

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

Golnar Rahimzadeh¹
 Mohammad Sadegh Rezai²

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: drmsrezai@yahoo.com)

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

گلنار رحیم زاده^۱
محمدصادق رضایی^۲

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 روش‌ها: 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، تیر 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 ضد عفونی‌کننده‌های 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.

واژه‌های کلیدی: کوکتل فاژی، ضد عفونی زیستی، مقاومت آنتی‌بیوتیکی، کنترل بیوفیلم، ضد عفونی سطوح، رویکرد سلامت واحد، ایمنی غذایی

E-mail: dmsrezai@yahoo.com

مؤلف مسئول: محمدصادق رضایی - ساری: مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۱. استادیار، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. استاد، مرکز تحقیقات عفونی اطفال، پژوهشکده بیماری‌های واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۲/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۵/۲/۱۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۴/۲۸

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 بیمارز 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 HAI 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 اثرورینوزا* 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 ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی مانند ترکیبات کلردار، کلرگزیدین 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. بیوفیلم‌ها 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 باکتری‌های هدف، آن‌ها را به گزینه‌های 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 امیدوارکننده‌ای 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

اشریشیاکلائی 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 به صورت تجاری برای ضدعفونی مستقیم مواد غذایی و سطوح در تماس با آن‌ها به کار می‌روند. این ویژگی‌ها فاژها را به گزینه‌ای بالقوه برای جایگزینی ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی در زنجیره غذایی تبدیل کرده است (۲۸-۳۰). در حوزه کشاورزی، کوکتل‌های فاژی به طور فزاینده‌ای برای کنترل بیماری‌های باکتریایی در گیاهان و دام‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند و به عنوان جایگزینی سازگار با محیط زیست برای آنتی‌بیوتیک‌ها و آفت‌کش‌های شیمیایی مطرح هستند. در کشاورزی، فرمولاسیون‌های فاژی برای کنترل پاتوژن‌هایی مانند *Zootymonas* و *اروینیا آمیلوورا* به کار رفته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که کوکتل‌های فاژی می‌توانند به طور 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 آبی‌پروری مورد استفاده قرار گرفته‌اند. به عنوان مثال، مداخلات مبتنی بر فاژ اثربخشی قابل توجهی در کاهش کلونیزاسیون *سالمونلا* در جوجه‌ها و عفونت‌های ناشی از *ویبریو* در آبی‌پروری نشان داده‌اند. این کاربردها نه تنها موجب بهبود سلامت حیوانات می‌شوند، بلکه خطر انتقال بیماری‌های مشترک بین انسان و حیوان را نیز کاهش می‌دهند (۳۵-۳۱). سیستم‌های آبی به طور فزاینده‌ای به عنوان 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 بیوفilm را در لوله‌ها و سیستم‌های صنعت آبی را کنترل کنند و از تولید محصولات جانبی سمی ناشی از ضدعفونی‌کننده‌های مبتنی بر کلر جلوگیری نمایند (۳۸-۳۶). از منظر کاربردی، روش‌های متنوعی برای استفاده از کوکتل‌های فاژی در ضدعفونی سطوح پیشنهاد شده است. به عنوان 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 به دلیل ایجاد حداقل تنش مکانیکی به عنوان 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 می‌نماید. 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، به دلیل 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 کوکتل‌های 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 به کارگیری بر روی سطوح، کمبود مطالعات مقایسه‌ای مستقیم با ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی رایج

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، به‌طوری که مطالعات بر اساس حوزه کاربرد، نوع پاتوژن هدف و ویژگی‌های فرمولاسیون دسته‌بندی شدند.

یافته‌ها

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 شبیه‌سازی 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 $\log 7$ 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

ترکیبات کلردار یا کلرهگزیدین) منجر به افزایش کارایی حذف میکروبی شده و کاهش بار میکروبی بیش تری نسبت به هر کدام در حالت جداگانه ایجاد کرده است (۴۵-۴۷). در مطالعات مربوط به بیوفیلیم، فرآورده های فاژی در مقایسه با ضد عفونی کننده های رایج توانایی تخریب ساختار بیوفیلیم و کاهش جمعیت باکتریایی را نشان داده اند. به عنوان مثال، در مدل های *استافیلوکوکوس اورئوس*، کاربرد فاژ منجر به حذف کامل جمعیت های باکتریایی با تراکم بالا در حد 10^9 CFU/mL طی ۱۲ ساعت و تخریب ساختار بیوفیلیم شده است (۴۴، ۴۸). در سایر مطالعات، کاهش بیوفیلیم 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 محیط های نیمه بالینی، از جمله واحدهای مراقبت ویژه، استفاده از سیستم های انتقال مانند آئروسل یا اسپری های فاژی با کاهش معنادار بار ژنتیکی پاتوژن ها بر اساس qPCR (Quantitative Polymerase Chain Reaction) همراه بوده است (۴۳). همچنین، مطالعات نشان داده اند که فاژها در حضور برخی سیستم های پاک سازی زیستی (مانند سیستم های پروبیوتیکی) نیز فعال باقی می ماند و می توانند کاهش سریع (بیش از ۹۰ درصد) در بار پاتوژن ها ایجاد کنند (۴۶). در حوزه کاربرد فرآورده های فاژی در محیط های بیمارستانی، بخش قابل توجهی از توسعه ها در قالب پتنت ها و فرمولاسیون های تحقیقاتی گزارش شده است. پتنت US20110038840A1 با عنوان *Disinfectant composition comprising phage* شامل ترکیبات فاژی علیه *آسیتوباکتر بومانی* است که برای ضد عفونی سطوح بیمارستانی طراحی شده و توسط Buddhist Tzu Chi General Hospital توسعه یافته است (۴۹). پتنت اروپایی EP2292245A1 نیز ترکیبات مشابه فاژی برای کاربردهای ضد عفونی محیطی را توصیف می کند که بر توسعه فرمولاسیون های پایدار و قابل کاربرد بر روی سطوح تأکید دارد (۵۰).

در حوزه محصولات نیمه تجاری، برخی شرکت ها فناوری فاژی را از صنایع غذایی به محیط های صنعتی و بهداشتی گسترش داده اند. شرکت Microos که پلتفرم های فاژی خود را برای کنترل پاتوژن ها بر روی سطوح توسعه داده است و قابلیت استفاده در محیط های پردازش و بالقوه محیط های بهداشتی را نشان داده است. همچنین محصولات تجاری اولیه مبتنی بر فاژ برای کنترل آلودگی های سطحی به ویژه در صنایع غذایی با قابلیت انتقال به محیط های بهداشتی شامل، ListShield™ تولید شده توسط شرکت (Intralix) و PhageGuard Listex™ تولید شده توسط شرکت Microos که برای حذف پاتوژن ها از روی سطوح طراحی شده اند و نشان دهنده امکان توسعه محصولات مشابه برای محیط های بیمارستانی هستند (۵۱-۵۳).

کاربرد کوکتل های فاژی در صنایع غذایی

در مطالعات انجام شده، نشان داده شد فرآورده های فاژی قادرند بار پاتوژن های مهم غذایی از جمله *لیستریا مونوسیتوژنز*، *سالمونلا* و *اشریشیا کلائی* O157:H7 را در مواد غذایی و سطوح تماس غذایی به طور 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 می تواند به بیش از ۵ log CFU برسد (۵۷، ۵۸). در محصولات آماده مصرف (RTE)، کاربرد فاژها به صورت اسپری یا غوطه وری 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 *اشریشیا کلائی* و با کاهش های قابل توجهی در بار میکروبی همراه بوده است (۶۳-۵۹). اثربخشی فاژها در سیستم های غذایی به شدت وابسته به ویژگی های ماتریکس غذایی است. عواملی مانند pH، فعالیت آبی

(aw)، ترکیب چربی و پروتئین می‌توانند بر پایداری فاژ و دسترسی آن به باکتری هدف تأثیر بگذارند. در ماتریکس‌های پیچیده‌تر مانند گوشت و لبنیات، به دلیل 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 مونوسیژنر طراحی شده، به‌عنوان اولین محصول فاژی مورد تأیید FDA در 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 اشریشیا کلای 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 Microos نیز محصولات فاژی متعددی را تحت برند PhageGuard توسعه داده است. از جمله این محصولات می‌توان به (P100) PhageGuard Listex™ برای کنترل لیستریا مونوسیژنر، PhageGuard ST™ برای Salmonella spp. و PhageGuard E™ برای اشریشیا کلای 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، پنت‌های متعددی به توسعه و بهینه‌سازی کاربرد فاژها در صنایع غذایی اختصاص یافته‌اند. از جمله پنت‌های کلیدی می‌توان به US7507571B2 اشاره کرد که به ترکیبات فاژی برای کنترل لیستریا مونوسیژنر می‌پردازد و هم‌چنین پنت US8685697B2 که بر بهبود پایداری و کارایی صنعتی این ترکیبات تمرکز دارد. این پنت‌ها 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 زانتاموناس 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 اپی فیت و اندوفیت و کاهش تشکیل بیوفلم 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 اتریکاوا/اشریشیا کلای را در طیور در محدوده ۲ تا ۵ log CFU کاهش دهد (۷۵-۷۳). در آبی‌پروری نیز

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 Microeos یکی از پیشگامان اصلی است که محصولات

PhageGuard را 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. به طور مشخص، PhageGuard Listex™ برای کنترل لیستریا مونوسیتوزنتر، PhageGuard ST™ برای *Salmonella spp.* و PhageGuard ET™ برای *شریشیا کلائی* 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 *شریشیا کلائی* 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 *شریشیا کلائی*، *انتروکوکوس* و *ویبریو کلا* 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 نیمه تجاری قرار دارد. با این حال، برخی شرکت‌های زیست فناوری در حال گسترش پلتفرم‌های فاژی خود به حوزه‌های محیطی هستند. در این میان، شرکت Microeos که در ابتدا تمرکز

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 ضد عفونی 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 بیوفilm تمرکز دارند (۹۱، ۹۲). این پتنت‌ها نشان می‌دهند که فناوری فاژ به تدریج 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 بیوفilm‌ها 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.

قش فرمولاسیون و سیستم‌های انتقال بر پایداری ضد عفونی 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، تیترا 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 پراش مانند آئروسول‌های پرفشار، نازل‌های با سرعت بالا و سیستم‌های اولتراسونیک، با کاهش قابل توجه تیترا فاژ و افت فعالیت لیتیک همراه بوده‌اند. این کاهش عمدتاً ناشی از دنا توره 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 (۹۸-۱۰۰). 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 ضد عفونی مبتنی بر فاژ برای سطوح و محیط‌های مختلف می‌پردازد و شامل طراحی مخازن نگهداری، اسپری‌های دستی و سیستم‌های مه‌پاش است.

در این پتنت، استفاده از اسپری‌های کم فشار به عنوان 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 به طور خاص برای کاربرد در ضد عفونی سطوح، صنایع غذایی و محیط‌های پزشکی توسعه یافته‌اند. به طور کلی، مجموعه یافته‌ها نشان می‌دهد که موفقیت کاربردهای فاژی تنها به انتخاب فاژ مناسب محدود نمی‌شود، بلکه به طور 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 به عنوان 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 معنی داری در بار پاتوژن‌های باکتریایی ایجاد کنند (۲۱-۱۹، ۲۸، ۳۱، ۳۶). به طور کلی، در مطالعات انجام شده در محیط‌های بیمارستانی، میزان کاهش در مدل‌های آزمایشگاهی حدود ۲ تا $7 \log \text{ CFU}$ گزارش شده است. در صنایع غذایی، این کاهش معمولاً در شرایط واقعی بین ۱٫۵ تا $3 \log \text{ CFU}$ بوده و در شرایط آزمایشگاهی مقادیر بالاتری گزارش شده است. در حوزه کشاورزی و دام، میزان کاهش حدود ۲ تا $5 \log \text{ CFU}$ و در آب و فاضلاب حدود ۲ تا $6 \log \text{ CFU}$ 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 ارگانیزم هدف، نوع سطح یا ماتریس، غلظت فاژ، زمان تماس، شرایط محیطی و نیز نحوه استفاده از فاژها (به صورت تکی یا در ترکیب با سایر راهبردهای ضد میکروبی) قرار دارد؛ بنابراین، نمی‌توان آن را به عنوان 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 ضد عفونی معمول محیط‌های بهداشتی-درمانی کم‌تر توسعه یافته است و بیش‌تر شواهد موجود از مطالعات آزمایشگاهی یا مدل‌های شبیه‌سازی شده سطوح به دست آمده‌اند. در مقایسه با ضد عفونی کننده‌های شیمیایی متداول مانند کلر، کلرگزیدین و ترکیبات چهارتایی آمونیوم، فاژها یک تغییر اساسی در راهبرد کنترل میکروبی ایجاد می‌کنند. ضد عفونی 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 به عنوان 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

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 بیوفیلیم 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 به فرد ایجاد می‌کند که در سایر روش‌های ضدعفونی مشاهده نمی‌شود (۳۸-۳۶). یکی از عوامل کلیدی در تبیین تفاوت نتایج در مطالعات، نقش بیوفیلیم‌ها است. بیوفیلیم‌ها 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 بیوفیلیم را دارند. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که در بیوفیلیم‌ها 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 تعیین‌کننده‌ترین عوامل در کارایی فرآورده‌های 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

آئروسول‌های پرفشار یا اولتراسونیک موجب کاهش تیتراژ 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 فرآورده‌های 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 تعیین‌کننده‌ای 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،

استفاده هم‌زمان با آنزیم‌های تخریب‌کننده بیوفیلیم، 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 (۹۸-۱۰۰). 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 فرآورده‌های 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 بیوفیلیم 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 فازی 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 فازی است. تولید انبوه فاژها با استانداردهای دارویی، حفظ پایداری در طول زمان، و جلوگیری از کاهش تیتراژ 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 فرآورده‌ها 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. فرآورده‌های فازی در مقایسه با ضدعفونی‌کننده‌های 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 به شدت وابسته و تحت تأثیر شرایط محیطی، ساختار جامعه میکروبی، راهبردهای فرمولاسیون، و سامانه‌های انتقال قرار دارد (۶۹، ۸۱، ۱۰۱). در مجموع، فرآورده‌های فازی را می‌توان یک راهبرد نوظهور و هدفمند برای کاهش آلودگی‌های باکتریایی در محیط‌های منتخب دانست. شواهد موجود نشان می‌دهد که کوکتل‌های فازی و فرمولاسیون‌های پایدار می‌توانند در کاهش بار میکروبی و کنترل بیوفیلیم‌ها مؤثر باشند، اما اثربخشی آن‌ها به‌طور قابل توجهی به نوع پاتوژن، ماتریکس، تیتراژ، شرایط محیطی و روش انتقال وابسته است. بنابراین، در شرایط فعلی، فاژها بیش‌تر به‌عنوان ابزارهای مکمل و قابل

سپاسگزاری

از مرکز تحقیقات عفونی اطفال جهت ارائه امکانات لازم برای جستجوی مقالات از پایگاه‌های اطلاعاتی قدردانی می‌شود.

ادغام در راهبردهای کنترل آلودگی مطرح هستند و کاربرد گسترده آن‌ها نیازمند استانداردسازی آزمون‌ها، مطالعات میدانی، ارزیابی ایمنی و توسعه چارچوب‌های رگولاتوری مشخص است.

References

- 1- Magill SS, O'Leary E, Janelle SJ, Thompson DL, Dumyati G, Nadle J, et al. 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, et al. 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

- environment to infections. *Nat Rev Microbiol* 2004;2(2):95-108 PMID: 15040259.
- 16- Bjarsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2013;121(S136):1-58.
 - 17- Caselli E, Brusafferro 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, et al. 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, et al. 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, et al. Phage therapy: Beyond Antibacterial Action. *Front Med* 2018;5:146.
 - 31- Jones JB, Vallad GE, Iriarte FB, Oberhardt M, Balogh B, Hong JC, et al. Considerations for using bacteriophages for plant disease control. *Bacteriophage* 2012; 4(2): e23857.
 - 32- Buttmer C, McAuliffe O, Ross RP, Hill C, O'Mahony J, Coffey A. Bacteriophages and

- 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. *Bioessays* 2015;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, Vladislavljjevic 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.

- 51- Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, Kutter EM. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage* 2011 ;1(2):66-85.
- 52- Moya 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 lettuce. *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 Microbiol* 2003;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, et al. Considerations for using bacteriophages for plant disease control. *Bacteriophage* 2012;2(4):208-214 PMID: 23531902.
- 68- Buttner C, McAuliffe O, Ross RP, Hill C, O'Mahony J, Coffey A. Bacteriophages and bacterial plant diseases. *Front Microbiol* 2017;8:34 PMID: 28163700.

- 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. *Virology* 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, et al. 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 viroplankton 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.

- 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- Averbach 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, et al. 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.