

© Евдокимова Н.В., Черненко Т.В., 2023

УДК 616-092

Евдокимова Н.В., Черненко Т.В.

Умеренные бактериофаги – тайное оружие бактерий или их ахиллесова пята?

ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского» ДЗ г. Москвы,
129090, Москва, Россия, Большая Сухаревская площадь, д. 3

В последние десятилетия наблюдается возрождение активного интереса к фаговой терапии, связанный во многом с ограниченными возможностями антибиотикотерапии, а также с появлением данных о иммуномодулирующем действии фагов при их непосредственном взаимодействии с клетками иммунной системы человека. Изучение микробиома кишечника показало невероятное видовое богатство умеренных бактериофагов и их важную роль в регулировании численности и метаболической активности микробиомов человека. Особый интерес вызывает применение управляемой индукции (активации) профагов для лечения воспалительных заболеваний, вызванных бактериями. В настоящее время научная база для внедрения этого подхода в лечебную практику разработана слабо. Остаются опасения относительно неконтролируемого переноса генов патогенности и антибиотикорезистентности. Однако перспективы использования регуляторных возможностей умеренных бактериофагов для лечения хронических воспалительных заболеваний или дисбиотических нарушений в организме человека представляются реальными уже сейчас, особенно с учетом возможностей молекулярно-генетического модифицирования умеренных фагов.

Ключевые слова: умеренные бактериофаги; активация профагов; генно-модифицированные фаги; регуляция микробиомов; лечение воспалительных заболеваний; дисбиотические нарушения

Для цитирования: Евдокимова Н.В., Черненко Т.В. Умеренные бактериофаги – тайное оружие бактерий или их ахиллесова пята? *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2023; 67(1): 117-123.

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.117-123

Участие авторов: Евдокимова Н.В. – концепция, участие в организации процесса, написание текста статьи; Черненко Т.В. – корректура и редактирование. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для корреспонденции: *Евдокимова Наталья Витальевна*, e-mail: env1111@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.06.2022

Принята к печати 26.01.2023

Опубликована 17.03.2023

Yevdokimova N.V., Chernenkaya T.V.

Moderate bacteriophages: the secret weapon of bacteria or their Achilles heel?

Sklifosovsky Research institute of Emergency Medicine,
3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow, 129090, Russian Federation

In recent decades, active interest in phage therapy has revived, largely due to the limited possibilities of antibiotic therapy, as well as due to the emergence of data on the immunomodulatory effect of phages resulting from their direct interaction with human immune cells. Studying the intestinal microbiome has shown an incredible species richness of moderate bacteriophages and their important role in regulating the abundance and metabolic activity of human microbiomes. Of particular interest is the use of controlled induction (activation) of profages for the treatment of inflammatory diseases caused by bacteria. Currently, the scientific basis for implementing this approach into medical practice is poorly developed, and concerns remain about uncontrolled transfer of pathogenicity and antibiotic resistance genes. However, the prospects of using the regulatory capabilities of moderate bacteriophages for the treatment of chronic inflammatory diseases or dysbiotic disorders in the human body seem real, especially taking into account the possibilities of molecular genetic modification of moderate phages.

Keywords: moderate bacteriophages, activation of profages, genetically modified phages, regulation of microbiomes, treatment of inflammatory diseases or dysbiotic disorders

For citation: Yevdokimova N.V., Chernenkaya T.V. Moderate bacteriophages – the secret weapon of bacteria or their Achilles heel? *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2023; 67(1): 117-123. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2023.01.117-123

Author's contribution: Yevdokimova N.V. – participation in the organization of the process, writing the text; Chernenkaya T.V. – correction and editing the text of the article approval. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors

For correspondence: *Natalya V. Yevdokimova*, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical Microbiology, PhD, Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Public Healthcare Institution of Moscow Healthcare Department, 3 Bolshaya Sukharevskaya Square, Moscow 129090, Russian Federation, e-mail env1111@yandex.ru

Information about the authors:

Yevdokimova N.V., <https://orcid.org/0000-0001-7473-8727>

Chrenenkaya T.V., <https://orcid.org/0000-0002-6167-7117>

Financing. The study had no sponsorship.

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

Received 16.06.2022

Accepted 26.01.2023

Published 17.03.2023

Введение

В настоящее время значительная часть медицинского сообщества продолжает скептически относиться к возможностям фаготерапии для лечения тяжелых бактериальных инфекций. Первоначальные вполне успешные попытки использования вирулентных бактериофагов для лечения ряда инфекционных заболеваний в первой четверти 20 века не нашли в дальнейшем своего активного продолжения, поскольку на историческую авансцену вышли антибиотики. О лечебном потенциале вирулентных бактериофагов вспомнили, когда стало очевидно, что всеисильность антибиотиков была несколько переоценена, поскольку рост числа резистентных штаммов бактерий начал опережать число вводимых в практику антибактериальных препаратов. Фаги распространены в природе повсеместно, их выделение и адаптация требует гораздо меньше времени и финансовых затрат, чем разработка и внедрение новых антибиотиков. В России, ряде стран Европы и в США вирулентные бактериофаги (монопрепараты и коктейли) включены в медицинские протоколы лечения некоторых видов воспалительной патологии и успешно применяются на практике. Умеренные бактериофаги, однако, так и остались в тени своих вирулентных собратьев. Много десятилетий они являются излюбленной моделью молекулярно-генетических исследований, но об их экологической роли в природных микробных сообществах, включая организм человека, до сих пор известно немного. Изучение микробиома кишечника человека показало, что невидимый мир умеренных бактериофагов невероятно богат по своему видовому разнообразию и динамичен по отклику на изменчивую окружающую среду. Нам кажется, что настало время более детального рассмотрения

вклада умеренных бактериофагов в эволюцию микробных популяций, в регуляцию численности микробных популяций, а также оценки перспектив практического использования знаний о биологии умеренных бактериофагов для лечения разных видов воспалительной патологии бактериальной природы.

Что такое умеренные бактериофаги. Для начала следует обозначить основные моменты, о которых уже можно говорить как об установленных и общепринятых. Что такое бактериофаги? Самый простой ответ – это вирусы бактерий, а потому инфицирование ими клеток бактерий приводит к синтезу новых вирусных частиц, которые затем разрушают клеточную стенку, что приводит к лизису клеток бактерий и их гибели. Так в простейшем виде выглядит литический цикл, который был впервые изучен у хвостатых бактериофагов порядка Caudovirales [1]. Фаги бывают вирулентными и умеренными. Вирулентными называют бактериофаги, способные развиваться исключительно в литическом цикле. Иногда вирулентные фаги называют литическими, но это название нельзя считать удачным, поскольку литический цикл есть и у умеренных бактериофагов. Если же фаговая частица способна перейти в состояние профага, при котором ДНК фага встраивается в геном бактериальной клетки (чаще всего в бактериальную хромосому) и не экспрессируется сразу (за счет синтеза белков-репрессоров, кодируемых самим фагом), а затем на протяжении ряда циклов реплицируется вместе с геномом клетки бактерий, то такой вариант развития событий называется лизогенией, а фаг, способный сочетать литический и лизогенный цикл развития – умеренным. Путем индукции (активации) происходит переход умеренного фага от лизогенно-

го к литическому циклу — синтезу вирусных частиц и гибели клеток бактерий. Как показывают результаты исследований генома микробной клетки, не менее половины штаммов бактерий содержат умеренные бактериофаги [2, 3], и у представителей микрофлоры человека, согласно современным данным, профаговые «вставки» также обнаруживаются по крайней мере у 40–50 % изученных видов бактерий [3–5]. Как показали исследования бактериофагов бактерий, обитающих в природных местообитаниях, большинство вирулентных фагов, которые ранее считались таковыми, оказались не вполне «настоящими» — они представляют собой индуцированную форму умеренных бактериофагов [1]. Какие факторы способствуют переключению с литического пути на лизогенный в тех или иных обстоятельствах пока изучено недостаточно, но чрезвычайно важная экологическая роль умеренных бактериофагов в регулировании численности популяций бактерий в природных местообитаниях в настоящее время признается большинством исследователей [1–6]. Умеренные фаги участвуют в эволюции микробных популяций, ускоряя горизонтальный (в ходе трансдукции) и вертикальный перенос генов, способствуя выживанию популяции в меняющихся условиях окружающей среды [7, 8]. Совместное «сосуществование» умеренного фага в виде профага и клеток бактерий (хозяина) можно рассматривать на определенном этапе жизненного цикла как вариант кооперации, когда каждый участник союза получает несомненную выгоду. Умеренный фаг преумножает число своих копий в ходе репликации хозяйской ДНК, почти ничего (в энергетическом смысле) не вкладывая в этот процесс, а клетки бактерий приобретают ряд полезных с точки зрения выживаемости черт. Часть генов профага на определенном этапе жизненного цикла проявляют активность и экспрессируются в бактериальной клетке, что приводит к изменению ее физиологических и биохимических свойств (синтез новых ферментов, токсинов, капсульных белков, генов антибиотикорезистентности и т.д.). Такая модификация получила название «лизогенной конверсии». Иными словами, присутствие умеренного фага в бактериальной клетке нередко является не только способом выживания бактериофага в неблагоприятных условиях, но и вариантом взаимовыгодного сотрудничества, при котором бактериальная клетка тоже повышает свои шансы выживать и размножаться, в том числе, и в организме человека [1–3].

Необходимо отметить высокую вариабельность профаговых «вставок» в клетках разных видов бактерий, как в количественном, так и в качественном отношении. По самым скромным прикидкам их число

может колебаться в диапазоне от единиц до нескольких десятков и даже более [9]. Какие же факторы увеличивают вероятность обнаружения полноценно функционирующего профага, способного к индукции и образованию новых частиц фага в геноме бактериальной клетки? На данный момент показано, что среди структурных ограничений можно говорить о размере бактериального генома — он не должен быть слишком маленьким, поскольку для активации профага необходима полноценно работающая рестрикционная система, а это предполагает наличие генов рестрикции и сопряженных с ними регуляторных генов, что сразу накладывает ограничения «снизу» на размер генома [3, 10]. Это правило особенно актуально при небольших размерах бактериальных геномов (меньше, чем 6 Mb). Также установлено, что немаловажным фактором является размер самой бактериальной клетки — он должен быть меньше некоторого порогового значения, поскольку для запуска активации важна концентрация определенных медиаторов в момент, когда биосинтетические ресурсы клетки весьма ограничены, и значительно повысить внутриклеточную концентрацию этих регуляторов практически невозможно [3]. Результаты исследований, посвященных изучению поведения микробных популяций в их естественной среде обитания (морские и пресные водоемы, почва), показали, что число лизогенных штаммов бактерий значительно варьирует в зависимости от условий окружающей среды обитания. Обнаружено, что доля лизогенных штаммов возрастает в условиях низкой плотности микробной популяции, при голодании и при неблагоприятной для роста температуре [11–13]. Складывается впечатление, что доля лизогенных клеток бактерий возрастает за счет их большей «выживаемости» при неблагоприятных условиях среды обитания.

Молекулярные механизмы, регулирующие разные этапы жизненного цикла умеренных фагов, такие как инфицирование, лизогенизация, индукция (активация), потеря профага или его структурная трансформация в результате работы систем рестрикции-модификации сложны и пока изучены недостаточно [3]. Открытие CRISPR-Cas системы бактерий (англ. «clustered regularly interspaced short palindromic repeats», «CRISPR associated protein») и ее участия в поддержании антифаговой защиты слегка приоткрыла некоторые тайны молекулярной регуляции «профагового сообщества» [14]. CRISPR-Cas системы содержат последовательности прямых, почти палиндромных повторов, перемежающихся со спейсерами — последовательностями нуклеотидов, фактически представляющих собой слегка измененные копии ДНК фагов или плазм

мид, с которыми бактериальная клетка встречалась на протяжении своей жизни. Эта система вместе с рестрикционной системой участвует в противофаговой защите клеток бактерий. Однако ее взаимоотношения с фагами и другими чужеродными ДНК носит соревновательный характер, в результате чего фаги вырабатывают способность уклоняться от атак CRISPR-Cas системы, что в итоге приводит к коэволюции всех участников состязания.

О наличии тонкой и сложной системы регуляции процессов активации профагов свидетельствует и ее тесная связь с так называемой SOS-системой бактерий, которая включается при ингибировании репликации или повреждении ДНК [15–17]. SOS-система была открыта в 1975 году у кишечной палочки, и без лишнего мудрствования названа так же, как и международный сигнал бедствия в радиотелеграфной связи. Любая стрессовая ситуация, приводящая к торможению процессов роста (введение высоких доз антибиотиков или антисептиков, УФ-излучение и т.д.) приводит к включению данной системы, наиболее узким местом которой являются ошибки в работе ДНК-полимераз приводящие к возникновению мутаций, а следовательно, и к адаптивным изменениям в микробной популяции. Показано, что SOS-система может быть напрямую связана с появлением мутаций, вызывающих индукцию профагов и развитие устойчивости к антибиотикам [17].

Индукция умеренных бактериофагов. С практической точки зрения, то есть с точки зрения возможности использования потенциала умеренных бактериофагов для подавления роста возбудителей воспалительных заболеваний человека, особого рассмотрения заслуживает индукция (активация) умеренных фагов. Это энергоемкий процесс, который запускается только при создании стрессовой ситуации, приводящей к повреждению бактериальной ДНК и включению системы SOS-репарации бактериальной клетки, причем на запуск синтеза стартовых белков в ходе индукции уходит всего 30-40 мин [1]. Примерами таких воздействий, как мы уже говорили, могут служить УФ-облучение, введение сублетальных доз антибиотиков, миномицина С [1]. Казалось бы, список индукторов указывает на то, что активация умеренных фагов является весьма редким событием. Однако недавние работы показали, что это не так. Были получены убедительные доказательства существования активации умеренных фагов в микробиоме кишечника человека [18–21]. Среди факторов активации особую роль, помимо антибактериальных препаратов, играют и такие, как характер поступающих питательных субстратов, синтез специ-

фических микробных метаболитов, наличие хронических воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Интересно, что исследование функционирования QS-system бактерий показало ее несомненное участие, как в антифаговой защите клеток бактерий, так и в регулировании процесса активации умеренных бактериофагов [21]. Напомним, что QS-system представляет собой сигнальную систему межклеточного общения внутри популяций бактерий, воздействие на которую позволяет коренным образом изменить поведение микробных популяций, например, лишить их возможности синтезировать токсины или гемолизины. Иными словами, умеренные бактериофаги включены в работу практически всех систем клеток бактерий, оказывая прямое или опосредованное действие на регуляцию роста, синтез факторов патогенности, межклеточное взаимодействие внутри микробной популяции и т.д. Такая многофункциональность позволяет предполагать возможность осуществления управляемой индукции умеренных бактериофагов для снижения числа клеток возбудителей тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний, поскольку любая сложная система (и чем система сложнее, тем вероятность выше) всегда имеет свое узкое место, свою «ахиллесову пята».

Обоюдоострое оружие. Мы намеренно нарисовали картину индукции умеренных бактериофагов крупными мазками для того, чтобы не увязнуть в множестве молекулярных и иных деталей. Но некоторые из этих деталей являются основанием для настороженного отношения к идее использования индукции умеренных бактериофагов для регуляции численности возбудителей инфекционных осложнений человека. Так, было показано, что в процессе измененной индукции, не приводящей к синтезу полноценных фаговых частиц, возможна экспрессия ряда генов патогенности, ответственных, например, за синтез штаммами EHEC (энтерогеморрагические кишечные палочки) Shiga-токсина, что приводит к усилению воспалительных процессов в толстой кишке и летальным исходам [22]. При воспалительных заболеваниях тонкой и толстой кишки (язвенный колит, болезнь Крона), как показали метагеномные исследования, наблюдается резкий сдвиг от нормальной микрофлоры к патологической, который сопровождается резким возрастанием числа фаговых частиц, при этом спектр фагов сильно отличается от того, который выявляют у здоровых организмов [18, 20, 22–24]. Результаты исследований показывают, что у здоровых организмов (модельные животные и люди) фаговое сообщество кишечника имело упорядоченную и стабильную структуру, тогда как

у больных наблюдался «стохастический фаговый дисбиоз» (интересен сам факт введения в научную литературу понятия «вирионного (фагового) дисбиоза»). Эти данные позволяют предположить, что при развитии разных видов воспалительной патологии наблюдалось интенсивное отмирание лизогенных популяций, которые составляли нормальную микрофлору кишечника. Иными словами, нарушение гомеостаза в микробиоме кишечника, наблюдаемое при воспалительных заболеваниях, является результатом катастрофических нарушений в системе «бактериальные клетки-профаги». Высвобождение большого числа фаговых частиц приводит не только к снижению числа клеток нормобионтов (представителей нормальной микрофлоры), но и к тому, что часть фагов преодолевает слой эпителиальных клеток кишечника, проникает в кровь и другие системы и органы, формируя таким образом параллельные потоки бактериальных клеток, их фрагментов и фаговых частиц, составляющие так называемую микробную кишечную транслокацию.

Имеются неопровержимые свидетельства того, что в макроорганизме происходит непосредственное взаимодействие фагов с клетками иммунной системы (дендритные клетки, В-лимфоциты, моноциты), что приводит к индукции синтеза хемокинов, интерферона-гамма, интерлейкина-12 [24, 25]. Однако далеко не все фаги вызывают подстегивание провоспалительного ответа макроорганизма и усиление клинических проявлений колита. Таким негативным свойством обладают, например, T4 фаги, часто обнаруживаемые в клетках кишечной палочки [26]. Напротив, имеется множество свидетельств протективных свойств профагов, которые включаются в борьбу с патобионтами (несвойственными здоровому микробному сообществу микроорганизмами), обеспечивая таким образом поддержание гомеостаза в микробиоме кишечника [27]. Интересно, что на поверхности фаговых частиц обнаружены Ig-подобные локусы (сайты), которые прочно связывают их с полисахаридным матриксом биопленок, за счет чего чувствительные к фагам клетки бактерий способны избегать прямого контакта и длительно сосуществовать с фагами в условиях стабильной окружающей среды [26, 27].

Достижения последних лет. Исследования биологии и экологических аспектов умеренных бактериофагов в последние годы переживает поистине бум. Изучение микробиома кишечника человека привело к открытию невероятного параллельного мира бактериофагов, названного фагомом. Были открыты новые виды фагов, относящихся к семействам Si-

phoviridae, Myoviridae, Podoviridae и crAss-подобных вирусов, которые инфицируют клетки бактерий практически всех таксономических фил (групп классов) – Bacteroidetes, Firmicutes, Actinobacteria, Verrucomicrobia and Proteobacteria [28]. Часть из этих фагов уже удалось культивировать и подробно изучить.

Интересные результаты были получены при изучении так называемых «cryptic prophages» (молчащих фагов), которые потеряли способность к индукции. Они осуществляют не только иммунную функцию, являясь компонентами CRISPR-Cas систем бактерий, но и регулируют процесс перехода бактериальных клеток в состояние покоя, что открывает новые возможности в подавлении метаболической активности клеток микробных популяций [29].

Результаты пока еще единичных работ показывают реальную возможность получения сконструированных умеренных бактериофагов, которые способны «скорректировать» ряд нежелательных свойств патогенов, например, заблокировать синтез токсинов, или восстановить чувствительность к антибиотикам [30]. Так, модифицированный λ -фаг был внедрен в клетки *Escherichia coli*, что привело к потере способности клеток бактерий синтезировать Shiga-токсин, причем полученный искусственный профаг показал высокую эффективность и стабильность в кишечнике [31]. Исследования применения комбинированной антибиотико-фаговой терапии показали реальную возможность снижения МПК антибактериальных препаратов [32]. В качестве фагового компонента использовали вирулентные фаги.

SARS-CoV-2 инфекция и умеренные фаги. Исследования виroma кишечника пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией показали значительные различия в структуре ДНК- и РНК-содержащих вирусов у больных и здоровых людей [33]. Полная конструктивная перестройка виroma кишечника, вызванная SARS-CoV-2 инфекцией, длительно сохранялась (по крайней мере, в течение месяца), при этом и клинические проявления воспалительных постковидных осложнений в кишечнике людей также сохранялись даже после выписки из клиники. Обнаружено, что у пациентов с тяжелым течением ковидной инфекции видовое разнообразие умеренных фагов резко снижалось, при этом, как показал метагеномный анализ, возрастала доля генов, кодирующих факторы патогенности, особенно у штаммов *E. coli*. У пожилых пациентов видовое разнообразие фагов было значительно ниже, чем у более молодых, что, возможно, является одним из факторов, способствующих более тяжелому течению инфекции. Предполагается протективная роль умеренных бактериофагов и их

вклад в поддержание гомеостаза кишечного микробиома и в регулирование провоспалительного каскада.

Заключение

Опыт многолетнего применения вирулентных бактериофагов доказал их несомненную клиническую эффективность (при должном подборе препаратов) и безопасность. Есть основания полагать, что совместное применение вирулентных фагов и антибиотиков позволит преодолеть антибиотикорезистентность бактерий, которая представляет собой глобальную общемировую проблему. Лечебный потенциал умеренных бактериофагов предстоит еще только исследовать. Научная база для использования управляемой индукции (активации) умеренных бактериофагов в лечебных целях пока еще слабо разработана. Во-первых, нам чрезвычайно мало известно о функциях большинства генов профагов, не говоря уже о механизмах регуляции работы этих генов (как генетических, так и эпигенетических). Во-вторых, наблюдаемые эффекты активации большинства профагов в условиях многофакторных модельных экспериментов всегда содержат неконтролируемые параметры, что пока дает мало оснований для получения запрограммированного лечебного эффекта. В-третьих, мы слишком мало знаем о молекулярных механизмах, лежащих в основе трансдукции (специализированной и генерализованной трансдукции, ауто-трансдукции), чтобы гарантировать полное отсутствие риска передачи генетических детерминант антибиотикорезистентности или факторов патогенности от патогенной флоры к нормобионтам в результате индукции профагов.

Однако большинство исследователей фагов с оптимизмом смотрят на перспективы применения их в практической медицине. Этот оптимизм базируется, в том числе, и на принципиальной возможности создания биоинженерно-модифицированных фагов. Вполне реальным кажется использование регулируемой активности умеренных бактериофагов для лечения хронических, трудно поддающихся антибиотикотерапии воспалительных инфекционных заболеваний (для подбора индивидуальной схемы лечения, адаптации или генной модификации бактериофагов требуется время, которое в будущем, по-видимому, удастся сократить). Возможности управляемой индукции умеренных бактериофагов кажутся весьма перспективными и для лечения тяжелых дисбиотических нарушений микробиома кишечника, которые нередко возникают после интенсивной и длительной антибиотикотерапии. При ближайшем рассмотрении становится очевидным, что идеи регулируемой активации умерен-

ных фагов очень логично и гармонично вписываются в активно продвигаемую в последнее время концепцию персонализированной медицины.

Литература

(п.п. 2–32 см. References)

1. Летаров А.В. *Современные концепции биологии бактериофагов*. М.: ДеЛи, 2020.

References

1. Letarov A.V. *Modern concepts of bacteriophage biology. [Sovremennye kontseptsii biologii bakteriofagov]*. Moscow; TD DeLi; 2020. (in Russian)
2. Howard-Varona C., Hargreaves K.R., Abedon S.T., Sullivan M.B. Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. *ISME J.* 2017; 11(7): 1511–20.
3. Touchon M., Bernheim A., Rocha Eduardo P.C. Genetic and life-history traits associated with the distribution of prophages in bacteria. *ISME J.* 2016; 10(11): 2744–54.
4. Khan A., Wahl L.M. Quantifying the forces that maintain prophages in bacterial genomes. *Theor. Popul. Biol.* 2019; 133: 168–79.
5. Kim M.S., Bae J.W. Lysogeny is prevalent and widely distributed in the murine gut microbiota. *ISME J.* 2018; 12(4): 1127–41.
6. Knowles B., Bailey B., Boling L., Breitbart M., Cobián-Güemes A., Del Campo J., et al. Variability and host density independence in inductions-based estimates of environmental lysogeny. *F. Nat. Microbiol.* 2017; 2: 17064.
7. Bobay L.M., Rocha E.P., Touchon M. The adaptation of temperate bacteriophages to their host genomes. *Mol. Biol. Evol.* 2013; 30(4): 737–51.
8. Modi S.R., Lee H.H., Spina C.S., Collins J.J. Antibiotic treatment expands the resistance reservoir and ecological network of the phage metagenome. *Nature.* 2013; 499(7457): 219–22.
9. Roux S., Hallam S.J., Woyke T., Sullivan M.B. Viral dark matter and virus-host interactions resolved from publicly available microbial genomes. *Elife.* 2015; 4: e08490.
10. Oliveira P.H., Touchon M., Rocha E.P. The interplay of restriction-modification systems with mobile genetic elements and their prokaryotic hosts. *Nucleic. Acids Res.* 2014; 42(16): 10618–31.
11. Ghosh D., Roy K., Williamson K.E., White D.C., Wommack K.E., Sublette K.L., et al. Prevalence of lysogeny among soil bacteria and presence of 16S rRNA and trzN genes in viral-community DNA. *Appl. Environ. Microbiol.* 2008; 74(2): 495–502.
12. Pradeep Ram A.S., Sime-Ngando T. Resources drive trade-off between viral lifestyles in the plankton: evidence from freshwater microbial microcosms. *Environ. Microbiol.* 2010; 12(2): 467–79.
13. Shan J., Korbsrisate S., Withatanung P., Adler N.L., Clokie M.R., Galyov E.E. Temperature dependent bacteriophages of a tropical bacterial pathogen. *Front. Microbiol.* 2014; 5: 599.
14. Labrie S.J., Samson J.E., Moineau S. Bacteriophage resistance mechanisms. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8(5): 317–27.
15. Waldor M.K., Friedman D.I. Phage regulatory circuits and virulence gene expression. *Curr. Opin. Microbiol.* 2005; 8(4): 459–65.
16. Wang X., Kim Y., Ma Q., Hong S.H., Pokusaeva K., Sturino J.M., et al. Cryptic prophages help bacteria cope with adverse environments. *Nat Commun.* 2010; 1: 147.

17. Cirz R.T., Chin J.K., Andes D.R., de Crécy-Lagard V., Craig W.A., Romesberg F.E. Inhibition of mutation and combating the evolution of antibiotic resistance. *PLoS Biol.* 2005; 3(6): e176.
18. Minot S., Sinha R., Chen J., Li H., Keilbaugh S.A., Wu G.D., et al. The human gut virome: Inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res.* 2011; 21(10): 1616–25.
19. Reyes A., Wu M., McNulty N.P., Rohwer F.L., Gordon JI. Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(50): 20236–41.
20. Manrique P., Bolduc B., Walk S.T., van der Oost J., de Vos W.M., Young M.J. Healthy human gut phageome. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113(37): 10400–5.
21. Tan D., Hansen M.F., de Carvalho L.N., Roder H.L., Burmolle M., Middelboe M., et al. High cell densities favor lysogeny: induction of an H2O prophage is repressed by quorum sensing and enhances biofilm formation in *Vibrio anguillarum*. *ISME J.* 2020; 14(7): 1731–42.
22. Balasubramanian S., Osburne M.S., Brinjones H., Tai A.K., Leong J.M. Prophage induction, but not production of phage particles, is required for lethal disease in a microbiome-replete murine model of enterohemorrhagic *E. coli* infection. *PLoS Pathog.* 2019; 15(1): e1007494.
23. Duerkop B.A., Kleiner M., Paez-Espino D., Zhu W., Bushnell B., Hassell B., et al. Murine colitis reveals a disease-associated bacteriophage community. *Nat. Microbiol.* 2018; 3(9): 1023–31.
24. Seo S.U., Kweon, M.N. Virome-host interactions in intestinal health and disease. *Curr. Opin. Virol.* 2019; 37: 63–71.
25. Federici S., Nobs S.P., Elinav E. Phages and their potential to modulate the microbiome and immunity. *Cell. Mol. Immunol.* 2020; 18(4): 889–904.
26. Gogokhia L., Buhrke K., Bell R., Hoffman B., Brown D.G., Hanke-Gogokhia C., et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and colitis. *Cell. Host. Microbe.* 2019; 25(2): 285–99. e8.
27. Lourenço M., Chaffringeon L., Lamy-Besnier Q., Pédrón T., Campagne P., Eberl C., et al. The spatial heterogeneity of the gut limits predation and fosters coexistence of bacteria and bacteriophages. *Cell. Host. Microbe.* 2020; 28(3): 390–401.e5.
28. Sausset R., Petit M.A., Gaboriau-Routhiau V., De Paepe M. New insights into intestinal phages. *Mucosal. Immunol.* 2020; 13(2): 205–15.
29. Wang X., Wood T.K. Cryptic prophages as targets for drug development. *Drug Resist. Update.* 2016; 27: 30–8.
30. Hsu B.B., Way J.C., Silver P.A. Stable neutralization of virulent bacteria using temperate phage in the mammalian gut. *mSystems.* 2020; 5(1): e00013–20.
31. Hu J., Ye H., Wang S., Wang J., Han D. Prophage Activation in the Intestine: Insights into Functions and Possible Applications. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 785634.
32. Manohar P., Madurantakam Royam M., Loh B., Bozdogan B., Nachimuthu R., Leptihn S. Synergistic Effects of Phage–Antibiotic Combinations against *Citrobacter amalonaticus*. *ACS Infect. Dis.* 2022; 8(1): 59–65.
33. Zuo T., Liu Q., Zhang F., Yeoh Y.K., Wan Y., Zhan H., et al. Temporal landscape of human gut RNA and DNA virome in SARS-CoV-2 infection and severity. *Microbiome.* 2021; 9(1): 91.

Сведения об авторах:

Евдокимова Наталья Витальевна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского»;

Черенькая Татьяна Витальевна, канд. мед. наук, зав. лаб. клинической микробиологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского».