REVIEW ARTICLE

Phage Cocktails for Biological Decontamination: A Narrative Review of Applications, Formulation Challenges, and Translational Barriers

Golnar Rahimzadeh[1]
Mohammad Sadegh Rezai[2]

[1] Assistant Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Pediatric Infectious Diseases Research Center, Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received April 3, 2026; Accepted July 19, 2026)

Abstract

Background and purpose: Healthcare-associated infections and the increasing prevalence of antimicrobial resistance are among the most critical global public health challenges. In this context, bacteriophage cocktails have emerged as promising alternatives to conventional antimicrobial approaches owing to their high specificity, ability to replicate at the site of contamination, reduced likelihood of resistance development, and environmental compatibility. Despite numerous studies, a comprehensive synthesis of their applications across different fields is still lacking. Therefore, this narrative review aimed to summarize the available evidence on the application of phage cocktails for microbial contamination control in medical, food, livestock and poultry, and environmental settings.

Materials and methods: This narrative review evaluated studies published between 2000 and 2025 that were retrieved from PubMed, Scopus, Web of Science, Google Scholar, and patent databases. The selected studies were categorized and analyzed according to their application field, target pathogens, matrix characteristics, phage formulation, and delivery or application methods.

Results: The reported reduction in microbial load achieved by phage cocktails ranged from approximately 1.5 to more than 7 log, depending on the target pathogen, matrix characteristics, phage titre, contact time, environmental conditions, and organic load. Phage cocktails demonstrated superior efficacy owing to their broader host range and lower probability of resistance development. Furthermore, protective or encapsulated formulations improved phage stability and performance. The strongest evidence was found in food safety applications, whereas clinical and wastewater treatment applications remain largely at the laboratory or pilot stage. Biofilm formation, UV exposure, surface desiccation, and regulatory challenges were identified as the main barriers to broader implementation.

Conclusion: Phage cocktails offer considerable promise as biological disinfectants for controlling microbial contamination and reducing dependence on antibiotics. However, their widespread application will require optimized formulations, standardized evaluation methods, and well-defined regulatory frameworks, allowing this technology to become a key component of sustainable microbial contamination control strategies within the One Health framework.

Keywords: phage cocktails, biological disinfection, antimicrobial resistance, biofilm control, surface decontamination, One Health, food safety

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (259): 218-235 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Sadegh Rezai - Communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: drmsrezaii@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

مروری

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۹ مرداد سال ۱۴۰۵ (۲۳۵-۲۱۸)

کوکتل‌های فاژی به‌عنوان راهبردهای نوظهور ضدعفونی زیستی: مروری روایی بر کاربردها، چالش‌های فرمولاسیون و موانع انتقال به کاربرد عملی

گلنار رحیم زاده[1]
محمدصادق رضایی[2]

چکیده

سابقه و هدف: عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی و افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی از مهم‌ترین چالش‌های نظام سلامت جهانی هستند. در این میان، کوکتل‌های فاژی به دلیل اختصاصیت بالا، توانایی تکثیر در محل آلودگی، کاهش احتمال ایجاد مقاومت و سازگاری با محیط زیست، به‌عنوان جایگزینی امیدبخش برای روش‌های متداول مطرح شده‌اند. با وجود مطالعات متعدد، هنوز جمع‌بندی جامعی از کاربردهای این فناوری وجود ندارد. از این رو، این مطالعه با هدف مرور روایی شواهد موجود درباره کاربرد کوکتل‌های فاژی در کنترل آلودگی‌های میکروبی در حوزه‌های درمانی، صنایع غذایی، دام و طیور و محیط، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: این مطالعه به‌صورت مرور روایی انجام شد. مقالات منتشرشده بین سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۵ از پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science، Google Scholar و پایگاه‌های ثبت اختراع جستجو و بررسی شدند. مطالعات بر اساس حوزه کاربرد، پاتوژن‌های هدف، ویژگی‌های ماتریکس، نوع فرمولاسیون فاژی و روش کاربرد طبقه‌بندی و تحلیل شدند.

یافته‌ها: میزان کاهش بار میکروبی توسط کوکتل‌های فاژی از حدود ۱٫۵ تا بیش از ۷ log متغیر بود و به نوع پاتوژن، ویژگی‌های ماتریکس، تیتر فاژ، زمان تماس، شرایط محیطی و بار آلی وابسته بود. کوکتل‌های فاژی به دلیل دامنه میزبانی گسترده‌تر و کاهش احتمال ایجاد مقاومت، اثربخشی بیش‌تری نشان دادند. همچنین فرمولاسیون‌های محافظتی یا کپسوله شده موجب افزایش پایداری و کارایی فاژها شدند. بیش‌ترین شواهد مربوط به ایمنی مواد غذایی بود، در حالی که کاربردهای بالینی و تصفیه آب و فاضلاب عمدتاً در مراحل آزمایشگاهی یا پایلوت قرار دارند. تشکیل بیوفیلم، تابش UV، خشک شدن سطوح و چالش‌های رگولاتوری از مهم‌ترین محدودیت‌ها بودند.

استنتاج: کوکتل‌های فاژی به‌عنوان نسل جدید ضدعفونی کننده‌های زیستی، ظرفیت بالایی برای کنترل آلودگی‌های میکروبی و کاهش وابستگی به آنتی‌بیوتیک‌ها دارند. توسعه کاربرد آن‌ها مستلزم بهینه‌سازی فرمولاسیون، استانداردسازی روش‌های ارزیابی و تدوین چارچوب‌های رگولاتوری شفاف است تا این فناوری به یکی از اجزای کلیدی راهبردهای کنترل پایدار آلودگی‌های میکروبی در چارچوب One Health تبدیل شود.

واژه های کلیدی: کوکتل فاژی، ضدعفونی زیستی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، کنترل بیوفیلم، ضدعفونی سطوح، رویکرد سلامت واحد، ایمنی غذایی

مولف مسئول: محمدصادق رضایی- ساری: مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **E-mail:** drmsrezaii@yahoo.com
۱. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۵/۲/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۵/۲/۱۶ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۴/۲۸

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

عفونت‌های مرتبط با مراقبت‌های بهداشتی (HAIs) سالانه میلیون‌ها نفر را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار می‌دهند و یکی از پیچیده‌ترین چالش‌های نظام سلامت جهانی به‌ویژه در زمینه افزایش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و محدودیت در کنترل مؤثر محسوب می‌شوند. در این میان، نقش آلودگی محیطی به‌ویژه سطوح بیمارستانی در انتقال این عفونت‌ها به‌خوبی شناخته شده است. مطالعات نشان داده‌اند که بسیاری از میکروارگانیسم‌های بیماریزا می‌توانند برای مدت طولانی روی سطوح بی‌جان باقی بمانند و از طریق تماس غیرمستقیم میان دست کارکنان، بیماران و تجهیزات پزشکی در چرخه انتقال قرار گیرند. بر اساس گزارش سازمان جهانی بهداشت (WHO)، سالانه میلیون‌ها مورد HAIs در مراکز درمانی رخ می‌دهد که بخش قابل توجهی از آن‌ها با باکتری‌های مقاوم به چند دارو مرتبط است. در این میان، پاتوژن‌هایی مانند *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین، *آسینتوباکتر بومانی*، *کلبسیلا پنومونیه* و *سودوموناس ائروژینوزا* به دلیل توانایی بالای بقا بر روی سطوح و تجهیزات پزشکی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند(۸ - ۱). در حال حاضر، کنترل آلودگی محیطی در بیمارستان‌ها عمدتاً بر پایه استفاده از ضدعفونی کننده‌های شیمیایی مانند ترکیبات کلردار، کلرهگزیدین و تریکلوزان انجام می‌شود. این مواد اگر چه در کاهش اولیه بار میکروبی مؤثرند، اما اثر آن‌ها معمولاً پایدار نیست و سطوح به سرعت دوباره آلوده می‌شوند. از سوی دیگر، استفاده مکرر از این ترکیبات می‌تواند پیامدهایی مانند انتخاب سویه‌های مقاوم، آسیب‌های زیست محیطی و خطرات بالقوه برای سلامت کارکنان و بیماران را به همراه داشته باشد. علاوه بر این، برخی از این مواد با ایجاد خوردگی موجب کاهش عمر مفید تجهیزات پزشکی می‌شوند. نکته مهم دیگر، کارایی محدود آن‌ها در برابر بیوفیلم‌ها است. بیوفیلم ها ساختارهایی هستند که به‌دلیل ویژگی‌های محافظتی، نقش کلیدی در مقاومت میکروبی و تداوم آلودگی ایفا می‌کنند(۱۶ - ۹). در سال‌های اخیر، توجه به رویکردهای زیستی مبتنی بر اکولوژی میکروبی افزایش یافته است. یکی از این رویکردها، سیستم‌های پاک‌سازی مبتنی بر پروبیوتیک (Probiotic Cleaning Hygiene System; PCHS) است که با هدف بازتنظیم میکروبیوتای سطوح از طریق رقابت زیستی توسعه یافته‌اند. شواهد نشان می‌دهد که این سیستم‌ها می‌توانند به‌طور پایدار بار پاتوژن‌ها و حتی ژن‌های مقاومت آنتی‌بیوتیکی را کاهش دهند. با این حال، سرعت اثر پایین و اختصاصیت محدود نسبت به پاتوژن‌های هدف از جمله محدودیت‌های مهم این روش به شمار می‌روند(۱۷، ۱۸). باکتریوفاژها به‌عنوان گزینه‌ای نوین برای کنترل آلودگی‌های میکروبی مورد توجه قرار گرفته‌اند. ویژگی‌هایی مانند اختصاصیت بالا، ایمنی برای انسان و توانایی لیز اختصاصی و سریع باکتری های هدف، آن‌ها را به گزینه های جایگزین در این حوزه تبدیل کرده است. کاربرد فاژها پیش‌تر در زمینه‌هایی مانند صنایع غذایی، صنایع دام و طیور و تصفیه آب و کنترل پاتوژن‌های مقاوم به آنتی‌بیوتیک مورد بررسی قرار گرفته و نتایج امیدوار کننده‌ای به همراه داشته است. در سطوح محیطی نیز گزارش شده است که فاژها می‌توانند بار میکروبی از جمله سویه‌های با مقاومت چندگانه را به‌طور قابل توجهی کاهش دهند. نکته قابل توجه آن است که استفاده از کوکتل‌های فاژی در مقایسه با فاژهای منفرد عملکرد بهتری نشان می‌دهد. این برتری عمدتاً به دلیل پوشش وسیع‌تر دامنه میزبانی، کاهش احتمال بروز مقاومت و افزایش کارایی در شرایط آلودگی پیچیده است. در نتیجه، کوکتل‌های فاژی می‌توانند در محیط‌های ناهمگن عملکرد پایدارتر و مؤثرتری داشته باشند(۲۷ - ۱۹). علاوه بر حوزه سلامت، باکتریوفاژها در صنایع غذایی نیز جایگاه رو به رشدی پیدا کرده‌اند. از این عوامل برای کنترل پاتوژن‌هایی مانند *لیستریا مونوسیتوزنز*، *سالمونلا و*

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

اشریشیاکلای در سطوح فرآوری، خطوط تولید و محصولات غذایی استفاده شده است. یکی از مزایای مهم این رویکرد، حفظ ویژگی‌های حسی و ارزش تغذیه‌ای مواد غذایی در کنار کاهش بار میکروبی است. توسعه کوکتل‌های فاژی امکان استفاده عملی و مؤثرتر از این فناوری را فراهم کرده است. به طوری که امروزه برخی از این محصولات به‌صورت تجاری برای ضدعفونی مستقیم مواد غذایی و سطوح در تماس با آن‌ها به کار می‌روند. این ویژگی‌ها فاژها را به گزینه‌ای بالقوه برای جایگزینی ضدعفونی کننده‌های شیمیایی در زنجیره غذایی تبدیل کرده است(۳۰- ۲۸). در حوزه کشاورزی، کوکتل‌های فاژی به‌طور فزاینده‌ای برای کنترل بیماری‌های باکتریایی در گیاهان و دام‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند و به‌عنوان جایگزینی سازگار با محیط زیست برای آنتی‌بیوتیک‌ها و آفت‌کش‌های شیمیایی مطرح هستند. در کشاورزی، فرمولاسیون‌های فاژی برای کنترل پاتوژن‌هایی مانند *زانتاموناس و اروینیاآمیلوورا* به کار رفته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که کوکتل‌های فاژی می‌توانند به‌طور قابل توجهی میزان بروز بیماری را کاهش داده و عملکرد محصول را افزایش دهند. در دامپزشکی، کوکتل‌های فاژی برای کاهش عفونت‌های باکتریایی در طیور، گاو و سیستم‌های آبزی‌پروری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به‌عنوان مثال، مداخلات مبتنی بر فاژ اثربخشی قابل توجهی در کاهش کلونیزاسیون *سالمونلا* در جوجه‌ها و عفونت‌های ناشی از *ویبریو* در آبزی‌پروری نشان داده‌اند. این کاربردها نه‌تنها موجب بهبود سلامت حیوانات می‌شوند، بلکه خطر انتقال بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان را نیز کاهش می‌دهند(۳۵- ۳۱). سیستم‌های آبی به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان مخازن ژن‌های مقاومت ضد میکروبی و باکتری‌های بیماری‌زا شناخته می‌شوند. در این میان، کوکتل‌های فاژی یک رویکرد هدفمند را برای کنترل میکروبی در این محیط‌ها ارائه می‌دهند. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که کوکتل‌های فاژی می‌توانند باکتری‌های بیماری‌زا را در فاضلاب و آب آشامیدنی کاهش دهند، تشکیل بیوفیلم را در لوله‌ها و سیستم‌های صنعت آبی را کنترل کنند و از تولید محصولات جانبی سمی ناشی از ضدعفونی کننده‌های مبتنی بر کلر جلوگیری نمایند (۳۸- ۳۶). از منظر کاربردی، روش‌های متنوعی برای استفاده از کوکتل‌های فاژی در ضدعفونی سطوح پیشنهاد شده است. به‌عنوان مثال، در پتنت US20070248724A1 سامانه‌ای شامل مخزن نگهداری فاژ و سیستم‌های توزیع مختلف مانند اسپری‌های دستی، قوطی‌های تحت فشار و دستگاه‌های مه پاش معرفی شده است (۳۹). در این میان، اسپری‌های پمپ دستی با فشار پایین به‌دلیل ایجاد حداقل تنش مکانیکی به‌عنوان یکی از مناسب‌ترین گزینه‌ها برای حفظ فعالیت زیستی فاژها شناخته می‌شوند. این روش با فشار کم‌تر از ۲ بار و بدون استفاده از گاز پیشران همراه با تولید قطرات نسبتاً درشت (۱۰۰–۵۰۰ میکرومتر) به حفظ پایداری فاژ کمک می نماید. همچنین، استفاده از فرمولاسیون‌های ویسکوز مانند ژل‌ها می‌تواند با افزایش زمان تماس سطحی و کاهش خشک شدن کارایی را بهبود بخشد. در مقابل، روش‌هایی مانند غوطه‌وری، اگر چه از نظر زیستی ایمن هستند، اما بیش‌تر برای کاربردهای کوچک مناسب‌اند و در مقیاس‌های بزرگ محدودیت دارند. از سوی دیگر، اسپری‌های آئروسل تحت فشار و مه‌پاش‌های اولتراسونیک، به‌دلیل ایجاد تنش‌های مکانیکی و حرارتی می‌توانند موجب کاهش فعالیت فاژ شوند و معمولاً گزینه‌های مطلوبی محسوب نمی‌شوند(۴۰، ۴۱). با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در زمینه کاربرد باکتریوفاژها و توسعه کوکتل های فاژی، هنوز شکاف‌های دانشی مهمی در این حوزه وجود دارد. از جمله این چالش‌ها می‌توان به نبود استانداردسازی در طراحی و ارزیابی کوکتل‌های فاژی، ناهمگونی در روش‌های به‌کارگیری بر روی سطوح، کمبود مطالعات مقایسه‌ای مستقیم با ضدعفونی کننده‌های شیمیایی رایج

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

و محدودیت شواهد در محیط‌های واقعی اشاره کرد. علاوه بر این، تأثیر عوامل فرمولاسیون، پایداری فاژها در شرایط محیطی مختلف و ملاحظات رگولاتوری همچنان به‌طور کامل روشن نشده‌اند. هدف این مروری روایی، ارائه یک تحلیل توصیفی از شواهد موجود درباره کاربرد کوکتل‌های فاژی به‌عنوان ضدعفونی کننده‌های زیستی نسل آینده در محیط‌های مراقبت‌های بهداشتی، ایمنی غذایی، صنعت دام و طیور و سیستم تصفیه آب و فاضلاب است. در این راستا، عملکرد میکروبی این سیستم‌ها علیه پاتوژن‌های مقاوم به چند دارو بر روی سطوح با تأکید بر نقش فرمولاسیون و روش‌های انتقال مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این مطالعه با رویکرد مروری روایی انجام شد و هدف آن بررسی توصیفی و انتقادی شواهد بود. برآورد کمی اثر، متاآنالیز، غربالگری مطالعات، استخراج داده‌ها و ارزیابی خطر سوگیری به‌صورت نظام‌مند انجام نشد. جستجوی گسترده در پایگاه‌های داده PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar و همچنین پایگاه‌های ثبت اختراع شامل Google Patents و Espacenet انجام شد. بازه زمانی جستجو از سال ۲۰۰۰ و آخرین جستجو در سال ۲۰۲۵ انجام شد. واژه‌های جستجو شامل ترکیب‌هایی از «باکتریوفاژ»، «کوکتل‌های فاژی»، «ضدعفونی سطوح»، «گندزدایی زیستی»، «بیوفیلم»، «محیط‌های مراقبت سلامت»، «ایمنی مواد غذایی»، «فاضلاب» و «فرمولاسیون» بود که با استفاده از عملگرهای بولی ترکیب شدند. عناوین و چکیده‌ها از نظر ارتباط بررسی شدند و سپس متن کامل مطالعاتی که واجد شرایط بودند، ارزیابی شد. معیارهای ورود شامل مقالات داوری شده و پتنت‌های ثبت شده به زبان انگلیسی بود که به بررسی کاربرد باکتریوفاژها در ضدعفونی محیط، محیط‌های درمانی، صنایع غذایی، دامپزشکی و کشاورزی پرداخته بودند. مطالعات فاقد ارتباط مستقیم با موضوع، گزارش‌های غیر داوری شده، سرمقاله‌ها و چکیده‌های کنفرانس از مطالعه حذف شدند. تحلیل داده‌ها با استفاده از رویکرد تحلیل موضوعی انجام شد، به‌طوری‌که مطالعات بر اساس حوزه کاربرد، نوع پاتوژن هدف و ویژگی‌های فرمولاسیون دسته‌بندی شدند.

یافته ها

بررسی مطالعات نشان می‌دهد که پژوهش‌های موجود در زمینه کاربرد کوکتل‌های فاژی عمدتاً در چندین محور اصلی،ضدعفونی محیطی در مراکز مراقبت‌های بهداشتی، ایمنی غذایی، کشاورزی و طیور، تصفیه آب و فاضلاب و بهینه‌سازی فرمولاسیون و سیستم‌های انتقال، متمرکز بوده‌اند.

کاربرد کوکتل‌های فاژی در مراکز درمانی

مطالعات نشان می‌دهند که کاربرد کوکتل‌های فاژی بر روی سطوح بیمارستانی آلوده (مانند پلاستیک، استیل و شیشه) منجر به کاهش معنادار بار میکروبی پاتوژن‌هایی نظیر *استافیلوکوکوس اورئوس* مقاوم به متی‌سیلین، *آسینتوباکتر بومانی* و *سودوموناس آئروژینوزا* می‌شود(۴۴ – ۴۲).

کاربرد فاژها در بیمارستان عمدتاً،آزمایشگاهی، نیمه‌بالینی، سطحی / مدل‌سازی شده و فاقد کارآزمایی میدانی گسترده است. در مدل‌های آزمایشگاهی شبیه سازی شده، استفاده از فاژها کاهش قابل توجهی در بار میکروبی ایجاد کرده و در برخی مطالعات کاهش چند لگاریتمی در جمعیت میکروبی بر روی سطوح سخت گزارش شده است. دامنه کاهش در مطالعات مختلف متغیر بوده و معمولاً در محدوده ۲ تا بیش از ۷ log CFU قرار دارد. به‌ویژه در شرایطی که تماس مستقیم فاژ با سطح، رطوبت مناسب و زمان تماس کافی فراهم شده باشد. در مدل‌های ترکیبی، استفاده همزمان یا متوالی فاژ و ضدعفونی کننده‌های شیمیایی (مانند

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

ترکیبات کلردار یا کلرهگزیدین) منجر به افزایش کارایی حذف میکروبی شده و کاهش بار میکروبی بیش‌تری نسبت به هرکدام در حالت جداگانه ایجاد کرده است(۴۵-۴۷). در مطالعات مربوط به بیوفیلم، فرآورده های فاژی در مقایسه با ضدعفونی کننده های رایج توانایی تخریب ساختار بیوفیلم و کاهش جمعیت باکتریایی را نشان داده‌اند. به‌عنوان مثال، در مدل‌های *استافیلوکوکوس اورئوس*، کاربرد فاژ منجر به حذف کامل جمعیت‌های باکتریایی با تراکم بالا در حد (10^9CFU/mL) طی ۱۲ ساعت و تخریب ساختار بیوفیلم شده است(۴۴، ۴۸). در سایر مطالعات، کاهش بیوفیلم در محدوده ۵ - ۲ log CFU گزارش شده است. در کاربردهای ترکیبی فاژها با مواد شیمیایی این مقدار به حدود ۷ – ۶ log CFU نیز افزایش یافته است(۴۲، ۴۵).

در محیط‌های نیمه‌بالینی، از جمله واحدهای مراقبت ویژه، استفاده از سیستم‌های انتقال مانند آئروسل یا اسپری‌های فاژی با کاهش معنادار بار ژنتیکی پاتوژن‌ها بر اساس qPCR (Quantitative Polymerase Chain Reaction) همراه بوده است(۴۳). همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که فاژها در حضور برخی سیستم‌های پاک‌سازی زیستی (مانند سیستم‌های پروبیوتیکی) نیز فعال باقی می‌مانند و می‌توانند کاهش سریع (بیش از ۹۰ درصد) در بار پاتوژن‌ها ایجاد کنند(۴۶). در حوزه کاربرد فرآورده های فاژی در محیط های بیمارستانی، بخش قابل توجهی از توسعه‌ها در قالب پتنت‌ها و فرمولاسیون‌های تحقیقاتی گزارش شده است. پتنت US20110038840A1 با عنوان *Disinfectant composition comprising phage* شامل ترکیبات فاژی علیه *آسینتوباکتر بومانی* است که برای ضدعفونی سطوح بیمارستانی طراحی شده و توسط Buddhist Tzu Chi General Hospitalتوسعه یافته است(۴۹). پتنت اروپایی EP2292245A1 نیز ترکیبات مشابه فاژی برای کاربردهای ضدعفونی محیطی را توصیف می‌کند که بر توسعه فرمولاسیون‌های پایدار و قابل کاربرد بر روی سطوح تأکید دارد(۵۰).

در حوزه محصولات نیمه‌تجاری، برخی شرکت‌ها فناوری فاژی را از صنایع غذایی به محیط‌های صنعتی و بهداشتی گسترش داده‌اند. شرکت Micreos که پلتفرم‌های فاژی خود را برای کنترل پاتوژن‌ها بر روی سطوح توسعه داده است و قابلیت استفاده در محیط‌های پردازش و بالقوه محیط‌های بهداشتی را نشان داده است. همچنین محصولات تجاری اولیه مبتنی بر فاژ برای کنترل آلودگی‌های سطحی به‌ویژه در صنایع غذایی با قابلیت انتقال به محیط‌های بهداشتی شامل، ListShield™ تولید شده توسط شرکت (Intralytix) و PhageGuard Listex™ تولید شده توسط شرکت Micreos که برای حذف پاتوژن‌ها از روی سطوح طراحی شده‌اند و نشان دهنده امکان توسعه محصولات مشابه برای محیط‌های بیمارستانی هستند(۵۱-۵۳).

کاربرد کوکتل‌های فاژی در صنایع غذایی

در مطالعات انجام شده، نشان داده شد فرآورده های فاژی قادرند بار پاتوژن‌های مهم غذایی از جمله *لیستریا مونوسیتوژنز*، *سالمونلا* و *اشریشیاکلای* O157:H7را در مواد غذایی و سطوح تماس غذایی به‌طور مؤثر کاهش دهند(۵۶ - ۵۴). در شرایط واقعی صنایع غذایی، میزان این کاهش معمولاً در محدوده ۱/۵ تا ۳ log CFU گزارش شده است، در حالی که در شرایط آزمایشگاهی کنترل شده این مقدار می‌تواند به بیش از ۵ log CFU برسد(۵۷، ۵۸). در محصولات آماده مصرف (RTE)، کاربرد فاژها به‌صورت اسپری یا غوطه‌وری منجر به کاهش آلودگی *لیستریا مونوسیتوژنز* در محدوده ۲ تا ۳ log CFU معادل ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر کاهش داده شده است. همچنین در محصولات گوشتی و طیور، استفاده از فاژهای اختصاصی علیه *سالمونلا* و *اشریشیاکلای* و با کاهش‌های قابل توجهی در بار میکروبی همراه بوده است(۶۳ - ۵۹). اثربخشی فاژها در سیستم‌های غذایی به‌شدت وابسته به ویژگی‌های ماتریکس غذایی است. عواملی مانندpH ، فعالیت آبی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

(aw)، ترکیب چربی و پروتئین می‌توانند بر پایداری فاژ و دسترسی آن به باکتری هدف تأثیر بگذارند.

در ماتریکس‌های پیچیده‌تر مانند گوشت و لبنیات، به‌دلیل محدودیت در انتشار فاژ و برهم‌کنش با اجزای غذایی، معمولاً میزان کاهش نسبت به محیط‌های ساده‌تر کم‌تر گزارش شده است(۵۴، ۵۸، ۶۰). در حوزه کاربردهای صنعتی، چندین محصول فاژی با تأییدیه‌های رگولاتوری از جمله GRAS توسط U.S. Food and Drug Administration و United States Department of Agriculture به بازار عرضه شده‌اند. در این میان، شرکت Intralytix به‌عنوان یکی از پیشگامان این حوزه، محصولات متعددی را توسعه داده است. محصول ListShield™ که برای کنترل *لیستریا مونوسیتوژنز* طراحی شده، به‌عنوان اولین محصول فاژی مورد تأیید FDAدر سال ۲۰۰۶ معرفی شد و کاهش آلودگی در محدوده ۲ تا ۳ log CFU را در مواد غذایی نشان داده است. سایر محصولات این شرکت شامل EcoShield™و EcoShield PX™ برای کنترل *اشریشیاکلای* O157:H7 و SalmoFresh™ برای *سالمونلا* هستند که در محصولات گوشتی، طیور و دریایی مورد استفاده قرار می‌گیرند. همچنین محصولات ShigaShield™ و CampyShield™ برای کنترل *شیگلا* و *کمپیلوباکتر* توسعه یافته‌اند که دامنه کاربرد فاژها را در ایمنی غذایی گسترش داده‌اند(۶۷ - ۶۴). در کنار این موارد، شرکت Micreos نیز محصولات فاژی متعددی را تحت برند PhageGuard توسعه داده است. از جمله این محصولات می‌توان به (P100) PhageGuard Listex™ برای کنترل *لیستریا مونوسیتوژنز*، PhageGuard S™ برای Salmonella spp.و PhageGuard E™ برای *اشریشیاکلای* اشاره کرد. این فرآورده‌ها برای استفاده مستقیم بر روی مواد غذایی و سطوح تماس غذایی طراحی شده‌اند و بدون ایجاد تغییر در ویژگی‌های حسی محصولات، موجب کاهش بار میکروبی می‌شوند(۶۷). در حوزه نوآوری‌های فناورانه، پتنت‌های متعددی به توسعه و بهینه‌سازی کاربرد فاژها در صنایع غذایی اختصاص یافته‌اند. از جمله پتنت‌های کلیدی می‌توان به US7507571B2 اشاره کرد که به ترکیبات فاژی برای کنترل *لیستریا مونوسیتوژنز* می‌پردازد و هم‌چنین پتنت US8685697B2 که بر بهبود پایداری و کارایی صنعتی این ترکیبات تمرکز دارد. این پتنت‌ها عمدتاً بر توسعه فرمولاسیون‌های پایدار (شامل کوکتل‌های فاژی با دامنه میزبانی گسترده) و روش‌های کاربردی مانند اسپری مستقیم روی مواد غذایی، استفاده در خطوط فرآوری و ادغام در سیستم‌های کنترل کیفی مانند HACCP تمرکز دارند(۶۸، ۶۹). مجموع این یافته‌ها نشان می‌دهد که فناوری فاژ از مرحله مطالعات آزمایشگاهی به سطح کاربرد صنعتی در صنایع غذایی انتقال یافته و محصولات تجاری موجود توانسته‌اند کاهش معنی‌داری در بار پاتوژن‌های غذایی ایجاد کنند، در حالی که ویژگی‌های کیفی و حسی مواد غذایی حفظ شده است.

کاربرد کوکتل‌های فاژی در کشاورزی و طیور

در مطالعات حوزه کشاورزی، استفاده از کوکتل‌های فاژی برای کنترل پاتوژن‌های گیاهی از جمله *زانتامونـاس و اروینیا آمیلوورا* منجر به کاهش معنی‌دار شدت بیماری و بار باکتریایی در گیاهان شده است. در شرایط مزرعه‌ای، میزان کاهش بار باکتریایی معمولاً در محدوده ۲ تا ۴ log CFU گزارش شده و این اثر به‌ویژه در کاربردهای چند مرحله‌ای و استفاده از کوکتل‌های فاژی با دامنه میزبانی گسترده پایدارتر بوده است. همچنین نتایج نشان می‌دهد که کاربرد فاژها می‌تواند به کاهش گسترش آلودگی در بافت‌های اپی‌فیت و اندوفیت و کاهش تشکیل بیوفیلم روی سطوح گیاهی منجر شود(۷۲ - ۷۰). در حوزه دامپزشکی و طیور، مطالعات نشان می‌دهند که استفاده خوراکی یا محیطی از کوکتل‌های فاژی قادر است کلونیزاسیون *سالمونلا انتریکاواشریشیاکلای* را در طیور در محدوده ۲ تا ۵ log CFU کاهش دهد(۷۵ - ۷۳). در آبزی‌پروری نیز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

کاربرد فاژها علیه گونه‌های *ویبریو* با کاهش معنی‌دار بار باکتریایی و کاهش تلفات همراه بوده است که در برخی مطالعات تا حدود ۳ تا ۶ log CFU گزارش شده است. این نتایج نشان دهنده اثر قابل توجه فاژها در کنترل پاتوژن‌ها در سیستم‌های تولید حیوانی و کاهش فشار انتخابی برای مقاومت آنتی‌بیوتیکی است(۷۴، ۷۶). در سطح صنعتی، چندین پلتفرم تجاری مبتنی بر باکتریوفاژ در زنجیره تولید غذا و دام توسعه یافته‌اند. در این میان، شرکت Micreos یکی از پیشگامان اصلی است که محصولات PhageGuardرا برای کاربرد در صنایع مختلف غذایی و دامپروری توسعه داده است. این محصولات شامل فرمولاسیون‌های فاژی برای کاهش آلودگی پاتوژن‌ها در گوشت، طیور، لبنیات و محصولات گیاهی هستند. به‌طور مشخص، PhageGuard Listex™ برای کنترل *لیستریا مونوسیتوژنز*، PhageGuard S™ برای .Salmonella spp و PhageGuard E™برای *اشریشیاکلای* طراحی شده‌اند و قابلیت استفاده در مراحل مختلف زنجیره تولید را دارند(۷۷، ۷۸). در کنار این محصولات، شرکت Intralytix نیز طیف گسترده‌ای از فرآورده‌های فاژی را توسعه داده است که در صنایع کشاورزی و دامپزشکی نیز کاربرد بالقوه دارند. از جمله این محصولات می‌توان به EcoShield™ برای کنترل *اشریشیاکلای* در گوشت و محصولات دامی و SalmoFresh™ برای کنترل *سالمونلا* در زنجیره غذایی اشاره کرد. این محصولات دارای تأییدیه‌های رگولاتوری از جمله GRAS بوده و برای کاربرد در سیستم‌های تولید غذا و حیوانی مورد استفاده قرار می‌گیرند(۷۹، ۸۰). در حوزه نوآوری‌های فناورانه، پتنت‌های مرتبط با کاربرد فاژها در کشاورزی و دام عمدتاً بر توسعه کوکتل‌های چند فاژی با دامنه میزبانی وسیع، پایداری در شرایط محیطی مزرعه و روش‌های کاربردی تمرکز دارند. از جمله پتنت‌های مرتبط می‌توان به *US Patent US7507571B2* و *US8685697B2* منتسب به Intralytix اشاره کرد که به فرمولاسیون‌های پایدار فاژی و بهبود عملکرد صنعتی آن‌ها در کنترل پاتوژن‌های غذایی و دامی اختصاص دارند. این پتنت‌ها همچنین روش‌هایی مانند اسپری کردن، افزودن به خوراک دام و کاربرد در محیط‌های فرآوری را پوشش می‌دهند(۸۱، ۸۲). مجموع یافته‌ها نشان می‌دهد که فناوری کوکتل‌های فاژی از سطح آزمایشگاهی به کاربردهای عملی در کشاورزی و دامپروری منتقل شده و با استفاده از محصولات تجاری موجود، امکان کاهش معنی‌دار بار پاتوژن‌ها در زنجیره تولید حیوانی و کشاورزی فراهم شده است.

کاربرد کوکتل‌های فاژی در سیستم‌های تصفیه آب و فاضلاب

در مطالعات مرتبط با سیستم‌های تصفیه آب و فاضلاب، گزارش شده است که کوکتل‌های فاژی قادر به کاهش بار باکتری‌های بیماری‌زا از جمله *اشریشیاکلای*، *انتروکوکوس* و *ویبریو کلرا* در آب‌های آلوده، فاضلاب و حتی برخی سیستم‌های آب آشامیدنی هستند. میزان کاهش گزارش شده در مطالعات مختلف معمولاً در محدوده ۲ تا ۶ log CFU قرار دارد و این اثر بسته به نوع فاژ، شرایط هیدرودینامیکی و میزان آلودگی اولیه متغیر است(۸۳-۸۵). در حوزه کنترل بیوفیلم‌های صنعتی، شامل سیستم‌های لوله‌کشی، ممبران‌ها و واحدهای تصفیه غشایی، استفاده از فاژها منجر به کاهش قابل توجه جرم بیوفیلم و جمعیت باکتریایی در محدوده ۲ تا ۵ log CFU شده است. مطالعات نشان داده‌اند که فاژها قادر به نفوذ به ماتریکس بیوفیلم و ایجاد لیز باکتری‌ها هستند، بدون آن که منجر به تولید محصولات جانبی سمی شوند. این ویژگی در مقایسه با ضدعفونی کننده‌های شیمیایی مانند کلر که ممکن است محصولات جانبی خطرناک تولید کنند، یک مزیت کلیدی محسوب می‌شود(۸۸ - ۸۶). در سطح کاربرد صنعتی، توسعه فناوری‌های فاژی در حوزه آب و فاضلاب نسبت به صنایع غذایی هنوز در مرحله توسعه و نیمه‌تجاری قرار دارد. با این حال، برخی شرکت‌های زیست فناوری در حال گسترش پلتفرم‌های فاژی خود به حوزه‌های محیطی هستند. در این میان، شرکت Micreos که در ابتدا تمرکز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

آن بر صنایع غذایی بوده است، فناوری PhageGuard را به‌عنوان یک پلتفرم ضدپاتوژن توسعه داده و قابلیت استفاده آن را به کاربردهای صنعتی و محیطی نیز گسترش داده است، هر چند کاربرد اصلی محصولات آن همچنان در زنجیره غذایی باقی مانده است(۸۹). در کنار آن، شرکت Intralytix نیز با توسعه فرمولاسیون‌های فاژی چند منظوره، در حال گسترش دامنه کاربرد به حوزه‌های غیرغذایی از جمله کنترل آلودگی محیطی و آب است(۹۰). این شرکت پتنت‌هایی نظیر US Patent US7507571B2 و US Patent US8685697B2 را در زمینه توسعه کوکتل‌های فاژی پایدار و روش‌های کاربردی ثبت کرده است که شامل فرمولاسیون‌های قابل استفاده در محیط‌های مایع، اسپری و سیستم‌های ضدعفونی گسترده می‌باشد. علاوه بر این، پتنت‌های مرتبط با کاربرد فاژها در تصفیه آب عمدتاً بر طراحی سیستم‌های رهایش کنترل شده، افزایش پایداری در شرایط محیطی pH، دما و UV و بهبود کارایی در حذف بیوفیلم تمرکز دارند(۹۱، ۹۲). این پتنت‌ها نشان می‌دهند که فناوری فاژ به‌تدریج از کاربردهای غذایی به سمت کاربردهای محیطی و صنعتی در حال گسترش است. در مجموع، یافته‌ها نشان می‌دهد که کوکتل‌های فاژی در سیستم‌های آبی قادر به کاهش معنی‌دار پاتوژن‌ها و بیوفیلم‌ها هستند و اگر چه تجاری‌سازی در این حوزه هنوز محدودتر از صنایع غذایی است، اما توسعه پلتفرم‌های صنعتی توسط شرکت‌های زیست فناوری و ثبت پتنت‌های مرتبط نشان دهنده حرکت تدریجی این فناوری به سمت کاربردهای گسترده‌تر در مدیریت کیفیت آب و فاضلاب است.

نقش فرمولاسیون و سیستم‌های انتقال بر پایداری ضدعفونی کننده‌های زیستی فاژی

در مطالعات مرتبط با کاربرد باکتریوفاژها، نقش فرمولاسیون و سیستم‌های انتقال به‌عنوان یکی از عوامل کلیدی تعیین کننده کارایی ضدباکتریایی به‌طور گسترده گزارش شده است. شواهد نشان می‌دهند که نوع حامل، روش رهایش و شرایط فیزیکی اعمال فاژ می‌تواند به‌طور مستقیم بر پایداری ذرات ویروسی، تیتر فعال و در نهایت میزان کاهش بار میکروبی اثر بگذارد(۹۵–۹۳). استفاده از سیستم‌های انتقال ملایم، به‌ویژه اسپری‌های با فشار پایین، منجر به حفظ فعالیت زیستی فاژها و دستیابی به کاهش‌های قابل توجه در محدوده ۳ تا ۶ log CFU در بار میکروبی شده است. این روش به دلیل اعمال تنش مکانیکی کم‌تر بر ذرات فاژی، یکی از مناسب‌ترین روش‌ها برای کاربرد روی سطوح حساس و مواد زیستی گزارش شده است. در مقابل، روش‌های پر انرژی مانند آئروسل‌های پرفشار، نازل‌های با سرعت بالا و سیستم‌های اولتراسونیک، با کاهش قابل توجه تیتر فاژ و افت فعالیت لیتیک همراه بوده‌اند. این کاهش عمدتاً ناشی از دناتوره شدن ساختار کپسید و آسیب به پایداری ژنومی فاژ در اثر تنش‌های برشی و حرارتی است. در نتیجه، این روش‌ها در بسیاری از کاربردهای حساس به‌عنوان گزینه‌های کم‌تر مطلوب معرفی شده‌اند(۹۶، ۹۷). در سال‌های اخیر، فرمولاسیون‌های پیشرفته برای بهبود پایداری و کارایی فاژها توسعه یافته‌اند. یکی از مهم‌ترین این رویکردها استفاده از حامل‌های ویسکوز مانند هیدروژل‌ها و ژل‌های پلیمری است که با افزایش زمان تماس فاژ با سطح هدف، موجب بهبود قابل توجه در کارایی ضدباکتریایی شده‌اند. در این سیستم‌ها، افزایش کاهش میکروبی در حدود ۱ تا ۲ log CFU نسبت به محلول‌های ساده گزارش شده است. علاوه بر این، استفاده از سیستم‌های کپسوله‌سازی و رهایش کنترل شده نیز به افزایش مقاومت فاژها در برابر عوامل محیطی مانند pH، دما و UV کمک کرده است(۱۰۰ – ۹۸). در حوزه نوآوری‌های صنعتی، چندین پتنت مهم در زمینه فرمولاسیون و سیستم‌های انتقال فاژها ثبت شده‌اند. از جمله پتنت US 20070248724A1 که به توسعه سیستم‌های ضدعفونی مبتنی بر فاژ برای سطوح و محیط‌های مختلف می‌پردازد و شامل طراحی مخازن نگهداری، اسپری‌های دستی و سیستم‌های مه‌پاش است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

در این پتنت، استفاده از اسپری‌های کم فشار به‌عنوان یکی از روش‌های بهینه برای حفظ فعالیت بیولوژیک فاژها معرفی شده است(۱۰۱). همچنین پتنت‌های مرتبط با فرمولاسیون‌های پایدار فاژی بر استفاده از ترکیبات محافظ مانند پلیمرها، قندهای پایدار کننده و حامل‌های ژلی تمرکز دارند که هدف آن‌ها افزایش ماندگاری، جلوگیری از دناتوراسیون و بهبود رهایش تدریجی فاژها در محیط هدف است. این فناوری‌ها به‌طور خاص برای کاربرد در ضدعفونی سطوح، صنایع غذایی و محیط‌های پزشکی توسعه یافته‌اند. به‌طور کلی، مجموعه یافته‌ها نشان می‌دهد که موفقیت کاربردهای فاژی تنها به انتخاب فاژ مناسب محدود نمی‌شود، بلکه به‌طور مستقیم به طراحی فرمولاسیون، نوع حامل و سیستم انتقال وابسته است. توسعه فناوری‌های رهایش کنترل شده و سیستم‌های ملایم انتقال، نقش مهمی در افزایش کارایی عملی و گسترش کاربردهای صنعتی این فناوری ایفا کرده‌اند(۱۰۱).

بحث

یافته‌های این مرور نشان می‌دهد که کوکتل‌های فاژی به‌عنوان یک رویکرد زیستی هدفمند، در طیف گسترده‌ای از محیط‌ها از جمله مراکز مراقبت‌های بهداشتی، صنایع غذایی، کشاورزی و دامپروری، و سیستم‌های تصفیه آب و فاضلاب توانسته‌اند کاهش معنی‌داری در بار پاتوژن‌های باکتریایی ایجاد کنند(۲۱ - ۱۹، ۲۸، ۳۱، ۳۶). به‌طور کلی، در مطالعات انجام شده در محیط‌های بیمارستانی، میزان کاهش در مدل‌های آزمایشگاهی حدود ۲ تا ۷ log CFU گزارش شده است. در صنایع غذایی، این کاهش معمولاً در شرایط واقعی بین ۱,۵ تا ۳ log CFU بوده و در شرایط آزمایشگاهی مقادیر بالاتری گزارش شده است. در حوزه کشاورزی و دام، میزان کاهش حدود ۲ تا ۵ log CFU و در آب و فاضلاب حدود ۲ تا ۶ log CFU گزارش شده است. همچنین در ساختارهای بیوفیلم، پاسخ‌ها متغیر بوده و به ساختار بیوفیلم وابسته هستند. با این حال، این اثربخشی تحت تأثیر عواملی مانند نوع ارگانیسم هدف، نوع سطح یا ماتریس، غلظت فاژ، زمان تماس، شرایط محیطی و نیز نحوه استفاده از فاژها (به‌صورت تکی یا در ترکیب با سایر راهبردهای ضد میکروبی) قرار دارد؛ بنابراین، نمی‌توان آن را به‌عنوان پاسخی یکنواخت و قابل تعمیم در تمامی شرایط در نظر گرفت (۵۵، ۱۰۰ - ۹۷). در مقایسه با کاربردهای ایمنی مواد غذایی، استفاده از کوکتل‌های فاژی برای ضدعفونی معمول محیط‌های بهداشتی–درمانی کم‌تر توسعه یافته است و بیش‌تر شواهد موجود از مطالعات آزمایشگاهی یا مدل‌های شبیه‌سازی شده سطوح به‌دست آمده‌اند. در مقایسه با ضدعفونی کننده‌های شیمیایی متداول مانند کلر، کلرهگزیدین و ترکیبات چهارتایی آمونیوم، فاژها یک تغییر اساسی در راهبرد کنترل میکروبی ایجاد می‌کنند. ضدعفونی کننده‌های شیمیایی اگر چه دارای اثر سریع و گسترده هستند، اما به دلیل ماهیت غیرانتخابی خود موجب آسیب به میکروبیوتای مفید، ایجاد انتخابی برای مقاومت و تولید محصولات جانبی مضر می‌شوند. در مقابل، باکتریوفاژها دارای اختصاصیت بالا هستند و تنها باکتری‌های هدف را مورد حمله قرار می‌دهند. این ویژگی اگر چه از منظر اکولوژیک یک مزیت مهم محسوب می‌شود، اما در برخی شرایط موجب کندتر بودن اثر اولیه نسبت به عوامل شیمیایی می‌گردد. بنابراین، فاژها بیش‌تر به‌عنوان یک راهبرد مکمل یا جایگزین هوشمند در کنترل آلودگی قابل تعریف هستند(۱۲ - ۹، ۲۱).

یکی از مهم‌ترین یافته‌های این مروری، برتری کوکتل‌های فاژی نسبت به فاژهای منفرد است. این برتری از سه مکانیسم اصلی ناشی می‌شود: افزایش دامنه میزبانی که امکان هدف‌گیری طیف وسیع‌تری از سویه‌های باکتریایی را فراهم می‌کند، کاهش احتمال بروز مقاومت باکتریایی و بهبود عملکرد در محیط‌های ناهمگن از نظر اکولوژیک. در نتیجه، افزایش پیچیدگی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

در طراحی کوکتل‌ها با افزایش پایداری و کارایی همراه است(۱۹، ۲۴، ۵۱).

تحلیل عملکرد در محیط‌های مختلف نشان می‌دهد که اثربخشی فاژها ماهیتی کاملاً وابسته دارد. در محیط‌های بیمارستانی، کاهش بار میکروبی اگر چه قابل توجه است، اما نوسانات بالایی دارد که عمدتاً ناشی از وجود بیوفیلم و تنوع سطوح است(۸ - ۵، ۱۶ - ۱۳). در صنایع غذایی، محدودیت اصلی مربوط به ویژگی‌های بافت غذایی مانند pH و ترکیب شیمیایی است که می‌تواند پایداری و دسترسی فاژ را کاهش دهد(۳۰ - ۲۸، ۶۰ - ۵۸). در کشاورزی و دامپزشکی، اگر چه عوامل محیطی مانند تابش UV و تغییرات دمایی چالش‌برانگیز هستند، اما استفاده از کوکتل‌های فاژی نتایج امیدوار کننده‌ای در کاهش کلونیزاسیون پاتوژن‌ها و کاهش وابستگی به آنتی‌بیوتیک‌ها را نشان داده است(۳۵ - ۳۱، ۷۵ - ۷۳). در سیستم‌های آبی نیز، علی‌رغم رقیق‌سازی سریع، توانایی تکثیر فاژها در حضور میزبان یک مزیت منحصر به‌فرد ایجاد می‌کند که در سایر روش‌های ضدعفونی مشاهده نمی‌شود(۳۸ - ۳۶). یکی از عوامل کلیدی در تبیین تفاوت نتایج در مطالعات، نقش بیوفیلم‌ها است. بیوفیلم‌ها به‌عنوان ساختارهای پیچیده و محافظ، مقاومت قابل توجهی در برابر ضدعفونی کننده‌های شیمیایی ایجاد می‌کنند. فاژها در مقایسه با این عوامل، توانایی نفوذ تدریجی و در برخی موارد تولید آنزیم‌های تخریب‌کننده ماتریکس بیوفیلم را دارند. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که در بیوفیلم‌ها استفاده از فاژها به‌تنهایی کافی نیست و بهترین عملکرد زمانی حاصل می‌شود که در قالب رویکردهای ترکیبی با عوامل شیمیایی یا آنزیمی به‌کار گرفته شوند(۱۶ - ۱۳، ۲۷ - ۲۵). نقش فرمولاسیون و سیستم‌های انتقال نیز به‌عنوان یکی از تعیین کننده‌ترین عوامل در کارایی فرآورده های فاژی مطرح است. نتایج نشان می‌دهد که سیستم‌های انتقال ملایم مانند اسپری‌های فشار پایین، بیش‌ترین حفظ فعالیت زیستی فاژ را فراهم می‌کنند در حالی که روش‌های پرانرژی مانند آئروسل‌های پرفشار یا اولتراسونیک موجب کاهش تیتر فاژ می‌شوند. همچنین، استفاده از حامل‌های ویسکوز مانند هیدروژل‌ها و فناوری‌های کپسوله‌سازی می‌تواند با افزایش زمان تماس، کاهش تبخیر و محافظت در برابر عوامل محیطی، اثربخشی ضدباکتریایی را به‌طور قابل توجهی افزایش دهد. این موضوع نشان می‌دهد که عملکرد فاژها نه صرفاً یک ویژگی زیستی بلکه یک ویژگی وابسته به طراحی مهندسی سیستم رهایش است(۴۰، ۴۱، ۹۶، ۹۷). موفقیت آینده این فناوری در گرو توسعه استانداردهای ارزیابی، بهینه‌سازی فرمولاسیون‌ها، طراحی سیستم‌های انتقال پیشرفته و ادغام آن‌ها در چارچوب‌های مدیریت کنترل میکروبی خواهد بود. در صورت تحقق این شرایط، کوکتل‌های فاژی می‌توانند به یکی از ارکان اصلی راهبردهای نوین مقابله با آلودگی‌های میکروبی و مقاومت آنتی‌بیوتیکی تبدیل شوند. یکی از مهم‌ترین مسیرهای آینده در توسعه فرآورده های فاژی، حرکت به سمت طراحی مهندسی شده کوکتل‌های فاژی است. برخلاف رویکردهای سنتی که مبتنی بر انتخاب تجربی فاژها هستند، رویکردهای آینده احتمالاً بر پایه داده‌های ژنومیکس، متاژنومیکس و مدل‌سازی اکولوژیک خواهند بود. این امر امکان طراحی ترکیباتی با دامنه میزبانی گسترده‌تر، پایداری بیش‌تر و احتمال کم‌تر ایجاد مقاومت را فراهم می‌کند. همچنین، توسعه فرمولاسیون‌های پیشرفته یکی از محورهای کلیدی آینده محسوب می‌شود. استفاده از فناوری‌هایی مانند نانوکپسوله‌سازی، هیدروژل‌های هوشمند، حامل‌های پلیمری و سیستم‌های رهایش کنترل شده می‌تواند نقش تعیین کننده‌ای در افزایش پایداری فاژها در شرایط واقعی داشته باشد. این پیشرفت‌ها به‌ویژه برای کاربرد در محیط‌های بیمارستانی و غذایی که شرایط فیزیکی-شیمیایی پیچیده دارند، اهمیت ویژه‌ای خواهد داشت. در حوزه سیستم‌های درمانی و ضدعفونی، آینده به سمت رویکردهای ترکیبی حرکت خواهد کرد. ترکیب فاژها با ضدعفونی کننده‌های شیمیایی در دوزهای کاهش یافته،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

استفاده هم‌زمان با آنزیم‌های تخریب کننده بیوفیلم، یا ادغام با پروبیوتیک‌های محیطی، می‌تواند اثربخشی را افزایش داده و هم‌زمان خطر مقاومت را کاهش دهد. چنین رویکردهایی به‌جای جایگزینی کامل، بر هم‌افزایی تمرکز دارند(۱۰۰ - ۹۸). از منظر کاربردی، انتظار می‌رود فاژها در آینده نقش مهم‌تری در مدیریت مقاومت آنتی‌بیوتیکی ایفا کنند. توانایی آن‌ها در هدف‌گیری اختصاصی باکتری‌های مقاوم به‌ویژه در محیط‌های بیمارستانی و سیستم‌های آبی، می‌تواند به کاهش مخازن ژن‌های مقاومت کمک کند. علاوه بر این، گسترش کاربرد در کشاورزی و سیستم‌های هوشمند دامپروری نیز از دیگر مسیرهای آینده‌دار محسوب می‌شود. با وجود پتانسیل بالای فرآورده های فازی، چندین محدودیت اساسی در مسیر توسعه و کاربرد گسترده باکتریوفاژها وجود دارد که باید به‌طور جدی مورد توجه قرار گیرد. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، ناهمگونی شدید در طراحی و گزارش‌دهی مطالعات است. تفاوت در نوع فاژ، غلظت، روش اعمال، نوع سطح، شرایط محیطی و مدل‌های آزمایشی باعث شده است که مقایسه مستقیم نتایج در مطالعات مختلف دشوار باشد. این موضوع یکی از موانع اصلی در استانداردسازی و تدوین دستورالعمل‌های بالینی محسوب می‌شود. محدودیت مهم دیگر، وابستگی شدید اثربخشی فاژها به شرایط محیطی است. عواملی مانند pH، دما، حضور مواد آلی، و ساختار بیوفیلم می‌توانند به‌طور قابل توجهی فعالیت فاژها را کاهش دهند. این وابستگی باعث می‌شود که نتایج آزمایشگاهی همیشه قابل تعمیم به شرایط واقعی نباشند. از سوی دیگر، ظهور مقاومت باکتریایی علیه فاژها نیز اگر چه کم‌تر از آنتی‌بیوتیک‌ها گزارش شده، اما همچنان یک چالش بالقوه است. باکتری‌ها می‌توانند از طریق تغییر گیرنده‌های سطحی، سیستم‌های CRISPR-Cas یا مکانیسم‌های دفاعی دیگر در برابر فاژها مقاومت ایجاد کنند. هر چند استفاده از کوکتل‌های فاژی این مشکل را تا حدی کاهش می‌دهد، اما به‌طور کامل آن را حذف نمی‌کند. یکی دیگر از محدودیت‌های مهم، چالش‌های تولید صنعتی و پایداری فرمولاسیون فاژی است. تولید انبوه فاژها با استانداردهای دارویی، حفظ پایداری در طول زمان، و جلوگیری از کاهش تیتر در شرایط نگهداری و حمل‌ونقل، از جمله مسائل فنی حل نشده هستند. علاوه بر این، حساسیت فاژها به شرایط محیطی مانند UV و دما، کاربرد آن‌ها را در برخی محیط‌ها را محدود می‌کند. ابهام در چارچوب‌های رگولاتوری یکی از بزرگ‌ترین موانع تجاری‌سازی این فرآورده ها محسوب می‌شود. در بسیاری از کشورها هنوز دستورالعمل‌های مشخصی برای استفاده از فاژها در محیط‌های درمانی، غذایی یا کشاورزی وجود ندارد. این موضوع فرآیند پذیرش و ورود به بازار این محصولات را کند کرده است. در نهایت، یکی از چالش‌های مهم، عدم درک کامل از تعاملات اکولوژیک فاژ– باکتری– میکروبیوتا در محیط‌های پیچیده است. اگر چه اختصاصیت فاژها یک مزیت مهم محسوب می‌شود، اما اثرات بلند مدت آن‌ها بر ساختار میکروبی اکوسیستم‌ها هنوز به‌طور کامل شناخته نشده است. فراورده های فاژی در مقایسه با ضدعفونی کننده‌های شیمیایی متداول، فاژها مزایایی از نظر اختصاصیت، سازگاری اکولوژیک، و توانایی هدف‌گیری جمعیت‌های باکتریایی مقاوم ارائه می‌دهند. با این حال، اثربخشی رویکردهای مبتنی بر فاژ به‌شدت وابسته و تحت تأثیر شرایط محیطی، ساختار جامعه میکروبی، راهبردهای فرمولاسیون، و سامانه‌های انتقال قرار دارد(۶۹، ۸۱، ۱۰۱). در مجموع، فرآورده های فاژی را می‌توان یک راهبرد نوظهور و هدفمند برای کاهش آلودگی‌های باکتریایی در محیط‌های منتخب دانست. شواهد موجود نشان می‌دهد که کوکتل‌های فاژی و فرمولاسیون‌های پایدار می‌توانند در کاهش بار میکروبی و کنترل بیوفیلم‌ها مؤثر باشند، اما اثربخشی آن‌ها به‌طور قابل توجهی به نوع پاتوژن، ماتریکس، تیتر فاژ، شرایط محیطی و روش انتقال وابسته است. بنابراین، در شرایط فعلی، فاژها بیش‌تر به‌عنوان ابزارهای مکمل و قابل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

ادغـام در راهبردهـای کنتـرل آلـودگی مطـرح هسـتند و کاربرد گسترده آن‌هـا نیازمنـد استانداردسـازی آزمون‌هـا، مطالعات میدانی، ارزیابی ایمنـی و توسـعه چارچوب‌هـای رگولاتوری مشخص است.

سپاسگزاری

از مرکـز تحقیقـات عفـونی اطفـال جهـت ارائـه امکانات لازم بـرای جسـتجوی مقـالات از پایگـاه هـای اطلاعاتی قدردانی می شود.

References

1- Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, etal. Changes in prevalence of health care–associated infections in U.S. hospitals. N Engl J Med 2018;379:1732–1744 PMID: 30380384.

2- Cassini A, Högberg LD, Plachouras D, Quattrocchi A, Hoxha A, Simonsen GS, etal. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. Lancet Infect Dis 2019;19(1):56-66 PMID: 30409683.

3- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022;399 (10325):629-655 PMID: 35065702.

4- WHO. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report. Geneva: WHO; 2020.

5- Kramer A, Schwebke I, Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. BMC Infect Dis 2006; 6:130.

6- Otter JA, Yezli S, Salkeld JAG, French GL. Evidence that contaminated surfaces contribute to transmission of hospital pathogens. Am J Infect Control 2013; 41(5 Suppl):S6-S11.

7- Dancer SJ. Controlling hospital-acquired infection: focus on the role of the environment. Clinical Microbiology Reviews 2014; 27:665-690.

8- Weber DJ, Rutala WA, Miller MB, Huslage K,Sickbert-Bennett E. Role of hospital surfaces in transmission of emerging health care-associated pathogens.Am J Infect Control 2010; 38:S25-S33.

9- Abbood HM, Hijazi K, Gould IM. Chlorhexidine resistance and cross-resistance in healthcare-associated pathogens: implications for infection prevention and control strategies. Antibiotics (Basel) 2023;12(5):798 PMID: 37237701.

10- Kampf G. Acquired resistance to chlorhexidine—is it time to establish an action level? J Hosp Infect 2016;94:213-227.

11- Maillard JY. Resistance of bacteria to biocides. J Hosp Infect 2018 https://doi.org/10.1128/9781555819804.ch6.

12- Rutala WA, Weber DJ. Disinfection and sterilization in health care facilities : what clinicians need to know. Clin Infect Dis 2004;39(5):702–709 PMID: 15356786.

13- Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces. Emerg Infect Dis 2002;8(9):881-890 PMID: 12194761.

14- Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. Nat Rev Microbiol 2010;8(9):623–633 PMID: 20676145.

15- Hall-Stoodley L, Costerton JW, Stoodley P. Bacterial biofilms : from the natural

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

environment to infections. Nat Rev Microbiol 2004;2(2):95-108 PMID: 15040259.

16- Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. FEMS Immunol Med Microbiol 2013;121(S136):1-58.

17- Caselli E, Brusaferro S, Coccagna M, Arnoldo L, Berardi A . Improving hospital sanitation with probiotic-based cleaning systems : A multicentre, prospective, intervention study. PLoS One 2016;11(2): e0148857.

18- Caselli E, D'Accolti M, Vandini A, Lanzoni L, Camerada MT, Coccagna M, et al. Impact of a Probiotic-Based Cleaning Intervention on the Microbiota Ecosystem of the Hospital Surfaces: Focus on the Resistome Remodulation. PLoS One 2016;11(2):e0148857.

19- Rahimzadeh G, Saeedi M, Farshidi F, Rezai MS. Phage Therapy in Treatment of Gram-negative Bacterial Infections: A Systematic Review. J Mazandaran Univ Med Sci 2018; 28(165):203-212 (Persian).

20- Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage therapy: resurgence of the bacteriophage. Cell Host & Microbe 2019;25(2):219-232.

21- Lin DM, Koskella B, Lin HC. Phage biology and applications in the age of multi-drug resistance. World J Gastrointest Pharmacol Ther 2017; 8(3):162-173 PMID: 28828194.

22- Harper DR, Parracho HMRT, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M, etal. Bacteriophages and biofilms. Viruses 2014;3(3):270-284.

23- Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage therapy: clinical Trials and Regulatory Hurdles. Front Cell Infect Microbiol 2018;8:376 PMID: 30406049.

24- Domingo-Calap P, Delgado-Martínez J. Bacteriophage : Protagonists of a Post-Antibiotic Era. Antibiotics 2018;7(3):66.

25- Azeredo J, Sutherland IW. The use of phages for biofilm control. Curr Pharm Biotechnol 2008;9(4):261-266 PMID: 18691087.

26- Pires DP, Melo L, Vilas Boas D, Sillankorva S, Azeredo J. Phage therapy as an alternative or complementary strategy to prevent and control biofilm-related infections. Curr Opin Microbiol 2017;39:48-56

27- Rahimzadeh G, Zazouli MA, Rezai MS. Potential of lytic bacteriophages as disinfectant to control of Pseudomonas aeruginosa on fomites. J Environ Health Sci Eng 2022;20(1):219-225.

28- Endersen L, Coffey A. The use of bacteriophages for food safety. Curr Opin Biotechnol 2020;36:111–117.

29- Rahimzadeh G, Saeedi M, Moosazadeh M , Hashemi SMH, Babaei AH , Rezai MS,etal. Encapsulation of bacteriophage cocktail into chitosan for the treatment of bacterial diarrhea. Sci Rep 2021; 11(1):15603.

30- Górski A, Jończyk-Matysiak, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Łusiak-Szelachowska M, Bagińska N, etal. Phage therapy: Beyond Antibacterial Action. Front Med 2018;5:146.

31- Jones JB, Vallad GE, Iriarte FB, Oberhardt M, Balogh B, Hong JC, etal. Considerations for using bacteriophages for plant disease control. Bacteriophage 2012; 4(2): e23857.

32- Buttimer C, McAuliffe O, Ross RP, Hill C, O'Mahony J, Coffey A. Bacteriophages and

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

Bacterial Plant Diseases. Front Microbiol 2017 Jan 20;8:34

33- Gašić K. Phage-based plant disease control. Plant Disease 2011; 95:1–9.

34- Wernicki A, Nowaczek A, Urban-Chmiel R. Bacteriophage therapy in veterinary medicine. Viruses 2017;179:1–20.

35- Atterbury RJ. Bacteriophage biocontrol in animals and meat products. Microb Biotechnol 2009;2(6):601-12.

36- Keen EC. A century of phage research: Bacteriophages and the shaping of modern biology. Bioessays2015;6:1-9.

37- Zhang Y, Huang C, Yang J, Jiao N. Interactions between marine microorganisms and their phages. Chinese Science Bulletin 2011;56:1770–1777.

38- Runa F,Wenk J, Bengtsson S, Jones BV , Lanham AB.Bacteriophages in biological wastewater treatment systems: occurrence, characterization, and function. Front Microbiol 2021; 12:730071.

39- Sulakvelidze A, Morris J, Alavidze Z, Pasternack G, Brown T. Method and device for sanitation using bacteriophages. United States Patent Application Publication. US20070248724A1. 2007 Nov 1.

40- Maura D, Debarbieux L. Bacteriophage interactions with mammalian tissue:Therapeutic applications. Advanced Drug Delivery Reviews 2019;145:4-17.

41- Malik DJ, Sokolov IJ, Vinner GK, Mancuso F, Cinquerrui S, Vladisavljevic GT, et al. Formulation, stabilisation and encapsulation of bacteriophage for phage therapy. Adv Colloid Interface Sci 2017 ; 249:100-133.

42- Plumet L, Ahmad-Mansour N, Dunyach-Remy C, Kissa K, Sotto A, Lavigne JP, et al. Bacteriophage Therapy for Staphylococcus Aureus Infections: A Review of Animal Models, Treatments, and Clinical Trials. Front Cell Infect Microbiol 2022 ;12:907314.

43- Nale JY, Clokie MRJ. Preclinical data and safety assessment of phage therapy in humans. Curr Opin Biotechnol 2021;68:310-317 PMID: 33862490.

44- Chan BK, Abedon ST. Bacteriophages and their enzymes in biofilm control. Curr Pharm Des 2015;21(1): 85-99 PMID: 25189866.

45- Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. Bacteriophage 2011;1(2):66-85 PMID: 22334863.

46- Fu W, Forster T, Mayer O, Curtin JJ, Lehman SM, Donlan RM. Bacteriophage cocktail for the prevention of biofilm formation by Pseudomonas aeruginosa on catheters in an in vitro model system. Antimicrob Agents Chemother 2010;54(1):397-404 PMID: 19822702.

47- Cieplak T, Soffer N, Sulakvelidze A. A bacteriophage cocktail targeting Escherichia coli reduces E. coli in simulated gut conditions, while preserving a non-targeted representative commensal normal microbiota. Gut Microbes 2018;9(5):391-399 PMID: 29517960.

48- Goodridge LD. Designing phage therapeutics. Current Pharmaceutical Biotechnology 2010;11(1):15–27.

49- Chen LK, Lin NT. Disinfectant composition comprising phage of Acinetobacter baumannii. US Patent US8273564B2. 2012.

50- Chen LK, Lin NT. Disinfectant composition comprising phage. European Patent Application EP2292245A1. Published February 23, 2011.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

51- Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. Bacteriophage 2011 ;1(2):66-85.

52- Moye ZD, Woolston J, Sulakvelidze A. Bacteriophage Applications for Food Production and Processing. Viruses 2018 ;10(4):205.

53- Sulakvelidze A. Using lytic bacteriophages to eliminate or significantly reduce contamination of food by foodborne bacterial pathogens. J Sci Food Agric 2013 ;93(13):3137-46.

54- Sillankorva S, Oliveira H, Azeredo J. Bacteriophages and their role in food safety. International Journal of Microbiology 2012;31(1):4–10.

55- Endersen L, Coffey A. The use of bacteriophages for food safety. Curr Opin 2020;36: 1-8.

56- Gray JA, Chandry PS, Kaur M, Kocharunchitt C, Bowman JP, Fox EM. Novel Biocontrol Methods for Listeria monocytogenes Biofilms in Food Production Facilities. Front Microbiol 2018 ;9:605.

57- Guenther S, Huwyler D , Richard S, Loessner MJ. Virulent bacteriophage for the control of Listeria monocytogenes in ready-to-eat foods. Appl Environ Microbiol 2009;75(1):93–100 PMID: 19011076.

58- Bigwood T, Hudson JA, Billington C, Carey-Smith GV, Heinemann JA. Phage inactivation of foodborne pathogens cooked and raw meat. Food Microbiol 2008; 25(2):400-406 PMID: 18206783.

59- Sharma M, Patel JR, Conway WS, Ferguson S, Sulakvelidze A. Effectiveness of bacteriophages in reducing Escherichia coli O157:H7 on fresh-cut cantaloupes and lettucet. J Food Prot 2009;72(7):1481–1485 PMID: 19681274.

60- Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. Bacteriophage 2011 ;1(2):66-85.

61- Leverentz B, Conway WS, Camp MJ, Janisiewicz WJ, Abuladze T, Yang M. Biocontrol of Listeria monocytogenes on fresh-cut produce by treatment with lytic bacteriophages and a bacteriocin. Appl Environ Microbiol2003;69(8):4519-4526 PMID: 12902237.

62- García P, Martínez B, Obeso JM, Rodríguez A. Bacteriophages and their application in food safety. Lett Appl Microbiol 2008 ;47(6):479-85.

63- Xu Y. Phage and phage lysins: New era of bio-preservatives and food safety agents. J Food Sci 2021; 86: 3349–3373

64- Gambino M, , Brøndsted L. Looking into the future of phage-based control of zoonotic pathogens in food and animal production. Curr Opin Biotechnol 2021;68:96-103.

65- Carlton RM, Noordman WH, , Biswas B, de Meester ED, Loessner MJ. Bacteriophage P100 for control of Listeria monocytogenes in foods: genome sequence, bioinformatic analyses, oral toxicity study, and application. Regul Toxicol Pharmacol 2005;43(3):301-312 PMID: 16188359.

66- Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Methods for reducing bacterial contamination using bacteriophages. US Patent. US8685697B2. 2014. یافت نشد

67- Jones JB, Vallad GE, Iriarte FB, Obradovic A, Wernsing MH, Jackson LE, etal. Considerations for using bacteriophages for plant disease control. Bacteriophage 2012;2(4):208-214 PMID: 23531902.

68- Buttimer C, McAuliffe O, Ross RP, Hill C, O'Mahony J, Coffey A. Bacteriophages and bacterial plant diseases. Front Microbiol 2017;8:34 PMID: 28163700.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

69- Obradovic A, Jones JB, Momol MT, Balogh B, Olson SM. Management of Tomato Bacterial Spot in the Field by Foliar Applications of Bacteriophages and SAR Inducers. Plant Dis 2004 ;88(7):736-740.

70- Wernicki A, Nowaczek A, Urban-Chmiel R. Bacteriophage therapy to combat bacterial infections in poultry. Virol 2017;14(1):179 PMID: 28915819.

71- Joerger RD. Alternatives to antibiotics : bacteriocins, antimicrobial peptides and bacteriophages. Poult Sci 2003;82(4): 640-647 PMID: 12710486.

72- Atterbury RJ, Van Bergen MA, Ortiz F, Lovell MA, Harris JA, etal. Bacteriophage therapy to reduce Salmonella colonization in broiler chickens. Appl Environ Microbiol 2007;73(14):4543-4549 PMID: 17526794.

73- Petrusic MI, McLean SK, Palombo EA. Characterisation of newly identified vibriophages and their potential application in the biocontrol of Vibrio parahaemolyticus to enhance safety in aquaculture. Virus Res 2025 ;362:199664.

74- Cristobal-Cueto P, García-Quintanilla A, Esteban J, García-Quintanilla M. Phages in Food Industry Biocontrol and Bioremediation. Antibiotics 2021 ; 10 (7):786.

75- Gambino M, Brøndsted L. Looking into the future of phage-based control of zoonotic pathogens in food and animal production. Curr Opin Biotechnol 2021 ;68:96-103.

76- Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr. Bacteriophage therapy. Antimicrob Agents Chemother 2001;45(3):649-659 PMID: 11181338.

77- Hyla K, Dusza I, Skaradzińska A. Recent Advances in the Application of Bacteriophages against Common Foodborne Pathogens. Antibiotics 2022 ; 11(11):1536.

78- Carlton RM, Noordman WH, Biswas B, de Meester ED, Loessner MJ. Bacteriophage P100 for control of Listeria monocytogenes in foods: genome sequence, bioinformatic analyses, oral toxicity study, and application. Regul Toxicol Pharmacol 2005 ;43(3):301-12.

79- Jayamanne MN, Foddai ACG. Use of bacteriophages for biocontrol of pathogens in food and food-contact surfaces: systematic review. Sustainable Microbiology 2025;2(1):qvaf005.

80- Keen EC. A century of phage research: bacteriophages and the shaping of modern biology. Bioessays 2015;37(1):6-9 PMID: 25521633.

81- Bouvier T, Maurice CF. A single-cell analysis of virioplankton adsorption, infection, and intracellular abundance in different bacterioplankton physiologic categories. Microb Ecol 2011 ;62(3):669-78.

82- Runa V, Wenk J, Bengtsson S, Jones BV, Lanham AB. Bacteriophages in Biological Wastewater Treatment Systems: Occurrence, Characterization, and Function. Front Microbiol 2021 ;12:730071.

83- Azeredo J, Sutherland IW. The use of phages for the removal of infectious biofilms. Appl Microbiol Biotechnol 2008;9(4):261-266.

84- Sillankorva S, Oliveira R, Vieira MJ, Azeredo J. Real-time quantification of Pseudomonas fluorescens cell removal from glass surfaces due to bacteriophage varphiS1 application. J Appl Microbiol 2008 ;105(1):196-202.

85- Abedon ST. Ecology of Anti-Biofilm Agents II: Bacteriophage Exploitation and Biocontrol of Biofilm Bacteria. Pharmaceuticals 2015 ;8(3):559-89.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

86- Hyla K, Dusza I, Skaradzińska A. Recent Advances in the Application of Bacteriophages against Common Foodborne Pathogens. Antibiotics 2022 ;11(11):1536.

87- Sutherland IW, Hughes KA, Skillman LC, Tait K. The interaction of phage and biofilms. FEMS Microbiol Lett 2004 ;232(1):1-6.

88- Averback P, Gemmell J. Bacteriophage composition useful in treating food products to prevent bacterial contamination. WO Patent WO2002044322A2. Published June 6, 2002.

89- Vikram A, Woolston J, Sulakvelidze A. Phage Biocontrol Applications in Food Production and Processing. Curr Issues Mol Biol 2021;40:267-302.

90- Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage-based applications in non-clinical environments. Bacteriophage 2011;1(2):66-85 PMID: 22334863.

91- Kortright KE, Chan BK, Koff JL, Turner PE. Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. Cell Host Microbe 2019 ;25(2):219-232.

92- Wdowiak M, Paczesny J, Raza S. Enhancing the Stability of Bacteriophages Using Physical, Chemical, and Nano-Based Approaches: A Review. Pharmaceutics 2022 ;14(9):1936.

93- Harper DR, Parracho HM, Walker J. Bacteriophages and bio-spray applications. Viruses 2014;6(8):2780–2795. یافت نشد

94- Ly-Chatain MH. The factors affecting effectiveness of treatment in phages therapy. Front Microbiol 2014;5:51.

95- Silva JB, Storms Z, Sauvageau D. Host receptors for bacteriophage adsorption. FEMS Microbiol Lett 2016;363(4): fnw002 PMID: 26755501.

96- Alves DR, Gaudion A, Bean JE, Perez Esteban P, Arnot TC, Harper DR,etal. Combined use of bacteriophage and a novel bacteriophage to reduce Staphylococcus aureus biofilm formation. Appl Environ Microbiol 2014;80(21): 6694-6703 PMID: 25149517.

97- Colom J, Cano-Sarabia M, Otero J, Aríñez-Soriano J, Cortés P, Maspoch D, Llagostera M. Microencapsulation with alginate/CaCO3: A strategy for improved phage therapy. Sci Rep 2017 ;7:41441.

98- Viazis S, Akhtar M, Feirtag J, Diez-Gonzalez F. Reduction of Escherichia coli O157:H7 viability on leafy green vegetables by treatment with a bacteriophage mixture and trans-cinnamaldehyde. Food Microbiol 2011 ;28(1):149-57.

99- Alves DR, Perez-Esteban P, Kot W, Bean JE, Arnot T, Hansen LH, et al. A novel bacteriophage cocktail reduces and disperses Pseudomonas aeruginosa biofilms under static and flow conditions. Microb Biotechnol 2016 ;9(1):61-74.

100- Wdowiak M, Paczesny J, Raza S. Enhancing the Stability of Bacteriophages Using Physical, Chemical, and Nano-Based Approaches: A Review. Pharmaceutics 2022 ;14(9):1936.

101- Soni KA, Nannapaneni R. Removal of Listeria monocytogenes biofilms with bacteriophage P100. J Food Prot 2010 ;73(8):1519-24.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]