



БАКТЕРИОФАГОТЕРАПИЯ КАК ПЕРСПЕКТИВНАЯ АЛЬТЕРНАТИВА АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ В УСЛОВИЯХ ГЛОБАЛЬНОГО РОСТА АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Уктамова Чарос Шодлик кизи

Студентка 2-лечебного факультета ТГМУ

Алиев Шавкат Рузиматович

Научный руководитель: К.м.н., доцент кафедры
микробиологии ТГМУ

Ташкентский государственный медицинский университет
<https://doi.org/10.5281/zenodo.19625169>

ARTICLE INFO

Qabul qilindi: 13-aprel 2026 yil
Ma'qullandi: 15-aprel 2026 yil
Nashr qilindi: 17-aprel 2026 yil

KEY WORDS

бактериофаги, бактериофаготерапия,
антибиотикорезистентность,
мультирезистентные бактерии,
фагорезистентность, биоплёнки,
антимикробная терапия.

ABSTRACT

Глобальное распространение антибиотикорезистентности представляет собой одну из наиболее серьёзных угроз современной медицины, существенно ограничивая эффективность традиционной антибактериальной терапии и повышая уровень заболеваемости, смертности и экономических затрат системы здравоохранения. В условиях стремительного роста числа мультирезистентных бактериальных штаммов возрастает необходимость поиска альтернативных антимикробных стратегий, способных обеспечить селективное и эффективное уничтожение патогенных микроорганизмов. Одним из наиболее перспективных направлений современной клинической микробиологии является бактериофаготерапия, основанная на применении бактериофагов для лечения бактериальных инфекций.

Бактериофаги представляют собой вирусы, специфически инфицирующие бактериальные клетки и вызывающие их лизис. Высокая селективность действия, способность к самоамплификации в очаге инфекции, эффективность в отношении антибиотикорезистентных штаммов и потенциал разрушения бактериальных биоплёнок обуславливают значительный интерес к их терапевтическому применению. Вместе с тем широкое внедрение бактериофаготерапии в клиническую практику ограничивается рядом нерешённых вопросов, включая стандартизацию

препаратов, возможное формирование фагорезистентности, иммунологические аспекты и отсутствие унифицированной нормативной базы.

В данной обзорной статье представлен современный анализ биологических основ бактериофаготерапии, механизмов действия фагов, их преимуществ и ограничений, результатов клинических исследований, а также перспектив интеграции фаготерапии в систему современной антибактериальной терапии.

Введение

Антибиотикорезистентность в настоящее время признана одной из ведущих глобальных угроз общественному здравоохранению XXI века. По данным Всемирной организации здравоохранения, стремительное распространение устойчивых к антибиотикам микроорганизмов приводит к снижению эффективности стандартных схем лечения инфекционных заболеваний, увеличению частоты осложнений, продолжительности госпитализации и летальности среди пациентов. Особую обеспокоенность вызывает рост числа инфекций, вызванных мультирезистентными и экстремально резистентными штаммами бактерий, включая представителей группы ESKAPE-патогенов.

На фоне замедления разработки новых антибиотиков и истощения терапевтического потенциала существующих антибактериальных препаратов научное сообщество активно ищет альтернативные методы лечения бактериальных инфекций. Одним из наиболее перспективных и интенсивно изучаемых направлений является бактериофаготерапия, основанная на использовании вирусов бактерий в качестве терапевтических агентов.

Бактериофаги были открыты в начале XX века, однако после внедрения антибиотиков интерес к ним значительно снизился. В последние десятилетия в связи с глобальным кризисом антибиотикорезистентности фаготерапия вновь привлекла внимание исследователей и клиницистов как потенциально эффективный и высокоспецифичный метод борьбы с бактериальными инфекциями.

Современные исследования демонстрируют высокую эффективность бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных патогенов, их способность проникать в биоплёнки и разрушать их структуру, а также возможность комбинированного применения с антибиотиками. Всё это делает бактериофаготерапию одним из наиболее перспективных направлений развития антимикробной терапии.

Целью настоящей обзорной статьи является комплексный анализ современного состояния бактериофаготерапии, её биологических основ, клинического потенциала, ограничений и перспектив внедрения в медицинскую практику.

Историческое развитие бактериофаготерапии

История бактериофаготерапии начинается с открытия бактериофагов в начале XX века. В 1915 году британский бактериолог Frederick Twort впервые описал феномен

бактериального лизиса, предположив существование неизвестного инфекционного агента. В 1917 году французско-канадский микробиолог Félix d'Hérelle независимо подтвердил это открытие и ввёл термин «бактериофаг», обозначающий «пожиратель бактерий».

Уже в 1920-х годах бактериофаги начали активно применяться для лечения дизентерии, холеры, стафилококковых и стрептококковых инфекций. Однако отсутствие стандартизированных методов выделения и очистки фагов, недостаточное понимание их биологии, а также вариабельность клинических результатов ограничивали эффективность ранних терапевтических попыток.

После открытия пенициллина и начала эры антибиотиков интерес к бактериофаготерапии в странах Запада практически исчез, поскольку антибиотики демонстрировали высокую эффективность, широкий спектр действия и удобство применения. Тем не менее в странах Восточной Европы и бывшего СССР исследования и клиническое использование бактериофагов продолжались, особенно в Грузии, Польше и России, где были сформированы специализированные центры по изучению и производству фаговых препаратов.

Возрождение интереса к фаготерапии произошло в XXI веке в связи с глобальным распространением антибиотикорезистентности. Современное развитие молекулярной биологии, генетики и биоинженерии позволило значительно углубить понимание взаимодействия фагов с бактериальными клетками, повысить качество их очистки и стандартизации, а также разработать новые подходы к созданию персонализированных фаговых препаратов.

На современном этапе бактериофаготерапия рассматривается не как историческая альтернатива антибиотикам, а как высокотехнологичное направление прецизионной антимикробной терапии.

Биологические основы и механизмы действия бактериофагов

Бактериофаги представляют собой вирусные агенты, способные специфически инфицировать бактериальные клетки. Они являются наиболее многочисленными биологическими объектами на Земле, присутствуя во всех экосистемах, где существуют бактерии.

По механизму взаимодействия с бактериальной клеткой различают два основных типа бактериофагов: литические и лизогенные. Для терапевтических целей используются преимущественно литические фаги, поскольку именно они вызывают непосредственный лизис бактериальной клетки после завершения репликационного цикла.

Механизм действия бактериофага включает несколько последовательных этапов. На первом этапе происходит специфическое распознавание рецепторов на поверхности бактериальной клетки и адсорбция фага. Затем фаг вводит свой генетический материал внутрь клетки хозяина, инициируя репликацию вирусного генома и синтез вирусных белков с использованием бактериального метаболического аппарата. После накопления новых вирусных частиц активируются фаговые эндолизины и холины, разрушающие клеточную стенку бактерии, что приводит к её лизису и высвобождению новых фаговых вирионов, способных инфицировать соседние бактериальные клетки.

Особенностью бактериофагов является их способность к самоамплификации: при наличии чувствительных бактерий количество фаговых частиц в очаге инфекции увеличивается самостоятельно, обеспечивая локальное усиление терапевтического эффекта. Высокая специфичность бактериофагов обусловлена взаимодействием с уникальными бактериальными рецепторами, что позволяет им селективно уничтожать патогенные бактерии без повреждения нормальной микрофлоры организма.

Спектр активности бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных патогенов

Одним из важнейших преимуществ бактериофаготерапии является её эффективность в отношении бактерий, устойчивых к традиционным антибактериальным препаратам. Современные исследования показывают, что бактериофаги способны эффективно лизировать мультирезистентные, экстремально резистентные и панрезистентные бактериальные штаммы.

Наибольшее значение бактериофаготерапия приобретает в отношении ESKAPE-патогенов, которые признаны основными возбудителями внутрибольничных инфекций и характеризуются высокой способностью к формированию множественной лекарственной устойчивости. В числе наиболее значимых мишеней фаготерапии рассматриваются *Staphylococcus aureus*, включая метициллин-резистентные штаммы, *Pseudomonas aeruginosa*, особенно при хронических инфекциях дыхательных путей, *Acinetobacter baumannii*, вызывающий тяжёлые нозокомиальные инфекции, *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазы, *Enterococcus faecium*, резистентный к ванкомицину, а также *Escherichia coli*, нередко являющаяся причиной осложнённых инфекций мочевыводящих путей.

Высокая активность бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных бактерий объясняется принципиально иным механизмом действия по сравнению с антибиотиками, что исключает перекрёстную резистентность.

Преимущества бактериофаготерапии перед традиционной антибиотикотерапией

Бактериофаготерапия обладает рядом фундаментальных преимуществ по сравнению с традиционной антибактериальной терапией, что обуславливает её высокую перспективность в современной клинической практике.

Одним из ключевых преимуществ является высокая специфичность действия бактериофагов. В отличие от антибиотиков широкого спектра, фаги избирательно воздействуют только на определённые виды или штаммы бактерий, не нарушая нормальную микрофлору организма. Это позволяет минимизировать риск развития дисбиотических нарушений, антибиотик-ассоциированной диареи и вторичных оппортунистических инфекций.

Не менее важной особенностью является способность бактериофагов к самоамплификации. В присутствии чувствительных бактериальных клеток количество фагов в очаге инфекции увеличивается экспоненциально, что обеспечивает локальное усиление терапевтического эффекта без необходимости постоянного повышения дозировки препарата. После элиминации бактериального субстрата фаговые частицы постепенно выводятся из организма.

Существенное значение имеет и эффективность бактериофагов в отношении антибиотикорезистентных штаммов. Поскольку механизм действия фагов принципиально отличается от механизма действия антибиотиков, устойчивость бактерий к антибактериальным препаратам не влияет на их чувствительность к бактериофагам.

Дополнительным преимуществом является низкая токсичность фаговых препаратов. При соблюдении современных стандартов очистки бактериофаги демонстрируют высокий профиль безопасности и хорошую переносимость даже при длительном применении.

Следовательно, бактериофаготерапия сочетает селективность, эффективность и безопасность, что делает её уникальной альтернативой традиционной антибиотикотерапии.

Роль бактериофагов в разрушении бактериальных биоплёнок

Одной из наиболее перспективных характеристик бактериофагов является их способность воздействовать на бактерии, находящиеся в составе биоплёнок. Как известно, биоплёнки представляют собой высокоорганизованные микробные сообщества, заключённые в экстрацеллюлярный полимерный матрикс, который существенно ограничивает проникновение антибиотиков и факторов иммунной защиты.

Биоплёнки играют ключевую роль в развитии хронических и рецидивирующих инфекций, включая инфекции, ассоциированные с имплантатами, катетерами, хроническими ранами, остеомиелитом и инфекциями дыхательных путей.

Бактериофаги способны проникать в структуру биоплёнки несколькими путями. Сначала они инфицируют поверхностные бактериальные клетки и затем постепенно распространяются вглубь биоплёночной структуры. Кроме того, многие бактериофаги продуцируют деполимеразы, то есть ферменты, разрушающие компоненты экстрацеллюлярного матрикса, включая полисахариды и белки.

Разрушение биоплёночного матрикса способствует повышению проницаемости тканей для антибиотиков и иммунных клеток, что заметно увеличивает эффективность комбинированной терапии. Именно поэтому способность бактериофагов разрушать биоплёнки имеет особенно большое значение при лечении хронических инфекций, резистентных к стандартной антибактериальной терапии.

Фагорезистентность как ограничивающий фактор бактериофаготерапии

Несмотря на значительный терапевтический потенциал, бактериофаготерапия не лишена ограничений. Одной из наиболее значимых проблем является возможность формирования фагорезистентности, то есть устойчивости бактерий к действию бактериофагов.

Механизмы фагорезистентности включают изменение или потерю бактериальных рецепторов, используемых фагами для адсорбции, синтез ингибиторных молекул, блокирующих проникновение фаговой ДНК, а также активацию бактериальных систем защиты, включая CRISPR-Cas.

Однако, в отличие от антибиотикорезистентности, фагорезистентность часто сопровождается снижением вирулентности бактерий и уменьшением их фитнеса. Например, потеря бактериальных рецепторов, обеспечивающих прикрепление фагов,

может одновременно приводить к снижению способности бактерий к адгезии, инвазии или образованию биоплёнок.

Для преодоления фагорезистентности применяются фаговые коктейли, содержащие несколько различных бактериофагов с разными мишенями, а также стратегии динамического обновления состава препаратов. Исходя из этого, проблему фагорезистентности следует рассматривать как управляемую, а не как непреодолимое препятствие для развития фаготерапии.

Иммунологические аспекты бактериофаготерапии

Важным направлением исследований является изучение взаимодействия бактериофагов с иммунной системой человека. После введения в организм фаговые частицы могут распознаваться иммунной системой как чужеродные агенты, что приводит к выработке нейтрализующих антител и активации врождённого иммунного ответа.

Иммуногенность бактериофагов зависит от пути введения, дозировки, длительности терапии и индивидуальных особенностей пациента. При местном применении иммунологические ограничения выражены минимально, тогда как при системной терапии возможна более быстрая элиминация фагов из кровотока.

Современные исследования показывают, что бактериофаги обладают не только антимикробной, но и потенциальной иммуномодулирующей активностью. Отмечается их способность снижать выраженность воспалительного ответа за счёт уменьшения бактериальной нагрузки и модуляции продукции провоспалительных цитокинов.

Тем не менее иммунологические аспекты бактериофаготерапии остаются недостаточно изученными и требуют дальнейших фундаментальных и клинических исследований.

Клиническое применение бактериофаготерапии в современной медицине

На сегодняшний день бактериофаготерапия применяется преимущественно в рамках экспериментального лечения, compassionate use программ и в отдельных странах, где она интегрирована в клиническую практику.

Наиболее убедительные результаты получены при лечении хронических раневых инфекций, ожоговых поражений, остеомиелита, инфекций, ассоциированных с имплантатами и протезами, хронических инфекций дыхательных путей при муковисцидозе, осложнённых инфекций мочевыводящих путей, а также тяжёлых септических состояний, вызванных мультирезистентными патогенами.

Особое значение имеют многочисленные клинические кейсы успешного применения персонализированной бактериофаготерапии у пациентов с инфекциями, резистентными ко всем доступным антибиотикам. Результаты современных исследований подтверждают, что бактериофаготерапия способна обеспечивать клиническое улучшение даже в случаях крайне ограниченных терапевтических возможностей.

Комбинированная фаго-антибиотикотерапия как современная стратегия преодоления резистентности

Одним из наиболее перспективных направлений современной антимикробной терапии является комбинированное применение бактериофагов и антибиотиков. Данный подход основан на использовании синергетического эффекта, возникающего

при одновременном воздействии двух различных антимикробных механизмов на бактериальную клетку.

Современные исследования демонстрируют, что сочетание бактериофагов с антибиотиками может значительно повышать эффективность лечения по сравнению с монотерапией. Подобный синергизм объясняется несколькими механизмами. Во-первых, разрушение бактериальных клеток бактериофагами повышает проницаемость бактериальных сообществ и биоплёнок для антибактериальных препаратов. Во-вторых, антибиотики в субингибирующих концентрациях могут усиливать репликацию некоторых бактериофагов за счёт стресс-индуцированной активации бактериального метаболизма.

Кроме того, комбинированная терапия способствует снижению вероятности развития как антибиотикорезистентности, так и фагорезистентности, поскольку бактериям значительно сложнее одновременно адаптироваться к двум различным механизмам антимикробного воздействия. Особый интерес представляет феномен *phage-antibiotic synergy*, при котором некоторые антибиотики усиливают литическую активность бактериофагов. Этот эффект рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений оптимизации антибактериальной терапии в будущем.

С учётом изложенного комбинированная фаго-антибиотикотерапия представляет собой эффективную стратегию преодоления множественной лекарственной устойчивости и повышения клинической результативности лечения.

Современные клинические исследования эффективности бактериофаготерапии

В последние годы отмечается значительный рост числа клинических исследований, посвящённых оценке эффективности бактериофаготерапии при различных инфекционных заболеваниях.

Результаты ранних фаз клинических испытаний демонстрируют, что бактериофаготерапия обладает благоприятным профилем безопасности и может эффективно снижать бактериальную нагрузку при хронических и острых инфекциях.

Одним из наиболее известных современных исследований является применение бактериофагов у пациентов с тяжёлыми инфекциями, вызванными *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Klebsiella pneumoniae*, резистентными к большинству доступных антибиотиков. В ряде случаев фаготерапия позволяла добиться клинического улучшения у пациентов, для которых стандартные методы лечения оказались неэффективными.

Значительный интерес вызывают исследования применения бактериофагов при лечении инфекций дыхательных путей у пациентов с муковисцидозом, где хроническая колонизация *Pseudomonas aeruginosa* часто плохо поддаётся антибактериальной терапии.

Несмотря на обнадеживающие результаты, большинство существующих исследований имеют ограниченный объём выборки и требуют дальнейшего подтверждения в крупных рандомизированных контролируемых испытаниях.

Проблемы стандартизации и регуляторные барьеры внедрения бактериофаготерапии

Одним из основных препятствий для широкого внедрения бактериофаготерапии в международную клиническую практику является отсутствие унифицированных стандартов производства, контроля качества и регуляторного одобрения фаговых препаратов.

В отличие от химически стабильных антибиотиков, бактериофаги представляют собой биологические агенты с высокой вариабельностью свойств, что существенно усложняет их стандартизацию. Каждый фаговый препарат требует тщательной оценки специфичности, вирулентности, генетической безопасности, уровня очистки и стабильности.

Дополнительную сложность представляет необходимость постоянного обновления фаговых библиотек вследствие эволюции бактериальных популяций и появления новых устойчивых штаммов. В большинстве стран отсутствуют чётко разработанные нормативные механизмы регистрации бактериофагов как лекарственных средств, что существенно ограничивает их клиническое использование.

Для преодоления этих трудностей требуется создание международных стандартов производства, унифицированных протоколов клинических испытаний и специализированной нормативно-правовой базы.

Генетическая инженерия бактериофагов как перспективное направление развития фаготерапии

Современные достижения молекулярной биологии и геной инженерии открывают новые возможности для создания модифицированных бактериофагов с улучшенными терапевтическими свойствами.

Генетическая модификация бактериофагов позволяет расширять спектр их активности, повышать эффективность лизиса бактерий, снижать вероятность формирования фагорезистентности, усиливать разрушение биоплёнок и доставлять в бактериальные клетки молекулы, ингибирующие гены вирулентности или устойчивости.

Особый интерес представляет разработка фагов, модифицированных для экспрессии ферментов, разрушающих биоплёночный матрикс, а также систем CRISPR-Cas, направленных на селективное уничтожение генов антибиотикорезистентности.

По этой причине генно-инженерные бактериофаги рассматриваются как новое поколение высокоточных антимикробных препаратов, способных значительно расширить терапевтический потенциал классической фаготерапии.

Перспективы интеграции бактериофаготерапии в систему современной медицины

С учётом глобального роста антибиотикорезистентности бактериофаготерапия рассматривается как один из ключевых компонентов будущей антимикробной стратегии.

Наиболее вероятным сценарием развития является не полная замена антибиотиков бактериофагами, а формирование комбинированной персонализированной антимикробной терапии, в структуру которой будут входить антибиотики, бактериофаги, антибиоплёночные препараты, иммуномодуляторы и прецизионная микробиологическая диагностика.

Развитие технологий секвенирования, биоинформатики и персонализированной медицины позволит создавать индивидуализированные фаговые препараты, адаптированные к конкретному бактериальному штамму пациента. В перспективе бактериофаготерапия может стать важнейшим элементом медицины будущего.

Заключение

Бактериофаготерапия в настоящее время рассматривается как одно из наиболее перспективных направлений развития современной антимикробной терапии в условиях глобального роста антибиотикорезистентности. Возрастающая распространённость мультрезистентных и панрезистентных бактериальных штаммов, ограничение эффективности традиционных антибиотиков и замедление разработки новых антибактериальных препаратов обуславливают необходимость поиска принципиально новых подходов к лечению инфекционных заболеваний.

Современные данные свидетельствуют о том, что бактериофаги обладают рядом уникальных терапевтических преимуществ, включая высокую специфичность действия, способность к самоамплификации в очаге инфекции, эффективность в отношении антибиотикорезистентных штаммов и способность разрушать бактериальные биоплёнки. Указанные свойства делают бактериофаготерапию особенно перспективной при лечении хронических, рецидивирующих и трудно поддающихся терапии инфекций.

Особое значение имеет возможность комбинированного применения бактериофагов с антибиотиками, что позволяет реализовать синергетический антимикробный эффект, снизить вероятность формирования резистентности и повысить эффективность терапии при тяжёлых инфекционных процессах. Дополнительные перспективы связаны с развитием технологий генетической модификации бактериофагов, открывающих возможности создания высокоточных персонализированных антимикробных препаратов нового поколения.

Несмотря на значительный прогресс, широкое внедрение бактериофаготерапии в клиническую практику ограничивается рядом нерешённых проблем, включая стандартизацию производства фаговых препаратов, необходимость унификации клинических протоколов, недостаточную нормативно-правовую регуляцию и ограниченное количество масштабных рандомизированных исследований.

Вместе с тем современные научные достижения позволяют рассматривать бактериофаготерапию не как экспериментальный или вспомогательный метод лечения, а как одно из стратегически важных направлений развития медицины будущего. Дальнейшее изучение молекулярных механизмов взаимодействия бактериофагов с бактериальными и иммунными системами, проведение крупных клинических исследований и разработка международных стандартов применения фаговых препаратов являются необходимыми условиями для полноценной интеграции бактериофаготерапии в систему современной клинической практики.

В конечном счёте бактериофаготерапия представляет собой инновационный и научно обоснованный подход к борьбе с бактериальными инфекциями, способный занять ключевое место в системе антимикробной терапии XXI века.

Список литературы:

1. Abedon S.T., García P., Mullany P., Aminov R. Phage therapy: past, present and future. *Front Microbiol.* 2017.
2. Altamirano F.L.G., Barr J.J. Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin Microbiol Rev.* 2019.
3. Aslam S. et al. Bacteriophage therapy in clinical practice: current challenges and future prospects. *Nat Rev Microbiol.* 2024.
4. Chan B.K., Abedon S.T., Loc-Carrillo C. Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol.* 2013.
5. Clokie M.R.J., Millard A.D., Letarov A.V., Heaphy S. Phages in nature. *Bacteriophage.* 2011.
6. Dedrick R.M. et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med.* 2019.
7. Domingo-Calap P., Delgado-Martínez J. Bacteriophages: protagonists of a post-antibiotic era. *Antibiotics.* 2018.
8. Dufour N. et al. Bacteriophage therapy: clinical trials and regulatory hurdles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023.
9. Górski A. et al. Phage therapy: what have we learned? *Viruses.* 2020.
10. Hyman P., Abedon S.T. Bacteriophage host range and bacterial resistance. *Adv Appl Microbiol.* 2010.
11. Kortright K.E. et al. Phage therapy: a renewed approach to combat antibiotic-resistant bacteria. *Cell Host Microbe.* 2019.
12. Kutter E. et al. Phage therapy in clinical practice. *Clin Infect Dis.* 2015.
13. Lin D.M., Koskella B., Lin H.C. Phage therapy: an alternative to antibiotics in the age of multidrug resistance. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017.
14. Lu T.K., Koeris M.S. The next generation of bacteriophage therapy. *Curr Opin Microbiol.* 2011.
15. Matsuzaki S. et al. Bacteriophage therapy: a revitalized therapy against bacterial infectious diseases. *J Infect Chemother.* 2005.
16. Pirnay J.P. et al. The phage therapy paradigm. *Viruses.* 2022.
17. Principi N., Silvestri E., Esposito S. Advantages and limitations of bacteriophages for treatment of bacterial infections. *Front Pharmacol.* 2019.
18. Roach D.R., Debarbieux L. Phage therapy: awakening a sleeping giant. *Emerg Top Life Sci.* 2017.
19. Strathdee S.A. et al. Phage therapy: from biological mechanisms to future directions. *Cell.* 2023.
20. Sulakvelidze A., Alavidze Z., Morris J.G. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001.
21. Torres-Barceló C. Phage therapy faces evolutionary challenges. *Viruses.* 2018.
22. Young R., Gill J.J. Phage therapy redux. *Cell.* 2015