

مقاله مروری

استفاده از باکتریوفازها، یک رهیافت جدید بیولوژیک در سلامت مواد غذایی

راحله مجدانی^{۱*}، سمیرا قائمی^۱، میترا علیزاده^۱

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران

(تاریخ ارسال: ۱۴۰۴/۰۴/۰۸، تاریخ آخرین بازنگری: ۱۴۰۴/۰۵/۱۴، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۵/۲۰)

چکیده

امنیت غذایی امروزه به عنوان یکی از مسایل بسیارمهم و مؤثر در دنیا بخصوص در کشورهای در حال توسعه مطرح می‌باشد که پرداختن به این موضوع و ارائه راهکارهایی جهت امنیت پایدار مواد غذایی از اهمیت بسزایی برخوردار است. در این میان فازها به دلیل دارا بودن خصوصیات منحصر به فرد، به عنوان یک گزینه دارای پتانسیل بالا برای مبارزه با عفونت‌های حاصل از آلودگی‌های مواد غذایی مطرح شده‌اند. پتانسیل بالای ضدباکتریایی فازها در زمینه مواد غذایی مختلف از جمله شیر، گوشت، پنیر، سبزیجات و میوه‌های تازه که به صورت خام و فرآوری نشده مصرف می‌شوند در مطالعات مختلف گزارش شده است. باکتریوفازها هیچ تأثیر منفی و مخربی بر مواد غذایی نداشته و نیز توانسته‌اند به حفظ تازگی و طعم غذا کمک کنند که این مورد بخصوص تأمین‌کننده نیاز و انتظار مصرف‌کنندگان به ویژه در زمینه حفظ کیفیت مواد غذایی با حداقل فرآوری می‌باشد. همچنین به دلیل مقاومت بالای فازها در مقابل تغییرات دمایی و pH، استفاده از آنها در سه بخش اصلی صنایع غذایی یعنی تولید اولیه، ضدعفونی در حین تولید و نیز به عنوان نگهدارنده‌های زیستی میسر می‌باشد. علاوه بر این، محصولات تجاری فازی مانند Listshield، ListxP100 و همچنین مخلوط‌های فازی دیگر نیز برای مقابله با عوامل باکتریایی بیماری‌زا در مواد غذایی اثرات امیدوارکننده‌ای را در کاهش بار میکروبی مواد غذایی نشان داده‌اند. استفاده از باکتریوفازها به عنوان یک راهکار بیولوژیک مؤثر در کنترل زیستی، می‌تواند به افزایش ایمنی مواد غذایی و کاهش خطرات ناشی از آلودگی‌های میکروبی کمک کند که در نهایت منجر به سلامت عمومی خواهد شد. با این حال انجام تحقیقات بیشتر جهت بهره‌برداری گسترده از این رهیافت بیولوژیک در صنایع غذایی اهمیت بسزایی دارد.

کلمات کلیدی: کنترل زیستی، باکتریوفاز، مواد غذایی، ایمنی زیستی

۱. مقدمه

امنیت غذایی امروزه به‌عنوان یکی از مسایل بسیارمهم و مؤثر در دنیا بخصوص در کشورهای در حال توسعه مطرح می‌باشد که پرداختن به این موضوع و ارائه راهکارهایی جهت امنیت پایدار مواد غذایی از اهمیت بسزایی برخوردار است.

در این میان یکی از مواردی که نقش مهمی در سلامت مواد غذایی مورد استفاده دارد، نیاز به استفاده از مواد نگهدارنده برای محدودکردن فساد مواد غذایی در طول ماندگاری محصول می‌باشد که در این زمینه امکان ایجاد بیماری‌های حاصل از مواد غذایی پس از استفاده از محصولاتی که به‌صورت تازه تهیه می‌شوند، نگرانی‌های مهمی را به‌دنبال دارد به طوری که بیش از ۴۰۰ مورد همه‌گیری بیماری ناشی از مواد غذایی از سال ۱۹۹۰ ثبت گردیده است [۱]. سازمان‌های جهانی مسئول در زمینه بهداشت سلامت انسان‌ها به‌طور مکرر روی بیماری‌های ناشی از مواد غذایی در انسان تأکید دارند که این بیماری‌ها می‌توانند باعث بستری شدن در بیمارستان و حتی مرگ و میر در انسان‌ها گردند. به عنوان مثال بین سال‌های ۲۰۱۸ و ۲۰۱۹ همه‌گیری سالمونلا در چندین ایالت آمریکا بروز کرد که منشا آن آلودگی با گوشت خام بوقلمون بود [۲]. علاوه بر این افزایش عفونت مواد غذایی ناشی از کمپیلوباکتر و بروز علائم بیماری از جمله تهوع و استفراغ در تعداد زیادی از افراد آلوده با این عفونت در چین در سال ۲۰۱۸ به ثبت رسید [۳]. برای کاهش بار آلودگی میکروبی مواد غذایی یکی از روش‌های معمول، استفاده از نگهدارنده‌های شیمیایی مصنوعی یا ترکیبی از آن‌ها است. مواد ضد میکروبی مصنوعی، موادی با منشا شیمیایی هستند که از تکثیر و رشد میکروارگانیسم‌ها ممانعت می‌کنند. از جمله مواد ضد میکروبی که برای کاربردهای غذایی تأیید شده‌اند، می‌توان به اسیدهای معدنی و نمک‌های سدیم آن‌ها مانند نیتريت‌ها و سولفات‌ها و اسیدهای آلی ضعیف مانند بنزوئیک، سوربیک، پروپیونیک، استیک و اسیدهای لاکتیک، سوربات پتاسیم، بنزوات سدیم و پروپیونات سدیم اشاره نمود که علیرغم اثرات مفید و نقش مهم این ترکیبات در حفظ محصولات غذایی از طریق افزایش ماندگاری آن‌ها، موضوع مواد ضد میکروبی شیمیایی در مواد غذایی همچنان موضوع بحث و مناقشه است. با وجود اینکه

یافته‌های علمی حاکی از وجود اختلاف نظر در زمینه اثربخشی و ایمنی این مواد می‌باشد، مواد افزودنی ضد میکروبی مصنوعی غذایی، مانند سوربات‌ها، نیتريت‌ها و سولفیت‌ها اثرات جانبی متعددی از جمله سرطان‌زایی و ایجاد آلرژی را در انسان نشان داده‌اند. برای مثال، استفاده از سولفیت‌ها می‌تواند واکنش‌های آلرژیک متفاوتی مانند تهوع، کهیر، آسم را در مورد مصرف‌کنندگان حساس به سولفیت ایجاد کند [۴]. جستجوی ترکیبات زیست فعال طبیعی جهت توسعه افزودنی‌های ضد میکروبی غذایی ایمن که دارای سمیت کمتر بوده و سازگار با محیط زیست هستند، می‌تواند کمک شایانی به سلامتی مواد غذایی نماید. همچنین به‌دلیل افزایش دانش مصرف‌کنندگان، علاقه آن‌ها به استفاده از ترکیبات نگهدارنده طبیعی بیشتر شده و این مواد جایگزین خوبی برای مواد شیمیایی مصنوعی محسوب می‌شوند [۵]. این نگهدارنده‌های طبیعی مواد فعال زیستی هستند که شامل ترکیباتی حاصل از بافت‌های گیاهی یا حیوانی و یا میکروارگانیسم‌ها می‌باشند [۶]. درواقع، این ترکیبات برای سلامت انسان مفید بوده و برای استفاده و مصرف، بی‌خطر هستند. در سالیان اخیر افزایش مستمری در اکتشاف ترکیبات جدید کارآمد برای نگهداری مواد غذایی از طریق جایگزینی کامل یا جزئی با افزودنی‌های ساخته شده مصنوعی وجود داشته است [۷، ۸]. جستجوی عوامل کنترل زیستی طبیعی که اجازه تولید غذاهای ایمن برای مصرف انسان را می‌دهد و بر طعم، بافت و کیفیت غذایی غذا تأثیر بدی نمی‌گذارد، یک چالش همیشگی برای صنایع غذایی مختلف در سراسر جهان بوده است. علاوه بر این، علاقه به مواد ضد میکروبی طبیعی به‌دلیل استفاده نامناسب و تجویز نادرست آنتی بیوتیک‌ها که منجر به رشد میکروارگانیسم‌های مقاوم به چند دارو شده است، فزونی یافته است [۴]. در این میان به‌دلیل ناکافی و نادرست بودن روش‌های مورد استفاده برای حذف میکروب‌های بیماری‌زای ناشی از غذاها، یافتن استراتژی‌های جدید برای مبارزه با این عوامل بیماری‌زا بسیار ضروری می‌باشد [۹].

باکتریوفاژها (فاژها) به عنوان شکارچیان طبیعی باکتری‌ها، برای انسان و حیوانات بی‌ضرر بوده و دسترسی به آن‌ها آسان و ارزان می‌باشد لذا، به‌عنوان عوامل ضد میکروبی با پتانسیل بالا

میکروبی رخ می‌دهد، از علل مهم بیماری و مرگ و میر در دنیا است [۱]. سالانه غذاهای دارای آلودگی سبب بروز ۶۰۰ میلیون بیماری ناشی از مواد غذایی و ۴۲۰۰۰۰ مرگ و میر می‌شود که کودکان زیر پنج سال ۴۰٪ این موارد مرگ و میر را تشکیل می‌دهند [۱۵]. بخش عمده این بیماری‌ها به وجود عوامل بیماری‌زای اختصاصی مواد غذایی از جمله شیگلای، سالمونلا، کمپیلوباکتر، لیستریا مونوسیتوژنز و اشریشیاکلی در کنار سایر میکروارگانیسم‌های روده‌ای مرتبط می‌باشد [۱۶]. استفاده از مواد غذایی خام و تازه که در اغلب موارد حرارت کافی ندیده‌اند و نیز وجود آلودگی در تجهیزات و وسایل در حین تولید اینگونه مواد، در بروز این بیماری‌ها عامل مهمی می‌باشد [۱۷]. در این مجال مروری علمی و کاربردی بر مطالعات و بررسی‌های انجام شده روی تأثیر ضد میکروبی باکتریوفازهای مورد استفاده در عمل، مطرح گردیده است و در هر مورد پتانسیل باکتریوفازها به عنوان یه عامل ضد باکتریایی زیستی مورد بررسی قرار گرفته است.

۳. توانایی کنترل زیستی باکتریوفازها علیه باکتری‌های بیماری‌زا در مواد غذایی

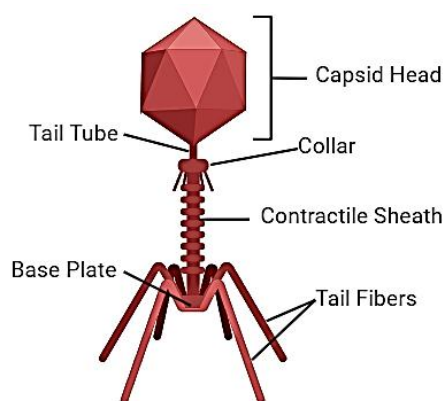
از زمان کشف باکتریوفازها در حدود یک قرن پیش، محققان به توانایی آن‌ها در درمان وبا و نیز تعداد متنوعی از عوامل بیماری‌زای حاد و مزمن در کاردیولوژی، گاستروانتریت، بیماری‌های نوزادان و جراحی‌های متعدد پی بردند. این ذرات عفونی در موارد مختلف انسانی، حیوانی و کشاورزی کاربرد داشت ولی استفاده از آن‌ها در تولید مواد غذایی مطرح نبوده است [۱۰]. در حالی که آلودگی غذاهای تولیدی به صورت خام، همیشه یکی از معضلات صنایع غذایی بوده و نیاز به روش‌های مطمئن جهت ریشه‌کنی باکتری‌های مضر از مواد غذایی را بیشتر مورد توجه قرار داده است. روش‌های سنتی محدودیت‌هایی در زمینه حذف عوامل بیماری‌زا بخصوص از میوه‌ها و سبزیجات داشته‌اند [۱۱]؛ لذا دانشمندان برای یافتن جایگزین‌های بهتر جهت حذف آلودگی‌های باکتریایی از محصولات تازه روش‌هایی مختلفی مانند رادیو اکتیویته، پوشش مصرفی، اکسیدهای نیتروژن، اشعه ماوراء بنفش، ذخیره‌سازی تحت کنترل آب و هوا، پرمنگنات پتاسیم، آب و پروتئین‌های ویروسی را بررسی

جهت کنترل آلودگی‌های باکتریایی در صنایع غذایی مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته‌اند [۱۰]. از آغاز قرن بیستم پتانسیل باکتریوفازها در از بین بردن باکتری‌ها به صورت اختصاصی مشخص گردید. هرچند که تمرکز اولیه استفاده از فازها در موارد بالینی بود ولی با گذشت زمان به بخش‌های صنعتی و بیوتکنولوژی نیز گسترش یافت که یکی از این زمینه‌ها، صنایع غذایی می‌باشد [۱۱]. برای حذف آلودگی‌های مواد غذایی به خصوص در حالت خام و فرآوری نشده نیاز به روش‌های اصولی و اساسی می‌باشد و روش‌های سنتی محدودیت‌هایی در حذف عوامل بیماری‌زا از سطوح میوه‌ها و سبزی‌ها دارند [۱۲]. فازها به عنوان گزینه‌ای معقول و عملکردی در مدیریت مواد غذایی، تازگی و طعم مواد غذایی را برخلاف روش‌های دیگر خراب نمی‌کنند. فازها که ویروس‌هایی با توان آلوده کردن و از بین بردن میزبان‌های باکتریایی خود هستند، به عنوان موجوداتی جهت افزایش سلامت مواد غذایی و کاهش میزان ضایعات مواد غذایی مطرح شده‌اند [۱۳]. این ویروس‌ها دارای خصوصیات منحصر به فردی هستند که آن‌ها را برای مبارزه با عفونت‌های حاصل از آلودگی‌های مواد غذایی مناسب می‌کند. آن‌ها بسیار اختصاصی بوده و فلور طبیعی بدن را از بین نمی‌برند. در اغلب موارد یک دوز استفاده از آن‌ها برای حذف عفونت کافی است و می‌توان دسترسی آسان و ارزان به آن‌ها داشت. افزودن فازها به مواد غذایی تأثیری روی خصوصیات مثبت مواد غذایی از جمله ریولوژی و خصوصیات ارگانولپتیک آن‌ها ندارد. با استفاده از فازها میزان عفونت‌های ناشی از مواد غذایی کاهش یافته و از فساد مواد غذایی پیشگیری می‌گردد که این اثرات مثبت باکتریوفازها در مطالعات متعدد روی شیر، انواع گوشت و فرآورده‌های آن، پنیر، سبزیجات و میوه‌های تازه به اثبات رسیده است [۱۴]. در این مطالعه مروری بر کاربردهای باکتریوفازها در کاهش بار آلودگی میکروبی مواد غذایی مختلف بر اساس منابع معتبر علمی صورت گرفته است و راهکارهای بیولوژیک موثر بر پایه باکتریوفازها که می‌تواند در بحث کنترل زیستی در صنایع غذایی مفید واقع شود، مورد بررسی قرار گرفته است.

۲. مهمترین بیماری‌های ناشی از آلودگی مواد غذایی

بیماری‌های ناشی از مواد غذایی که به وسیله آلودگی‌های

هستند که به آنها فاژهای غشادار گفته می‌شود ولی اغلب آنها فاقد غشا می‌باشند. برخی فاژها بدون دم هستند مانند خانواده تکتی ویریده و برخی دیگر دارای دم هستند که فاژهای دارای دم به سه دسته تقسیم می‌شوند: فاژهای دارای دم بلند منقبض‌شونده مانند میوویریده، فاژهای دارای دم بلند غیرمنقبض‌شونده مانند سیفوویریده و فاژهای دارای دم کوتاه غیرمنقبض‌شونده مانند پودوویریده. برخی از فاژها هم مانند اعضای خانواده/میوویریده دارای اشکال رشته‌ای بلند و میله مانند هستند [۲۲]. فاژها تنوع ژنتیکی بالایی نیز دارند و ژنوم آنها می‌تواند از نوع DNA یا RNA بوده و تک رشته‌ای و یا دورشته‌ای باشد و اندازه ژنوم آنها از چندصد کیلوباز تا میزان بسیار بالاتری متغیر باشد. این تنوع ژنتیکی تاکتیک‌های همانندسازی و واکنش با سلول میزبان را تحت تأثیر قرار می‌دهد.



شکل (۱). ساختار معمول باکتریوفاژها
Fig 1. Typical structure of bacteriophages

۲.۴. تقسیم‌بندی فاژها

در حالت کلی تقسیم‌بندی باکتریوفاژها براساس خصوصیات مختلف آنها از جمله نوع اسیدنوکلئیک آنها (DNA یا RNA)، ساختار کپسید (دم‌دار، چندوجهی، رشته‌ای یا پلی مورف)، میزان فعالیت آن علیه میزبان‌های مختلف، تشابه توالی میزبانی و بیماری‌زایی آنها صورت می‌گیرد. ۹۵٪ فاژهای شناخته شده متعلق به رده *Caudovirales* یا رده فاژهای دم‌دار می‌باشند. این رده شامل سه خانواده میوویریده، سیفوویریده و پودوویریده می‌باشند که ژنوم آنها از نوع DNA دورشته‌ای می‌باشد. ویروس‌های چندوجهی شامل پنج خانواده

نمودند [۱۹، ۱۸]. در این میان مشخص گردید که استفاده از فاژها، به‌عنوان گزینه‌های عملیاتی و معقول برای مدیریت ارگانیک، مانند روش‌های متداول پاکسازی، طعم غذای تازه را از بین نمی‌برد. به همین دلیل بررسی فرمولاسیون ویروسی برای قابلیت کنترل زیستی باکتریوفاژها در برابر عوامل بیماری‌زای غذایی مرتبط با میوه‌ها و سبزیجات مورد توجه قرار گرفت. با این حال، برخی مطالعات و نتایج غیرمنتظره چالش‌هایی را در استفاده فاژها برای گیاه پالایی در بخش غذای بومی مطرح نمود که به تیمار نامساعد در تغلیظ ویروسی و دانش محدود از اکولوژی باکتریوفاژ نسبت داده می‌شود [۲۰]. انجام تحقیقات بیشتر در این زمینه می‌تواند راهگشای استفاده از استراتژی‌های کنترل زیستی مؤثرتر مبتنی بر فاژ در تضمین ایمنی غذا باشد.

۴. ساختار، طبقه‌بندی و دسته‌بندی باکتریوفاژها از نظر

ساختار و عملکرد

۱.۴. ساختار فاژها

باکتریوفاژها ویروس‌هایی هستند که باکتری‌ها را آلوده می‌کنند و از نظر شکل و اندازه (۲۵۰-۱۰ nm) تنوع بالایی دارند. در شکل (۱) کلیات شکل یک باکتریوفاژ نشان داده شده است. فاژها فراوانترین ساختارهای بیولوژیک روی زمین بوده و در تنظیم جمعیت باکتریایی در محیط‌های مختلف نقش دارند. بخش عمده باکتریوفاژهایی که تاکنون شناسایی شده‌اند یعنی حدود ۹۶٪ از آنها در رده *Caudovirales* جای گرفته‌اند. فاژهای این رده باکتریوفاژهای دارای دم و ژنوم DNA دورشته‌ای بوده و میزبان خود را بطور اختصاصی در حد گونه و یا حتی سویه آلوده می‌کنند [۲۱]. لذا در معمول‌ترین شکل، فاژها از دو بخش ساخته شده که شامل یک سر چندوجهی (کپسید) که ماده ژنومی ویروس را در خود جای داده است و یک ناحیه دمی که اتصال به سلول‌های میزبان و عفونت‌زایی فاژ را تسهیل می‌کنند. ایجاد عفونت سبب تکثیر فاژها و آزادی ویروس‌های ایجادشده گردیده که در اغلب موارد با لیز سلول میزبان همراه می‌باشد. فاژها اشکال متنوعی دارند و شکل متنوع باکتریوفاژها نقش اساسی را در تقسیم‌بندی و مکانیسم‌های عفونت‌زایی آنها ایفا می‌کند. برخی از آنها مانند اعضای خانواده پلاسماویریده دارای غشایی در اطرافشان

به جای آنتی‌بیوتیک‌ها در شیوه‌های کشاورزی، جایگزینی مناسب برای حفظ سلامت حیوانات و گیاهان و کاهش گسترش مقاومت آنتی‌بیوتیکی و بیماری‌های منتقله بین انسان و دام است که می‌تواند برای مصرف‌کنندگان خطرناک باشد [۲۵، ۲۶]. همچنین فازها به‌عنوان محرک رشد در طیور مورد استفاده و همچنین به‌عنوان جایگزین‌های بالقوه برای آنتی‌بیوتیک‌ها، مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. روش تجویز باکتریوفازها در تعیین اثربخشی آنها در برابر سویه‌های مختلف باکتریایی مهم است. آبی‌پروری نشان داده است که فازها یک جایگزین سودآور و سازگار با محیط‌زیست برای آنتی‌بیوتیک‌ها هستند. باکتریوفازها می‌توانند علیه باکتری‌های بیماری‌زای گیاهی برای جلوگیری از بیماری‌های محصولات کشاورزی و افزایش عملکرد آنها تجویز شوند [۲۷]. در مطالعات گلخانه‌ای، کوکشل‌های فاز توانسته‌اند با استفاده از راهکارهای درمانی و پیشگیرانه، توسعه پاتوژن‌ها و علائم را در محصولاتی مانند انگور به طور قابل توجهی کاهش دهند.

یکی از قدیمی‌ترین مراکزی که از فازدرمانی برای بیماری‌های باکتریایی شایع مرتبط با اورولوژی، زنان، پزشکی داخلی و اطفال استفاده می‌کند، موسسه باکتریوفاز، میکروبیولوژی و ویروس‌شناسی الیوا در گرجستان است. بیش از ۹۵٪ از بیمارانی که تحت درمان با فاز قرار گرفتند، بهبودی قابل توجهی را بدون عوارض جانبی نشان دادند. با پیشرفت سویه‌های باکتریایی مقاوم به چند دارو (MDR) و AMR، فازدرمانی دوباره محبوبیت پیدا کرده است. با وجود پتانسیل درمانی هیجان‌انگیز فازها، قبل از استفاده از فازدرمانی در محیط بالینی، باید بر چالش‌های متعددی غلبه کرد. این چالش‌ها شامل طیف میزبان محدود / باریک، پایداری ضعیف فاز در سیستم گردش خون، مسائل ایمنی و مسائل مربوط به قابلیت تجاری است. با این حال، با رویکردهای زیست‌شناسی مصنوعی مدرن، می‌توان خواص فاز را برای حل بسیاری از مشکلات ذکر شده در بالا اصلاح کرد [۲۸، ۲۹].

براساس اختصاصیت هدف، فازها به باکتریوفازهای طیف گسترده و طیف محدود طبقه‌بندی می‌شوند. باکتریوفازها بسیار اختصاصی برای هدف هستند و مشخص نیست که

میکروویریده، کورتیکوویریده، تکتی ویریده، فیرس ویریده و سیستم‌ویریده می‌باشد. فازهای رشته‌ای شامل /ینوویریده، لیپوتریکس ویریده و رودی ویریده می‌باشد و سایر ویروس‌های پلی مورف شامل پلاسماویریده، فوزلوویریده، گوتاویریده، آمپولاویریده، بیکوداویریده و گلوبولوویریده می‌باشد. شکل دو تقسیم‌بندی باکتریوفازها را بر اساس شکل و نوع اسیدنوکلئیک آنها نشان داده است [۲۱].

۳.۴. سیکل زندگی فازها

از نظر سیکل زندگی، باکتریوفازها به دو قسمت تقسیم می‌شوند: لیتیک و لیزوژنیک که در سیکل لیتیک فاز، سلول میزبان خود را آلوده کرده و سیستم متابولیسمی آن را در اختیار خود می‌گیرد تا ذرات فازی بیشتری را تولید کند و در نهایت سبب لیز سلول و آزاد شدن فازهای تولیدشده جدید می‌گردد. لیزین‌ها و هولین‌ها دو نوع از پروتئین‌هایی هستند که توسط فاز موردنظر برای تخریب سلول میزبان به کار می‌رود [۲۱]. در سیکل لیزوژنیک ژنوم فاز در ژنوم سلول میزبان ادغام می‌شود و ساختار پروفاز را تشکیل می‌دهد که همراه با ژنوم باکتری همانندسازی می‌شود ولی آسیبی به سلول میزبان نمی‌رسد. تحت برخی شرایط ساختار پروفازی می‌تواند فعال شده و تبدیل به فاز لیتیک شود. فهم خصوصیات زیستی و تقسیم‌بندی باکتریوفازها می‌تواند در فهم پتانسیل باکتریوفازها جهت استفاده‌های کاربردی متنوع شامل استفاده از آنها به عنوان مواد ضدباکتریایی در صنعت غذا کمک‌کننده باشد.

۵. کاربرد باکتریوفازها در زمینه‌های مختلف

آنتی‌بیوتیک‌ها از زمان جنگ جهانی دوم در دامداری و مدیریت عوامل بیماری‌زای گیاهی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. سوءمصرف آنتی‌بیوتیک در کشاورزی منجر به افزایش شیوع باکتری‌های مقاوم به دارو (AMR^۱) در سطح جهان شده است [۲۳، ۲۴]. باکتریوفازها برای پیشگیری یا کاهش بیماری‌های حیوانی (فاز درمانی) و ضدعفونی کردن مواد اولیه و لاشه‌ها، مانند سبزیجات و میوه‌های تازه، تجهیزات تمیزکاری و رابط‌های تماس سخت، بسیار مناسب‌اند [۲۵]. استفاده از فازها

2. MDR (Multiple Drug-Resistant)

1. AMR (Antimicrobial Resistance)



تکنسین‌های مواد غذایی محبوبیت پیدا می‌کنند و کاستی‌های روش‌های مرسوم نگهداری مواد غذایی را برطرف می‌کنند. کنترل بیولوژیکی باکتریوفاژ نه تنها بر میکروفلور مفید غذا، بلکه بر ویژگی‌های کیفی آن نیز تأثیر می‌گذارد. باکتریوفاژهای لیتیک می‌توانند در روند قبل از برداشت، مانند حیوانات زنده، یا از طریق خوراک دام و / یا پس از برداشت استفاده شوند و ممکن است برای سطوح مواد غذایی در مواد بسته‌بندی برای محدود کردن آلودگی پاتوژن مفید باشند. امکان کنترل زیستی به کار رفته با استفاده از باکتریوفاژ همچنین به صورت مواد ضدعفونی‌کننده روی سطوح فرآوری مواد غذایی نشان داده شده است. چندین بررسی در مورد روندهای قبل از برداشت (روی حیوانات مزرعه) و پس از برداشت (روی گوشت، محصولات تازه و کالاهای بسته‌بندی شده) انجام شده است. در این مطالعات، کنترل عوامل بیماری‌زای مختلف بومی و نوظهور ناشی از غذا، از جمله سالمونلا، لیستریا، کمپیلوباکتر و اشریشیا مشخص گردید [۳۲].

۶. اثرات باکتریوفاژها در کاهش بار میکروبی مواد غذایی مورد استفاده در مطالعات مختلف

در سال‌های اخیر تلاش برای بهبود عادات غذایی مصرف‌کنندگان و جستجو برای محصولات جدید ارتقادهنده سلامت باعث افزایش علاقه به مواد غذایی با حداقل فرآوری^۲ (MPF) شده است [۳۳]. این محصولات با استفاده از تکنیک‌های غیر حرارتی نگهداری می‌شوند که منجر به تغییرات محدودی در بافت غذاها می‌شوند. این رویکرد همچنین امکان حفظ مواد غذایی فعال زیستی مانند ویتامین‌ها، پروویتامین‌ها و مواد مغذی گیاهی را فراهم می‌کند که به طور طبیعی به میزان زیادی در محصولات غذایی با حداقل فرآوری شده با پایه گیاهی وجود دارند [۳۴].

استفاده از روش‌های فیزیکی در صنایع غذایی همیشه تولید یک محصول غذایی با خواص حسی و پارامترهای میکروبیولوژیکی رضایت‌بخش را تضمین نمی‌کند. روش‌های بیولوژیکی که می‌توانند جایگزینی برای روش‌های

برای میکروبیوم انسان مضر باشند. باکتریوفاژهای طیف گسترده، باکتریوفاژهای چند ظرفیتی هستند که قادر به اتصال به بیش از یک محل گیرنده در سطح سلول هدف هستند، در حالی که باکتریوفاژهای طیف محدود، تک ظرفیتی هستند [۲۸]. آنها محدود هستند و به محل‌های گیرنده خاصی متصل می‌شوند. با این وجود، این دو دسته از باکتریوفاژها را می‌توان با استفاده از جهش‌های نقطه‌ای در ژنوم فاژ / توسعه داد و با استفاده از جهش‌های نقطه‌ای در ژنوم فاژ، به یکدیگر تبدیل کرد تا تغییرات مطلوب را در محل اتصال گیرنده ایجاد کند. این روش به طور مؤثر مشکل طیف میزبانی محدود باکتریوفاژ را حل کرد.

تولیدکنندگان مواد غذایی در سراسر جهان از روش‌های چندگانه‌ی زیادی برای اطمینان از ایمنی محصولات خود استفاده می‌کنند، از جمله پاستوریزاسیون حرارتی، فرآوری با فشار بالا^۱ (HPP)، تابش مایکروویو، ضدعفونی‌کننده‌های شیمیایی و افزودنی‌ها / آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی که هر کدام معایب خود را دارند. پاستوریزاسیون حرارتی منجر به پخته شدن غذا می‌شود و بنابراین برای مواد غذایی تازه نامناسب است. در عین حال، تیمار با فشار بالا اثرات مخربی بر کیفیت تغذیه‌ای و ظاهر غذاهایی مانند محصولات تازه و گوشت دارد. اگرچه تابش مؤثرتر و برتر از روش‌های مورد بحث در بالا است، اما کاربردهای سطح بالا به خواص ارگانولپتیک غذاها آسیب می‌رساند [۳۰]. در همین حال، ضدعفونی‌کننده‌ها و افزودنی‌های شیمیایی تجهیزات فرآوری مواد غذایی را فرسوده کرده و پذیرش مصرف‌کننده را کاهش می‌دهند. تقاضا برای مواد غذایی ارگانیک بدون آفت‌کش به سرعت در حال افزایش است [۳۱]. علاوه بر همه این معایب، روش‌های نگهداری ذکر شده، میکروارگانیسم‌ها، از جمله میکروارگانیسم‌های مفید را به طور غیراختصاصی از بین می‌برند.

باکتریوفاژها همچنین به عنوان عوامل ضد میکروبی برای دستیابی به ایمنی مواد غذایی در برابر میکروارگانیسم‌ها مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. شیوه‌های ایمنی مواد غذایی با واسطه باکتریوفاژ، که معمولاً «کنترل زیستی باکتریوفاژ» نامیده می‌شوند، به تدریج در حال ظهور هستند و در بین

2. MPF (Minimum Processed Food)

1. HPP (High Pressure Processing)

کاهش بار آلودگی مواد غذایی آلوده با باکتری‌های بیماری‌زای غذایی به مرور تحقیقات مهم صورت گرفته در این زمینه و نتایج حاصل از آن‌ها پرداخته است.

۱.۶. اثر باکتریوفازها علیه لیستریا در مواد غذایی

در حالت کلی دو محصول فازی برای مبارزه با لیستریا در مواد غذایی مورد تایید FDA^۱ قرار گرفته است که اولی با نام listshield که به عنوان افزودنی به مواد غذایی در آمریکا تأیید شد که شامل شش فاز مختلف بود و علیه آلودگی میوه‌ها مورد بررسی قرار گرفت که در یک مطالعه میزان شمارش میکروبی لیستریا را بین $2 \log \text{CFU/ml}$ تا $4 \log \text{CFU/ml}$ در لیمو و سیب کاهش داد یا همین مخلوط فازی در مطالعه دیگری حتی هفت روز پس از آلودگی خربزه به لیستریا مونوسی‌توزنس سبب کاهش بار آلودگی به میزان $6/8 \log \text{CFU/ml}$ گردید. [۳۶، ۳۷]. به دلیل نتایج خوبی که در مورد کاهش بار آلودگی در میوه‌ها به دست آمد، این فرمولاسیون مخلوط فازی به عنوان یک کاندیدای مناسب برای کاهش آلودگی باکتریایی در زنجیره تولید مواد غذایی مورد قبول قرار گرفت [۳۸]. فرمولاسیون بعدی ListexP100 می‌باشد که از باکتریوفاز P100 تشکیل شده است که کاهش قابل توجه شمارش باکتریایی در پنیر، سالمون خام و تعدادی دیگر از مواد غذایی را در دماهای مختلف نشان داده است [۳۹]. همچنین در یک مطالعه دیگر استفاده از فاز P100 سبب کاهش بار آلودگی باکتریایی لیستریا در حد غیرقابل تشخیص در شیرشکلاتی و پنیر موزارلا شد [۴۰]. علاوه بر این، استفاده از آن کاهش بار میکروبی در حد $5 \log \text{CFU/gr}$ را در مواد غذایی جامد آماده مصرف و نیز در سبزیجات سبب گردید.

در یک مطالعه، فازی دارای طیف میزبانی بالا علیه چهار باکتری از جنس لیستریا که شامل لیستریا مونوسی‌توزنس هم بود، جداسازی شد که فاز مزبور متعلق به خانواده میویریده و دارای زمان نهفته کوتاه و سایز انفجاری بزرگ بود و جهت بررسی قدرت کاهش بار میکروبی لیستریا در آب پرتقال و قطعات آماده مصرف ماهی سالمون مورد استفاده قرار گرفت. در این مطالعه این فاز با نام SH3 نه تنها میزان بار آلودگی لیستریا را در حد $4/85 \log \text{CFU/ml}$ و $4/54 \log \text{CFU/ml}$

فیزیکی‌شیمیایی باشند، امروزه اهمیت بیشتری در خصوص نگهداری مواد غذایی با حداقل فرآوری و بالاترین خطر آلودگی‌های میکروبی، مانند آب‌میوه‌های تازه، جوانه‌ها یا مخلوط سالاد یافته است [۳۵]. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که مواد غذایی گیاهی با حداقل فرآوری می‌توانند به شدت به باکتری‌های ساپروفیت آلوده شوند، که تعداد آن‌ها، حتی در طول نگهداری در یخچال، می‌تواند ۲ تا ۳ واحد نسبت به زمان ورود به سیستم افزایش یابد که منجر به کاهش کیفیت محصول می‌شود.

استفاده از باکتریوفازها می‌تواند انتظارات مصرف‌کننده را برای مواد غذایی با حداقل فرآوری در جهت افزایش عمر مفید آن و بدون تأثیر بر خواص فیزیکی برآورده کند. باکتریوفازها و بیروس‌های باکتریایی بسیار اختصاصی هستند و معمولاً می‌توانند تنها یک گونه یا گونه‌های محدودی از باکتری‌ها را آلوده کنند و برخلاف آنتی‌بیوتیک‌ها، میکروبیوتای طبیعی دستگاه گوارش انسان را از بین نمی‌برند. تحقیقات نشان می‌دهد که فازها به بسیاری از شرایط تنشی در طول پردازش غذا (پایداری در طیف وسیعی از دما و pH) حساس نیستند. پایداری pH آن‌ها در دماهای پایین‌تر افزایش می‌یابد. فازها در سه بخش صنایع غذایی که شامل تولید اولیه (عمدتاً برای جلوگیری از تشکیل بیوفیلم روی سطح تجهیزات)، بهداشت زیستی در جهت ضد عفونی (عمدتاً در کارخانه‌های تولید) و به عنوان نگهدارنده‌های زیستی (برای افزایش عمر مفید محصولات با مبارزه با باکتری‌های بیماری‌زا که غذا را فاسد می‌کنند)، قابل استفاده می‌باشند.

با توجه به پتانسیل ضد میکروبی باکتریوفازها بر اساس مطالعات متعدد قبلی، بررسی‌های مختلفی جهت امکان بهره‌وری از این پتانسیل بالای فازها در صنایع غذایی نیز صورت گرفته است که نتایج جالبی را هم در *in vitro* بر روی باکتری‌های بیماری‌زای مشکل‌ساز در مواد غذایی و نیز در آزمایشات صورت گرفته روی آلودگی‌های فرآورده‌های مواد غذایی داشته است. با وجود جداسازی باکتریوفازهای متنوع علیه باکتری‌های حاصل از مواد غذایی مختلف در بررسی‌های پیشین، این مطالعه با تمرکز بر روی بررسی اثرات عملکردی باکتریوفازها روی مواد غذایی مختلف و توانایی آن‌ها در

1. FDA (Food and Drug Administration)



تازه، شیرپرچرب پاستوریزه و تخم‌مرغ استفاده شد که در مواد غذایی نیز کاهش قابل توجه شمارش تعداد باکتریایی در مقایسه با گروه‌های کنترل در مورد هر سه باکتری مورد مطالعه در دماهای استفاده شده مشاهده گردید [۴۳].

اثر بخشی مخلوط فازای دیگری شامل چهار فاز سالمونلا را که متعلق به دو خانواده میوویریده و سیفوویریده بودند بر روی گوشت خام مرغ آلوده با سویه‌های مختلف سالمونلا تایفی موریوم، سالمونلا انتریتیدیس و سالمونلا تایفی مورد بررسی قرار گرفت. فازها زمان نهفته ۵ تا ۳۰ دقیقه داشتند. میزان پایداری مشابه در برابر دما و pH داشتند وقتی قطعات گوشت مرغ آلوده در دمای 4°C به مدت هفت روز با کوکتیل فازای تیمار شدند، شمارش باکتریایی به میزان قابل توجهی کاهش پیدا کرد و نتایج از نظر آماری معنی دار بود [۴۴].

در مطالعه‌ای که روی آلودگی سالمونلایی گوشت چرخ کرده (ریز و درشت) انجام گرفت، کاربرد باکتریوفاز باعث کاهش سالمونلا در گوشت چرخ کرده و در تمام مراحل آماده‌سازی شد. این مطالعه به منظور ارزیابی اثرات کاربرد فاز بر روی گوشت چرخ کرده گاو تلقیح شده با کوکتل سالمونلا که حاوی چهار گونه باکتری سالمونلا بود، طراحی شد. هنگام استفاده از باکتریوفاز با غلظت 10^9 و 10^8 روی گوشت چرخ کرده میزان سالمونلاها $1 \log \text{CFU/gr}$ کاهش پیدا کرد و این در حالی بود که وقتی باکتریوفاز بر روی قطعات بزرگتر گوشت استفاده شد کاهشی برابر با $\log$ $1/6 \text{CFU/gr}$ مشاهده گردید. فرآیند چرخ کردن یک تکه گوشت، ذرات کوچکتری را تولید می‌کند که باعث افزایش سطحی می‌شود که باید با باکتریوفازها تماس یابد لذا هنگامی که باکتریوفازها بر روی گوشت گاو چرخ شده استفاده شد، غلظت بیشتری از باکتریوفاز برای کاهش آماری آلودگی سالمونلا مورد نیاز بود. این مطالعه بیانگر امکان استفاده از باکتریوفاز بر روی گوشت آلوده گاوی جهت کاهش بار آلودگی سالمونلایی گوشت گاو بود [۴۵].

در یک بررسی، باکتریوفازی از نمونه‌های شیر بر علیه سالمونلا جداسازی شد و از نظر مولکولی و شیمیایی خصوصیات آن بررسی گردید. این فاز که ژنوم کوچکی داشت و متعلق به خانواده سیفوویریده بود، پایداری بالایی در برابر

پس از ۷۲ ساعت کاهش داد، بلکه توانست میزان تولید بیوفیلیم را نیز کاهش دهد. به همین دلیل به عنوان کاندیدایی جهت استفاده به عنوان نگهدارنده در مواد غذایی در آینده مطرح گردید [۴۱].

در مطالعه‌ای دیگر، اثرات ضد میکروبی نیسین، باکتریوفاز P100، و لاکتات سدیم، به صورت جداگانه و ترکیب نیسین با باکتریوفاز P100 یا لاکتات سدیم، در دو نقطه زمانی مختلف (صفر و ۷۲ ساعت) در 6°C تا ۸، بر روی رشد مخلوطی از دو سویه از لیستریا مونوسیژنر بر روی برش‌های آماده مصرف ژامبون خوک بررسی شد. نتایج نشان داد فاز P100 در غیرفعال کردن و ممانعت از رشد باکتری لیستریا مونوسیژنر در ژامبون گوشت خوک اثر مهمی داشت. در مورد قطعات گوشت خوکی که در یخچال قرار داشت نیز استفاده از باکتریوفاز به همراه نیسین اثر ضدباکتریایی بسیار خوبی در مقایسه با نیسین به تنهایی به عنوان یک ماده نگهدارنده زیستی علیه لیستریا مونوسیژنر داشت. استفاده از این ترکیب می‌تواند یک استراتژی هوشمندانه برای اطمینان از سلامت قطعات گوشت در دوره نگهداری آن‌ها در دمای یخچال باشد [۴۲].

۲.۶. اثر باکتریوفازها علیه سالمونلا در مواد غذایی

در یکی از تحقیقات فازای در سال ۲۰۲۰ در ژاپن از یک محلول فازای پلی والان به نام PS5 که دارای اثر ضدباکتریایی بالا روی سالمونلا انتریتیدیس، سالمونلا تایفی موریوم و اشریشیاکلی سویه O157:H7 بود، جهت بررسی خاصیت ضدباکتریایی آن به صورت *in vitro* در جمعیت باکتریایی و نیز به صورت مستقیم روی گوشت طیور استفاده گردید. فاز PS5 یک میوویروس با زمان نهفته کوتاه و سائز انفجاری بزرگ و پایداری بالا بود و در بررسی ژنومی آن ژن‌های مقاومت آنتی بیوتیکی، ژن‌های مربوط به توکسین‌ها و ژن‌های فاکتورهای ویروالانسی تشخیص داده نشد. این فاز توانست میزان شمارش باکتریایی را در محیط مایع در مورد هر سه میزبان باکتریایی به مقدار بیش از $1/3 \log \text{CFU/ml}$ در مقایسه با گروه‌های کنترل پس از دو ساعت در دماهای 4°C و 24°C کاهش دهد. در زمینه اثر این فاز بر روی مواد غذایی از پنج نوع ماده غذایی شامل پوست جوجه خام، برش‌های گوشت گاوی خام، کاهوی

مطالعه، فازها پتانسیل کنترل زیستی سالمونلا را در بافت طالبی و کاهو داشتند اما میزان اثربخشی باکتریوفازها بسته به سویه سالمونلای هدف متفاوت بود [۴۹].

۳.۶. اثر باکتریوفازها علیه/شریشیالکی در مواد غذایی

در یک مطالعه در ترکیه که برای اولین بار در این کشور جهت بررسی اثربخشی کاربردی باکتریوفازها در کاهش بار میکروبی مواد غذایی سنتی انجام شد، از یک باکتریوفاز متعلق به خانواده میویریدیه جداسازی شده از فاضلاب کشتارگاه‌های محلی، که دارای اثرات لیتیک با طیف وسیع روی اغلب سویه‌های باکتری/شریشیالکی سویه *O157:H7* بود، استفاده شد. در این مطالعه غلظت‌های مختلفی از باکتریوفاز مورد استفاده قرار گرفت. نتایج حاکی از کاهش قابل توجه حتی بیش از $2 \log \text{CFU/gr}$ تعداد باکتری‌ها در پنج ساعت اول تیمار بود که این میزان کاهش باکتری‌ها با افزایش غلظت فاز مورد استفاده افزایش بیشتری هم داشت. از نظر کاربردی، افزودن باکتریوفاز به ترکیبات غذاهای سنتی پیچیده مانند کوفته ترکی می‌تواند به عنوان روش مهمی در حذف آلودگی با/شریشیالکی سویه *O157:H7* باشد. نتایج این مطالعه پتانسیل استفاده کاربردی از باکتریوفازها در مواد غذایی آماده مصرف را جهت کنترل زیستی باکتری‌های بیماری‌زا مشخص نمود [۵۰]. در مطالعه‌ای دیگر اثربخشی یک محصول تجاری فازی به نام EcoShield™ که شامل سه باکتریوفاز اختصاصی علیه/شریشیالکی سویه *O157:H7* بود در مورد کاهش بار آلودگی قطعات گوشت گاوی و نیز در کاهو مورد بررسی قرار گرفت که در مورد گوشت گاوی کاهش شمارش باکتریایی به میزان بیش از ۹۴٪ و در مورد کاهو کاهش بیشتر از ۸۷٪ در پنج دقیقه اول پس از آلودگی مشاهده شد ولی حفاظت از آلودگی مجدد پس از یکبار استفاده از محلول باکتریوفازی حاصل نشد و آلودگی‌های پس از فرآوری را کاهش نداد. در این مطالعه نتایج کاهش بار میکروبی حتی پس از قرارگیری گوشت در بازه‌های زمانی مختلف ۱۰ دقیقه تا ۲۲ ساعت در دمای 4°C نیز بسیار امیدوارکننده و بین ۹۴٪ تا ۹۸٪ بود. بطور جالب مشخص گردید که در صورت نگهداری گوشت در یخچال به مدت هفت روز نیز با توجه به عدم رشد یا رشد پایین باکتری

دماها و pH هایی که در زنجیره نگهداری شیر مهم است، نشان داد. این فاز رشد باکتری سالمونلا را در شیر بعد از سه ساعت انکوباسیون در 37°C به میزان هزار برابر کاهش داد. نتایج مطالعه نشانگر قدرت بالای این فاز در زمینه کنترل رشد سالمونلا در شیر بود که می‌تواند علاوه بر استفاده جهت کنترل زیستی در شیر، افزایش ماندگاری شیر را هم سبب شود [۴۶].

همچنین اثربخشی یک بسته باکتریوفازی تجاری به نام Salmo Fresh روی آلودگی سالمونلایی کاهوی رومی و جوانه و دانه ماش که شامل شش سویه باکتریوفازی بود بررسی شد و تأثیر آن با اثر آب کلردار روی کاهش بار آلودگی سالمونلایی مقایسه گردید. علاوه بر این، اثر همزمان آب کلردار و بسته فازی باهم نیز ارزیابی شد که در نتیجه استفاده از روش غوطه‌وری مواد غذایی داخل محلول باکتریوفازی نسبت به اسپری کردن باکتریوفاز روی مواد تأثیر ضد میکروبی بهتری داشت و حدود $2.5 \log \text{CFU/ml}$ کاهش بار آلودگی سالمونلایی را نشان داد. این مطالعه استفاده از این مخلوط فازی را به عنوان یک روش موثر در کنترل زیستی آلودگی سالمونلایی در این مواد غذایی دانست. همچنین مشخص گردید که به دلیل رشد سالمونلا در دانه‌های ماش در زمان جوانه زدن، مخلوط باکتریوفازی مذکور روی دانه‌های بزرگ جوانه زده تأثیری نداشته است در حالی که استفاده ترکیبی از آب کلردار و مخلوط فازی به عنوان بهترین تیمار جهت کاهش بار آلودگی سالمونلایی در دانه ماش و کاهو گزارش گردید [۴۷]. در یک بررسی دیگر اثر ضدباکتریایی این مخلوط فازی روی سه گونه سالمونلایی *سالمونلا تیفی موریوم*، *سالمونلا کنتاکی* و *سالمونلا انتریتیدیس* در دمای 37°C در فرآورده‌های گوشت بوقلمون مشخص گردید در حالی که روی بار آلودگی ناشی از سالمونلا هایدلبرگ اثری نشان نداد [۴۸]. در مطالعه‌ای مشابه، یک کوکتل پنج فازی برای کنترل هفت سویه *سالمونلا انتریکا* از چهار سروارپه مختلف مورد استفاده قرار گرفت که ۲۴ ساعت پس از تلقیح محلول فازی به برگ‌های کاهوی رومی و طالبی، مورد تیمار با سویه‌های مختلف سالمونلا قرار گرفتند. میزان کاهش بار آلودگی در این مواد غذایی در مورد برخی سویه‌های مورد استفاده به $3 \log$ هم رسید. براساس نتایج این



جهت استفاده در مواد غذایی (SA46-CTH2) مشخص گردید که این فاژ به تنهایی یا همراه با نیسین در کاهش سلول‌های پلانکتونیک و نیز بیوفیلیم حاصل از *استافیلوکوکوس آئروس* در شرایط مختلف تاثیر بالایی داشت. با توجه به نتایج حاصل در این مطالعه پیشنهاد گردید که فاژ مذکور می‌تواند در کنترل زیستی سلول‌های پلانکتونیک و نیز بیوفیلیم حاصل از *استافیلوکوکوس آئروس* در مواد غذایی و نیز در ضد عفونی وسیله‌های مورد استفاده در فرآوری آن‌ها اثربخشی بالایی داشته باشد [۵۳]. در یک بررسی دیگر پس از استفاده از غلظت‌های مختلف باکتریوفاژ اختصاصی روی سطوح گوشت گوساله خام و پخته آلوده با کمپیلوباکتر، کاهش بار آلودگی حدود $2-1 \log \text{CFU/ml}$ مشاهده گردید [۵۴].

۷. استفاده از باکتریوفاژها در فرایند بسته‌بندی مواد غذایی

با وجود انجام مطالعات متعدد جهت استفاده از ترکیبات مختلف بر روی کاهش بار آلودگی مواد غذایی مختلف، تحقیق و توسعه جهت تولید مواد بسته‌بندی نوآورانه برای محافظت از مواد غذایی بسته‌بندی شده در برابر آلودگی میکروبی و اکسیداسیون نیز پیشرفت چشمگیری داشته است. بسته‌بندی فعال اخیراً به‌عنوان یک رویکرد عملی برای کاهش اکسیداسیون و رشد میکروبیولوژیکی در کالاهای بسته‌بندی شده، افزایش عمر مفید آن‌ها و محافظت از مصرف‌کنندگان در برابر آسیب‌های احتمالی توسعه یافته است. با وجود استفاده از مواد ضد میکروبی مختلف از جمله نیترا‌ها و اسیدهای بنزوئیک در فرمولاسیون بسته‌بندی فعال مواد غذایی، امروزه مصرف‌کنندگان به جای آنتی بیوتیک‌های شیمیایی، استفاده از آنتی بیوتیک‌های طبیعی مانند باکتریوسین‌ها، باکتریوفاژها و اسانس‌ها را ترجیح می‌دهند که باکتریوفاژها (ویروس‌ها) نیز به‌عنوان یک گزینه عملی برای آلودگی‌زدایی و از بین بردن عفونت‌های بیماری‌زای منابع غذایی مطرح شده‌اند. این ویروس‌ها می‌توانند عوامل بیماری‌زای خاصی از مواد غذایی را بدون آسیب رساندن به باکتری‌های مفید یا آلوده کردن انسان و دام مورد هدف قرار دهند و استفاده از باکتریوفاژها در فیلم‌های بسته‌بندی مواد غذایی نه تنها میکروارگانیسم‌های

شریشیاکلی در این دما، همان کاهش بار میکروبی بین ۹۴٪ تا ۹۸٪ ثبت گردید که این مشاهدات می‌تواند پیامدهای عملی مهمی برای طراحی روش‌های کنترل زیستی مناسب با استفاده از باکتریوفاژها در بخش تاسیسات مرتبط با فرآوری مواد غذایی صنعتی داشته باشد [۵۱]. اثربخشی یک کوکتل فاژی دیگر در کاهش بار آلودگی ناشی از هفت *شریشیاکلی* توکسیژنیک روی ماتریکس غذایی ماش، دانه ماش و کاهو مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین اثربخشی این مخلوط فاژی روی کاهوی رومی و کاهوی آیسبرگ نیز بررسی شد. در این میان اثر ترکیبی آب کلردار و مخلوط فاژی موردنظر به همراه همدیگر نیز مورد مطالعه قرار گرفت که این استفاده ترکیبی میزان بار آلودگی باکتری‌های *STEC*^۱ روی کاهو را به میزان $2/1 \log \text{CFU/gr}$ و بار آلودگی روی ماش را $2/2 \log \text{CFU/gr}$ کاهش داد. استفاده از این کوکتل فاژی علیه چهار باکتری *شریشیاکلی* دیگر در کاهوها میزان بار آلودگی را $3/2 - 2/6 \log \text{CFU/gr}$ کاهش داد. قابل ذکر است که این مخلوط فاژی در دماهای 20°C و 10°C و پس از ۷۲ ساعت بیشترین کاهش بار آلودگی را نشان داد. در مورد دانه‌های ماش، مخلوط فاژی تأثیری در کاهش بار آلودگی ناشی از باکتری‌های *شریشیاکلی* توکسیژنیک نداشت که البته ممکن است به بافت غذایی آن‌ها مرتبط باشد که این یافته‌ها می‌تواند گام مهمی در جهت درک کاربردهای عملی فاژها برای افزایش ایمنی غذا بر روی محصولات برگ‌دار تازه باشد. براساس مطالعه مذکور نتایج امیدوارکننده حاصل، امکان تجاری‌سازی این کوکتل فاژی را به‌عنوان یک درمان ضد عفونی پس از برداشت در صنایع محصولات تازه و فرآوری نشده در آینده فراهم می‌کند [۵۲].

۴.۶. اثر باکتریوفاژها علیه *استافیلوکوکوس آئروس* و کمپیلوباکتر در مواد غذایی

با استفاده از یک فاژ جداسازی شده از مواد غذایی، اثر لیتیک آن روی کاهش بار آلودگی باکتری *استافیلوکوکوس آئروس* در شیر پرچرب پاستوریزه و نیز سطوح استیل آلوده با *استافیلوکوکوس* سنجش گردید. پس از انتخاب فاژ مناسب

1. STEC (Shiga toxin-producing *E. coli*)

۸. محصولات تجاری باکتریوفازی در دسترس

موفقیت در استفاده از فازها به عنوان عوامل ضد میکروبی منجر به توسعه محصولات تجاری متعددی در بخش های غذایی، کشاورزی، زیست پزشکی و بالینی شده است. سازمان حفاظت محیط زیست آمریکا (EPA^۱) ایمنی و اثر بخشی باکتری کشی محصولات Agriphage را که برای درمان لکه های باکتریایی در محصولات مختلف استفاده می شوند، تأیید کرده است. علاوه بر این، ListShield™ توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده (FDA) به عنوان افزودنی غذایی تأیید و به عنوان ماده ای که به طور کلی ایمن شناخته شده است (GRAS^۲) ثبت شده است، که این اولین محصول فاز تجاری شده برای استفاده مستقیم بر روی غذاهای آماده مصرف (RTE) محسوب می شود. (Intralix, n.d.) همچنین، Phageguard L™ (که قبلاً Listex™ P100 نام داشت)، نیز در چندین کشور از جمله آمریکا، کانادا، استرالیا، نیوزیلند و سوئیس تأیید شده است (Phageguard, N.d). تعدادی از محصولات فازی تجاری موجود در جدول (۱) ارائه شده است که لیست کامل این محصولات در مطالعه Liu و همکاران که در سال ۲۰۲۴ ارائه شده آمده است [۵۶]. شایان ذکر است که تولید فاز در مقایسه با تحقیق و توسعه آنتی بیوتیک ها مقرون به صرفه تر است چون توسعه آنتی بیوتیک های جدید معمولاً نیازمند میلیون ها دلار سرمایه گذاری و صرف زمان قابل توجهی برای نوآوری است. تخمین زده شده است که توسعه یک آنتی بیوتیک هدفمند حدود ۱/۵ میلیارد دلار آمریکا هزینه دارد در حالی که فرآیند جداسازی، تکثیر و تولید فازها هزینه های بسیار کمتری به همراه دارد. به عنوان مثال، هزینه تولید کوکتل فازی شامل شش فاز اختصاصی سالمونلا که در صنعت طیور استفاده می شود، به طور میانگین ۱۴۲۲ دلار آمریکا به ازای هر دوز و فقط ۰/۳ دلار آمریکا به ازای هر مرغ برآورد شده است [۵۷]. استفاده از فازهای لیتیک به عنوان عوامل ضد میکروبی مقرون به صرفه، نویددهنده آینده ای روشن است.

غذایی بیماری زای خاص را از بین می برد، بلکه می تواند به عنوان یک سلاح جدید برای مبارزه با مشکلات مقاومت به آنتی بیوتیک (AMR) در کاهش مقاومت های باکتریایی نیز مفید باشد؛ لذا استفاده از پوشش ها و لایه های بیوپلیمری و خوراکی مشتق از باکتریوفاز به عنوان جایگزینی برای بسته بندی سنتی مواد غذایی از ارزش بالایی برخوردار می باشد. در بسیاری از گزارش ها نیز ادعا شده است که افزودن فازهای جدید به لایه های پوشش های بیوپلیمری، ویژگی های فیزیکی و شیمیایی و کیفیت حسی غذا را تغییر نمی دهد. با این حال، افزودن این عوامل ضد باکتریایی منجر به تغییراتی در خواص مکانیکی فیلم ها می شود. اثرات ضد باکتریایی لایه ها و پوشش های دارای باکتریوفاز در سیستم های غذایی مانند سبزیجات، گوشت، میوه، مرغ و ماهی با موفقیت آزمایش و اثبات شده است. هرچند چالش هایی برای بهره برداری کامل از این استراتژی جدید جهت توسعه فیلم های بسته بندی مواد غذایی مبتنی بر باکتریوفاز برای کاربردهای بسته بندی فعال وجود دارد. از جمله این چالش ها می توان به زنده ماندن و پایداری فاز، تحرک فاز در پوشش ها و فیلم ها، رهایش باکتریوفاز از پوشش ها و فیلم ها به ماتریکس غذایی و غلظت جمعیت فعال باکتریایی و میزان در دسترس بودن جمعیت باکتریایی برای ارتقای عملکرد فازها اشاره نمود. با این حال، تحقیقات قبلی ثابت کرده است که ترکیب فازها در فیلم ها / پوشش ها برای حفظ فعالیت ضد باکتریایی مفید است. برای افزایش پایداری فازها، نیاز مستمر به تحقیقات بیشتر در مورد مکانیک رهاسازی فاز و استراتژی های ساخت فیلم ها وجود دارد [۵۵]. کنترل زیستی باکتریوفازی می تواند ابزاری امیدوارکننده جهت حفظ جمعیت میکروبی طبیعی و مفید غذاها و در عین حال از بین بردن باکتری های بیماری زا باشد. فناوری فاز ممکن است هم در حیطه کاهش عفونت در حیوانات مزرعه و محدود کردن بار میکروبی در زنجیره تأمین غذا، ایمنی غذا را افزایش دهد و همچنین می تواند برای پاکسازی زیستی میکروارگانیسم های موجود در مواد غذایی نیز مفید باشد.

1. EPA (Environmental Protection Agency)

2. GRAS (Generally Recognized as Safe)



جدول (۱). محصولات تجاری باکتریوفازی برای کاربردهای کنترل زیستی (Liu et al, 2024)

Table 1. Commercial bacteriophage products for biocontrol applications

Product	Phage identity	Host	Applications	Company	References
AgriPhage	N/A ¹	Xanthomonas campestris p.v.Vesicatoria organism Pseudomonas syringae p.v.	Controlling plantdisease inpre- harvesting	omnilytics inc.	(agriPhage™,n.d.)
AgriPhage- Citrus Canker		Xanthomonas citri p.v. citri.			
Biolyse®-PB	N/A	Soft-rot Enterobacteriaceae	Controlling freshproduce disease inpacking house	aPs BiocontrolLtd.	(aPs Biocontrol,n.d.)
BIOTECTOR	N/A	E. coli Clostridium Salmonella	Controlling plantdisease inpre- harvesting	CheilJedang Corporation	(CheilJedang,n.d.)
listshield™	Phage cocktail (list-1, list-2, list-3,list-4, list- 36 and list-38	Listeria monocytogenes	Foodborne pathogenscontrol in foodproducts	intralytix inc.	(intralytix, n.d.)
shigashield™	Phage cocktail (sHsM1-52-1, sHFM1- 11,sHsM1-45, sHFM1-26, andsHBM1-50-1)	Shigella spp.			
Salmolyse®	Phage cocktail (sPt-1, sBa- 178,sBa-1781, sit-128, sse-121 andsdt-15)	Salmonella spp.	Controlling foodbornepathogens in petfood products		
ListPhage™	Phage cocktail (list-1, list-2, list-3,list-4, list- 36 and list-38)	L.monocytogenes			
Pyo-Phage	N/A	Staphylococcus Escherichia coli Streptococcus Pseudomonas aeruginosa Proteus	Controlling foodbornepathogens in foodproducts	Brimrose technology Corporation	(PhageGuard,n.d.)
EnkoPhagum	N/A	Shigellas spp. enteropathogenic E. coli Staphylococcus spp. Staphylococcus spp.	Controlling foodbornepathogens in foodproducts	Brimrose technology Corporation	(Brimrose, n.d)

1. N/A: information is not available.

۷۰۰۰۰۰ نفر در نتیجه مقاومت‌های باکتریایی در جهان جان خود را از دست می‌دهند و براساس تخمین‌ها این مقدار تا سال ۲۰۵۰ به بیش از ده میلیون نفر خواهد رسید [۶۰]. استفاده از آنتی بیوتیک‌ها در تولید مواد غذایی بر پایه کشاورزی نیز می‌تواند به‌عنوان منابع انتقال مقاومت‌های باکتریایی به‌حوزه بالینی انسانی مطرح باشد. با توجه به خصوصیات فازها، باکتریوفازها و پروتئین‌های بر پایه فاز می‌توانند درمان‌های قابل اعتمادی برای عفونت‌های مختلف باکتریایی باشند. بر پایه مطالعات انجام شده استفاده از فازها در مقابله با طیف وسیعی از عفونت‌های باکتریایی از جمله عفونت‌های ناشی از *استافیلوکوکوس آئروس*، *سودوموناس آئروژینوزا*، *شیگلا* و *سالمونلا* موفقیت آمیز بوده و نتایج بسیار جالب و امیدوارکننده‌ای هم در *in vitro* و هم در مدل‌های حیوانی به دست آمده است و در مواردی که احتمال مرگ حتمی در اثر مقاومت به آنتی بیوتیک‌های موجود وجود داشت استفاده از باکتریوفازها توانسته است جان بیماران را نجات دهد [۶۱].

۲.۹. فازها به عنوان کنترل زیستی باکتری‌های بیماری‌زا و عوامل فساد در مواد غذایی

حدود ۲۰۰ بیماری شناخته شده از طریق مواد غذایی انتقال می‌یابند که بخش عمده یعنی دو سوم آنها از طریق آلودگی‌های باکتریایی ایجاد می‌شوند. از بین این باکتری‌ها هم *سالمونلا*، *لیستریا*، *ای‌کولای* و *کمپیلوباکتر* معمولترین جنس‌های باکتریایی هستند که معمولاً با عفونت‌های جدی معدی- روده‌ای همراه هستند. بخشی از این باکتری‌ها شامل فلور طبیعی مواد غذایی تازه و فرآوری نشده می‌باشند که نقش مهمی در تعادل میکروبی اکوسیستم باکتریایی دارند [۶۲]. فازهای لیتیک برای کنترل زیستی مواد غذایی مناسب می‌باشند و تعدادی محصول تجاری در این زمینه از جمله *Listex* برای کنترل *لیستریا مونوسیتوژنز* و *Ecoshield* برای کنترل ای کولای O157H7 موجود می‌باشد. استفاده از فازها موفقیت‌های قابل توجهی را در از بین بردن ریسک آلودگی مواد غذایی حیوانی نشان داده است. مطالعات بیشتر بر روی بیوتکنولوژی فازها شامل تولید محصولات فازای مناسب مانند آندولیزین‌های فازای نیز می‌تواند بازده کشاورزی و سلامت

درمان‌های ضد میکروبی مبتنی بر فاز می‌توانند از مسیرهای مختلفی پیروی کنند، که شامل استفاده مستقیم محلول فازای یا اسپری کردن سوسپانسیون فاز به طور مستقیم [۵۸]؛ یا ترکیب فازها در ماتریکس‌های مختلف مانند حامل‌ها، پوشش‌ها و مواد بسته‌بندی می‌باشد. در مورد سیستم‌های کشاورزی، فازها به عنوان جایگزینی برای آنتی‌بیوتیک‌ها در صنعت دامداری برای کنترل بیماری‌های باکتریایی استفاده شده‌اند که فازها از طریق تجویز خوراکی تجویز شده‌اند [۵۹]. اگرچه استفاده از روش خوراکی یک رویکرد عملی برای تغذیه حیوانات با استفاده از غلظت نسبتاً بالای فاز است، اما اثربخشی این درمان هنوز به میزان پایداری فاز و راندمان رهایش آن در دستگاه گوارش (GI) حیوانات بستگی دارد. در مورد سیستم‌های اسپری، برخی عوامل بیرونی، مانند محیط‌های خشن و موانع فیزیکی، بر بقای فاز و مقاومت آن در سیستم‌های غذایی و کشاورزی تأثیر می‌گذارند [۵۶].

۹. مزایای استفاده از باکتریوفازها

۱.۹. فازها به عنوان مواد ضد میکروبی و جایگزینی برای آنتی بیوتیک‌ها

از مهمترین مزایای استفاده از باکتریوفازها در مواد غذایی استفاده از آنها به‌عنوان مواد ضد میکروبی می‌باشد که بخش مهم و حیاتی در زمینه استراتژی‌های جدید در نگهداری مواد غذایی محسوب می‌گردد. باکتریوفازها به‌عنوان عوامل ضد میکروبی جایگزین مواد شیمیایی، با عملکرد اختصاصی خود سبب جلوگیری از حذف فلور طبیعی مواد غذایی می‌شوند. استفاده از فازها یک راه مؤثر برای تغییر اکولوژی باکتریایی به صورت فعال می‌باشد. در این بین علاوه بر تأثیر فازها در درمان عوامل باکتریایی مانند شیگلا که توجه به فازها را افزایش داده است، پروفیلاکسی فازای به‌عنوان یک روش مؤثر در کنترل بیماری‌های مختلف انسانی و دامی مطرح گردیده است. علاوه بر مطرح بودن فازها به‌عنوان عوامل ضد باکتریایی، با افزایش روزافزون مقاومت‌های باکتریایی استفاده از باکتریوفازها به‌عنوان جایگزین‌هایی قابل توجه و مؤثر برای آنتی بیوتیک‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند. این مورد زمانی اهمیت بیشتری می‌یابد که توجه داشته باشیم که طبق گزارش WHO سالانه



حلال‌های آلی مقاوم هستند [۶۸]. پلتفرم‌های حسگر زیستی مبتنی بر فاز عموماً شامل شبکه‌ای از کل فاز یا ذره فاز جزئی، آلوده‌سازی باکتری میزبان و در نهایت تولید سیگنال‌های رنگ‌سنجی، الکتریکی، فلورسنت یا لومینسانس هستند [۶۹].

۴.۹. استفاده از پروتئین‌های لیزکننده مشتق از فازها

آندولیزین‌های فازّی نیز مانند هیدرولازهای پپتیدوگلیکانی به‌عنوان یک منبع قابل اعتمادترکیبات فعال از نظر زیستی برای مبارزه با عفونت‌ها و آلودگی‌های نامطلوب مطرح شده‌اند. پروتئین‌های هولین امکان ورود آندولیزین‌ها به غشای سیتوپلاسمی را فراهم می‌سازند و به سوبسترای خود دستیابی پیدا می‌کنند [۷۰]. آندولیزینی به نام LysH5 به‌طور مؤثری /استافیلوکوکوس/رئوس را در شیرگاو حدود ۸ log کاهش داد. آنزیم‌های لیتیک فازّی خانواده‌ای از آنتی بیوتیک‌ها هستند که آنزیم بیوتیک نامیده می‌شوند و علاوه بر قدرت لیزکنندگی بالا، انتخابی بودن و ساختار خاص آنها تاکنون باکتری مقاوم به آنزیم بیوتیک‌ها شناسایی نشده است [۷۱].

۵.۹. فازها و کاربرد آنها در صنایع غذایی

یک فازّی می‌تواند به‌عنوان یک ضدباکتری و نگهدارنده در تولید مواد غذایی و روند فرآوری آنها به کار روند. کیفیت غذا به دلیل ارتباط مستقیم با سلامت انسان‌ها اهمیت بسیار بالایی دارد که براساس مطالعات انجام شده باکتریوفازها به‌عنوان عوامل مهم و قوی در کنترل زیستی بوده و تحقیقات حاکی از ایمن بودن آنها برای گیاهان، جانوران و انسان می‌باشد [۷۲].

۶.۹. فازها در کنترل بیوفیلم‌های باکتریایی

باکتری‌های بیماری‌زا می‌توانند تکثیر یافته و بیوفیلم‌هایی را روی وسیله‌ها و سطوح ایجاد کنند که این امر بخصوص در زمینه آلودگی فرآورده‌های لبنی بسیار اهمیت دارد و می‌تواند عامل انتقال بیماری گردد. در واقع باکتری‌ها در داخل ساختار بیوفیلم به دام می‌افتند و حفاظت می‌شوند. در موارد مطالعات متعددی حذف بیوفیلم‌های باکتریایی توسط باکتریوفازها به اثبات رسیده است.

مواد غذایی را افزایش دهد. در صنعت غذا امروزه استفاده از تکنیک‌های جدید به عنوان نگهدارنده‌های زیستی از اهمیت بسیار بالایی برخوردار است و از فازهایی برای کنترل زیستی شیگلا فلکسنری و شیگلا سونئی و همچنین گز/توموناس کمپستریس و سودوموناس سیرنگی با موفقیت استفاده شده است [۶۳]. به‌دلیل مقاومت بالای این فازها در دمای ۱ تا ۴۵ و نمک ۱۰٪ و pH بین ۳ تا ۹ می‌توان از چنین فازهایی برای مقابله با عفونت‌های حاصل از لیستریا مونوسیتوزنر که قابلیت رشد در شرایط سخت را داشته و در اغلب مواد غذایی خام یافت می‌شود، استفاده نمود که در بسیاری از مطالعات توانسته‌اند بار آلودگی لیستریا مونوسیتوزنر را در گوشت خام، ماهی دودی شده، برش‌های میوه آماده، سبزیجات و طیف وسیعی از غذاهای آماده مصرف کاهش داده یا حتی حذف کنند [۶۴]. در زمینه عفونت با کمپیلوباکتر در گوشت جوجه نیز به‌دلیل افزایش زیاد مقاومت‌های آنتی بیوتیکی و امکان تغییر ظاهر گوشت جوجه‌ها، استفاده از فازّی می‌تواند یک گزینه مناسب برای مبارزه با این عفونت باشد [۶۵]. در مورد سالمونلا نیز که بر اساس نظر WHO یکی از چهار علت اصلی اسهال می‌باشد و می‌تواند از طریق آلودگی مواد غذایی روی سلامت انسان‌ها تاثیر بگذارد، با استفاده از یک مخلوط چهارفازی امکان کاهش تعداد سالمونلا در طی ذخیره و استفاده از مواد غذایی مشخص گردید [۶۶].

۳.۹. فازها به عنوان نشانگرهای زیستی

حسگرهای زیستی دستگاه‌های ساده و سریعی هستند که بر اساس کاوشگرهای آلی ساخته شده‌اند و قادر به شناسایی آنالیت‌های بیولوژیکی مانند میکروارگانیسم‌ها، ویروس‌ها و مولکول‌های زیستی هستند. یکی دیگر از استفاده‌های باکتریوفازها تولید سنسورهای بر پایه فازّی می‌باشد که به‌دلیل اختصاصیت و حساسیت بالا و سادگی آنها در تشخیص سریع و اختصاصی میکروب‌ها اهمیت یافته‌اند [۶۷]. در این تکنیک‌ها، فازها به‌طور گسترده به‌عنوان کاوشگرهای زیستی برای تشخیص عوامل بیماری‌زا استفاده می‌شوند. فازها مختص باکتری‌های میزبان هستند و ویژگی‌های متفاوتی دارند، از جمله اینکه تکثیر آنها آسان و تولید آنها ارزان است، در برابر دما و تخریب pH و همچنین

بسیار خوبی داشت. یک عامل مهم در استفاده خوراکی از فازها امکان آسیب توسط اسیدیته معده می باشد که در این زمینه میکروکپسوله کردن فازها می تواند بسیار مؤثر باشد. همچنین مطالعات استفاده از باکتریوفازها همراه با پروبیوتیک ها را به عنوان درمان مؤثری در ایجاد تعادل در سیستم گوارشی اشاره کرده اند.

۱۰. چالش های استفاده از فازها

با وجود مزایای زیادی که استفاده از باکتریوفازها در حوزه های مختلف علم و صنعت دارد، جهت استفاده گسترده از آنها توجه به برخی نکات بسیار ضروری می باشد [۷۷]. استفاده از فازها از نظر درمانی اثرات مضر جدی ندارد ولی با این وجود باید از خلوص محلول فازی مورد استفاده اطمینان حاصل کرد. به دلیل احتمال تخریب لیپوپلی ساکارید و پپتیدوگلیکان باکتریایی و ایجاد ترکیبات التهابی پس از لیز گسترده باکتری ها توسط فازها وجود دارد که البته تکنولوژی های متنوع مانند سانتریفوژ گرادیان و ستون کروماتوگرافی برای تخلیص فازها در دسترس می باشد که ساده و مقرون به صرفه هستند. آلودگی با فازها می تواند در برخی فرآورده های مواد غذایی بخصوص در زمینه لبنیات مشکل آفرین باشد و سبب آسیب به باکتری های استارتر شود. زمانی که عفونت فازی جدی است، فعالیت استارتری کاملاً از بین می رود البته راهکارهایی برای اصلاح این روند وجود دارد که می توان به استفاده از استارترهای با سویه های مخلوط باکتریایی و فاصله داشتن محل تولید پنیر از محل تولید استارترها و استفاده از محیط های کشت ممانعت کننده از رشد فازها برای تولید استارترها در مقادیر بالا و روش های دیگر اشاره نمود. با پایش و مراقبت مؤثر در محل ورود و روش های شناسایی مؤثر فازی، امکان کنترل ریسک تکثیر فازی در داخل بخش تخمیری صنایع لبنی افزایش می یابد.

۱۰.۱. امکان ایجاد مقاومت باکتریایی در برابر فازها

مکانیسم اولیه این نوع مقاومت جلوگیری از اتصال فاز به رسپتورهای باکتریایی می باشد که باعث جلوگیری از تلقیح DNA فازی به داخل سلول شده و از تولید فاز و تکثیر آنها جلوگیری می کند. تغییر یا حذف رسپتورها برای تغییرات

تحقیقات نشان داده است که فازها پتانسیل قابل توجهی در کاهش تشکیل بیوفیلم های جدید و همچنین از بین بردن بیوفیلم های از قبل موجود دارند. به عنوان مثال، کوکتل فازی متشکل از LPSTLL، LPST94 و LPST153 توانسته است بیوفیلم های سالمونلا را به طور مؤثری روی سطوح مختلف از جمله میکروپلیت ها و فولاد ضد زنگ کاهش دهد. این کوکتل فازی نه تنها قادر است میزان باکتری سالمونلا را در بیوفیلم ها در مدت زمان کوتاهی (تنها دو ساعت) کاهش دهد، بلکه این کاهش در بیوفیلم های تشکیل شده روی سطوح مختلف مانند فولاد ضد زنگ و لاستیک نیز مشاهده شده است [۷۳].

علاوه بر این، یک کوکتل شش فازی توانسته است جمعیت سالمونلا را روی چکمه های کارگران در محیط های فرآوری مواد غذایی کاهش دهد. این کاهش با استفاده از هیپوکلریت سدیم و سایش بیشتر هم شده است. جالب توجه است که ترکیب فازها با کلر اثر هم افزایی در کاهش رشد بیوفیلم و حذف بیوفیلم های موجود نشان داده است. در مقابل، استفاده از کلر به تنهایی قادر به حذف کامل بیوفیلم ها نیست [۷۴].

۷.۹. استفاده از باکتریوفازها در سیستم گوارشی

در سیستم گوارشی انسان حدود ۱۵۱۰ فاز وجود دارد که بیشترین غلظت موجودات بیولوژیک در روی زمین را نشان می دهد. بیشترین خانواده های ویروسی موجود، پودوویریده، سیفوویریده و میوویریده می باشد که می توانند تعادل میکروبیوم روده را حفظ کنند که مسئول بیماری و سلامتی انسان می باشد [۷۵]. شواهدی از شوری قدیم نشان داده است که استفاده پیشگیرانه از فازها میزان شیوع اسهال را در سربازان شوری کاهش داد [۷۶]. همچنین در گرجستان در دهه ۱۹۶۰ فازدرمانی پیشگیرانه به صورت موفقیت آمیز در کودکان در مورد اسهال استفاده شد که میزان شیوع اسهال در این کودکان ۳/۸ برابر کمتر بود [۷۶]. فرمولاسیون فازی inestiphage که شامل مخلوطی از فازها برای پیشگیری و درمان عفونت های ناشی از *استافیلوکوکوس آئروس*، *ایکولای*، *شیگلا*، *سالمونلا*، *سودوموناس* و *پروتئوس* بود، در بهبود بیماران حتی در مقایسه با آنتی بیوتیک ها نتایج



است. با این حال، پیشرفت‌های اخیر در این کشورها، پیشرفت‌های قابل توجهی را در قوانین حاکم بر این درمان نشان داده است. از سال ۲۰۱۱، آژانس داروهای اروپا، فاز درمانی را به‌عنوان یک محصول دارویی طبقه‌بندی کرده است. با این حال، اختلاف‌نظرهایی در مورد اینکه آیا این طبقه‌بندی باید محصولات دارویی بیولوژیکی تحت دستورالعمل کمیسیون ۲۰۰۱ / ۸۳ / EC یا محصولات دارویی پیشرفته درمانی تحت دستورالعمل کمیسیون ۲۰۰۳ / ۶۳ / EC باشد، ایجاد شده است [۸۰]. اگرچه فاز درمانی در بریتانیا مجوز ندارد، اما بسیاری از بخش‌ها توسط آژانس نظارتی محصولات دارویی و مراقبت‌های بهداشتی تنظیم می‌شوند. این آژانس همچنین بر استفاده دلسوزانه از فاز درمانی نظارت دارد و فاز طبیعی را به‌عنوان پزشکی بیولوژیکی طبقه‌بندی می‌کند [۸۱]. درمان با فاز در سال‌های اخیر در استرالیا نیز در بین محققان و متخصصان پزشکی محبوبیت پیدا کرده است. محققان و پزشکان در بیمارستان‌ها و مؤسسات تحقیقاتی در سراسر کشور توسط فاز استرالیا، یک همکاری ملی با هدف سیستماتیک کردن فاز درمانی، با هم در ارتباط هستند. این روش هنوز به راحتی برای عموم مردم قابل دسترسی نیست، اما ذینفعان در تلاشند تا این درمان را حرفه‌ای کنند [۸۲]. درمان با فاز توسط دفتر تحقیقات و بررسی واکسن‌های سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) در مرکز ارزیابی و تحقیقات بیولوژیک، به‌عنوان یک محصول بیولوژیکی طبقه‌بندی شده است و به همین ترتیب، مشمول مقررات و تولیدی است که شامل GMP، تحقیقات پیش‌بالینی و مستندات کارآزمایی بالینی می‌شود. اگرچه در حال حاضر هیچ درمان فاز مورد تأیید FDA در دسترس نیست، ایالات متحده بیشترین آزمایش‌های حمایت شده توسط صنعت (IST) مرتبط با فاز را دارد که برخی از آن‌ها در مرحله کارآزمایی بالینی فاز ۳ هستند. با گردهمایی محققان و ذینفعان فاز توسط شورای تحقیقات پزشکی هند (ICMR^۱) برای بحث در مورد جزئیات مربوطه، دولت هند پس از تحقق پتانسیل آن، در تلاش است تا فاز درمانی را ترویج دهد. در نتیجه، می‌توان انتظار داشت

پروتئین‌های غشایی در *اشریشیاکلی*، *استافیلوکوکوس آئروس*، *بوردتلا* و *ویبریوکلرا* نشان داده شده است. گونه‌های سودوموناس ترکیبات پلیمری خارج سلولی ترشح می‌کنند. استفاده از مخلوط فاز و تلقیح غلظت بالای فاز در دوز اول می‌تواند در کاهش مقاومت‌های باکتریایی نسبت به فازها موثر باشد. یعنی اگر فازها خیلی سریع بتوانند عوامل بیماری‌زا را حذف کنند، بالطبع تولید باکتری‌های مقاوم به فاز کاهش می‌یابد [۷۸].

۲.۱۰. قوانین و چهارچوب‌های قانونی استفاده از باکتریوفازها

جستجوی جایگزین‌هایی برای آنتی‌بیوتیک‌ها بسیار مهم است، زیرا مقاومت ضد میکروبی به یک نگرانی جهانی تبدیل شده است. درمان با باکتریوفاز به عنوان جایگزینی مناسب برای درمان بیماری‌های باکتریایی مقاوم به بسیاری از داروها ظهور کرده است. آژانس داروهای اروپایی (EMA) باکتریوفازهای طبیعی مورد استفاده به‌عنوان درمان را به‌عنوان محصولات پزشکی در نظر می‌گیرد و آن‌ها را طبق دستورالعمل ۲۰۰۱ / ۸۳ / EC در مورد قانون جامعه مربوط به محصولات دارویی برای استفاده انسان به‌عنوان مواد بیولوژیکی طبقه‌بندی می‌کند. اگرچه بسیاری از کشورها اخیراً به دلیل اپیدمی AMR علاقه خود را به درمان با فاز دوباره به دست آورده‌اند، اما مدت‌هاست که در اروپای شرقی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به طور خاص، درمان با فاز از زمان کشف آن در مراقبت‌های بهداشتی در گرجستان، لهستان و روسیه مورد استفاده قرار گرفته است. طبق چندین قانون لهستان، از جمله قانون مشاغل پزشکی و دندانپزشکی مصوب ۵ دسامبر ۱۹۹۶، قانون اخلاقی انجمن لهستان، قانون اساسی لهستان و قوانین اتحادیه اروپا مربوط به کشورهای عضو آن، فاز درمانی در لهستان به‌عنوان یک درمان تجربی در نظر گرفته می‌شد [۷۹]. در لهستان، درمان با فاز همچنین تحت نظارت دستورالعمل‌های ۲۰۰۱ / ۲۰ / EC و ۲۰۰۵ / ۲۸ / EC است که مطالعات بالینی و عملکرد بالینی خوب را کنترل می‌کنند. فاز درمانی مدت‌هاست که در اروپای شرقی مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما استفاده از آن در کشورهای اروپای غربی، از جمله بریتانیا، فرانسه و بلژیک، پراکنده‌تر

1. ICMR (Indian Council of Medical Research)

ناشی از غذا، به‌ویژه در مورد جمعیت‌های آسیب‌پذیر مانند کودکان، سالمندان و مادران باردار ارائه می‌دهند. فازها دشمنان قوی، صریح و خود تکثیر گونه‌های باکتریایی هستند که در کاهش بیماری، ضدعفونی در سطح مزرعه و به‌عنوان نگهدارنده در مواد غذایی می‌توانند بسیار ارزشمند باشند. آن‌ها به طور فزاینده‌ای به عنوان ایمن (GRAS) برای استفاده در محصولات غذایی شناخته می‌شوند و ارگانیک و قانونی در نظر گرفته می‌شوند. به‌ویژه کوکتیل‌های فازی، فعالیت قابل توجهی برای مقابله با گونه‌های مقاوم به چند دارو (MDR) نشان داده‌اند و می‌توانند با سایر ترکیبات ضد میکروبی ایمن مانند باکتریوسین‌ها ترکیب شوند تا اثربخشی و گزینش‌پذیری آن‌ها افزایش یابد. با این حال، مسائلی که نیاز به بررسی بیشتر دارند شامل مکانیسم‌های مقاومت فازی، انتقال بالقوه ژن‌های بیماری‌زا، قابلیت ردیابی فاز در محیط و چالش‌های فرمولاسیون و پایداری برای کاربردهای درمانی است. به طور کلی، باکتریوفازها اجزای ضروری اکوسیستم‌ها هستند که نقش مهمی در تکامل باکتری‌ها دارند. استفاده از آن‌ها به‌عنوان عوامل کنترل زیستی در طول مراحل قبل از برداشت، برداشت و پس از برداشت، مزایای متعددی را برای پالایش ایمنی و پایداری مواد غذایی در راستای اهداف توسعه پایدار (SDGs)^۱ فراهم می‌کند.

که مقررات و مراکز تحقیقاتی تخصصی‌تری در هند ایجاد شود [۸۳]. آیین‌نامه الکترونیکی مقررات فدرال (eCFR- FDA) فرآورده‌های باکتریوفاز اختصاصی لیستریا برای لیستریا مونوسیژنوز را به‌عنوان یک عامل ضد میکروبی (افزودنی) مطابق با رویه‌های صحیح تولید فعلی فهرست کرده است. برای کنترل *L. monocytogenes* با استفاده مستقیم از آن در محصولات گوشتی و مرغی که با تعریف آماده مصرف (RTE) در ۹ CFR 430.1 مطابقت دارند. با این حال، رویه‌های صحیح تولید فعلی با استفاده مستقیم از اسپری افزودنی با سرعت تقریبی ۱ ml از افزودنی به ازای هر ۵۰۰ cm² از سطح محصول سازگار است.

۱۱. چشم‌انداز آینده استفاده از باکتریوفازها در صنایع غذایی

علیرغم بهبود روش‌های کنترل زیستی برای مواد غذایی، استفاده از افزودنی‌های تقلبی در میوه‌ها و سبزیجات تازه همچنان موضوع مهمی است. باکتری‌های بیماری‌زا و زیان‌آور می‌توانند کیفیت محصول را کاهش داده و منجر به هدررفت آن‌ها شود. تحقیقات کنونی در میکروبیولوژی مواد غذایی، اثربخشی باکتریوفازها را در جلوگیری از رشد باکتری‌های مضر بر روی محصولات تازه برجسته کرده است. باکتریوفازها در نقاط مختلف زنجیره تولید مواد غذایی مفید هستند. آن‌ها ابزار کمکی امیدوارکننده‌ای را برای مبارزه با عفونت‌های

منابع

- [1] Murray, K., Wu, F., Shi, J., Jun Xue, S., & Warriner, K. (2017). Challenges in the microbiological food safety of fresh produce: Limitations of post-harvest washing and the need for alternative interventions. *Food Qual Saf.*, 1(4), 289–301. DOI: 10.1093/fqsafe/fyx027
- [2] Rashida, H., Sean, B., Douglas, N., Carlota, M., Alida, S., Jessica, L., Rotstein, D., Schlater, L., Freiman, J., Douris, A., Simmons, M., Donovan, D., Henderson, J., Tewell, M., Snyder, K., Oni, O., Von Stein, D., Dassi, K. . . . Gieraltowski, L. (2019). Multistate outbreak of *Salmonella* infections linked to raw Turkey products- United States, 2017–2019. *MMWR.*, 68(46), 1045–1049. DOI: 10.15585/mmwr.mm6846a1
- [3] Yu, H., Elbediwi, M., Zhou, X., Shuai, H., Lou, X., Wang, H., Li, Y., & Yue, M. (2020). Epidemiological and genomic characterization of *Campylobacter jejuni* isolates from a foodborne outbreak at Hangzhou, China. *Int J Mol Sci.*, 21(8), 3001. DOI:10.3390/ijms21083001
- [4] Bensid A., El Abed N., Houicher A., M. Regenstein J., Özogul F. (2020). Antioxidant and antimicrobial preservatives: Properties, mechanism of action and applications in food – a review. *Crit Rev Food Sci Nutr.*, 62, 2985–3001. DOI:10.1080/10408398.2020.1862046
- [5] Van Loo, E. J., Ricke S. C., O'Bryan C. A., Johnson M. G. (2012). Historical and current perspectives in organic meat production. *Org. Meat Prod. Process.*, 1–9. New York, NY: Wiley Scientific/IFT.



- [DOI: 10.1002/9781118229088.ch1](https://doi.org/10.1002/9781118229088.ch1)
- [6] Ricke, S. C., Wideman M. E. (2013). Cranberries and their potential application against foodborne pathogens. *OA Alternative Medicine*, 1(2),17. [DOI: 10.13172/2052-7845-1-2-714](https://doi.org/10.13172/2052-7845-1-2-714)
- [7] Corbo, M. R., Bevilacqua, A., Campaniello, D., et al. (2009). Prolonging microbial shelf life of foods through the use of natural compounds and non-thermal approaches—a review. *IJFST.*, 44, 223–241. [DOI: 10.1111/j.1365-2621.2008.01883.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2621.2008.01883.x)
- [8] Del Nobile, M. A., Lucera, A., Costa, C., et al. (2012). Food applications of natural antimicrobial compounds. *Front microbiol.*, 3, 287. [DOI: 10.3389/fmicb.2012.00287](https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00287)
- [9] Moye, Z. D., Woolston, J., Sulakvelidze, A. (2018). Bacteriophage applications for food production and processing. *Viruses*, 10(4), 205. [DOI: 10.3390/v10040205](https://doi.org/10.3390/v10040205)
- [10] Endersen L., Coffey A. (2020). The use of bacteriophages for food safety. *Curr Opin Food Sci.*, 36,1–8. [DOI:10.1016/j.cofs.2020.10.006](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.10.006)
- [11] Sillankorva, S. M., Oliveira, H., Azeredo, J. (2012). Bacteriophages and their role in food safety. *Int J Microbiol.*, 2012, 1–13. [DOI: 10.1155/2012/863945](https://doi.org/10.1155/2012/863945)
- [12] Bhardwaj, N., Bhardwaj, S. K., Deep, A., Dahiya, S., Kapoor, S. (2015). Lytic bacteriophages as biocontrol agents of foodborne pathogens. *AJAV.*, 10(11), 708–723. [DOI: 10.3923/ajava.2015.708.723](https://doi.org/10.3923/ajava.2015.708.723)
- [13] O'Sullivan, L., Bolton, D., McAuliffe, O., Coffey, A. (2019). Bacteriophages in food applications: From foe to friend. *Annu Rev Food Sci Technol.*, 10(1), 151–172. [DOI: 10.1146/annurev-food-032818-121747](https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121747)
- [14] Greer, G. G. (2005). Bacteriophage control of foodborne bacteria. *JFP.*, 68(5), 1102–1111. [DOI: 10.4315/0362-028x-68.5.1102](https://doi.org/10.4315/0362-028x-68.5.1102)
- [15] Sarno, D Pezzutto, Rossi M, Liebana E, Rizzi V. (2021). A Review of Significant European Foodborne Outbreaks in the Last Decade. *JFP.*, 84(12). [DOI:10.4315/JFP-21-096](https://doi.org/10.4315/JFP-21-096)
- [16] Scallan, E. Hoekstra, RM. Angulo, FJ. Tauxe, RV. Widdowson, MA. Roy, SL. Jones, JJ. Griffin, PM. (2011). Foodborne Illness Acquired in the United States—Major Pathogens. *Emerg. Infect. Dis.*, 17(1),7-15. [DOI: 10.3201/EID1701.P11101](https://doi.org/10.3201/EID1701.P11101)
- [17] Żaczek, B. Weber-Dąbrowska, A. Górski, (2015) Phages in the global fruit and vegetable industry. *J Appl Microbiol*, 118, 3. [DOI: 10.1111/jam.12700](https://doi.org/10.1111/jam.12700)
- [18] Islam, F., Saeed, F., Afzaal, M., Ahmad, A., Hussain, M., Khalid, M. A., Saewan, S. A., & Khashroum, A. O. (2022). Applications of green technologies-based approaches for food safety enhancement: A comprehensive review. *Food Sci Nutr.*, 10(9), 2855–2867. [DOI: 10.1002/fsn3.2915](https://doi.org/10.1002/fsn3.2915)
- [19] Mahajan, P. V., Caleb, O. J., Singh, Z., Watkins, C. B., & Geyer, M. (2014). Post harvest treatments of fresh produce. *Philos Trans R Soc A.*, 372 (2017). [DOI: 10.1098/RSTA.2013.0309](https://doi.org/10.1098/RSTA.2013.0309)
- [20] McCallin, S., Sarker, S. A., Barretto, C., Sultana, S., Berger, B., Huq, S., Krause, L., Bibiloni, R., Schmitt, B., Reuteler, G., & Reuteler, G. (2013). Safety analysis of a Russian phage cocktail: From MetaGenomic analysis to oral application in healthy human subjects. *Virol J.*, 443(2),187–196. [DOI: 10.1016/j.virol.2013.05.022](https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.05.022)
- [21] Wagh, R., Ruchir Priyadarshi, V., Jong-Whan, R. (2023). Novel Bacteriophage-Based Food Packaging: An Innovative Food Safety Approach. *Coatings*, 13, 609. [DOI: 10.3390/coatings13030609](https://doi.org/10.3390/coatings13030609)
- [22] Kamiński, B., & Paczesny, J. (2024). Bacteriophage challenges in industrial processes: A historical unveiling and future outlook. *Pathog.*, 13(2), 152. [DOI: 10.3390/pathogens13020152](https://doi.org/10.3390/pathogens13020152)
- [23] Kochhar, R. (2020). The virus in the rivers: Histories and antibiotic afterlives of the bacteriophage at the Sangam in Allahabad. *Notes Rec. R. Soc. J. Hist. Sci.*, 74, 625–651. [DOI: 10.1098/rsnr.2020.0019](https://doi.org/10.1098/rsnr.2020.0019)
- [24] Suvana, V., Nair, A., Mallya, R., Khan, T., & Omri, A. (2022). Antimicrobial nanomaterials for food packaging. *Antibiotics (Basel) [Abbrev.: Antibiotics (Basel)]*, 11(5), 729. [DOI:10.3390/antibiotics11060729](https://doi.org/10.3390/antibiotics11060729)
- [25] Gordillo Altamirano, F.L., Barr, J.J. (2019). Phage therapy in the postantibiotic era. *Clin. Microbiol. Rev.*, 32, e00066-18. [DOI: 10.1128/CMR.00066-18](https://doi.org/10.1128/CMR.00066-18)
- [26] Kasimanickam, V., Kasimanickam, M., & Kasimanickam, R. (2021). Antibiotics use in food animal production: Escalation of antimicrobial resistance: Where are we now in combating AMR? *Med. Sci.*, 9(1), 14. [DOI: 10.3390/medsci9010014](https://doi.org/10.3390/medsci9010014)
- [27] Holtappels, D.; Fortuna, K.; Lavigne, R.; Wagemans, J. (2021). The future of phage biocontrol in integrated plant protection for sustainable crop production. *Curr. Opin. Biotechnol.*, 68, 60–71. [DOI:10.1016/j.copbio.2020.08.016](https://doi.org/10.1016/j.copbio.2020.08.016)
- [28] Azam, A. H., Tan, X.-E., Veerananarayanan, S., Kiga, K., & Cui, L. (2021). Bacteriophage technology and modern medicine. *Antibiot.* [DOI: 10.3390/antibiotics10080999](https://doi.org/10.3390/antibiotics10080999)
- [29] Zolnikov, T.R. (2019). Global health in action

- against a superbug. *Am. J. Public Health*, 109, 523–524. DOI: [10.2105/AJPH.2019.304980](https://doi.org/10.2105/AJPH.2019.304980)
- [30] Chiozzi, V., Agriopoulou, S., & Varzakas, T. (2022). Advances, applications, and comparison of thermal (pasteurization, sterilization, and aseptic packaging) against non-thermal (ultrasounds, UV radiation, ozonation, high hydrostatic pressure) technologies in food processing. *Appl. Sci.*, 12(5). DOI: [10.3390/app12042202](https://doi.org/10.3390/app12042202)
- [31] Jagtap, N.S., Wagh, R.V., Chatli, M.K., Malav, O.P., Kumar, P., Mehta, N. (2020). Chevron meat storage stability infused with response surface methodology optimized *origanum vulgare* leaf extracts. *Agric. Res.*, 9, 663–674. DOI: [10.1007/s40003-020-00464-5](https://doi.org/10.1007/s40003-020-00464-5)
- [32] Hameed, F., Bandral, J. D., Gupta, N., Nayik, G. A., Sood, M., & Rahman, R. (2022). Use of bacteriophages as a target specific therapy against food-borne pathogens in food industry – a review: Bacteriophage. *J. Microbiol. Biotechnol. Food Sci.*, 11(6), e2949. DOI: [10.15414/jmbfs.2949](https://doi.org/10.15414/jmbfs.2949)
- [33] Agriopoulou, S.; Stamatiopoulou, E.; Sachadyn-Król, M.; Varzakas, T. (2020). Lactic acid bacteria as antibacterial agents to extend the shelf life of fresh and minimally processed fruits and vegetables: quality and safety aspects. *Mdpi.*, 8, 952. DOI: [10.3390/microorganisms8060952](https://doi.org/10.3390/microorganisms8060952)
- [34] Zhang, Z.H.; Wang, L.H.; Zeng, X.A.; Han, Z.; Brennan, C.S. (2019). Non-thermal technologies and its current and future application in the food industry. *IJFST*, 54, 1–13. DOI: [10.1111/jjfs.13903](https://doi.org/10.1111/jjfs.13903)
- [35] Gientka, I.; Wójcicki, M.; Zuwałski, A.W.; Błażej, S. (2021). Use of phage cocktail for improving the overall microbiological quality of sprouts—Two methods of application. *Appl Microbiol.*, 1, 289–303. DOI: [10.3390/applmicrobio11020021](https://doi.org/10.3390/applmicrobio11020021)
- [36] Leverentz, B., W. S. Conway, M. J. Camp, W. J. Janisiewicz, A. Abuladze, M. Yang, R. Saftner, and A. Sulakvelidze. (2003). Biocontrol of *Listeria monocytogenes* on fresh-cut produce by treatment with lytic bacteriophages and a bacteriocin. *Appl Environ Microbiol.*, 69, 4519–4526. DOI: [10.1128/AEM.69.8.4519-4526.2003](https://doi.org/10.1128/AEM.69.8.4519-4526.2003)
- [37] Leverentz, B., W. S. Conway, W. Janisiewicz, and M. J. Camp. (2004). Optimizing concentration and timing of a phage spray application to reduce *Listeria monocytogenes* on honeydew melon tissue. *J Food Prot.*, 67, 1682–1686. DOI: [10.4315/0362-028x-67.8.1682](https://doi.org/10.4315/0362-028x-67.8.1682)
- [38] Aprea, G.; Zocchi, L.; Di Fabio, M.; De Santis, S.; Prencipe, V.A.; Migliorati, G. (2018) The applications of bacteriophages and their lysins as biocontrol agents against the foodborne pathogens *Listeria monocytogenes* and *Campylobacter* spp.: An updated look. *Vet Ital.*, 54, 293–303. DOI: [10.12834/VetIt.311.1215.2](https://doi.org/10.12834/VetIt.311.1215.2)
- [39] Soni, K.A., Nannapaneni, R., Hagens, S. (2010). Reduction of *listeria monocytogenes* on the surface of fresh channel catfish fillets by bacteriophage Listex P100. *Foodborne Pathog Dis.*, 7(4), 427–434. DOI: [10.1089/fpd.2009.0432](https://doi.org/10.1089/fpd.2009.0432)
- [40] Guenther S, Huwyler D, Richard S, Loessner MJ. (2009). Virulent bacteriophage for efficient biocontrol of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods. *Appl Environ Microbiol.*, 75, 93–100. DOI: [10.1128/AEM.01711-08](https://doi.org/10.1128/AEM.01711-08)
- [41] Zhou, C., Zhu, M., Wang, Y., Yang, Z., Ye, M., Wu, L., Bao, H., Pang, M., Zhou, Y., Wang, R., Sun, L., Wang, H., Zheng, C., & Zhang, H. (2020). Broad host range phage vB-LmoM-SH3-3 reduces the risk of *Listeria* contamination in two types of ready-to-eat food. *Food Control.*, 108, 106830. DOI: [10.1016/j.foodcont.2019.106830](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2019.106830)
- [42] Figueiredo, A.C.L.; Almeida, R.C.C. (2017). Antibacterial efficacy of nisin, bacteriophage P100 and sodium lactate against *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat sliced pork ham. *Braz J Microbiol.*, 48, 724–729. DOI: [10.1016/j.bjm.2017.02.010](https://doi.org/10.1016/j.bjm.2017.02.010)
- [43] Duc, H. M., Son, H. M., Yi, H. P. S., Sato, J., Ngan, P. H., Masuda, Y. Honjoh, K.-I., & Miyamoto, T. (2020). Isolation, characterization and application of a polyvalent phage capable of controlling *Salmonella* and *Escherichia coli* O157: H7 in different food matrices. *Int. Food Res.*, 131, 108977. DOI: [10.1016/j.foodres.2020.108977](https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.108977)
- [44] Kim, J., H., Jung, S. J., Mizan, M. F. R., Park, S. H., & Ha, S. (2020). Characterization of *Salmonella* spp. specific bacteriophages and their biocontrol application in chicken breast meat. *J Food Sci.*, 85(3), 526–534. DOI: [10.1111/1750-3841.15042](https://doi.org/10.1111/1750-3841.15042)
- [45] Shebs-Maurine, E. L., Giotto, F. M., Laidler, S. T., & de Mello, A. S. (2021). Effects of bacteriophages and peroxyacetic acid applications on beef contaminated with *Salmonella* during different grinding stages. *Meat Sci.*, 173, 108407. DOI: [10.1016/j.meatsci.2020.108407](https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2020.108407)
- [46] Abdelsattar AS, Safwat A, Nofal R, Elsayed A, Makky S, El-Shibiny A, (2021). Isolation and characterization of bacteriophage zcse6 against *salmonella* spp: Phage application in milk. *Biologics*, 1, 164–176. DOI: [10.3390/biologics1020010](https://doi.org/10.3390/biologics1020010)
- [47] Zhang, X., Niu, Y. D., Nan, Y., Stanford, K., Holley, R., McAllister, T., & Narváez-Bravo, C.



- (2019). SalmoFresh™ effectiveness in controlling *Salmonella* on romaine lettuce, mung bean sprouts and seeds. *Int. J Food Microbiol.*, 305, 108250. DOI:10.1016/j.ijfoodmicro.2019.108250
- [48] Sharma, C., Dhakal, J., Nannapaneni, R. (2015). Efficacy of lytic bacteriophage preparation in reducing *Salmonella* in vitro, on turkey breast cutlets, and on ground Turkey. *JFP.*, 78(7), 1357–1362. DOI: 10.4315/0362-028X.JFP-14-585
- [49] Wong, C. W., Delaquis, P., Goodridge, L., Lévesque, R. C., Fong, K., & Wang, S. (2020). Inactivation of *Salmonella enterica* on post-harvest cantaloupe and lettuce by a lytic bacteriophage cocktail. *CRFS.*, 2, 25–32. DOI:10.1016/j.crfs.2019.11.004
- [50] Gencay, Y. E., Ayaz, N. D., Copuroglu, G., & Erol, I. (2016). Biocontrol of Shiga toxigenic *Escherichia coli* O157: H7 in Turkish raw meatball by bacteriophage. *J. Food Saf.*, 36(1), 120–131. DOI: 10.1111/jfs.12219
- [51] Carter, C. D., Parks, A., Abuladze, T., Li, M., Woolston, J., Magnone, J., Senecal, A., Kropinski, A. M., & Sulakvelidze, A. (2012). Bacteriophage cocktail significantly reduces *Escherichia coli* O157: H7 contamination of lettuce and beef, but does not protect against recontamination. *Bacteriophage*, 2(3), 178–185. DOI: 10.4161/bact.22825
- [52] Ding, Y., Nan, Y., Qiu, Y., Niu, D., Stanford, K., Holley, R., Narváez-Bravo, C., & McAllister, T. (2023). Use of a phage cocktail to reduce the numbers of seven *Escherichia coli* strains belonging to different STEC serogroups applied to fresh produce and seeds. *J. Food Saf.*, 43(4), e13044. DOI: 10.1111/jfs.13044
- [53] Duc, H. M., Son, H. M., Ngan, P. H., Sato, J., Masuda, Y., Honjoh, K.-i., & Miyamoto, T. (2020). Isolation and application of bacteriophages alone or in combination with nisin against planktonic and biofilm cells of *Staphylococcus aureus*. *Appl Microbiol Biotechnol.*, 104(11), 5145–5158. DOI: 10.1007/s00253-020-10581-4
- [54] Orquera, S., Gözl, G., Hertwig, S., Hammerl, J., Sparborth, D., Joldic, A., & Alter, T. (2012). Control of *Campylobacter* spp. And *Yersinia enterocolitica* by virulent bacteriophages. *IJBR.*, 6(1), 273. DOI: 10.4172/1747-0862.1000049
- [55] Umaraw, P., Munekata, P. E. S., Verma, A. K., Barba, F. J., Singh, V. P., Kumar, P., et al. (2020). Edible films/coating with tailored properties for active packaging of meat, fish and derived products. *Trends Food Sci Technol.*, 98, 10–24. DOI:10.1016/j.tifs.2020.01.032
- [56] Liu, S., Quek, S.-Y., & Huang, K. (2024). Advanced strategies to overcome the challenges of bacteriophage-based antimicrobial treatments in food and agricultural systems. *npj Science of Food*, 7, 12574–12598. DOI: 10.1080/10408398.2023.2254837
- [57] Torres-Acosta, M. A., Clavijo, V., Vaglio, C., González-Barrios, A. F., Vives-Flórez, M. J., & Rito-Palomares, M. (2019). Economic evaluation of the development of a phage therapy product for the control of *Salmonella* in poultry. *Biotechnol. Prog.*, 35(5), e2852. DOI: 10.1002/btpr.2852
- [58] Liu, A., Liu, Y., Peng, L., Cai, X., Shen, L., Duan, M., Ning, Y., Liu, S., Li, C., Liu, Y., et al. (2020). Characterization of the narrow-spectrum bacteriophage LSE7621 towards *Salmonella Enteritidis* and its biocontrol potential on lettuce and tofu. *LWT*, 118, 108791. DOI: 10.1016/j.lwt.2019.108791
- [59] Clavijo, V., Baquero, D., Hernandez, S., Farfan, J. C., Arias, J., Arévalo, A., Donado-Godoy, P., & Vives-Flores, M. (2019). Phage cocktail SalmoFREE® reduces *Salmonella* on a commercial broiler farm. *Poult. Sci.*, 98(10), 5054–5063. DOI: 10.3382/ps/pez251
- [60] Pecetta, S., & Rappuoli, R. (2021). Bacteriophages, a multi-tool to fight infectious disease. *Med*, 2(2), 209–210. DOI: 10.1016/j.medj.2021.01.007
- [61] i, J., Zhao, F., Zhan, W., Li, Z., Zou, L., & Zhao, Q. (2022). Challenges for the application of bacteriophages as effective antibacterial agents in the food industry. *J. Sci. Food Agric.*, 102(2), 461–471. DOI: 10.1002/jsfa.11505
- [62] Esmael, A., Azab, E., Gobouri, A. A., Nasr-Eldin, M. A., Moustafa, M. M. A., Mohamed, S. A., Badr, O. A. M., & Abdelatty, A. M. (2021). Isolation and characterization of two lytic bacteriophages infecting a multi-drug resistant *Salmonella Typhimurium* and their efficacy to combat salmonellosis in ready-to-use foods. *Microorganisms*, 9(2), 423. DOI: 10.3390/microorganisms9020423
- [63] Prashantha, S. T., Yadav, J., Sunilkumar, V. P., & HP, N. P. (2023). The variability and mechanisms of infection by gram-positive, plant associated bacteria. *Int. Year Millet*, 51.
- [64] Komora, N., Maciel, C., Amaral, R. A., Fernandes, R., Castro, S. M., Saraiva, J. A., & Teixeira, P. (2021). Innovative hurdle system towards *Listeria monocytogenes* inactivation in a fermented meat sausage model - high pressure processing assisted by bacteriophage P100 and bacteriocinogenic *Pediococcus acidilactici*. *Food Res. Int.*, 148, 110628. DOI:10.1016/j.foodres.2021.110628
- [65] Srivastava, K. R., Awasthi, S., Mishra, P. K., &

- Srivastava, P. K. (2020). In M. N. V. Prasad & A. Grobelak (Eds.), *Waterborne pathogens* (pp. 237–277). Banaras Hindu University.
- [66] Kuek, M., McLean, S. K., & Palombo, E. A. (2022). Application of bacteriophages in food production and their potential as biocontrol agents in the organic farming industry. *Biol. Control*, 165, 104817. DOI: [10.1016/j.biocontrol.2021.104817](https://doi.org/10.1016/j.biocontrol.2021.104817)
- [67] Paczesny, J., Wdowiak, M., & Ochirbat, E. (2022). In *Nanotechnology for infectious diseases* (pp. 439–473). Springer
- [68] Aliakbar Ahovan, Z., Hashemi, LM De Plan, A., Gholipourmalekabadi, M., Seifalian, A. (2020). Bacteriophage based biosensors: Trends, outcomes and challenges. *Nanomaterials*, 10(3), 501. DOI: [10.3390/nano10030501](https://doi.org/10.3390/nano10030501)
- [69] Wang, J., Kanach, A., Han, R., & Applegate, B. (2021). Application of bacteriophage in rapid detection of *Escherichia coli* in foods. *Curr. Opin. Food Sci.*, 39, 43–50. DOI: [10.1016/j.cofs.2020.12.015](https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.12.015)
- [70] Lai, W. C. B., Chen, X., Ho, M. K. Y., Xia, J., & Leung, S. S. Y. (2020). Bacteriophage-derived endolysins to target gram-negative bacteria. *Int. J. Pharm.*, 589, 119833. DOI: [10.1016/j.ijpharm.2020.119833](https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119833)
- [71] Huang, Z., Zhang, C., Wang, J., Zhang, F., & Xu, X. (2021). Phages and their lysins: Toolkits in the battle against foodborne pathogens in the post-antibiotic era. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.*, 20(4), 3319–3343. DOI: [10.1111/1541-4337.12757](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12757)
- [72] Ranveer, S. A., Dasriya, V., Ahmad, M. F., Dhillon, H. S., Samtiya, M., Shama, E., Anand, T., Dhewa, T., Chaudhary, V., Chaudhary, P., Behare, P., Ram, C., Puniya, D. V., Khedkar, G. D., Raposo, A., Han, H., & Puniya, A. K. (2024). Positive and negative aspects of bacteriophages and their immense role in the food chain. *npj Science of Food*, 8(1), 1. Doi: [10.1038/s41538-023-00245-8](https://doi.org/10.1038/s41538-023-00245-8)
- [73] Islam, M. S., Zhou, Y., Liang, L., Nime, I., Liu, K., Yan, T., Wang, X., & Li, J. (2019). Application of a phage cocktail for control of *Salmonella* in foods and reducing biofilms. *Viruses*, 11(9), 841. DOI: [10.3390/v11090841](https://doi.org/10.3390/v11090841)
- [74] Cristobal-Cueto, P., García-Quintanilla, A., Esteban, J., García-Quintanilla, M. (2021). Phages in Food Industry Biocontrol and Bioremediation. *Antibiotics*, 10(7), 786. DOI: [10.3390/antibiotics10070786](https://doi.org/10.3390/antibiotics10070786)
- [75] Fernández, L., Duarte, A. C., Rodríguez, A., & García, P. (2021). The relationship between the phageome and human health: Are bacteriophages beneficial or harmful microbes? *Benef. Microbes*, 12(2), 107–120. DOI: [10.3920/BM2020.0132](https://doi.org/10.3920/BM2020.0132)
- [76] Kutter, E., De Vos, D., Gvasalia, G., Alavidze, Z., Gogokhia, L., Kuhl, S., & Abedon, S. T. (2010). Phage therapy in clinical practice: Treatment of human infections. *urr. Pharm. Biotechnol.*, 11(1), 69–86. DOI: [10.2174/138920110790725401](https://doi.org/10.2174/138920110790725401)
- [77] Strathdee, S. A., Hatfull, G. F., Mutalik, V. K., & Schooley, R. T. (2023). Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell*, 186(1), 17–31. DOI: [10.1016/j.cell.2022.11.017](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.11.017)
- [78] Principi, N., Silvestri, E., & Esposito, S. (2019). Advantages and limitations of bacteriophages for the treatment of bacterial infections. *Front. Pharmacol.*, 10, 513. DOI: [10.3389/fphar.2019.00513](https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00513)
- [79] Żaczek, M., et al. (2022). A thorough synthesis of phage therapy unit activity in Poland—its history, milestones and international recognition. *Viruses*, 14(6), 1170. DOI: [10.3390/v14061170](https://doi.org/10.3390/v14061170)
- [80] Naureen, Z., et al. (2020). Comparison between American and European legislation in the therapeutical and alimentary bacteriophage usage. *Acta Biomed.*, 91. Doi: [10.1038/s41538-023-00245-8](https://doi.org/10.1038/s41538-023-00245-8)
- [81] Jones, J. D., Trippett, C., Suleman, M., Clokie, M. R., & Clark, J. R. (2023). The future of clinical phage therapy in the United Kingdom. *Viruses*, 15(3), 721. DOI: [10.3390/v15030721](https://doi.org/10.3390/v15030721)
- [82] Lin, R. C., Fabijan, A. P., Attwood, L., & Iredell, J. (2019). State of the regulatory affair: Regulation of phage therapy in Australia.
- [83] Johri, P. (2023). Antimicrobial resistance and phage therapy in India. *Microbiologist*, Retrieved from

Review Article**Application of bacteriophages: A novel biological approach in food safety****Raheleh Majdani^{1*}, Samira Ghaemi¹, Mitra Alizadeh¹**

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Maragheh, Maragheh, Iran

(Received: 29 June 2025, Received in revised form: 5 August 2025, Accepted: 11 August 2025)

Abstract

Food security is one of the most critical global challenges today, particularly in developing countries, and addressing it by providing sustainable solutions is of paramount importance. In this regard, phages, due to their unique properties, have emerged as a promising strategy for combating infections arising from foodborne contamination. Numerous studies have reported the high antibacterial potential of phages in various foods, including milk, meat, cheese, vegetables, and fresh fruits that are consumed raw and unprocessed. Bacteriophages have no adverse effects on food and can help preserve its freshness and flavor, which particularly meets consumer expectations for high-quality products with minimal processing. Moreover, the high resistance of phages to variations in temperature and pH enables their application in three main sectors of the food industry: primary production, disinfection during processing, and use as biological preservatives. In addition, commercial phage products such as ListShield, ListexP100 and other phage mixtures have also shown promising efficacy in reducing the microbial load of food and combating pathogenic bacterial agents. The use of bacteriophages as an effective biological strategy can enhance food safety and reduce the risks of microbial contamination, ultimately contributing to the protection of public health. However, further research is essential to expand the use of this biological approach in the food industry.

Key words: *Biological control, bacteriophage, food, biosecurity***How to cite this article:**

Majdani, R., Ghaemi, S., Alizadeh, M., (2025). Application of bacteriophages: A novel biological approach in food safety, *Innovative Food Technologies*, 12(4), 373-394
Doi: <https://doi.org/10.22104/IFT.2025.7699.2221>

* Corresponding author: r.majdani@maragheh.ac.ir