

The impact of bacteriophages on the immune system of animals

Yu. Horiuk  | V. Horiuk | R. Kolinchuk

Article info

Correspondence Author

Yu. Horiuk

E-mail:

goruky@ukr.netPodillia State University,
12, Shevchenko Str.,
Kamianets-Podilskyi, 32316,
Ukraine**Citation:** Horiuk, Yu., Horiuk, V., & Kolinchuk, R. (2025). The impact of bacteriophages on the immune system of animals. *Scientific Progress & Innovations*, 28 (1), 150–155. doi: 10.31210/spi2025.28.01.23

The global problem of antibiotic resistance has led to a resurgence of phage therapy, which offers a promising alternative to combat antibiotic-resistant bacteria. Bacteriophages are natural agents capable of specifically attacking certain bacteria, and unlike antibiotics, they exhibit high specificity for bacteria, preserving the normal microbiota of the organism. This review aims to characterize both the innate and acquired immune responses to the impact of phages on the animal organism. One of the key features of phage therapy is its ability to induce both innate and adaptive immune responses. Phages can influence bacterial phagocytosis by stimulating macrophages, neutrophils, and other immune cells to effectively remove bacterial pathogens. Additionally, phages can reduce the levels of reactive oxygen species, which helps to reduce oxidative stress in cells and tissues. An important aspect is the ability of phages to overcome mucosal barriers and enter the bloodstream, allowing them to interact with immune cells at various stages of infection. However, their effectiveness may depend on the physiological state of the animal, the dose of phages, and the specific characteristics of the phages themselves. Recent studies show that phages can promote the formation of anti-phage antibodies, but the mechanism of this process and its impact on therapeutic efficacy remain under discussion. In some cases, phages trigger an increase in antibody levels, which may influence their activity in future treatments. However, unlike traditional drugs, phages have low toxicity and can be safe even with prolonged use. These factors make phage therapy a potentially important tool for treating resistant bacterial infections in animals, especially in situations where traditional antibiotics are ineffective. The development of phage therapy may significantly change approaches to infection treatment; however, further research in this field is needed for a full understanding of its mechanisms.

Keywords: phage therapy, bacteriophages, immune response, bacterial infections, phagocytosis.

Вплив бактеріофагів на імунну систему тварин

Ю. В. Горюк | В. В. Горюк | Р. В. Колінчук

Заклад вищої освіти
«Подільський державний
університет»,
м. Кам'янець-Подільський,
Україна

Глобальна проблема стійкості до антибіотиків спричинила відродження фаготерапії, що є перспективною альтернативою для боротьби з бактеріями, стійкими до антибіотиків. Фаги є природними агентами, здатними специфічно атакувати певні бактерії і, на відміну від антибіотиків, мають високу специфічність до бактерій зберігаючи нормальну мікрофлору організму. Цей огляд має на меті охарактеризувати вроджену та набуту імунну відповідь за впливу фагів на організм тварини. Однією з важливих рис фагової терапії є її здатність індукувати вроджену та адаптивну імунну відповідь. Фаги можуть впливати на фагоцитоз бактерій, стимулюючи макрофаги, нейтрофіли та інші клітини імунної системи для ефективного видалення бактеріальних патогенів. Крім того, фаги можуть знижувати рівень активних форм кисню, що допомагає зменшити окислювальний стрес у клітинах і тканинах. Важливим аспектом є здатність фагів долати бар'єри слизових оболонок і проникати в кровотік, що дозволяє їм взаємодіяти з імунними клітинами на різних етапах захворювання. Проте, їх ефективність може залежати від фізіологічного стану тварини, дози фагів та специфічних характеристик самих фагів. Останні дослідження показують, що фаги можуть сприяти формуванню антифагових антитіл, але механізм цього процесу та його вплив на терапевтичну ефективність залишаються предметом дискусій. У деяких випадках фаги викликають підвищення рівня антитіл, що може впливати на їхню активність у майбутньому лікуванні. Однак, на відміну від традиційних препаратів, фаги мають низьку токсичність і можуть бути безпечними навіть при тривалому застосуванні. Ці фактори роблять фагову терапію потенційно важливим інструментом для лікування стійких бактеріальних інфекцій у тварин, зокрема в умовах, коли традиційні антибіотики неефективні. Розвиток фаготерапії може значно змінити підходи до лікування інфекцій, однак для повного розуміння її механізмів необхідно продовжувати дослідження у цій сфері.

Ключові слова: фагова терапія, бактеріофаги, імунна відповідь, бактеріальні інфекції, фагоцитоз.**Бібліографічний опис для цитування:** Горюк Ю. В., Горюк В. В., Колінчук Р. В. Вплив бактеріофагів на імунну систему тварин. *Scientific Progress & Innovations*. 2025. № 28 (1). С. 150–155.

Незважаючи на широке використання антибіотиків, стійкість до них стала глобальною проблемою в галузі охорони здоров'я. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) виявила, що від 8% до 82% випадків інфекцій крові, пневмонії та захворювання сечовивідних шляхів спричинені бактеріями, стійкими до антимікробних препаратів [1]. За їх оцінками, щорічно внаслідок антибіотикорезистентності помирає 700 000 осіб, і це число прогнозується досягти досить високого рівня – 10 мільйонів смертей на рік до 2050 року [2, 3].

Стійкість до антибіотиків – це природний процес, однак надмірне та неналежне їх використання як у медичних установах, так і в тваринництві сприяє поширенню генів антимікробної стійкості [4, 5, 6]. Бактерії набувають численних мутацій, що в результаті захищають їх від дії антимікробних препаратів. Серед глобальних заходів для боротьби з антибіотикостійкістю пріоритетним є розробка нових антимікробних агентів для боротьби з шістьма найбільш проблемними патогенами, а саме: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* та деякі види *Enterobacter* (ESKAPE).

Поширення стійкості до антибіотиків призвело до відродження фаготерапії [7, 8]. Фаги можуть націлюватися та вбивати специфічні бактерії-господарі, включаючи стійкі до антибіотиків ізоляти. На відміну від антибіотиків, фаги мають високу специфічність до клітин-господарів з низькою властивістю токсичності, що зводить до мінімуму порушення нормальної флори [9, 10]. Нині дослідники активно працюють над вивченням взаємодії між фагами та бактеріями, оскільки ця взаємодія продовжує еволюціонувати. Розуміння механізмів взаємодії на молекулярному рівні розширює знання та відкриває нові можливості для розвитку фагової терапії.

Проведений огляд має на меті охарактеризувати вроджену та набуту імунну відповідь за впливу фагів на організм тварини.

У ході пошук літератури розглянуто та оцінено різні джерела інформації для вирішення поточного стану проблеми використання бактеріофагів в якості протимікробних засобів, їх вплив на імунну систему тварин.

Пошук джерел проводився з використанням таких систем, як *PubMed*, *Google Scholar* і *Scopus*. Крім того, розглянуто звіти та публікації Центрів з контролю та профілактики захворювань різних країн. Цей огляд включав статті, написані та опубліковані англійською мовою. Пошукові терміни, які надавали більшість інформації: «Бактеріофаги», «Фаготерапія», «Імунна система», «Вроджена та набута імунна відповідь».

Для застосування фагової терапії у випадках інфікування організму тварини важливо мати глибоке розуміння того, як фаги, взаємодіючи з бактеріями, впливають на імунну систему. Взаємодія між фагами, бактеріями та імунною системою тварини складна, враховуючи, що фаги природним чином присутні в усіх нішах організму, включаючи шкіру [11], ротову порожнину [12], легені [13], кишечник [14] і сечовивідні шляхи [15]. Однак фаги рідко

враховуються в мікробіомних і метабеномних дослідженнях, і їхня роль часто незрозуміла. Більшість фагів, які постійно присутні в організмі, є помірними, тобто можуть інтегрувати свою ДНК у бактеріальний геном (тобто профаг) або бути присутніми у вигляді епісом [16]. Нещодавні дослідження продемонстрували наявність фагової спільноти, більшість якої належала до родин *Myoviridae*, *Podoviridae*, *Siphoviridae*, *Microviridae* та *Inoviridae* у крові, яка вважається стерильним середовищем [17]. Отже, перебуваючи у крові, ці фаги можуть взаємодіяти з імунними клітинами та індукувати вроджену та набуту імунну відповідь [18, 19]. Як показали метабеномні дослідження, мікробіом кишечника також включає багато вірусних генів (вірому) [20]. Приблизно 90% кишкового вірому складається з фагів, за оцінками дослідників, 10^9 віріонів на грам фекалій [21]. Безсумнівно, популяція бактерій і різноманітність фагів тісно пов'язані як антагоністично, так і синергічно [22].

Фаги взаємодіють з імунною системою господаря на поверхні слизових оболонок. Поверхня слизової оболонки (наприклад, кишечника та дихальних шляхів) являє собою критичний імунологічний та фізіологічний бар'єр у всіх тварин, який захищає від вторгнення бактеріальних патогенів, а також підтримує великі спільноти коменсальних мікроорганізмів [23]. Коли поверхня слизової оболонки вражається патогенними видами бактерій, епітелій може відреагувати збільшенням виробництва антимікробних агентів, гіперсекрецією муцину або зміною моделей його глікозилювання для порушення прикріплення патогенів і посилити фізичне їх виведення [24]. На поверхні слизових оболонок також містяться досить великі спільноти бактеріофагів. Тут їх кількість значно більша порівняно з іншими ділянками тіла. Так, дослідження показують, що на поверхні слизових оболонок риб, мишей та людей міститься в 4,5 раза більше фагів, ніж бактерій. Це можна пояснити наявністю імуноглобуліноподібних (Ig-подібних) білкових доменів на їх капсидах, які зв'язуються з глікопротеїнами муцину. Ig-подібна складова також присутня в антитілах та Т-клітинних рецепторах та забезпечує набуту імунну відповідь. Вважається, що Ig-подібні домени допомагають фагам в адсорбції їх клітинами-господарями в умовах навколишнього середовища [25]. Фаги, які використовують Ig-подібні домени, ефективно зв'язуються з шаром слизу, сприяючи захисту, який не залежить від власне самого організму [26, 27].

Оскільки фаги можна вводити перорально, важливим питанням, яке необхідно вирішити, є транслокація або циркуляція фагів з поверхні слизової оболонки до інших частин тіла тварини, таких як лімфатичні вузли та інші внутрішні органи. Дослідження *in vivo* перорального введення фагів продемонстрували як ефективну [28], так і не дуже [29] їх фармакодинаміку в організмі. Вчені пояснюють це тим, що багато факторів можуть впливати на цей процес, наприклад фізіологічний статус організму тварини [30] або власне характеристики самого фага. Важливим фактором щодо транслокації перорально введених фагів є те, чи можуть фаги

долати бар'єр слизової оболонки в достатній кількості, щоб згодом взаємодіяти з клітинним епітелієм та обходити його. Вчені показали, що фаги можуть перетинати шари епітеліальних клітин за допомогою трансцитозу, який переважно відбувається в апікально-базальному напрямку. Мікроскопія виявила, що приблизно 10% епітеліальних клітин ендоцитували фагові частинки, які були локалізовані в середині мембранних везикул. Власне трансцитоз фагів через шари епітеліальних клітин забезпечує механічне їх проникнення в організм, не спричинюючи захворювання [31].

Проникнення фагів в організм тварини призводить до безпосереднього їх контакту з еукаріотичними клітинами. Проте, розвиток інфекції здається малоімовірним, оскільки елементи структури фагового хвоста зв'язуються лише зі специфічними рецепторами на поверхні бактерій-мішеней. Крім того, загальновізнано, що фаги не можуть інфікувати еукаріотичні клітини через великі їх відмінності від прокаріотів щодо ключових внутрішньоклітинних механізмів, які є важливими для трансляції та реплікації фагів [32].

Встановлено, що клітини ссавців можуть фагоцитувати фаги [33, 34]. Таким чином, імунна система відіграє ключову роль у виведенні фагів з організму тварин і людей. Фагоцитарні клітини вродженої імунної системи, такі як макрофаги, нейтрофіли та дендритні клітини, здатні поглинати фаг або фагові частинки. Чіткі докази взаємодії фагів із вродженою імунною системою вперше були надані вченими [35], які показали необхідність взаємодії нейтрофілів і фагів при лікуванні інфекцій, спричинених *P. aeruginosa*. Автори продемонстрували, що присутність нейтрофілів необхідна для видалення фагорезистентних бактерій. Пізніше це підтвердили інші дослідники [36, 37].

Останні дослідження *in vitro* та *in vivo* [38, 39] щодо клітинної імунної відповіді, індукованої фагами, виявили потенціал фагів для взаємодії з імунною системою ссавців. Проте слід зазначити, що багато з цих експериментів проводилися з використанням фагових лізатів, які містять залишки лізованих бактерій (наприклад, LPS, цитозольні білки або мембранні частинки) або фрагменти бактеріальної клітинної стінки, що прикріплюються до фагових хвостів. Це ускладнює визначення точних компонентів, які відповідальні за модуляцію імунної відповіді.

Фаги можуть посилювати фагоцитоз бактерій макрофагами, оскільки при введенні разом з бактеріями-господарями вони стимулюють цей процес [40]. Це відбувається завдяки опсонізації бактеріальних клітин фагами, що робить їх більш помітними для імунної системи. Окрім того, опсонізація доповнює літичну активність фагів, що сприяє ефективному видаленню патогенних бактерій *in vivo*.

Однією з можливих реакцій фагоцитів на чужорідні об'єкти є продукція активних форм кисню (АФК), які відповідають за антибактеріальну активність фагоцитів. Проте, надмірне виробництво АФК може привести до окислювального стресу і пошкодження тканин. Попередні дослідження

показали, що фаг T4 може пригнічувати виробництво АФК у відповідь на інфекцію *Escherichia coli* [41]. Це явище, ймовірно, залежить від взаємодії між фагом і бактерією, хоча точний механізм поки не з'ясований. Зниження АФК може бути зумовлене не тільки прямим впливом фага, а й зменшенням кількості бактерій через їхній лізис фагом.

У іншому дослідженні, де поліморфноядерні лейкоцити стимулювали різними штамами *E. coli*, було виявлено, що присутність фага T4 знижує виробництво АФК при стимуляції клітин живими бактеріями або їх ЛПС. Результати цього дослідження підкреслюють здатність фагів впливати на функції клітини ссавців і демонструють їх потенціал для прояву протизапальних властивостей. Механізм, за допомогою якого фаги зменшують вироблення ROS у фагоцитах, може бути пов'язаний із зв'язуванням адгезином *gp12* фагового хвоста T4 з бактеріальним ЛПС, що знижує ефективність ЛПС у стимуляції запальної відповіді [39, 42].

Багато досліджень були проведені для оцінки здатності фагів індукувати цитокінову відповідь. У цих експериментах часто використовувалися фагові препарати, які не були повністю очищені від бактеріальних ендотоксинів чи білків. Наприклад, дослідження [43] показало, що фаг T7 індукує незначне збільшення виробництва запальних цитокінів у мишей при введенні однієї дози фага кожні 24 години протягом 10 днів, при цьому не спостерігалося значних гістологічних змін у тканинах. Інше дослідження, в якому мишам внутрішньочеревинно вводили високоочищені препарати фага T4 або його капсидні білки, не показало значної продукції цитокінів, що опосередковують запалення.

Дослідження також показали, що фаги можуть знижувати рівень TNF- α та IL-6 у сироватці крові людини. Вчені [42] провели дослідження з кров'ю 51 пацієнта з хронічними гнійними інфекціями, викликаними стійкими бактеріями і виявили, що після 21 дня лікування фагами спостерігалось зниження рівня цих цитокінів. Це зниження, ймовірно, було спричинене зменшенням кількості патогенних бактерій в організмі після терапії фагами.

Інші дослідження *in vitro* підтвердили, що фаги можуть мати протизапальні властивості. Наприклад, п'ять високоочищених фагів, спрямованих на *P. aeruginosa* та *S. aureus*, індукували подібну імунну відповідь у клітинах крові, активуючи протизапальні маркери, такі як *SOSC3*, *IL-1RN* та *IL-6* [23]. Ці результати узгоджуються з попередніми спостереженнями, що вказують на імуносупресивний ефект фагів у мишачих моделях [45]. Останні дослідження також показали, що фаг *S. aureus* *vB_SauM_JS25* здатний пригнічувати LPS-індуковане запалення та фосфорилування NF- κ B p65 [38].

Попри ці перспективні результати слід зазначити, що потенційну протизапальну чи імуносупресивну дію фагів не можна порівнювати з фізіологічними ефектами традиційних протизапальних або імуно супресивних препаратів. Механізм, через який фаги індукують протизапальну відповідь, досі залишається не до кінця з'ясованим, хоча їхній антимікробний ефект ймовірно відіграє важливу роль у цьому процесі.

Фаги, які складаються з щільно упакованої ДНК або РНК та білкової оболонки, утвореної великою кількістю білкових одиниць, можуть викликати вироблення нейтралізуючих антитіл у людей, які піддаються фаготерапії або контактують з природними фагами [46]. Цю імуногенність фагів використовують у медицині для оцінки імунної компетентності пацієнтів з імунодефіцитами, зокрема у пацієнтів з ВІЛ [47]. Імунізація бактеріофагом *φX174*, наприклад, широко застосовується для діагностики та моніторингу первинних і вторинних імунодефіцитів з 1970-х років без повідомлень про побічні ефекти навіть у пацієнтів з тривалою циркуляцією фага в крові. Це свідчить про низьку токсичність фага *φX174* навіть у ослаблених імунних системах [48, 49].

Природні бактеріофаги також індукують гуморальний імунітет. Антифагові нейтралізуючі антитіла проти природних фагів були виявлені у сироватках різних видів, таких як миші, коні та люди [45, 49]. Дослідження вироблення антифагових антитіл до фага *T4* у 50 здорових добровольців, які не мали досвіду фагової терапії та не працювали з фагами, показало наявність природних фагових антитіл. Зокрема, 81% сироваток значно знижували фагову активність, що свідчить про наявність антифагових антитіл. В цих сироватках були виявлені природні антитіла IgG, специфічні до фагових білків *gp23**, *gp24**, *Нос* і *Сос*. Ці результати демонструють, що антитіла до фага *T4* є поширеними серед людей.

Більшість досліджень показують, що фаги можуть легко індукувати утворення антифагових антитіл при імунізації людей чи тварин [50]. Однак, деякі дослідження не виявили антитіл після перорального введення фагів *T4* у дуже низьких дозах. Це може бути пов'язано з низькою дозою фагів, введеною з міркувань безпеки, або відсутністю ад'юванта. Нещодавно проведене дослідження [42] показало, що у більшості пацієнтів, які проходили фаготерапію, антитіла не утворювалися, хоча кілька пацієнтів демонстрували підвищення рівнів IgG або IgM. Однак, це не впливало на результати фаготерапії. Можливо, низький рівень антитіл був зумовлений коротким часом лікування, а підвищене вироблення антитіл у деяких пацієнтів могло бути результатом попереднього контакту з фагами та наявності імунологічної пам'яті.

Ці результати демонструють, що гуморальна реакція на фаги не є простою і не завжди слідує стандартному механізму індукції [51, 52]. Вивчення, проведене дослідниками [52], показало, що тривале пероральне лікування мишей фагом *T4* індукувало гуморальну відповідь. Виявлено, що фаги сприяють продукції IgA в кишечнику та IgG у крові, при цьому інтенсивність і час цієї відповіді залежать від дози фага. Продукція IgA обмежує активність фагів у кишечнику: коли рівень IgA низький, фаги залишаються в калі, а при підвищенні IgA їх більше не можна виявити в калі. Однак, коли рівень IgA знову знижувався, фаги знову з'являлися.

Ці дані свідчать про здатність фагів транслюкуватися з кишечника в кровотік, що підтверджується останніми дослідженнями про транцитоз фагів [31].

При введенні високих доз фагів (4×10^9 БУО/мл) фаги були виявлені в крові, що корелювало з формуванням вторинної імунної відповіді. Однак, при зниженні дози фагів у десять разів не спостерігалось значного підвищення адаптивної імунної відповіді, і фаги не виявлялися в циркуляції. Окрім цього, дослідження окремих фагових білків показало, що білок *Нос* фага *T4* і *gp12* значно стимулюють вироблення антитіл IgG та IgA, відповідно в крові та кишечнику, тоді як білки *gp23**, *gp24** та *Сос* викликали низький рівень антитіл [53].

Для глибшого розуміння імунної відповіді на фаги та її впливу на ефективність терапії за допомогою фагів були розроблені моделі *in-silico* [54, 55]. Ці моделі є складними через те, що фаги є білковими біологічними агентами, які взаємодіють з імунною системою організму, активно розмножуються та навіть еволюціонують під час виробництва або використання. З огляду на це, застосування фагів має значні відмінності в порівнянні з традиційними лікарськими засобами з точки зору фармакології.

У цих математичних моделях основними факторами, що визначають швидкість зменшення бактеріальної популяції внаслідок фагової інфекції та швидкість збільшення популяції фагів, є п'ять основних параметрів: інфекційність фага, період затримки розмноження фага, розмір спалаху, швидкість розкладу фагів або їх виведення з місця інфекції, а також швидкість росту бактерій. Окрім цих п'яти параметрів, необхідно враховувати ще дві змінні: щільність чутливих бактерій і щільність фагів. Таким чином, ці моделі описують фармакокінетику фагів, порівнюючи її з динамікою популяційної взаємодії фагів і бактерій, але не беруть до уваги можливу взаємодію між бактеріями, фагами та вродженим або набутим імунітетом.

Висновки

Дані, розглянуті в цьому огляді, свідчать, що фаги можуть взаємодіяти з імунною системою ссавців різними шляхами: як безпосередньо, так і через опосередковані механізми. Однак, масштаб і характер їхнього впливу на імунітет ссавців тільки починають ставати зрозумілими. Наявні дані про ці взаємодії залишаються неоднозначними та неповними, а також обмежені невеликою кількістю досліджених фагів, типів клітин і моделей захворювань. Крім того, поки що немає остаточної доказів того, що фаги безпосередньо впливають на здоров'я чи імунітет тварини, на відміну від лабораторних моделей. Багато специфічних механізмів імунної відповіді ссавців на фаги залишаються невідомими. Цей напрямок досліджень відкриє нові перспективи і може сприяти розробці методів лікування на основі фагів.

Конфлікт інтересів

Автори стверджують про відсутність конфлікту інтересів щодо їхнього викладу та результатів досліджень.

References

- Willemsen, A., Reid, S., & Assefa, Y. (2022). A review of national action plans on antimicrobial resistance: strengths and weaknesses. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 11 (1). <https://doi.org/10.1186/s13756-022-01130-x>
- Iwu, C. D., & Patrick, S. M. (2021). An insight into the implementation of the global action plan on antimicrobial resistance in the WHO African region: A roadmap for action. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 58 (4), 106411. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2021.106411>
- Charani, E., Mendelson, M., Pallett, S. J. C., Ahmad, R., Mpundu, M., Mbamalu, O., Bonaconsa, C., Nampoothiri, V., Singh, S., Peiffer-Smadja, N., Anton-Vazquez, V., Moore, L. S. P., Schouten, J., Kostyanov, T., Vlahović-Palčevski, V., Kofteridis, D., Corrêa, J. S., & Holmes, A. H. (2023). An analysis of existing national action plans for antimicrobial resistance—gaps and opportunities in strategies optimising antibiotic use in human populations. *The Lancet Global Health*, 11 (3), e466–e474. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(23\)00019-0](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(23)00019-0)
- Stroich, V. V., & Horiuk, Yu. V. (2023). Analysis of sensitivity to antibiotics of skin microbiota of healthy dogs and those with pyoderma. *Podilian Bulletin Agriculture Engineering Economics*, 41, 75–82. <https://doi.org/10.37406/2706-9052-2023-4.11>
- Mocherniuk, M., Kukhtyn, M., & Horiuk, Y. (2023). Sensitivity of microbiota of bioaerosol and surfaces of boxes for holding animals in veterinary clinics to antimicrobial drugs. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*, 25 (109), 53–58. <https://doi.org/10.32718/nvl-vet10909>
- Kukhtyn, M., Malimon, Z., Salata, V., Rogalsky, I., Gutty, B., Kladnytska, L., Kravcheniuk, K., & Horiuk, Y. (2022). The effects of antimicrobial residues on microbiological content and the antibiotic resistance in frozen fish. *World's Veterinary Journal*, 374–381. <https://doi.org/10.54203/scil.2022.wvj47>
- Horiuk, Y. V., Kukhtyn, M. D., Horiuk, V. V., Sytnik, V. A., & Dashkovskyy, O. O. (2021). Effect of Phage SAvB14 combined with antibiotics on *Staphylococcus aureus* variant bovis. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 12 (3), 531–536. <https://doi.org/10.15421/022173>
- Horiuk, Y., Kukhtyn, M., Kernychnyi, S., Laiter-Moskaliuk, S., Prosyanyi, S., & Boltyk, N. (2021). Sensitivity of *Staphylococcus aureus* cultures of different biological origin to commercial bacteriophages and phages of *Staphylococcus aureus* var. bovis. *Veterinary World*, 1588–1593. <https://doi.org/10.14202/vet-world.2021.1588-1593>
- Horiuk, Y. (2021). Determination of the drug Fagomast effectiveness with different titers of Phage SAvB14. *Scientific Journal of Veterinary Medicine*, 2 (168), 57–64. <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2021-168-2-57-64>
- Horiuk, Y. V. (2020). The effect of various titers of bacteriophages on the amount of *Staphylococcus aureus* variant bovis. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*, 5, 26–31. <https://doi.org/10.31890/vtpp.2020.05.05>
- Stroich, V. V., & Horiuk, Yu. V. (2024). Evaluation of available bacteriophage preparations on the market of Ukraine and selection of phages specific to causative agents of canine pyoderma. *Podilian Bulletin Agriculture Engineering Economics*, 43, 230–236. <https://doi.org/10.37406/2706-9052-2024-2.33>
- Chakraborty, T., Ghosh, S., Roy, S., Mandal, D., Begum, J., & Parwez, Z. (2025). Phage-based tools to modulate gut bacteria for the development of a sustainable microbiome community. *Human and Animal Microbiome Engineering*, 121–127. <https://doi.org/10.1016/b978-0-443-22348-8.00006-4>
- Dickson, R. P., & Huffnagle, G. B. (2015). The lung microbiome: New Principles for respiratory bacteriology in health and disease. *PLOS Pathogens*, 11 (7), 1004923. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004923>
- Bolliri, C., Fontana, A., Cereda, E., Barichella, M., Cilia, R., Ferri, V., Caronni, S., Calandrella, D., Morelli, L., & Pezzoli, G. (2022). Gut microbiota in monozygotic twins discordant for Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 92 (4), 631–636. <https://doi.org/10.1002/ana.26454>
- Santiago-Rodriguez, T. M., Ly, M., Bonilla, N., & Pride, D. T. (2015). The human urine virome in association with urinary tract infections. *Frontiers in Microbiology*, 6. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00014>
- Brüssow, H., Canchaya, C., & Hardt, W.-D. (2004). Phages and the Evolution of Bacterial Pathogens: from Genomic Rearrangements to Lysogenic Conversion. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 68 (3), 560–602. <https://doi.org/10.1128/mmbr.68.3.560-602.2004>
- Zhao, H., Li, Y., Lv, P., Huang, J., Tai, R., Jin, X., Wang, J., & Wang, X. (2022). Salmonella phages affect the intestinal barrier in chicks by altering the composition of early intestinal flora: association with time of phage use. *Frontiers in Microbiology*, 13, <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.947640>
- Popescu, M., Van Belleghem, J. D., Khosravi, A., & Bollyky, P. L. (2021). Bacteriophages and the Immune System. *Annual Review of Virology*, 8(1), 415–435. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-091919-074551>
- Van Belleghem, J. D., Clement, F., Merabishvili, M., Lavigne, R., & Vaneechoutte, M. (2017). Pro- and anti-inflammatory responses of peripheral blood mononuclear cells induced by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* phages. *Scientific Reports*, 7 (1), 8004. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08336-9>
- Handley, S. A., Thackray, L. B., Zhao, G., Presti, R., Miller, A. D., Droit, L., Abbink, P., Maxfield, L. F., Kambal, A., Duan, E., Stanley, K., Kramer, J., Macri, S. C., Permar, S. R., Schmitz, J. E., Mansfield, K., Brechley, J. M., Veazey, R. S., Stappenbeck, T. S., Wang, D., Barouch, D. H., & Virgin, H. W. (2012). Pathogenic Simian Immunodeficiency Virus Infection Is Associated with Expansion of the Enteric Virome. *Cell*, 151 (2), 253–266. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.09.024>
- Kim, M.-S., Park, E.-J., Roh, S. W., & Bae, J.-W. (2011). Diversity and abundance of single-stranded DNA viruses in human feces. *Applied and Environmental Microbiology*, 77 (22), 8062–8070. <https://doi.org/10.1128/aem.06331-11>
- McDaniel, L., Breitbart, M., Mobberley, J., Long, A., Haynes, M., Rohwer, F., & Paul, J. H. (2008). Metagenomic analysis of lysogeny in Tampa Bay: implications for prophage gene expression. *PLoS ONE*, 3 (9), 3263. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003263>
- Sheng, Y. H., & Zhang, L. (2023). Editorial: The mucosal barrier to infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1141131>
- Schulz, B. L., Sloane, A. J., Robinson, L. J., Prasad, S. S., Lindner, R. A., Robinson, M., Bye, P. T., Nielson, D. W., Harry, J. L., Packer, N. H., & Karlsson, N. G. (2007). Glycosylation of sputum mucins is altered in cystic fibrosis patients. *Glycobiology*, 17 (7), 698–712. <https://doi.org/10.1093/glycob/cwm036>
- Fokine, A., Islam, M. Z., Zhang, Z., Bowman, V. D., Rao, V. B., & Rossmann, M. G. (2011). Structure of the three N-terminal immunoglobulin domains of the highly immunogenic outer capsid protein from a T4-like bacteriophage. *Journal of Virology*, 85 (16), 8141–8148. <https://doi.org/10.1128/jvi.00847-11>
- Barr, J. J., Auro, R., Sam-Soon, N., Kasagne, S., Peters, G., Bonilla, N., Hatay, M., Mourtada, S., Bailey, B., Youle, M., Felts, B., Baljon, A., Nulton, J., Salamon, P., & Rohwer, F. (2015). Subdiffusive motion of bacteriophage in mucosal surfaces increases the frequency of bacterial encounters. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(44), 13675–13680. <https://doi.org/10.1073/pnas.1508355112>
- Green, S. I., Gu Liu, C., Yu, X., Gibson, S., Salmen, W., Rajan, A., Carter, H. E., Clark, J. R., Song, X., Ramig, R. F., Trautner, B. W., Kaplan, H. B., & Maresso, A. W. (2021). Targeting of mammalian glycans enhances phage predation in the gastrointestinal tract. *mBio*, 12 (1). <https://doi.org/10.1128/mbio.03474-20>
- Horiuk, Y. V., Kukhtyn, M. D., Kovalenko, V. L., & Mizyk, V. P. (2021). Toxicological evaluation of the drug "Fagomast" for the treatment of mastitis in cows. *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management*, 7, 29–34. <https://doi.org/10.31890/vtpp.2021.07.04>
- Jaiswal, A., Koley, H., Mitra, S., Saha, D. R., & Sarkar, B. (2014). Comparative analysis of different oral approaches to treat *Vibrio cholerae* infection in adult mice. *International Journal of Medical Microbiology*, 304 (3-4), 422–430. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2014.02.007>

30. Górski, A., Ważna, E., Weber-Dąbrowska, B.-W., Dąbrowska, K., Swiła-Jelen, K., & Miedzybrodzki, R. (2006). Bacteriophage translocation. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 46 (3), 313–319. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2006.00044.x>
31. Nguyen, S., Baker, K., Padman, B. S., Patwa, R., Dunstan, R. A., Weston, T. A., Schlosser, K., Bailey, B., Lithgow, T., Lazarou, M., Luque, A., Rohwer, F., Blumberg, R. S., & Barr, J. J. (2017). Bacteriophage transcytosis provides a mechanism to cross epithelial cell layers. *mBio*, 8 (6). <https://doi.org/10.1128/mbio.01874-17>
32. Grant, T. (2017). Participatory research with children and young people: using visual, creative, diagram, and written techniques. *Methodological Approaches*, 261–284. https://doi.org/10.1007/978-981-287-020-9_19
33. Hibstu, Z., Belew, H., Akelew, Y., & Mengist, H. M. (2022). Phage therapy: A different approach to fight bacterial infections. *Biologics: Targets and Therapy*, 16, 173–186. <https://doi.org/10.2147/btt.s381237>
34. Zou, G., He, L., Rao, J., Song, Z., Du, H., Li, R., Wang, W., Zhou, Y., Liang, L., Chen, H., & Li, J. (2023). Improving the safety and efficacy of phage therapy from the perspective of phage-mammal interactions. *FEMS Microbiology Reviews*, 47 (4). <https://doi.org/10.1093/femsre/fuad042>
35. Tiwari, B. R., Kim, S., Rahman, M., & Kim, J. (2011). Antibacterial efficacy of lytic *Pseudomonas* bacteriophage in normal and neutropenic mice models. *The Journal of Microbiology*, 49 (6), 994–999. <https://doi.org/10.1007/s12275-011-1512-4>
36. Roach, D. R., Noël, B., Chollet-Martin, S., de Jode, M., Granger, V., Debarbieux, L., & de Chaisemartin, L. (2023). Human neutrophil response to *pseudomonas* bacteriophage PAK_P1, a therapeutic candidate. *Viruses*, 15 (8), 1726. <https://doi.org/10.3390/v15081726>
37. Sutnu, N., Chanchaoentana, W., Kamolratanakul, S., Phuengmaung, P., Singkham-In, U., Chongrak, C., Montathip, S., Wannigama, D. L., Chatsuwana, T., Ounjai, P., Schultz, M. J., & Leelahavanichkul, A. (2024). Bacteriophages isolated from mouse feces attenuates pneumonia mice caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *PLOS ONE*, 19 (7), e0307079. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0307079>
38. Zhang, L., Hou, X., Sun, L., He, T., Wei, R., Pang, M., & Wang, R. (2018). *Staphylococcus aureus* bacteriophage suppresses LPS-induced inflammation in MAC-T bovine mammary epithelial cells. *Frontiers in Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01614>
39. Alvi, I. A., Asif, M., & ur Rehman, S. (2021). A single dose of a virulent bacteriophage vB PaCP-SaPL, rescues bacteremic mice infected with multi drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Virus Research*, 292, 198250. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198250>
40. Miernikiewicz, P., & Dąbrowska, K. (2022). Endocytosis of Bacteriophages. *Current Opinion in Virology*, 52, 229–235. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2021.12.009>
41. Przerwa, A., Zimecki, M., Świła-Jeleń, K., Dąbrowska, K., Krawczyk, E., Łuczak, M., Weber-Dąbrowska, B., Syper, D., Miedzybrodzki, R., & Górski, A. (2006). Effects of bacteriophages on free radical production and phagocytic functions. *Medical Microbiology and Immunology*, 195 (3), 143–150. <https://doi.org/10.1007/s00430-006-0011-4>
42. Jończyk-Matysiak, E., Łusiak-Szelachowska, M., Klak, M., Bubak, B., Miedzybrodzki, R., Weber-Dąbrowska, B., Żaczek, M., Fortuna, W., Rogóż, P., Letkiewicz, S., Szufnarowski, K., & Górski, A. (2015). The effect of bacteriophage preparations on intracellular killing of bacteria by phagocytes. *Journal of Immunology Research*, 2015, 1–13. <https://doi.org/10.1155/2015/482863>
43. Park, K., Cha, K. E., & Myung, H. (2014). Observation of inflammatory responses in mice orally fed with bacteriophage T7. *Journal of Applied Microbiology*, 117 (3), 627–633. <https://doi.org/10.1111/jam.12565>
44. Weber-Dąbrowska, B., Zimecki, M., Mulczyk, M., & Górski, A. (2002). Effect of phage therapy on the turnover and function of peripheral neutrophils. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 34 (2), 135–138. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695x.2002.tb00614.x>
45. Górski, A., Miedzybrodzki, R., Weber-Dąbrowska, B., Fortuna, W., Letkiewicz, S., Rogóż, P., Jończyk-Matysiak, E., Dąbrowska, K., Majewska, J., & Borysowski, J. (2016). Phage therapy: combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Frontiers in Microbiology*, 7. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01515>
46. Dobrowska, K., Miernikiewicz, P., Piotrowicz, A., Hodyra, K., Owczarek, B., Lecion, D., Ka mierzak, Z., Letarov, A., & Gorski, A. (2014). Immunogenicity studies of proteins forming the T4 phage head surface. *Journal of Virology*, 88 (21), 12551–12557. <https://doi.org/10.1128/jvi.02043-14>
47. Streeck, H., & Nixon, D. F. (2010). T cell immunity in acute HIV-1 infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 202 (S2), S302–S308. <https://doi.org/10.1086/655652>
48. Orta, A. K., Riera, N., Li, Y. E., Tanaka, S., Yun, H. G., Klaic, L., & Clemons, W. M. (2023). The mechanism of the phage-encoded protein antibiotic from ΦX174. *Science*, 381 (6654). <https://doi.org/10.1126/science.adg9091>
49. Mezhyrova, J., Martin, J., Peetz, O., Dötsch, V., Morgner, N., Ma, Y., & Bernhard, F. (2020). Membrane insertion mechanism and molecular assembly of the bacteriophage lysis toxin ΦX174-E. *The FEBS Journal*, 288, 3300–3316. <https://doi.org/10.1111/febs.15642>
50. Rubinstein, A., Mizrahi, Y., Bernstein, L., Shliozberg, J., Golodner, M., Liu, G.-Q., & Ochs, H. D. (2000). Progressive specific immune attrition after primary, secondary and tertiary immunizations with bacteriophage ΦX174 in asymptomatic HIV-1 infected patients. *AIDS*, 14(4), F55–F62. <https://doi.org/10.1097/00002030-200003100-00004>
51. Tang, J., Ravichandran, S., Lee, Y., Grubbs, G., Coyle, E. M., Klenow, L., Genser, H., Golding, H., & Khurana, S. (2021). Antibody affinity maturation and plasma IgA associate with clinical outcome in hospitalized COVID-19 patients. *Nature Communications*, 12 (1). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21463-2>
52. Washizaki, A., Sakiyama, A., & Ando, H. (2024). Phage-specific antibodies: are they a hurdle for the success of phage therapy? *Essays in Biochemistry*, 68 (5), 633–644. <https://doi.org/10.1042/ebc20240024>
53. Majewska, J., Beta, W., Lecion, D., Hodyra-Stefaniak, K., Kłopot, A., Kaźmierczak, Z., Miernikiewicz, P., Piotrowicz, A., Ciektot, J., Owczarek, B., Kopciuch, A., Wojtyna, K., Harhala, M., Małkosa, M., & Dąbrowska, K. (2015). Oral application of T4 phage induces weak antibody production in the gut and in the blood. *Viruses*, 7 (8), 4783–4799. <https://doi.org/10.3390/v7082845>
54. Delattre, R., Seurat, J., Haddad, F., Nguyen, T.-T., Gaborieau, B., Kane, R., Dufour, N., Ricard, J.-D., Guedj, J., & Debarbieux, L. (2022). Combination of in vivo phage therapy data with in silico model highlights key parameters for pneumonia treatment efficacy. *Cell Reports*, 39 (7), 110825. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110825>
55. Zhou, F., Gan, R., Zhang, F., Ren, C., Yu, L., Si, Y., & Huang, Z. (2022). PHISDetector: A tool to detect diverse in silico phage–host interaction signals for virome studies. *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, 20 (3), 508–523. <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2022.02.003>

ORCID

Yu. Horiuk 

V. Horiuk 

R. Kolynchuk 

<https://orcid.org/0000-0002-7162-8992>

<https://orcid.org/0000-0002-1633-7287>

<https://orcid.org/0000-0001-5746-2837>



2025 Horiuk Yu. et al. This is an open-access article distributed under the Creative Commons Attribution License <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.