

Бактериофаги Микобактерий Туберкулёза, Их Разнообразие И Терапевтическое Применение.

Рузибаева Ёркиной Равшановна

Старший преподаватель кафедры Эпидемиологии и инфекционных болезней, сестринского дела. Ферганский медицинский институт общественного здоровья. Узбекистан. E-mail: yorqinoyrusibaeva@gmail.com

Туберкулёз (ТБ), вызываемый микобактерией туберкулёза (*M. tuberculosis*), является высококонтагиозным заболеванием и проблемой здравоохранения во всём мире. Согласно отчёту ВОЗ о туберкулёзе, ежегодно регистрируется 9 миллионов случаев активного туберкулёза, что приводит к 2 миллионам смертей. Недавнее появление штаммов туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ) подчёркивает необходимость совершенствования новых методов лечения. Среди различных разрабатываемых антибактериальных подходов фаготерапия считается перспективным решением. Микобактериофаги — это вирусы, которые заражают бактерии *M. tuberculosis*. Фаги могут выступать в качестве перспективных противомикробных средств. Кроме того, фаговые коктейли могут расширить спектр литической активности в отношении бактерий. Недавние исследования также показали эффективность сочетания антибиотиков и фагов для борьбы с инфекционными бактериями. У фаговой терапии есть ограничения и проблемы. Например, иммунный ответ человека на фаговую терапию, перенос генов устойчивости к антибиотикам, появление устойчивости к фагам.

Ключевые слова: микобактерии туберкулёза, микобактериофаги, устойчивость, комбинированная терапия, безопасность в использовании.

Bacteriophages Of Mycobacterium Tuberculosis, Their Diversity And Therapeutic Use.

Ruzibayeva Yorkinoy Ravshanovna

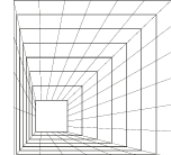
Senior lecturer at the Department of Epidemiology and Infectious Diseases, Nursing. Ferghana Medical Institute of Public Health. Uzbekistan.
E-mail: yorqinoyrusibaeva@gmail.com

Tuberculosis (TB) caused by *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) is a highly contagious disease and a public health problem worldwide. According to the WHO tuberculosis report, 9 million cases of active tuberculosis are reported annually, resulting in 2 million deaths. The recent emergence of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) and extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) strains highlights the need to improve new treatment methods. Among the various antibacterial approaches being developed, phage therapy is considered a promising solution. Mycobacteriophages are viruses that infect *M. tuberculosis* bacteria. Phages can act as promising antimicrobial agents. In addition, phage cocktails can expand the range of lytic activity against bacteria. Recent studies have also shown the effectiveness of a combination of antibiotics and phages to fight infectious bacteria. Phage therapy has limitations and problems. For example, the human immune response to phage therapy, the transfer of antibiotic resistance genes, and the emergence of phage resistance.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, mycobacteriophages, resistance, combination therapy, safety in use.

Актуальность

Туберкулёз (ТБ), вызываемый микобактерией туберкулёза (*M. tuberculosis*), является высококонтагиозным заболеванием и проблемой здравоохранения во всём мире. В 2023 году



от него умерло почти 1,8 миллиона человек. Быстрое распространение заболевания и угрожающее развитие лекарственной устойчивости, в частности появление штаммов туберкулёза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и туберкулёза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), побудили к поиску новых эффективных препаратов. Таким образом, поиск альтернативных методов лечения и профилактики туберкулёза стал крайне важным. Одной из основных особенностей *микобактерий* является то, что они производят высокоустойчивые мутации в условиях селективного давления, вызванного антибиотиками. Среди различных разрабатываемых антибактериальных подходов фаготерапия считается точным и многообещающим решением. Бактериофаги (фаги) — это тип вирусов, которые заражают бактерии и широко распространены в окружающей среде. Бактериофаги можно использовать в клинических условиях для лечения бактериальных заболеваний в качестве естественных антибактериальных средств [3].

Устойчивость микобактерий туберкулёза к лекарственным средствам

По оценкам, в ближайшие 35 лет лекарственно-устойчивые штаммы микобактерий убьют более 75 миллионов человек. Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения о глобальном туберкулёзе, смертность от туберкулёза увеличилась после пандемии COVID-19. Пандемия COVID-19 может увеличить число новых случаев туберкулёза из-за нехватки ресурсов и других проблем в регионах, где распространён туберкулёз [7]. За последние два десятилетия штаммы с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), широкой-лекарственной устойчивостью (ШЛУ), комбинированно-резистентные и полирезистентные штаммы *M. tuberculosis* стали глобальной проблемой. Одной из главных причин процветания *M. tuberculosis*, вызывающего инфекцию и избегающего иммунного ответа хозяина, является его специфическая клеточная оболочка, которая в основном состоит из липидов и углеводов. Наличие этих соединений позволяет бактериям адаптироваться к различным условиям окружающей среды и защищает их в присутствии лекарств [8, 9]. По этой причине при лечении туберкулёза не рекомендуется монотерапия, а используются несколько антибиотиков одновременно. Стандартное лечение чувствительных штаммов *M. tuberculosis* включает лечение четырьмя препаратами первой линии (лечение изониазидом, рифампицином, этамбутолом и пиразинамидом в течение 2 месяцев, а затем лечение изониазидом и рифампицином в течение 4 месяцев) [10]. Однако различные факторы привели к распространению устойчивых к лекарствам штаммов *M. tuberculosis*. К таким факторам относятся неправильное назначение лекарств, недостаточный доступ к лекарствам и низкая приверженность лечению [11]. Штаммы МЛУ-ТБ устойчивы как минимум к двум препаратам первой линии и требуют лечения в течение 9–20 месяцев. Однако эффективность лечения этих штаммов составляет 56% по сравнению с чувствительными штаммами. Помимо устойчивости к изониазиду и рифампицину, штаммы МЛУ-ТБ устойчивы к фторхинолонам и одному из трёх инъекционных препаратов второй линии (амикацину, капреомицину или канамицину). Кроме того, успешность лечения этих штаммов составляет 39% [13]. Штаммы ШЛУ-ТБ устойчивы ко всем антибиотикам первой и второй линии. В последние годы в программу лечения туберкулёза были добавлены новые антибиотики, в том числе бедаквилин. Применение бедаквилина у пациентов с МЛУ/ШЛУ-ТБ позволило вылечить 82% пациентов. Доля выздоровевших пациентов с МЛУ-ТБ составила 89,9%, а доля выздоровевших пациентов с ШЛУ-ТБ составила 71,9% [12]. Однако в последние годы в таких странах, как Иран, Италия и Индия, были зарегистрированы штаммы, устойчивые ко всем антибиотикам (даже к антибиотикам, которые ещё только разрабатываются) [14,15], которые ВОЗ назвала лекарственно-устойчивым туберкулёзом (ЛУ-ТБ). Поэтому из-за появления этих устойчивых и неизлечимых штаммов с помощью доступных антибиотиков исследователи стремятся найти новые лекарства и даже более новые методы лечения туберкулёза [16].

Факторы риска возникновения микобактерий туберкулёза



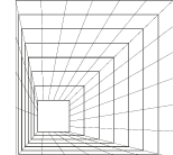
К основным факторам риска относятся контакт с людьми, заражёнными туберкулёзом, проживание с людьми, заражёнными вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), сочетанная инфекция ВИЧ, пребывание в местах лишения свободы, курение, алкоголизм, иммиграция, мужской пол, средний возраст, работа в сфере здравоохранения и наличие хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ). Ещё одним фактором, влияющим на распространение туберкулёза, является урбанизация, в основном в регионах с высоким уровнем дохода. По многим причинам, таким как перенаселение, быстрое развитие и другие особенности окружающей среды, было зарегистрировано множество случаев. Тесный контакт и вдыхание воздуха в одной и той же среде обитания между пациентами с туберкулёзом и восприимчивыми к нему людьми способствуют распространению туберкулёза. Многочисленные исследования показали, что у пациентов с туберкулёзом, нуждающихся в госпитализации в отделение интенсивной терапии, уровень смертности составляет 25–63% [17, 18]. Задержки в лечении или диагностике могут привести к острому заболеванию и более высокому уровню смертности. В нескольких исследованиях оценивались факторы риска смерти при лечении туберкулёза. Например, были выявлены такие факторы, как возраст, пол, бактериологический статус, иммунное и пищевое состояние пациента, а также злоупотребление наркотиками. Эффективное лечение туберкулёза необходимо для выздоровления пациента и снижения распространения *M. tuberculosis* в общественных местах. Но важной проблемой является широкое распространение лекарственно-устойчивого туберкулёза. По меньшей мере 5% всех случаев туберкулёза во всём мире имеют несколько типов лекарственной устойчивости, то есть устойчивость как минимум к одному противотуберкулёзному препарату первой линии [19,20].

Введение в бактериофаги

Бактериофаги, самые многочисленные организмы на Земле, являются загадочным объектом биологического мира, представляющим собой огромную, чрезвычайно древнюю, динамичную и генетически разнообразную популяцию. В 1940-х годах использование фаготерапии было ограничено из-за появления пенициллина и других антибиотиков. Несмотря на появление устойчивых к лекарствам бактерий, таких как МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТВ, фаготерапия хорошо продумана и является важным кандидатом на роль заменителя терапевтических средств [26, 27]. В зависимости от стратегии выживания фаги демонстрируют три различных жизненных цикла: литический, лизогенный и псевдо-лизогенный при заражении бактериального хозяина. Фаг должен сначала прикрепиться к клетке-хозяину, а затем ввести свой генетический материал в клетку. Обычно бактериофагам сложно прикрепиться и проникнуть через клеточную стенку бактерии. Затем удаляют их геномные материалы из клетки. Проникновение в бактериальную стенку обычно связано с ферментом, переваривающим клеточную стенку, регулярно упоминаемым как пептидогликан гидролаза или эндолизин, часто встречающиеся в хвостовой конструкции хвостатых фагов. Фаг размножается во время литической фазы, и фаги-потомки взрывают клетку и выходят наружу.

На последней фазе литического цикла вновь сформировавшиеся частицы фага должны высвободиться из заражённого хозяина. Поэтому фаг должен разрушить пептидогликан, миколовую кислоту и структуры клеточной мембраны. Фаг вырабатывает два белка для высвобождения из цитоплазмы бактерий-хозяев: эндолизин и холин. Эндолизины разрывают ковалентные связи в пептидогликане и нарушают целостность клеточной стенки, что способствует высвобождению частиц фага из бактериального хозяина [10,11]. Холины — это большая группа небольших гидрофобных мембранных белков, которые удерживают трансмембранную область, расположенную во внутренней мембране, и вызывают проницаемость клеточной мембраны, образуя поры, которые разрушают протонную движущую силу клеточной мембраны и приводят к гибели клетки

Специфичность и диапазон хозяев



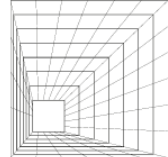
Диапазон хозяев бактериофага определяется как количество хозяев, которых он может заразить. Этот диапазон зависит от особенностей хозяина, факторов окружающей среды и структур, определяемых фагом. Конкретные бактериофаги часто имеют узкий диапазон хозяев и заражают узкий спектр штаммов бактерий одного вида. Взаимодействие между фагом и клеткой-хозяином уникально, и фаги очень избирательны в отношении своих бактериальных хозяев. Они размножаются, используя ресурсы клетки-хозяина. Первым этапом жизненного цикла бактериофага является его прикрепление к поверхности бактериальной клетки с помощью рецептора на хвосте или капсиде фага. Способность фага распознавать рецепторы и связываться с ними является одним из факторов, влияющих на его круг хозяев.

Микобактериофаги как средство диагностики

Борьба с туберкулёзом ограничена существующими методами выявления заболевания. Врачи используют рентген, микроскопию и посев на питательные среды для выявления туберкулёза. С помощью молекулярных методов, таких как система GeneXpert, туберкулёз выявляется за короткое время и с высокой чувствительностью, но до сих пор это устройство не получило широкого распространения. Посев на *микобактерии* считается золотым стандартом диагностики, но многие виды *микобактерий* растут медленно, например *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Диагностика на основе фагов обычно состоит из двух этапов: анализ с биологическим усилением фагов и анализ с использованием репортёрных фагов. В анализ с биологическим усилением фагов используется определённая характеристика естественной способности фага заражать, усиливать и разрушать клетки для выявления микобактерий. В анализ с использованием репортёрных фагов обычно используются генетически модифицированные бактериофаги или их хозяева с целью получения флуоресцентного, люминесцентного или другого сигнала. Ранее существовали наборы на основе фагов, которые в основном использовались для выявления *M. tuberculosis* в образцах мокроты человека.

Эксперименты In vivo

После лабораторных исследований каждый новый препарат-кандидат на роль лекарства должен быть проверен на эффективность и безопасность на животной модели, а затем в экспериментах на людях. Каждый препарат для лечения туберкулёза должен быть эффективным и безопасным, а также не нарушать планы лечения (диффузия в ткани/гранулемы, проникновение в клетки-хозяева, взаимодействие с препаратами для лечения ВИЧ). Кроме того, он должен быть малотоксичным и не оказывать негативного воздействия на микрофлору, коротким по времени и доступным в сельской местности и бедных регионах [13]. Ключевыми преимуществами фаготерапии являются низкая стоимость производства, отсутствие побочных эффектов для микрофлоры и автоматическая регулировка уровня фагов в организме пациента. Негативное воздействие фагов и химических препаратов не было выявлено. Фаги не могут полностью уничтожить бактериальный патоген в одиночку, потому что они теряют бактериальных хозяев. Однако эффективное применение фагов может значительно уменьшить количество целевых бактерий. Наконец, иммунная система млекопитающих полностью удаляет остатки патогена из тканей. В этой процедуре, называемой «иммунофаговая синергия», требуется участие иммунной системы, которая противодействует противомикробной активности фагов, наблюдаемой при взаимодействии нейтрофилов и фагов. Более того, фаги могут стимулировать выработку противовоспалительных цитокинов при контакте с иммунными клетками хозяина, что помогает уменьшить воспаление и повреждение тканей. Что касается *M. tuberculosis*, то с помощью *M. smegmatis* или липосом в макрофаги можно внедрить микобактериофаг. Помимо того, что *M. smegmatis* быстро растёт и не является патогенным, он также может служить в качестве бактериального носителя для микобактериофага, увеличивая титр фага до достижения целевого *M. tuberculosis*.



Проблемы использования микобактериофагов при лечении туберкулеза

Микобактериофаги в основном имеют ограниченный (узкий) спектр хозяев, что можно решить с помощью обширной базы данных по фагам, а также методов биоинженерии. Из-за внутриклеточной природы *M. tuberculosis* доступ фагов к бактериям затруднен. Однако с помощью таких носителей, как *M. smegmatis*, и инкапсуляции фагов [32,33] фаги могут переноситься и достигать бактерий. Еще одной проблемой при терапии микобактериофагами является устойчивость к ним. Из-за широкого использования фагов в качестве терапевтических и экологических средств биоконтроля селективное давление может привести к распространению устойчивых к ним бактерий. Длительное взаимодействие между фагами и бактериями привело к тому, что бактерии выработали множество механизмов защиты от фагов, а у фагов появились определённые способы защиты от противовирусных систем [24,25]. Несмотря на появление устойчивых бактерий, фаги найдут подход для подтверждения их распространения. Основываясь на данных различных исследований, устойчивость к фагам может быть обусловлена повреждением или изменением их внешних рецепторов из-за мутации генов, ответственных за выработку этих рецепторов. До сих пор считалось, что фаговая терапия, как и антибиотики, просто уменьшает количество бактерий. Но при лечении возникают перерывы, когда бактерии получают возможность повысить устойчивость к фагам с помощью управления фагами. Поэтому были предложены некоторые стратегии для подавления устойчивости бактерий к фагам, в том числе использование фаговых коктейлей вместо монотерапии и фаговая инженерия, которая выходит за рамки простой монотерапии фагами, чтобы предотвратить устойчивость, например, многофаговые коктейли, фаговая инженерия и сочетание фагов с антибиотиками [21,22]. Некоторые исследования предупреждают о возможности токсического воздействия фагов на человека. Но гены, потенциально способные вызывать токсический эффект, можно устранить с помощью методов генной биоинженерии.

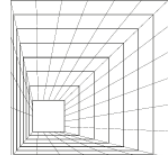
Комбинированная терапия

Появление устойчивых к лекарствам бактериальных патогенов, таких как МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ, стало серьёзной проблемой для учёных и здравоохранения в целом. Отсутствие эффективных методов лечения МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ требует альтернативных и инновационных подходов. Длительный период лечения, побочные эффекты и высокая стоимость в странах с низким уровнем дохода привели к тому, что в отношении методов лечения, дополнительных операций и появления устойчивых к лекарствам штаммов было принято неудачное решение. Новые противомикробные препараты, в том числе бедаквилин, показали свою эффективность, однако необходимость в новых методах лечения неизбежна. Коктейль из пяти фагов снижает вероятность возникновения устойчивости к фагам и перекрёстной устойчивости и эффективно уничтожает *М.штаммы туберкулеза* [27,28].

Кроме того, эти фаги не оказывают антагонистического действия на антибиотики и одинаково эффективно поражают устойчивые и чувствительные к изониазиду штаммы. Микобактериофаги продемонстрировали синергию с противомикробными препаратами, например, рифампицином и изониазидом. В итоге было установлено, что микобактериофаги эффективно подавляют *M. tuberculosis* в течение нескольких недель. Эти результаты существенно повлияли на разработку фаговой терапии для *Mycobacterium* [29,30].

Ограничения фаготерапии

Опасения по поводу фаготерапии как антибактериального средства в основном связаны с вопросами безопасности и эффективности, а также с усилением возможного иммунного ответа на любой назначенный фаг. Собранные данные указывают на пробелы в нашем понимании клинической взаимосвязи между реакцией фагов и иммунной системой. Оптимизация разработки и очистки фагов — дополнительные проблемы, требующие обсуждения. Достижения в области молекулярной биологии и биотехнологий



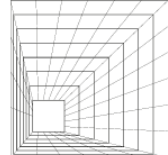
могут решить трудности, с которыми люди сталкиваются сейчас. Было обнаружено, что фаги способны переносить гены, кодирующие устойчивость к антибиотикам и токсины, в бактериальные клетки-хозяева посредством трансдукции. Таким образом, такие опасные гены следует выявлять с помощью фаговой терапии. Основная цель фаговой терапии — увеличить количество фагов в бактериальных клетках-хозяевах, что происходит за счёт использования преимуществ хозяина, но было проведено мало исследований побочных эффектов этого процесса. Кроме того, промышленное производство является серьёзной проблемой при терапевтическом использовании белков, кодируемых фагами. Процедуры обеспечения безопасности являются важнейшими задачами, которые необходимо учитывать в процессе производства [34,35].

Текущая концепция и дальнейшие исследования

Бактериофаги лизируют бактериальные клетки-хозяева с помощью сложных механизмов, которые до сих пор мало изучены. Таким образом, необходимы дополнительные исследования, чтобы понять их ферментативный механизм, методы регуляции и биохимические свойства. Типичной особенностью микобактерий является их сложная клеточная оболочка, необходимая для выживания внутри клетки. Таким образом, ингибирование её образования может быть эффективным методом лечения туберкулёза. Ферменты лизиса, вырабатываемые *Mycobacteriophage*, по-видимому, воздействуют на основную структуру клеточной оболочки и, по-видимому, являются перспективными кандидатами для уничтожения микобактерий [36]. Несмотря на новизну и тенденцию к использованию этих белков в качестве замены антибиотикам, для их применения в медицинской практике необходимы дополнительные исследования. В качестве альтернативы можно использовать микобактериофаги в профилактических целях, а не в терапевтических. Например, члены семьи или коллеги пациентов, у которых недавно был выявлен туберкулёз органов дыхания, могут принимать аспирированные фаги, чтобы предотвратить распространение и заражение. Несмотря на многочисленные преимущества фаготерапии при лечении инфекционных заболеваний, существуют препятствия, связанные с этим методом лечения. Например, можно упомянуть отсутствие регламентации этого метода и недостаточное количество научных доказательств. Благодаря увеличению количества исследований *in vitro* и *in vivo* мы можем узнать о различных аспектах терапии микобактериофагами и взаимодействии между фагами, организмом хозяина и иммунной системой. В случаях, когда антибиотики сами по себе не могут устранить инфекцию, вместе с антибиотиками можно использовать микобактериофаги. Благодаря тщательному изучению структуры микобактериофага и его ферментов можно персонализировать терапию микобактериофагами [37], а сочетание антибиотиков и персонализированной фаговой терапии может стать перспективным методом лечения лекарственно-устойчивого туберкулёза.

Выводы

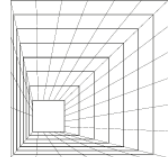
Появление штаммов *M. tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ) стало глобальной проблемой. Среди инфекционных заболеваний смертность от туберкулёза наибольшая, и она растёт. Геном микобактерий претерпевает мутации, которые впоследствии могут не поддаваться действию лекарств, обычно используемых для их профилактики. Распространение устойчивых штаммов с помощью процедур контроля и лечения заболевания является более сложным процессом, чем, в основном, при коинфекции пациента ВИЧ. Таким образом, для лечения бактериальных инфекций начали использовать старый метод — фаготерапию. Фаги и белки, полученные из фагов, могут стать новыми источниками противомикробных средств. Но фаготерапия находится на ранней стадии развития и полна осложнений [5, 26]. Все исследования, связанные с применением фагов, были направлены на эффективное лечение пациентов, а не на выявление терапевтической эффективности фагов; поэтому в их лечении часто используются противомикробные средства, помимо фагов. С другой стороны, сложно согласиться с тем, что фаготерапия сочетается с антибиотиками. Фаговые коктейли могут



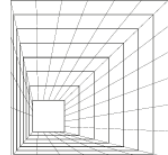
быть предназначены для расширения спектра активности при минимальном активном воздействии и для улучшения глубины воздействия. По сравнению с химиотерапевтическими комбинированными методами лечения, основное значение в лечении, в частности, особых, признанных патогенов, например, *M. tuberculosis*, в качестве альтернативы обычно заключается в расширении спектра глубины воздействия. Таким образом, для разработки фаговых коктейлей, которые также боролись бы с развитием резистентности, необходимо провести дополнительные исследования [38]. Развитие наномедицины рассматривалось как биологический способ реализации новых программ терапистики (лечения и диагностики). В последние годы исследования бактериофагов развиваются в этом направлении, что открыло новые возможности для исследований в области переноса лекарств и генов. Фаговые эндолизины как новая терапевтическая схема привлекли к себе внимание. На данный момент описаны различные эндолизины, которые демонстрируют впечатляющие результаты в лечении устойчивых к антибиотикам бактерий. Однако у эндолизингов есть и недостатки. Одним из ограничений эндолизина является его ограниченный период полураспада *in vivo* из-за выработки цитокинов, вызывающих воспалительную реакцию, и нейтрализующих антител. Для улучшения широко распространённого химерного лизина, подавляющего эти иммунологические реакции против эндолизина, требуются новые подходы. Хотя эндолизины доказали свою эффективность в качестве новых терапевтических средств, необходимы дополнительные исследования для изучения их структуры и возможности конструирования в клинических испытаниях.

Литература

1. Герреро-Бустаманте С.А., Дедрик Р.М., Гарлена Р.А., Рассел Д.А., Хэтфулл Г.Ф. К созданию коктейля фагов для лечения туберкулеза: восприимчивость и туберкулоцидное действие микобактериофагов против различных штаммов *Mycobacterium tuberculosis*. MBio. 2021;12(3): e00973-21.
2. Азими Т., Мосадег М., Насири М. Дж., Сабур С., Каримаи С., Насер А. Фаготерапия как новый терапевтический подход к лечению микобактериальных инфекций: комплексный обзор. Infect Drug Resist. 2019;17(12):2943–59.
3. Хьорт К., Юрен П., Торо Дж. К., Хоффнер С., Андерссон Д. И., Сандегрен Л. Динамика обширной эволюции лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у одного пациента в течение 9 лет болезни и лечения. J Infect Dis. 2022;225(6):1011–20.
4. Хавбунг Дж. Л., Нат Д., Чакраборти С. Лекарственно-устойчивый туберкулез: обзор. Compr Immunol Microbiol Infect Dis. 2021;74: 101574.
5. Майтра А., Мунши Т., Хили Дж., Мартин Л.Т., Воллмер В., Кип Н.Х. и др. Пептидогликан клеточной стенки микобактерий туберкулёза: ахиллесова пята возбудителя туберкулёза. FEMS Microbiol Rev. 2019;43(5):548–75.
6. Старшинова А., Довгалюк И., Беляева Е., Глушкова А., Осипов Н., Кудлай Д. Эффективность лечения туберкулеза у пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом с применением бедаквилина: опыт Российской Федерации. Антибиотики. 2022;11(11):1622.
7. Велаяти А.А., Маседи М.Р., Фарния П., Табарси П., Ганапи Дж., Зиа-Зарифи А.Х. и др. Появление новых форм полностью устойчивых к лекарствам микобактерий туберкулеза. Chest. 2009;136(2):420–5.
8. Лёвенберг С. Индия сообщает о случаях полностью лекарственно-устойчивого туберкулёза. Lancet. 2012;379(9812):205.
9. Ланге С., Чесов Д., Хейкендорф Дж., Леунг К.К., Удвадия З., Дхеда К. Лекарственно-устойчивый туберкулез: обновленная информация о распространенности заболевания, диагностике и лечении: лекарственно-устойчивый туберкулез. Респирология. 2018;23(7):656–73.



10. Варшни К., Анаэле Б., Молаи М., Фрассо Р., Майо В. Факторы риска неблагоприятных исходов у пациентов с туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ): обзорная статья. IDR. 2021;14:5429–48.
11. Флор де Лима Б., Таварес М. Факторы риска развития туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью: обзор. Clin Respir J. 2014;8(1):11–23.
12. Клоки М.Р.Дж., Миллард А.Д., Летаров А.В., Хифи С. Фаги в природе. Бактериофаг. 2011;1(1):31–45.
13. Баджпай У., Мехта А.К., Эниан К., Синха А., Рэй А., Вирди С. и др. Выделение и характеристика бактериофагов из Индии, обладающих литической активностью в отношении *микобактерий туберкулёза*. Can J Microbiol. 2018;64(7):483–91.
14. Го С., Ао З. Фаги в диагностике и лечении туберкулеза. Front Biosci. 2012;17(7):2691–7.
38. Кэхилл Дж., Янг Р. Лизис фагов: несколько генов для преодоления нескольких барьеров. В книге: «Достижения в исследовании вирусов». Издательство Elsevier; 2019. стр.
15. Ли С., Чжан С., Вэй Ф., Ю Ф., Чжао З. Бактерицидная активность холин-эндолизинной системы, полученной из фага *Vibriobalginolyticus* HN109. Microb Pathog. 2021;159: 105135.
16. Ву З., Чжан Й., Сюй С., Ахмед Т., Ян Й., Ло Б. и др. Холин-эндолизинная система лизиса фага X2, похожего на OP2, заражающего *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae*. Вирусы. 2021;13(10):1949.
17. Сюй Х, Бао С, Хонг В, Ван А, Ван К, Донг Х и др. Биологическая характеристика и эволюция бактериофага T7-холин в процессе серийного пассажа. Front Microbiol. 2021;2(12): 705310.
18. Похан А.А., Джоши Х., Джайн В. Молекулярное исследование эндолизина фага. J Biol Chem. 2014;289(17):12085–95.
19. Каталан М., Пиментел М. Ферменты лизиса микобактериофагов: воздействие на оболочку микобактериальной клетки. Вирусы. 2018;10(8):428.
20. Шилд К.Г., Свифт Б.М.К., Макхью Т.Д., Дедрик Р.М., Хэтфулл Г.Ф., Сатта Г. Применение бактериофагов для лечения микобактериальных инфекций: от диагностики до лечения. Микроорганизмы. 2021;9(11):2366.
21. Бейнхауэрова М., Слана И. Анализ на амплификацию фагов для выявления микобактериальной инфекции: обзор. Микроорганизмы. 2021;9(2):237.
22. Пуиу М., Джулиус К. Продукты генов бактериофагов как потенциальные противомикробные средства против туберкулёза. Biochem Soc Trans. 2019;47(3):847–60.
23. Роуч Д.Р., Люнг С.Й., Генри М., Морелло Э., Сингх Д., Ди Санто Дж.П. и др. Синергия между иммунной системой хозяина и бактериофагом необходима для успешной фаговой терапии против возбудителя острой респираторной инфекции. Cell Host Microbe. 2017;22(1):38-47.e4.
24. Ниет А., Версо К., Барнерт С., Зюсс Р., Рёмер В. Первый шаг к внутриклеточной терапии бактериофагами с помощью липосом. Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(9):1411–24.
25. Суини К.А., Дао Д.Н., Голдберг М.Ф., Сюй Т., Венкатасвами М.М., Энао-Тамайо М. и др. Рекомбинантная *микобактерия smegmatis* вызывает мощный бактерицидный иммунитет против *микобактерии туберкулёза*. Nat Med. 2011;17(10):1261–8.
26. Сингла С., Харджай К., Катаре О.П., Чхиббер С. Инкапсуляция бактериофага в липосому усиливает его проникновение в макрофаг и защищает его от нейтрализующих антител. PLoS ONE. 2016;11(4): e0153777.
27. Пирес Д.П., Коста А.Р., Пинто Г., Менесес Л., Азередо Х. Современные проблемы и будущие возможности фаготерапии. FEMS Microbiol Rev. 2020;44(6):684–700.
28. Перейра К., Коста П., Дуарте Ж., Балькао В.М., Алмейда А. Фаготерапия как потенциальный метод биоконтроля патогенных бактерий, связанных с употреблением моллюсков. Int J Food Microbiol. 2021;338: 108995.
29. Шен Й., Лосснер М.Дж. За пределами антибактериальных средств — изучение бактериофагов как средств против вирулентности. Curr Opin Biotechnol. 2021;68:166–73.



30. Brabban AD, Hite E, Callaway TR. Эволюция патогенов, передающихся через пищу, посредством переноса генов бактериофагами умеренного типа. *Foodborne Pathog Dis.* 2005;2(4):287–303.
31. Хаабер Дж., Лейзнер Дж. Дж., Кон М. Т., Каталано-Морено А., Нильсен Дж. Б., Вест Х. и др. Бактериальные вирусы позволяют своим хозяевам получать гены устойчивости к антибиотикам от соседних клеток. *Nat Commun.* 2016;7(1):13333.
32. Каталан М.Дж., Филипе С.Р., Пиментел М. Пересмотр противотуберкулезных терапевтических стратегий, нацеленных на структуру и синтез пептидогликана. *Front Microbiol.* 2019;11(10):190.
33. Ян И, Лю З, Хэ С, Ян Дж, Ву Дж, Ян Х и др. Небольшой пептид, полученный из микобактериофага, и его улучшенный изомер ограничивают микобактериальную инфекцию за счет двойной микобактерицидной и иммунорегуляторной активности. *J Biol Chem.* 2019;294(19):7615–31.
34. Калапала УС, Шарма PR, Агарвал Р. Антимикобактериальный потенциал микобактериофага в условиях, имитирующих болезнь. *Front Microbiol.* 2020;14(11): 583661.
35. Джамал М., Бухари С.М.А.У.С., Андлиб С., Али М., Раза С., Наваз М.А. и др. Бактериофаги: обзор стратегий борьбы с множественными бактериальными инфекциями в различных областях. *J Basic Microbiol.* 2019;59(2):123–33.
36. Крут О., Бекерджян-Дин И. Вклад иммунного ответа в фаготерапию. *Л.* 2018;200(9):3037–
37. Эниан К., Синха А., Ахмад С., Баджпай У. Функциональная характеристика эндолизингов, полученных из микобактериофага PDRPxv. *World J Microbiol Biotechnol.* 2020;36(6):83.
38. Пелфрен Э., Виллебранд Э., Кавалейро Санчес А., Себрис З., Кавалери М. Терапия бактериофагами перспективы регулирования. 2016 71(8): 2071-4