест-культур (штами АТСС) і свіжовилученого від хворих засвідчило широкий спектр показників (відсотків фагочутливих штамів), в той час як достовірної різниці між ефективністю препаратів при статистичній обробці не виявлено ($\chi^2=1,3$, $p>0,05$). Винятком є більша чутливість культур *S. aureus* до препаратів ТОВ «Фармаксгруп» ($\chi^2=4,8$, $p<0,05$) [6].

Перевагою препаратів цього виробника є його доступність (виробництво на території України) та наявність у комплексному препараті фагів до ентерокока, недолік – відсутність клібсієльозних фагів.

Отримані результати вказують на відносну ефективність досліджених фагопрепаратів. Ефективність літичної дії фагів залежить не лише від їх специфічності та вірулентності, а й цілого ряду умов застосування.

Дія бактеріофага не обмежується одним літичним ефектом. Згідно з даними літератури, в результаті взаємодії фага з бактеріями проявляється його опсонізувальна дія (збільшується доступність до фагоцитозу), амбоцепторна (активно фіксується комплемент), зростає аглютинуюча активність та втрата вірулентності й токсигенності культур [6].

Саме цим можна пояснити наявність терапевтичного ефекту при лікуванні хворих з різними проявами гнійно-запальних захворювань препаратами бактеріо-

фагів, до яких при визначенні в лабораторних умовах бактерії мали незначну чутливість. Не виключено, що в процесі послідовного прийому протягом 7-10 діб (згідно з інструкцією виробника) відбувається адаптація фага і селекція найбільш активних фагових частин.

Отримані результати свідчать про недостатню універсальність препаратів бактеріофагів і вказують на необхідність вдосконалення їх отримання.

У кожному регіоні циркулюють не лише госпітальні, але й позалікарняні, спонтанно мінливі штами УПМ. Як відзначає ряд дослідників, в різних осередках циркулює значна кількість штамів бактеріофагів, більша частина яких володіє слабкою вірулентністю.

Це явище може сприяти формуванню стійких (лізогенних) штамів збудника, на які комерційні фаги діють недостатньо, що сприяє циркуляції не лише антибіотикорезистентних, але й фагостійких популяцій *P. aeruginosa*.

При взаємодії бактеріофага невисокої літичної активності («помірного фага») з культурами бактерійних клітин останні стають лізогенними. Така бактерія стає носієм профага, тобто нової специфічної генетичної структури. За морфологічними та антигенними ознаками лізогенні бактерії не відрізняються від нелізогенних. Однак, один і той же штам помірного бактеріофага може бути до певної частини клітин однієї і тієї ж популяції вірулентним і викликати лізис ($\approx 1\%$), а решта клітин лізогенують і зберігають здатність до подальшого розмноження як фагостійкі.

Лізогенність є, як правило, досить стабільною, хоча не виключається і можливість втрати бактеріями лізогенних властивостей, тобто переходу профага у вегетативний інфекційний фаг. Це має місце при певних умовах, до яких належать ультрафіолетове опромінення, рентгенівські промені, деякі хімічні речовини.

Крім істинної лізогенності має місце і псевдолізогенія. При цьому, на відміну від істинно лізогенних штамів, псевдолізогенні є сумішшю фагів і культур, які резистентні до конкретного бактеріофага. При цьому частина чутливих клітин може бути лізована, а решта залишається резистентною, але не містить при цьому профага. Псевдолізогенна культура може стати лізогенною (за допомогою специфічної антифагової сироватки чи багаторазового пасажу і відбору чутливих клітин, що не можна досягти в істинно лізогенних культур). Псевдолізогенія широко розповсюджена в природі.

У таких випадках застосовують адаптовані високовірулентні препарати фага, що сприяє підвищенню ефективності лікування хворих і приводить до значного протиепідемічного ефекту за рахунок різкого зниження частоти внутрішньолікарняних інфікувань.

В основі доцільності адаптації фагів є підтверджений численними експериментами висновок, зроблений ще

основоположником вчення про бактеріофаги д'Ерелем (1916 р.): «Вміст у просвітленому середовищі свіжододаних культур шигел викликав просвітлення (загибель бактерій) наступної проби з культурою. При цьому активність рідини, що додається, не тільки не слабшала, але й з кожною перевивкою, навпаки, все ще посилювалась».

Для отримання високоактивного препарату бактеріофага ми експериментально адаптували комерційний фаг (синьогнійний) на госпітальних культурах псевдомонад. Процес адаптації включав послідовні пасажі бактеріофага на культурах *Pseudomonas aeruginosa*, отримання фільтрату фага та звільнення від культури бактерій. Активність отриманого фаголізату перевіряли на газоні штаму, до якого адаптувався фаг. З отриманими таким шляхом «фільтратами», які містили адаптовані фаги, ставили тести на визначення фагочутливості культур псевдомонад. Паралельно, як контроль, визначали чутливість початкових дослідних культур до комерційних бактеріофагів. Наступні пасажі проводили до отримання стерильних плям без утворення колоній вторинного росту. Контроль фільтрату на наявність живих клітин псевдомонад здійснювали шляхом висіву (за Голдом) на тверде живильне середовище (МПА) з можливістю підрахунку колоній. Кількість пасажів, необхідних для отримання бажаного результату – досягнення повного фаголізису культури псевдомонад, була неоднаковою для різних клінічних штамів і становила від 3 до 7.

Досягти повного лізису під дією адаптованих фагів вдалося у $(46,70 \pm 12,88)\%$ випадків, тобто підвищити літичну активність препарату в 3,5 разу, у $(40,00 \pm 12,65)\%$ випадків ступінь лізису був оцінений на «+++», тобто мала місце наявність незначного росту вторинних колоній псевдомонад. Чотири культури $(13,3 \pm 8,78)\%$ залишилися стійкими як до початкових, так і до бактеріофагів із фільтратів, навіть після 10 пасажів [6].

Знання особливостей бактеріофагів дозволяє уникнути ряду помилок як при отриманні діагностичних та лікувальних препаратів-фагів, так і при застосуванні їх з практичною метою, тобто досягти високої ефективності фаготерапії.

Визначення чутливості до специфічних бактеріофагів здійснювали загальноприйнятим крапельним методом. Для дослідів готували завись добової агарової культури в ізотонічному розчині хлориду натрію, яку наносили газомом на живильний агар, після підсихання додавали краплю фага. Після інкубації при 37°C протягом 18-20 год визначали ступінь лізису бактерій: CL – зливний лізис; SCL – напівзливний лізис; +++ – окремі негативні колонії у кількості більше 20; ++ – окремі негативні колонії у кількості від 10 до 20; + – окремі нега-

тивні колонії у кількості до 10, – відсутність лізису. Інший спосіб – метод серійних розведень фага з визначенням проб повного лізису тест-культури за Аппельманом (додаток 2).

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу.

Оскільки фагові оболонки (аміногрупи білкових молекул оболонки фага) заряджені позитивно, а поверхня бактерійних клітин (їх карбоксильні групи) заряджені негативно, можливий перший крок до адсорбції фагових частин, як результат електростатичної дії. При відповідності рецепторів «пізнавання» рецепторам бактерій відбувається наступний крок адсорбції. Для успішного «пошуку» фагом відповідної бактерії після його додавання в середовище, потрібно від декількох хвилин до півгодини. Адсорбція фага специфічна, але відбувається як на живі, так і на мертві бактерії, хоча лізисна активність може бути лише при проникненні фага в живу клітину, розмноження якої відбувається в експоненціальній фазі росту. Тут важливо звернути увагу, що адсорбція в перші хвилини ще може бути зворотною, для чого достатньо струшування пробірок (чи іншого середовища, куди доданий фаг), а пізніше є незворотною. Тобто, якщо фаг додається до старої культури бактерій, де клітини вже у стаціонарній фазі активного розмноження, більшість частинок фага незворотно адсорбується, але лізису мікроорганізмів не відбувається в повному обсязі (можливий ефект, що оцінюється на «+» чи «+++»), оскільки «вільних» фагів залишається мало, вони не встигають інфікувати більшість бактерій до настання стаціонарної фази у всієї популяції і повного лізису не буде.

У цьому разі наявність колоній дослідної культури в ділянці плям лізису оцінюється як «вторинний» ріст, що суттєво утруднює інтерпретацію результату.

Слід зазначити, що найбільше для кількісної оцінки бактеріофагів у розчинах застосовується метод серійних розведень за Аппельманом (додаток 1). Однак у фундаментальних дослідженнях професора М.Н. Фішера вказується на можливості значних наукових погрішностей цього методу [7]. Автор дійшов висновків, що паралельні ряди розведень одного і того ж фага у співвідношенні 1:10 дадуть результати, що збігаються тільки у 60-85 %.

Звідси випливає важливий висновок, що метод Аппельмана не може гарантувати 100 %-ву достовірність отриманих даних відносно кількісної оцінки наявності бактеріофага.

На величину «стерильної плями» впливає співвідношення дози фага і концентрації бактерійних клітин.

Численні дослідження, проведені нами та іншими авторами, засвідчують наступне: концентрація дослідної культури становить 10^5 - 10^6 КУО/мл, а завдяки фагів повинна містити 15-125 фагових частинок на одну бактерію.

Велике значення має швидкість дифузії фага та його адсорбції на бактерійних клітинах-мішенях. Чим більше розведення агару, тобто зменшення його щільності, тим менший латентний період повної адсорбції фага і прояви його активності у вигляді збільшення розмірів лізисної плями.

Показана залежність розміру *phages* (плям лізису) від агару, на якому проводять визначення фагочутливості дослідної культури бактерій: при збільшенні концентрації агару з 1 до 2,5 % число *phages* зменшується на 99 %.

Для інфікування популяції бактерій кількість фагів може бути досить різною, де на 1 клітину може адсорбуватися від 1 до 100 фагів. Тут важливо звернути увагу на певну концентрацію катіонів у середовищі, де показник рН не повинен бути меншим 6,0 – оптимум 7,0-8,0 [8].

Фішер поставив питання наступним чином: що ж таке бактеріофагова активність того чи іншого фільтрату з бактеріофагом? Це активність, сила якої визначається передусім чутливістю культури, взятої у дослід.

Практика показує, що ця чутливість до фага коливається досить широко у різних генераціях однієї і тієї ж культури. Якщо сьогодні конкретний фільтрат викликав лізис конкретної культури в розведенні 10^{-9} , то на завтра цей же фільтрат може викликати лізис тієї ж культури, яка, звичайно, уже в іншій генерації (при дотриманні тих самих кількісних співвідношень) у розведенні 10^{-5} , після завтра новий результат (наприклад, 10^{-10}) і т. д.

Від чого це залежить? Від нестабільності умов досліді. Бактеріофаг досить чутливо реагує навіть на незначні зміни кількості мікробів, на перебування культури в певній фазі розмноження, на різницю у температурних умовах і якості живильного середовища.

Залежність активності бактеріофага від властивостей культури, властивостей середовища і умов дослідження робить сумнівною, та, навіть, недоцільною спробу відображення активності дослідного фільтрату в якихось абсолютних одиницях.

Згідно з висновком корифеїв вивчення фагів, єдиним науково-підтвердженим методом визначення кількісної характеристики бактеріофагової активності фільтратів є порівняння їх активності в одних і тих же умовах і по відношенню до однієї і тієї ж кількості бактерій одного і того ж зразка.

У таких умовах точнішою мірою фаголітичної активності досліджених фільтратів-претендентів, як препара-

тив-фагів, буде врахування часу настання лізису від моменту додавання до бактерійної культури. При цьому слід порівнювати активність дослідних фільтратів відносно одного і того ж, раніше обраного фагового фільтрату, активність якого приймають за одиницю. Такий нестандартний фаг повинен зберігати свою активність незмінною довгий проміжок часу (близько 1 року). При визначенні методом Аппельмана активність такого фага повинна бути не менше 10^{-10} .

Оскільки проміжок часу, необхідний для лізису культури бактерій, перебуває у зворотній лінійній залежності від логарифму початкової концентрації бактеріофага, можна, визначивши час лізису у пробах, порівнювати початкові концентрації фага в дослідних фільтратах, що містять гомологічний бактеріофаг. Цей підхід лежить в основі методу Крюгера, детально описаному у монографії М.Н. Фішера.

Дослідження специфічності та літичної активності комерційних препаратів-бактеріофагів, що випускались НДІ Росії на 1 646 різних видів штамів бактерій, проведені у республіканському центрі гастроентерології у 90-х роках минулого століття, засвідчили недостатню їх активність (в 11,0- 51,0 % штамів лізис мав місце на «++++» та «+++»). Однак, застосування цих препаратів у гастроентерологічній та хірургічній практиці з лікувальною метою (промивання кишок, введення до вогнища запалення внутрішньоочеревинно та внутрішньоплеврально через мікроіригатор, до товстої кишки в клізмі або живання *per os*) було ефективним.

Тут автори роблять важливий висновок: дисонанс між нечутливістю виділеної культури до фага *in vitro* та ефективність бактеріофаготерапії у хворих можна пояснити появою у фага вірулентності до мікроба у результаті його адаптації і під час прийому, що підтверджується дослідним шляхом. До того ж слід враховувати недоліки методів лабораторного визначення літичної активності фага [7].

Неспецифічна дія бактеріофагів у плані лабораторної діагностики є негативною стороною, а для лікування має позитивне значення, тому що розширюється діапазон дії препаратів. Фаги для лікування і діагностики різні. Тому вимоги до них також відрізняються. Відтак вимагати високої діагностичної специфічності від лікувальних бактеріофагів не має сенсу. Для лабораторно-

го визначення фагочутливості циркулюючих штамів потрібно налагоджувати випуск діагностичних препаратів – фагів.

Здатність конкретних фагів викликати лізис відповідних штамів бактерій генетично зумовлена. За певними ділянками генів, які кодують білок капсиду бактеріофага, можна швидко і достовірно визначити його належність до родини літичних фагів. Методики такого дослідження фагів при їх попередньому відборі, як кандидатів до лікувальних препаратів-бактеріофагів, уже знайшли практичне застосування.

Так, розроблена універсальна система ПЛР-визначення належності до різних генетичних груп бактеріофагів *Pseudomonas aeruginosa*, ведуться роботи з розробки аналогічних ПЛР-діагностичних систем для визначення приналежності бактеріофагів інших груп до родини літичних фагів. Це завідомо робить отримання лікувально-діагностичних препаратів з гарантовано більшою літичною активністю. При цьому суттєво зменшується ризик формування лізогенних і внутрішньолікарняних штамів бактерій на фоні фаготерапії [8-10].

Доцільнішим у плані ефективності пошуку фагів-кандидатів для лікувальних препаратів є їх виділення та адаптація до регіональних, циркулюючих у лікувальних закладах та на конкретних, локальних територіях патогенних та умовно-патогенних бактерій.

Ще один напрямок підвищення уваги до фаготерапії лікарів різного профілю (дерматологів, гінекологів, травматологів, хірургів та ін.) є розробка й вітчизняне виробництво нових лікарських форм фагових препаратів, що забезпечували б ефективність місцевого лікування – пластерів, свічок, аплікаторів, кремів тощо).

Важливим залишається подальше вивчення з метою наукового обґрунтування схем поєданого призначення фаго- та антибіотикотерапії, особливостей прийому фагів при комплексному лікуванні різними препаратами тяжкохворих тощо.

Таким чином, можна зробити висновок, що питання фаготерапії залишається остаточно не вивченим, хоча в умовах високої світової тенденції до формування антибіотикорезистентності в патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів саме препарати бактеріофагів можуть стати ефективними у боротьбі з інфекціями.

Література

1. Sultanov, N.M. (2007). Antibacterial activity and clinical efficacy of a polyvalent purified pyobacteriophage preparation in the treatment of chronic purulent rhinosinusitis. *Candidate's Extended abstract*. Bashkir State Medical University. Ufa, 2007 [in Russian].
2. Weber-Dąbrowska, B., Zimecki, M., Kruzel, M., Kochanowska, I., & Łusiak-Szelachowska, M. (2006). Alternative therapies in antibiotic-resistant infection. *Adv. Med. Sci*, 51, 242-244.
3. Aslanov, B.I. (2001). Rationale for the use of bacteriophage to combat *Pseudomonas aeruginosa* infection in a trauma hospital. *Candidate's Extended abstract*. St. Petersburg; 2001 [in Russian].
4. Derkach, S.A., Horodnytska, N.I., Kutsay, N.M., Habysheva, L.S., Kutsyna, O.M. (2021). Methicillin-resistant staphylococci: tendency to spread and phage sensitivity. *Innovations and prospects of world science*, 1-3 December 2021. Vancouver. Canada, 131-137 [in Ukrainian].
5. Derkach, S.A., Horodnytska, N.I., & Kutsay, N.M. (2021). Regional monitoring of antibiotic resistance and phage susceptibility of circulating *P. aeruginosa* strains. *Proceedings of the scientific-practical international distance conference «Microbiological and immunological methods in modern medicine»*, March 26, 2021, Kharkiv [in Ukrainian].
6. Derkach, S.A., Horodnytska, N.I., & Habysheva, L.S. (2018). Phagosensitivity of community-acquired strains of *P. aeruginosa*. Adaptation of phages. «*Theoretical and practical aspects of the development of modern medicine*»: a collection of materials of the international scientific-practical conference. June 22-23, 2018. Lviv [in Ukrainian].
7. Fisher M.N. Bacteriophage. Modern ideas about nature // *Bacteriophage, its use for the prevention and treatment of dysentery*: Sat. Art. Leningrad. 1939. 5-75 [in Russian].
8. Krasilnikov, I.V., Lysko, K.A., & Otrashkevskaya, E.V. (2011). Bacteriophage preparations: a brief review of the current state and development prospects. *Siberian Medical Journal*, 26 (2), 33-37 [in Russian].
9. Vorobey, Ye.S., Voronkova, O.S., Malinovska, I.V., & Vinnikov, A.I. (2013). Bacteriophages and their effect on bacterial biofilms. *Microbiology and Biotechnology*, 1 [in Ukrainian]. <http://mbt.onu.edu.ua/article/view/48707>
10. Krylov, V.N. (2001). Phage therapy from the point of view of bacteriophage genetics. Hopes, prospects, security problems, limitations. *Genetics*, 37 (7), 869-887 [in Russian].

BACTERIOPHAGES: CURRENT ISSUES OF PHASE PREPARATION AND EVALUATION OF THEIR ACTIVITY

S.A. Derkach

I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine

SUMMARY. *The problematic issues of the doctrine of bacteriophages, their features, methods of detecting phage sensitivity, prospects for the use of phage drugs for therapeutic purposes are highlighted.*

The effectiveness of the lytic action of phages depends not only on their specificity and virulence, but also on a number of conditions of use. However, along with the declared effectiveness of phages, their practical application does not always achieve the desired effect. Thus, it is possible that in the process of sequential reception for 7–10 days is the adaptation of the phage and the selection of the most active phage parts.

Not only hospital, but also outpatient, spontaneously changing strains of opportunistic pathogens (UPM) circulate in each region. Accordingly, a significant number of bacteriophage strains circulate in different cells, most of which have low virulence.

True lysogenicity is registered, as well as pseudolysogeny. In this case, in contrast to truly lysogenic strains, pseudolysogenic are a mixture of phages and cultures

that are resistant to a particular bacteriophage. In this case, part of the sensitive cells can be lysed, and the rest remains resistant, but does not contain prophage. Knowledge of the features of bacteriophages avoids a number of errors both in obtaining diagnostic and therapeutic drugs-phages, and in their use for practical purposes, ie to achieve high efficiency of phage therapy.

Key words: *bacteriophages; phage preparations; lytic activity; phage sensitivity.*

Відомості про автора:

Деркач Світлана Андріївна – к. мед. н., ст. н. с., завідувачка лабораторії анаеробних інфекцій ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова НАМН України»; e-mail: svetlanaderkach1111@gmail.com

Information about author:

Derkach S. A. – PhD, Senior Research Fellow, I. I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine; e-mail: svetlanaderkach1111@gmail.com

Конфлікт інтересів: немає.

Author has no conflict of interest to declare.

Отримано 22.02.2022 р.