

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О. О. Богомольця

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**на тему: «Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів на
основі бактеріофагів»**

Виконав: здобувач вищої освіти 5 курсу, групи 9804
напряму підготовки 22 Охорони здоров'я
спеціальність 226 Фармація, промислова фармація
освітня програма Фармація

Рябошапка Богдан Олегович

Керівник: доц., канд. фарм. наук Шолойко Н.В.

Рецензент: проф., доктор мед. наук Хайтович М.В.

КИЇВ 2024 рік

АНОТАЦІЯ

Рябошапка Богдан Олегович

Аналіз вітчизняного ринку лікарських засобів на основі бактеріофагів

Ключові слова: фармацевтичний ринок, лікарські засоби, антибіотики, антибіотикорезистентність, бактеріофаги, бактеріофагова терапія

У сучасному світі проблема антибіотикорезистентності стає все більш гострою, що створює значні виклики для систем охорони здоров'я різних країн, включаючи Україну. Невпинне використання антибіотиків, як у медичній, так і у ветеринарній практиці, призводить до зростання числа стійких до антибіотиків інфекційних збудників. У цьому контексті використання бактеріофагів, як альтернативного або додаткового засобу лікування бактеріальних інфекцій, набуває особливої актуальності.

Бактеріофаги — це віруси, які інфікують і знищують бактеріальні клітини. Їхня здатність специфічно націлюватися на патогенні бактерії без пошкодження нормальної мікрофлори робить їх перспективним інструментом у боротьбі з бактеріальними інфекціями. Важливо, що бактеріофаги можуть бути ефективними проти антибіотикорезистентних штамів бактерій, що надає їм значні переваги у порівнянні з традиційними антибіотиками.

Україна має давні традиції у дослідженні та застосуванні бактеріофагів. Вітчизняні науковці та виробники активно займаються розробкою та впровадженням бактеріофагових препаратів у медичну практику. Аналіз ринку лікарських засобів на основі бактеріофагів є надзвичайно важливим для розуміння поточної ситуації, визначення основних тенденцій та перспектив розвитку цього сегмента фармацевтичного ринку.

Дослідження вітчизняного ринку бактеріофагів дозволить виявити ключових гравців, оцінити попит та пропозицію, а також визначити бар'єри та можливості для подальшого розвитку. Це знання є необхідним для створення ефективних стратегій впровадження нових фагових препаратів та покращення доступності існуючих засобів для широкого кола пацієнтів.

В ході дослідження літературних джерел встановлено, що ЛЗ на основі бактеріофагів мають значний потенціал як альтернативного методу лікування бактеріальних інфекцій та зниження ризику антибіотикорезистентності. Лікування бактеріофагами не є новою стратегією, проте після Другої світової війни інтерес до цієї стратегії відступив перед антибіотиками. Зараз, з усе більшим розвитком AMR, бачимо відродження інтересу до бактеріофагів.

Встановлено, що у 2017 році інвестиційний фонд Wellcome Trust залучив 24 науковців для визначення перспективних альтернатив антибіотикам. Бактеріофагова терапія потрапила до першої десятки стратегій, які варто розглянути. Основні переваги цього методу включають специфічність дії, здатність адаптуватися до змін у складі патогенних мікроорганізмів.

Дослідження надає нові дані про структуру ринку, основних виробників та постачальників бактеріофагових препаратів, а також аналізує динаміку розвитку цього сегмента фармацевтичного ринку. проведено мета-аналіз літературних джерел щодо ефективності бактеріофагів у порівнянні традиційними антибіотиками у лікуванні бактеріальних інфекцій, встановлено переваги бактеріофагової терапії в умовах зростаючої антибіотикорезистентності.

Практична значимість дослідження полягає в наданні цілісної інформації для учасників ринку, включаючи виробників, постачальників та дистриб'юторів бактеріофагових препаратів. Це дозволить краще розуміти ринкові тенденції, попит і пропозицію, що сприяє розробці ефективних маркетингових стратегій та планів розвитку. Дослідження підвищує рівень обізнаності медичних працівників та пацієнтів про переваги бактеріофагової терапії, що сприятиме більш широкому використанню фагових препаратів у клінічній практиці.

SUMMARY

Riaboshapka B.

Analysis of the domestic market of bacteriophage-based medicines

Keywords: pharmaceutical market, medicines, antibiotics, antibiotic resistance, bacteriophages, bacteriophage therapy

In today's world, the problem of antibiotic resistance is becoming increasingly acute, which poses significant challenges for healthcare systems in different countries, including Ukraine. The continuous use of antibiotics, both in medical and veterinary practice, leads to an increase in the number of antibiotic-resistant infectious pathogens. In this context, the use of bacteriophages as an alternative or additional means of treating bacterial infections is of particular relevance.

Bacteriophages are viruses that infect and destroy bacterial cells. Their ability to specifically target pathogenic bacteria without damaging the normal microflora makes them a promising tool in the fight against bacterial infections. Importantly, bacteriophages can be effective against antibiotic-resistant strains of bacteria, which gives them significant advantages over traditional antibiotics.

Ukraine has a long tradition of researching and using bacteriophages. Domestic scientists and manufacturers are actively engaged in the development and introduction of bacteriophage-based drugs into medical practice. The analysis of the bacteriophage-based medicines market is extremely important for understanding the current situation, identifying the main trends and prospects for the development of this segment of the pharmaceutical market.

A study of the domestic bacteriophage market will help identify key players, assess supply and demand, and identify barriers and opportunities for further development. This knowledge is essential for creating effective strategies for introducing new phage products and improving the availability of existing products for a wide range of patients.

The literature review found that bacteriophage-based medicines have significant potential as an alternative method of treating bacterial infections and reducing the risk of antibiotic resistance. Treatment with bacteriophages is not a new

strategy, but after the Second World War, interest in this strategy fell behind antibiotics. Now, with the increasing development of AMR, we are seeing a revival of interest in bacteriophages.

In 2017, the Wellcome Trust investment fund engaged 24 scientists to identify promising alternatives to antibiotics. Bacteriophage therapy was among the top ten strategies to consider. The main advantages of this method include specificity of action and the ability to adapt to changes in the composition of pathogens.

The study provides new data on the market structure, major manufacturers and suppliers of bacteriophage products, and analyses the dynamics of development of this segment of the pharmaceutical market. A meta-analysis of literature sources on the effectiveness of bacteriophages in comparison with traditional antibiotics in the treatment of bacterial infections was conducted, and the advantages of bacteriophage therapy in the context of growing antibiotic resistance were established.

The practical significance of the study is to provide holistic information for market participants, including manufacturers, suppliers and distributors of bacteriophage products. This will allow for a better understanding of market trends, supply and demand, which contributes to the development of effective marketing strategies and development plans. The study raises awareness among healthcare professionals and patients about the benefits of bacteriophage therapy, which will contribute to the wider use of phage products in clinical practice.

ЗМІСТ

№ з/п	Назва розділу	Сторінка
	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
	ВСТУП	4
	РОЗДІЛ 1 СТАН ТА ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БАКТЕРІОФАГІВ В УКРАЇНІ	7
1.1	Класифікація, визначення , механізм дії та важливість препаратів на основі бактеріофагів	7
1.2	Огляд діагностичних та лікувальних фагових препаратів	16
1.3	Порівняльний аналіз ефективності бактеріофагів в порівнянні з традиційними антибіотиками	18
	Висновок до розділу 1	25
	РОЗДІЛ 2 НАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БАКТЕРІОФАГІВ	26
2.1	Структурний аналіз реєстрації лікарських засобів АТС групи J01XX	32
2.2	Аналіз фармацевтичного ринку бактеріофагів	37
	Висновок до розділу 2	42
	ВИСНОВКИ	44
	СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	45
	ДОДАТКИ	48

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АТС - Анатомо-терапевтично-хімічна класифікація

АФІ – Активний фармацевтичний інгредієнт

ПЛФ - пептидогліканлізисні ферменти

ЛЗ – лікарські засоби

КМ – Кабінет Міністрів

ДНК - Дезоксирибонуклеїнова кислота

ВСТУП

У сучасному світі проблема антибіотикорезистентності стає все більш гострою, що створює значні виклики для систем охорони здоров'я різних країн, включаючи Україну. Невпинне використання антибіотиків, як у медичній, так і у ветеринарній практиці, призводить до зростання числа стійких до антибіотиків інфекційних збудників. У цьому контексті використання бактеріофагів, як альтернативного або додаткового засобу лікування бактеріальних інфекцій, набуває особливої актуальності.

Бактеріофаги — це віруси, які інфікують і знищують бактеріальні клітини. Їхня здатність специфічно націлюватися на патогенні бактерії без пошкодження нормальної мікрофлори робить їх перспективним інструментом у боротьбі з бактеріальними інфекціями. Важливо, що бактеріофаги можуть бути ефективними проти антибіотикорезистентних штамів бактерій, що надає їм значні переваги у порівнянні з традиційними антибіотиками.

Україна має давні традиції у дослідженні та застосуванні бактеріофагів. Вітчизняні науковці та виробники активно займаються розробкою та впровадженням бактеріофагових препаратів у медичну практику. Аналіз ринку лікарських засобів на основі бактеріофагів є надзвичайно важливим для розуміння поточної ситуації, визначення основних тенденцій та перспектив розвитку цього сегмента фармацевтичного ринку.

Дослідження вітчизняного ринку бактеріофагів дозволить виявити ключових гравців, оцінити попит та пропозицію, а також визначити бар'єри та можливості для подальшого розвитку. Це знання є необхідним для створення ефективних стратегій впровадження нових фагових препаратів та покращення доступності існуючих засобів для широкого кола пацієнтів.

Метою дослідження є комплексний аналіз та оцінка поточного стану ринку бактеріофагових препаратів в Україні та перспективи його розвитку.

Для досягнення поставленої мети дослідження були сформовані наступні завдання дослідження:

1. Проаналізувати вітчизняні та зарубіжні джерела, щодо виникнення ЛЗ на основі бактеріофагів
2. Дослідити основні переваги ЛЗ на основі бактеріофагів та можливість їх використання у медичній практиці.
3. Дослідити сучасний стан вітчизняного фармацевтичного ринку ЛЗ на основі бактеріофагів..

Методи дослідження: мета-аналіз доступних літературних джерел аналітичний, систематичний графічний, узагальнення

Предметом дослідження є ринок лікарських засобів на основі бактеріофагів в Україні.

Об'єктом дослідження є вітчизняний ринок лікарських засобів на основі бактеріофагів.

Наукова новизна дослідження полягає у аналізі ринку бактеріофагових препаратів в Україні, який охоплює оцінку асортименту продукції. Дослідження надає нові дані про структуру ринку, основних виробників та постачальників бактеріофагових препаратів, а також аналізує динаміку розвитку цього сегмента фармацевтичного ринку. проведено мета-аналіз літературних джерел щодо ефективності бактеріофагів у порівнянні традиційними антибіотиками у лікуванні бактеріальних інфекцій, встановлено переваги бактеріофагової терапії в умовах зростаючої антибіотикорезистентності.

Практична значимість дослідження полягає в наданні інформації для учасників ринку, включаючи виробників, постачальників та дистриб'юторів бактеріофагових препаратів. Це дозволить краще розуміти ринкові тенденції, попит і пропозицію, що сприяє розробці ефективних маркетингових стратегій та планів розвитку. Дослідження підвищує рівень обізнаності медичних працівників та пацієнтів про переваги бактеріофагової терапії, що сприятиме більш широкому використанню фагових препаратів у клінічній практиці. Також результати дослідження можуть бути корисними для державних

регулюючих органів у процесі прийняття рішень щодо регулювання та підтримки розвитку ринку бактеріофагових препаратів.

Структура магістерської роботи: випускна кваліфікаційна робота складається зі вступу, 2 розділів і висновків. Загальний обсяг роботи становить 50 сторінок, основний текст викладений на 47 сторінках. Під час написання роботи було використано 23 джерел (9 із них іноземною мовою).

РОЗДІЛ І

СТАН ТА ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БАКТЕРІОФАГІВ В УКРАЇНІ

Ринок лікарських засобів на основі бактеріофагів в Україні є однією з інноваційних і перспективних галузей у сучасній фармацевтичній індустрії. Бактеріофаги, або просто фаги, представляють собою віруси, що інфікують бактерії, і використовуються для лікування бактеріальних інфекцій, які можуть бути резистентними до традиційних антибіотиків. У світлі глобальної кризи антибіотикорезистентності, фагова терапія постає як потужна альтернатива, здатна змінити підходи до лікування інфекційних захворювань.

В Україні, як і в усьому світі, спостерігається зростання інтересу до бактеріофагів з боку медичних дослідників, фармацевтичних компаній та державних регуляторних органів. Це обумовлено їхньою ефективністю, високою специфічністю до патогенів та низькою ймовірністю розвитку резистентності. Незважаючи на це, ринок фагових препаратів має свої унікальні виклики та можливості, пов'язані з регулюванням, виробництвом та впровадженням цих інноваційних продуктів.

Важливість цього дослідження полягає у розкритті потенціалу бактеріофагів як важливої складової сучасної фармкології, а також у визначенні шляхів подальшого розвитку та вдосконалення ринку фагових препаратів у національному контексті.

1.1 Класифікація, визначення, механізм дії та важливість препаратів на основі бактеріофагів

Потрібно зазначити, що хоч антибіотики, незаперечно, вважаються одними з найефективніших засобів лікування в історії медицини. Їх вплив на сучасну медичну практику надзвичайно великий, врятувавши мільйони життів і ставши вирішальним компонентом в боротьбі з найпоширенішими

захворюваннями. Здатність антибіотиків боротися з інфекціями, підтримувати трансплантацію органів та навіть сприяти боротьбі з раком робить їх незамінними в медичній практиці[1].

Однак, відзначається швидке поширення стійкості до антибіотиків, що створює загрозу для глобального здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно близько 700 000 осіб померли через стійкість до антимікробних препаратів, і ця цифра швидко зростає. Це викликає серйозне занепокоєння і вимагає негайних заходів для боротьби з цією проблемою[1-3].

На сьогоднішній день стає очевидним, що необхідно активно шукати нові методи лікування, ефективні у протистоянні стійкості до антибіотиків. Однак, варто відзначити, що за останні два десятиліття розроблено лише два нових класи антибіотиків, які, хоч і діють проти грампозитивних патогенів, але мають обмежений вплив на грамнегативні бактерії. Це обмежує можливості лікування і підкреслює необхідність пошуку нових способів боротьби зі стійкістю до антимікробних препаратів.

Напруга на фармацевтичні компанії зросла, оскільки багато з них припинили розробку нових антибіотиків. Це свідчить про необхідність активізації досліджень у галузі антимікробної терапії та стимулювання інновацій у цій сфері. Забезпечення нагального попиту на нові терапевтичні засоби для боротьби зі стійкістю до антибіотиків є однією з головних пріоритетних завдань у медичній науці сучасності.

Хоча лікування бактеріофагами не є новою стратегією, воно знову знаходить своє місце в увазі науковців через загрозу стійкості до антибіотиків (AMR). У минулому, коли антибіотики вперше з'явилися, лікування бактеріофагами вже привернуло значну увагу. Проте після Другої світової війни інтерес до цієї стратегії відступив перед антибіотиками. Зараз, з усе більшим розвитком AMR, бачимо відродження інтересу до бактеріофагів[1].

У 2017 році Wellcome Trust залучив 24 науковців для визначення перспективних альтернатив антибіотикам. Бактеріофагова терапія потрапила до першої десятки стратегій, які варто розглянути. Недавні дослідження

вказують на потенційну ефективність персоналізованої бактеріофагової терапії як засобу боротьби зі стійкістю до антибіотиків[4].

Бактеріофаги, що походять від термінів "бактерія" та грецького "φάγος" (що означає "пожирач" або "ненажера"), є бактеріальними вірусами, які здатні розчиняти мікроорганізми. Вони є облігатними внутрішньоклітинними паразитами бактерій. Сучасна класифікація бактеріофагів базується на їх будові віріонів. Кожен віріон містить капсид (захисну оболонку) і нуклеїнову кислоту. Більшість бактеріофагів, відомих як хвостаті бактеріофаги, мають ікосаедричну головку та спіральний хвіст, кінці якого мають здатність приєднуватись до специфічних молекул на поверхні цільової клітини. Головка містить геномну ДНК, а хвіст служить каналом для інфікування клітини-хазяїна. У деяких випадках хвостовий відросток може бути коротким або навіть відсутнім.

Щодо форми, бактеріофаги можуть бути ниткоподібними, сферичними або навіть сперматозоїдними. Щодо розміру, вони можуть бути дрібними, середніми або великими. Зазвичай розмір фагової частинки становить від 20 до 200 нм, діаметр головки в середньому складає 60–100 нм, а довжина відростка може бути від 100 до 200 нм. Більшість бактеріофагів має дволанцюгову геномну ДНК, але деякі можуть мати одноланцюгову ДНК або навіть дво- й одноланцюгову РНК, більш детальна класифікацію можемо розглянути у таблиці 1.1.

Таблиця 1.1

Класифікація бактеріофагів

Родина	Морфологія	Нуклеїнова кислота
Myoviridae	Хвостовий відросток, що скорочується, неоточений оболонкою	Лінійна дволанцюгова ДНК
Siphoviridae	Довгий нескорочуваний хвостовий відросток, неоточений оболонкою	Лінійна дволанцюгова ДНК
Podoviridae	Короткий нескорочуваний хвіст, неоточений оболонкою	Лінійна дволанцюгова ДНК

Tectiviridae	Ізометрична форма, неоточена оболонкою	Лінійна дволанцюгова ДНК
Corticoviridae	Ізометрична форма, неоточена оболонкою, дволанцюгова ДНК	Кругова дволанцюгова ДНК
Lipothrixviridae	Паличкоподібна форма, оточена оболонкою	Лінійна дволанцюгова ДНК
Plasmaviridae	Плеоморфна форма, оточена оболонкою	Кругова дволанцюгова ДНК
Rudiviridae	Паличкоподібна форма, оточена оболонкою	Лінійна дволанцюгова ДНК
Fuselloviridae	Лимоноподібна форма, неоточена оболонкою	Кругова дволанцюгова ДНК
Inoviridae	Нитчаста форма, не оточена оболонкою	Лінійна одноланцюгова ДНК
Microviridae	Ізометрична форма, неоточена оболонкою	Кругова одноланцюгова ДНК
Leviviridae	Ізометрична форма, неоточена оболонкою	Лінійна одноланцюгова ДНК
Cystoviridae	Сегментована дволанцюгова ДНК	Сферична форма, оточена оболонкою

Хоча бактеріофаги давно вивчалися, вони востаннє набули великої популярності через загрозу стійкості до антибіотиків. Із розвитком сучасних технологій, дослідження навколо бактеріофагів відновлюються, особливо у відповідь на потребу у нових антибактеріальних терапевтичних засобах.

Механізм взаємодії бактеріофагів з клітинами включає в себе ряд складних процесів, спрямованих на проникнення в клітину бактерії та її подальший контроль. Більшість бактеріофагів використовують пептидогліканлізисні ферменти (ПЛФ), які здатні вибірково руйнувати клітинні стінки бактерій. Ці ферменти мають специфічність до певних видів бактерій, проти яких спрямовані фаги, які їх кодують. Наприклад, ПЛФ фагів стафілококів атакують пептидоглікани стафілококів, тоді як ферменти пневмококових фагів націлені на клітинну стінку пневмококів[6].

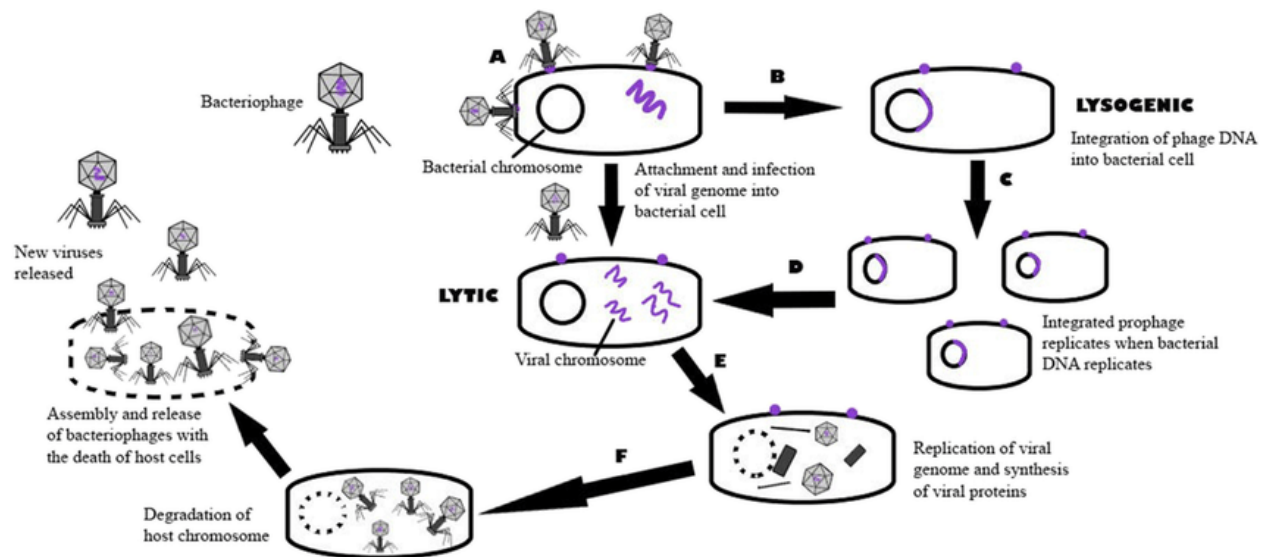


Рисунок 1.1 Механізм взаємодії бактеріофага з клітиною. [посилання на джерело?]

Як ми можемо побачити з рис.1.1 ,процес інфікування може відбуватися в двох основних режимах: літичному і лізогенному. Літичні бактеріофаги ініціюють інфекцію бактерій через кілька послідовних етапів. Спочатку фаг адсорбується на поверхні бактеріальної клітини, після чого його ДНК проникає всередину клітини. Після цього відбувається інгібуція синтезу білків хазяїна та активація синтезу власних білків фага. Після накопичення вірусних частинок відбувається лізис клітинної стінки бактерії, що призводить до вивільнення нових фагів і початку нового циклу інфекції.

Лізогенні бактеріофаги, навпаки, інфікують бактерії за лізогенним типом, при цьому клітини-хазяїни не загивають. У цьому випадку, фаги інтегрують свою ДНК у ДНК бактерій-хазяїнів. Цей геном може передаватися новим генераціям фагів та іншим клітинам бактеріальної популяції. Лізогенна інфекція може в певних умовах перейти в літичну, що призводить до загибелі клітини-хазяїна. Цей перехід зазвичай відбувається у невеликій кількості фагів[3-4].

Одним з важливих аспектів є наявність літичного циклу розвитку у бактеріофагів. Це робить їх ефективними як лікувально-профілактичні препарати. За певними ділянками генів, що кодують білки капсиду, можна швидко та з високою достовірністю визначити належність фага до родини

літичних фагів. Такий підхід сприяє розробці та вдосконаленню терапевтичних та профілактичних методів боротьби з бактеріальними інфекціями.

Тож, можна зробити висновок, що важливість препаратів на основі бактеріофагів полягає в їхньому потенціалі стати альтернативою антибіотикам у лікуванні бактеріальних інфекцій, особливо у випадках, коли бактерії виявляють резистентність до традиційних методів лікування. Однак, необхідно враховувати обмеження, пов'язані з імунним відгуком організму та можливістю бактерій розвивати механізми захисту від фагів[5].

1.2 Огляд діагностичних та лікувальних фагових препаратів

Першу категорію, яку ми розглянемо будуть діагностичні фагові препарати. Фагові препарати у медицині відіграють важливу роль, особливо в сфері діагностики. Одним з ключових напрямків їх використання є типування мікроорганізмів, що дозволяє моніторити поширення конкретних штамів та сероварів бактерій. Основними групами фагових препаратів, які використовуються для цієї цілі, є набори стафілококових та ентеробактеріальних фагів.

Фаготипування є ефективним методом визначення приналежності культур до певних фагових груп. Цей процес може ґрунтуватися на різних підходах. Перший з них полягає у вивченні властивостей, що впливають з лізогенних культур фагів, таких як літичний спектр та антигенна специфічність. Другий підхід, який ширше застосовується, ґрунтується на визначенні чутливості виділених культур до набору стандартних фагів. У разі відповідності фаговару культури типовому фагу, спостерігається її лізис, що відображається у відсутності росту, тоді як на місці нанесення інших фагів спостерігається активний ріст мікроорганізмів.

Ці методи дозволяють не лише ідентифікувати мікроорганізми, а й встановлювати їхню чутливість до конкретних фагів, що є важливим для

діагностики та вибору оптимального лікування. Крім того, такий підхід дозволяє стежити за еволюцією та поширенням різних штамів бактерій, що є ключовим для контролю за захворюваннями та виконанням профілактичних заходів.

Для проведення фаготипування необхідно мати певний набір інструментів та матеріалів. Перш за все, потрібна молода культура досліджуваного штаму, яка вирощена протягом 4–6 годин і ідентифікована до виду або підвиду. Також необхідний набір стандартних типових фагів у критичних тест-розведеннях, при цьому фаг повинен бути у максимальному розведенні, яке забезпечує повний лізис гомологічної культури.

Для проведення експерименту також потрібні чашки Петрі зі стандартним свіжоприготованим і добре висушеним середовищем. Процедура фаготипування полягає в засіванні газонем на чашку із живильним середовищем, де культурі дають можливість убратися в агар. Потім на поверхню посіву наносять типові фаги за допомогою пастерівської піпетки, штамп-реплікатора або каліброваної петлі.

На другий день проводять оцінку спектру чутливості культури до фагів і порівнюють отримані результати зі схемою фаготипування. Отримані дані можуть бути використані для епідеміологічного аналізу.

Лікувальні препарати фагів в сучасній медицині є важливим інструментом у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Одним з найпоширеніших застосувань цих препаратів є лікування дисбактеріозів та протистафілококової терапія. Вони можуть бути представлені як моно-, так і полівалентними формами, залежно від специфіки інфекції та потреб пацієнта.

Один із доступних лікувальних препаратів цього типу - дизентерійний полівалентний бактеріофаг, або Дизфаг. Цей препарат має широкий спектр дії і містить стерильний фільтрат фаголізату, який включає збудників бактеріальної дизентерії, таких як *S. flexneri* I, II, III, IV та VI типів, а також *S. sonnei*. Виготовляється Дизфаг у різних лікарських формах, зокрема у формі пігулок з шлунково-резистентним покриттям, що забезпечує оптимальну

терапевтичну дію, а також у вигляді рідини жовтого кольору різної інтенсивності.

Цей препарат ефективно лізує збудників бактеріальної дизентерії і призначений для як лікування, так і профілактики цього захворювання. Завдяки своєму специфічному механізму дії, Дизфаг може бути важливим інструментом у боротьбі з інфекційними захворюваннями травного тракту, особливо в умовах, коли збудники виявляють стійкість до інших антибіотиків.

Однак, слід зауважити, що використання фагів у медицині вимагає обережності і дотримання відповідних протоколів та рекомендацій. Недостатня інформація або неправильне застосування можуть призвести до небажаних наслідків, таких як розвиток резистентності або виникнення побічних ефектів. Тому важливо проводити дослідження і розробляти нові методи для максимізації ефективності і безпеки фагової терапії.

У майбутньому, з розвитком наукових досліджень і технологій, можна очікувати подальшого вдосконалення лікувальних препаратів фагів та розширення їхнього застосування в різних галузях медицини. Вивчення фаготерапії відкриває нові перспективи у лікуванні інфекційних захворювань і може стати важливим кроком у боротьбі з антибіотикорезистентними штамами бактерій.

Таким чином, лікувальні препарати фагів, такі як Дизфаг, представляють собою важливий ресурс у сучасній медицині, що дозволяє боротися з інфекційними захворюваннями та забезпечує альтернативу традиційним антибіотикам. Використання цих препаратів вимагає обережного підходу та належного контролю, але вони можуть стати важливим інструментом у підтримці здоров'я та боротьбі з інфекційними захворюваннями у майбутньому.

Колі-протейний бактеріофаг застосовують для лікування та профілактики ентероколітів і кольпітів. У лікуванні ентероколітів препарат використовують із першого дня захворювання, двома чи трьома курсами тривалістю 7–10 діб, залежно від перебігу хвороби, під бактеріологічним

контролем. Інтервал між курсами складає 3 доби. У профілактичних цілях колі-протейний бактеріофаг застосовують у осередках інфекції.

Ще одним ефективним засобом є бактеріофаг сальмонельозний, який є імунобіологічним препаратом. Лікувальна та санаційна дія цього препарату заснована на лізисі сальмонел і близьких до них за антигенною структурою бактерій. Застосовують його при сальмонельозі у дітей і дорослих для лікування та санації реконвалесцентів (бактеріоносійство), а також для профілактики сальмонельозів за епідемічними показаннями.

Бактеріофаг сальмонельозний доступний у формі рідини та у таблетках і представлений у вигляді фільтрату фаголізатів. Він активний відносно найпоширеніших сальмонельозних бактерій різних груп, таких як група А (паратиф А), група В (паратиф В, тифімуріум, Гайдельберг), група С (Ньюпорт, інфантіс, холера-суїс, Оранієнбург), група Д (Дублін, ентеритідіс, галінарум) та група Е (анатум, Ньюлендс).

Важливо зазначити, що використання бактеріофагів у лікуванні і профілактиці інфекційних захворювань вимагає обережності та систематичного контролю. Недостатній або неправильний прийом може призвести до розвитку резистентності або виникнення побічних ефектів. Тому важливо забезпечити відповідне дослідження та стандартизацію процесу виробництва та застосування фагових препаратів.

У майбутньому, з розвитком наукових досліджень і технологій, можна очікувати подальшого вдосконалення лікувальних препаратів фагів та розширення їхнього застосування в різних галузях медицини. Вивчення фаготерапії відкриває нові перспективи у лікуванні інфекційних захворювань і може стати важливим кроком у боротьбі з антибіотикорезистентними штамми бактерій.

Інтесті-бактеріофаг є імунобіологічним препаратом, який має антимікробні властивості та здатний специфічно лізувати бактерії. Цей препарат широко застосовується для лікування та профілактики різних захворювань шлунково-кишкового тракту, які викликані чутливими

мікроорганізмами. До таких захворювань відносяться: бактеріальна дизентерія, сальмонельоз, черевний тиф, паратифи, дисбактеріози, ентероколіти, коліти та диспепсія.

Інтесті-бактеріофаг представляє собою суміш стерильних фільтратів фаголізатів, які активні проти широкого спектру бактерій. Цей спектр включає такі види, як *S. flexneri* I, II, III, IV та VI типів, *S. sonnei*, *S. paratiphi* A, *S. paratiphi* B, *S. tiphimurium*, *S. infantis*, *S. cholerasuis*, *S. oranienburg*, *S. enteritidis*, а також *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* та *P. mirabilis*, *Enterococcus*, *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*.

З аналізу характеристик цього препарату видно, що його спектр дії найширший серед інших фагів. Інтесті-бактеріофаг здатен лізувати майже всі мікроорганізми, які виділяються із шлунково-кишкового тракту.

У порівнянні з іншими фагами, які є більш специфічними відносно родів мікроорганізмів, інтесті-бактеріофаг вирізняється своєю універсальністю та широким спектром дії. Це робить його ефективним інструментом у боротьбі з різними видами бактерій, що може бути особливо корисним у лікуванні захворювань, де важко визначити конкретного патогена.

Використання інтесті-бактеріофага в лікуванні та профілактиці захворювань шлунково-кишкового тракту відкриває нові можливості для боротьби з інфекційними захворюваннями. Завдяки своїй універсальності та ефективності, він може стати важливим інструментом у медичній практиці, допомагаючи пацієнтам швидше одужати та попереджати розвиток ускладнень.

Бактеріофаг стафілококовий представляє собою імунобіологічний препарат, який відзначається властивістю лізувати стафілококи, що часто є причиною гнійних інфекцій. Цей препарат широко використовується як для лікування, так і для профілактики різних форм гнійних інфекцій, які можуть вражати шкіру, слизові оболонки, а також внутрішні органи. Такі інфекції можуть виникати наслідком контакту зі стафілококами, і включають в себе такі захворювання, як синусит, отит, ангіна, фарингіт, ларингіт, трахеїт,

бронхіт, пневмонія, плеврит, гнійні рани, інфіковані опіки, абсцеси, флегмони, фурункули, карбункули, гідраденіти, панариції, парапроктити, мастити, бурсити, остеомієліти, уретрити, цистити, пієлонефрити, кольпіти, ендометрити, сальпінгофорити, гастроентероколіти, холецистити, омфаліти та сепсис.

Препарат є фільтратом фаголізату, який проявляє активність проти стафілококів різних фаготипів, включаючи золотистий стафілокок. Його механізм дії полягає у спроможності взаємодіяти з бактеріями та викликати їхню лізу, що руйнує клітинні стінки та призводить до їхньої загибелі. Цей процес сприяє усуненню інфекційного процесу та полегшує розпад бактеріальних колоній, що дозволяє швидше подолати захворювання та запобігти його повторному розвитку.

Варто зазначити, що бактеріофаг стафілококовий є безпечним для застосування та має мінімальну кількість побічних ефектів. Його ефективність у лікуванні гнійних інфекцій шкіри та органів зростає завдяки його специфічному впливу на патогенні мікроорганізми. Цей препарат може бути особливо корисним для пацієнтів зі складними гнійними ураженнями, які вимагають швидкого та ефективного лікування.

Крім того, використання бактеріофагу стафілококового також може сприяти відновленню нормальної мікрофлори шкіри та слизових оболонок, що допомагає запобігти рецидивам інфекційних процесів та покращує загальний стан здоров'я пацієнтів.

Важлива умова для досягнення ефективності фаготерапії - це передбачення фагочутливості конкретного збудника інфекції. Це вимагає обов'язкового визначення чутливості штамів стафілококового бактеріофага, які були ізольовані від конкретного хворого. Фаг введений безпосередньо в осередок інфекції. Тривалість курсу лікування для більшості фагів зазвичай складає 5-15 днів. Дози та шляхи введення залежать від характеру інфекційного очагу, чи то місцево (у вигляді зрошення, компресів та тампонування), чи внутрішньошкірно, чи в порожнину (черевну, плевральну,

суглобову), чи навіть у сечовий міхур через катетер, або орально і ректально. У разі рецидивного перебігу захворювання можливе проведення повторних курсів лікування.

Найбільш обґрунтоване використання бактеріофагів спостерігається у випадках, коли інфекція викликана антибіотикостійкими штамми. Також можна застосовувати комбіновану терапію, включаючи використання бактеріофагів у поєднанні з антибіотиками. Важливо зазначити, що немає протипоказань до застосування фагових препаратів.

Враховуючи вищевказане, необхідно підкреслити, що фаготерапія може бути ефективним та безпечним методом лікування інфекцій, особливо в умовах зростаючої проблеми антибіотикорезистентності. Сучасні дослідження продовжують розкривати потенціал фагів як альтернативи антибіотикам у лікуванні інфекційних захворювань.

1.3 Порівняльний аналіз ефективності бактеріофагів в порівнянні з традиційними антибіотиками

У останнє десятиліття велика увага приділяється вивченню механізмів виживання бактерій, оскільки це має важливе значення для розуміння природних екосистем. Дослідження показують, що більшість мікроорганізмів у природі існують у вигляді структурованих співтовариств, відомих як біоплівки. Процеси формування біоплівок були предметом багатьох досліджень, проведених в умовах *in vitro*.

Особливу увагу заслуговує здатність *S. aureus* до формування біоплівки, яка вважається однією з ключових стратегій виживання при інфекції господаря. Біоплівка розглядається як важлива ознака патогенності. Наприклад, у випадках хронічних інфекцій, таких як субклінічний мастит, формування біоплівки може бути ефективним способом збереження збудників в мікрооточенні молочної залози та переходу хвороби у хронічну форму.

Біоплівкові інфекції представляють велике виклик для медичної терапії, оскільки вони важко піддаються лікуванню антимікробними засобами. Стійкість бактерій до антибіотиків у біоплівкових умовах може бути досягнута на рівні, що перевищує стійкість, спостережувану при вирощуванні в планктонних умовах, на тисячну порівняно звичайним рівнем. Це ставить під сумнів ефективність традиційних методів лікування та вимагає подальших досліджень для розробки нових стратегій контролю інфекцій, які базуються на знаннях про біоплівкові процеси.

Ми розглянемо дослідження ефективності використання антибіотиків і фагів на прикладі останніх досліджень [9]. Знижена сприйнятливість мікроорганізмів у біоплівці до антибактеріальних речовин пояснюється наявністю клітин з резистентним фенотипом, відомих як "персистери", та/або обмеженим проникненням антибіотиків в полісахаридну матрицю. Для того, щоб поживні і протимікробні речовини потрапляли в мікробні клітини в біоплівках, вони повинні пройти через матрицю біоплівки або слиз, що продукується бактерією. Ця обмеженість може виникати в результаті ускладнення транспорту, коли антимікробні речовини не можуть проникнути через полімерну матрицю, або інактивації антимікробних речовин матеріалами матриці. Крім того, позаклітинна матриця, яка необхідна для з'єднання бактерій у біоплівки, може складатися з полісахаридів, білків та екстрацелюлярної ДНК (еДНК). Вчені довели, що екстрацелюлярна ДНК функціонує як матричний компонент і відповідає за антибіотикостійкість мікроорганізмів у біоплівках, утворених *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus intermedius* та іншими. Ці захисні механізми діють синергічно, забезпечуючи загальну підвищену стійкість біоплівки до антимікробних речовин.

У зв'язку з цим виникає потреба у розробці альтернативних лікувальних та профілактичних методів для боротьби з мікробними інфекціями у біоплівках. Останнім часом багато вчених висловлюють припущення, що з екологічних і фізіологічних причин бактеріофаги можуть бути більш

ефективними, ніж антибіотики, у знищенні бактерій у біоплівці. Вплив фагів на біоплівку включає початкову стадію бактеріальної адсорбції, за якою слідує бактеріальна інфекція. Зараження фагом призводить до загибелі чутливих бактерій та їх лізису. Видалення біоплівкових бактерій за допомогою лізису призводить до фізіологічних змін серед бактерій у глибоких шарах біоплівки, що дозволяє цим бактеріям ефективніше підтримувати подальшу інфекцію фагів. Тому розробка економічно вигідних методів і засобів з використанням специфічних бактеріофагів відносно основного збудника маститу корів *S.aureus var. bovis* є перспективною і актуальною.

Згідно з представленими в рис. 1 даними, антибіотики проявляли різну бактерицидну дію до мікроорганізмів у мікробній біоплівці. Проте, мікробні клітини залишалися життєздатними на рівні вище "порогу інфікованості". Найбільш захищеними виявилися клітини *S. aureus*, а серед досліджених антимікробних засобів найкраще впливав на клітини у біоплівці енрофлоксацин. Після його впливу стафілококи з матриксу біоплівки не виділялися. Антибіотики пеніцилінового ряду проявляли найслабшу здатність впливати на бактерії у біоплівках, після впливу бензилпеніциліну і амоксициліну кількість живих клітин *S. aureus var. bovis* виділялися у кількості $\lg 5,0-6,0$ КУО/см² площі біоплівки. Ефективними на бактерії у біоплівках виявилися антибіотики цефтріаксон і доксициклін. Після дії цефтріаксону кількість виживших бактерій становила $\lg 1,9 \pm 1,1$ КУО/см² площі біоплівки, а після доксицикліну $\lg 2,5 \pm 1,2$ КУО/см²

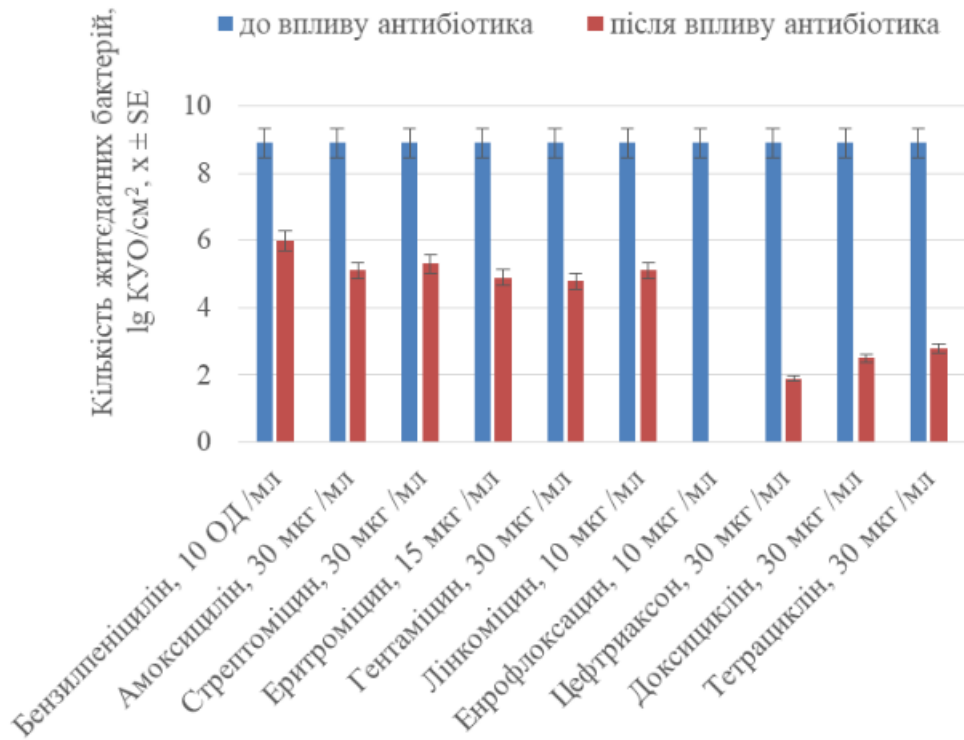


Рис.1.2 Ефективність застосування антимікробних препаратів на кількість *S. aureus var. bovisy* складі біоплівки [9](Джерело 9)

На рис 1.3 наведено результати впливу бактеріофагу Phage SA ν B14 на сформовану бактеріальну біоплівку *Staphylococcus aureus variant bovis*.

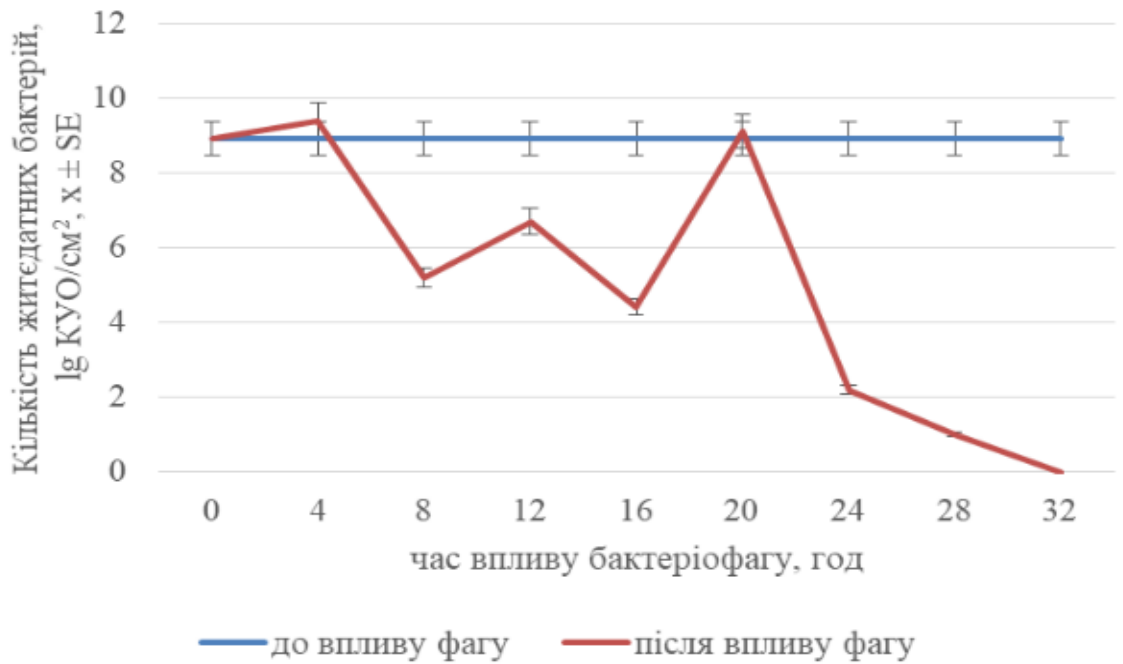


Рис. 1.3 Ефективність бактеріофагу Phage SA ν B14 [9] (Джерело 9)

Зазначено, що протягом чотирьох годин взаємодії бактеріофагу та клітин стафілококів у біоплівці не спостерігалось змін у кількості бактерій. Однак через восьме години контакту вірусу і бактерій розпочався процес лізису мікробних клітин, що призвело до зменшення їх кількості на один порядок. На дванадцяту годину впливу бактеріофагу спостерігався подальший процес відмирання стафілококів у біоплівці, проте кількість бактерій збільшилася у 1,3 рази. Протягом наступних годин взаємодії бактеріофагів зі стафілококами у біоплівці продовжується літична дія бактеріофагів, і через тридцять дві години від початку контакту фагу з біоплівкою бактеріальні клітини не виділялися. Ці результати вказують на потенційну ефективність бактеріофагу Phage SA_vB14 у знищенні бактерій у біоплівці, що може бути перспективним методом лікування або контролю мікробних інфекцій.

Згідно з викладенням В.П.Широбокова [10], фаги можуть бути застосовані у різних сферах сучасної медицини з метою лікування, профілактики та діагностики інфекційних захворювань.

Почнемо з фаготерапії, яка передбачає використання бактеріофагів для лікування. Цей метод включає різні способи введення фагів, такі як пероральний прийом, зрошення інфікованих ран, обколювання вогнищ запалення тощо. Фаготерапія дозволяє швидко та ефективно боротися з інфекцією, оскільки бактеріофаги безпечні для людини, швидко потрапляють у вогнище інфекції та починають діяти через 2-4 години після введення.

Фагопрофілактика використовується для попередження зараження в епідемічних вогнищах та боротьби з госпітальними інфекціями. Цей метод має велике значення у запобіганні поширенню інфекційних захворювань серед населення.

Фагодіагностика використовується для ідентифікації та видової диференціації бактерій. Цей метод дозволяє точно визначити вид патогенної мікрофлори та обрати оптимальний метод лікування.

Фаготипування є одним із методів внутрішньовидової диференціації бактерій. Цей підхід дозволяє класифікувати бактерії за їхніми фаговими властивостями.

Важливою перевагою фагів є їхня можливість застосовуватися разом із антибіотиками, що підсилює ефективність лікування і допомагає уникнути формування резистентності.

Щодо виробництва фагопрепаратів, їх можна отримувати як препарати серійного комерційного виробництва, так і індивідуалізовані препарати, створені для конкретного хворого після виділення бактерії-збудника. Фагопрепарати можуть бути монокомпонентними або комбінованими, а також можуть включати фагові антибіотики - фагові ферменти, які взаємодіють з певними видами бактерій.

Фагопрепарати повинні відповідати певним критеріям, включаючи наявність тільки вірулентних фагів, здатність фагів відтворюватися в бактеріях-хазяїнах з високим виходом активних вірусних часток, збереження літичної активності при тривалому зберіганні та відсутність негативного впливу на нормальну мікробіоту людини.

Переваги бактеріофагів над антибіотиками можна сформулювати у таблицю 1.2

Таблиця 1.2

Переваги бактеріофагів над антибіотиками

Показник	Бактеріофагові препарати	Антибіотики
Токсичні та алергічні ефекти	Відсутні	Наявні
Дія на нормофлору	Відсутня	Може призвести до дисбактеріозу
Вплив на імунну систему	Стимулюють імунітет	Можуть пригнічувати імунну відповідь
Побічна дія при використанні в профілактичних цілях	Відсутня	Може бути вираженою

Протипоказання застосування	до	Відсутні	Можливі
Розподіл в організмі		Концентруються в місці скупчення бактерій-хазяїнів	Розподіляються по всьому організму

На сьогодні фаготерапія є важливим елементом у лікуванні інфекційних захворювань, в основному використовується як допоміжний засіб разом з антибіотиками. Однак, в умовах поширення стійкості збудників до антибіотиків, фаготерапія може стати ключовим та справді альтернативним методом лікування.

Наразі широке використання фагопрепаратів обмежується кількома факторами. По-перше, це специфічність взаємодії фага та бактерії, що робить неможливим застосування одного фага для лікування широкого спектру інфекцій. По-друге, можливість бактерій набирати стійкість до фагів. Розв'язанням цих проблем може стати персоніфікована фаготерапія, яка успішно застосовується в кількох країнах світу. При належній ідентифікації збудника та наявності фагової бібліотеки, створення персоніфікованих фагопрепаратів займатиме мінімальний час.

При використанні комерційних фагопрепаратів рекомендується віддавати перевагу фаговим коктейлям, які постійно оновлюються за участю місцевих штамів. Також, перед початком лікування необхідно визначити чутливість збудників до обраного фагопрепарату.

В.П.Широбоков [10], відмітив перспективні напрями використання бактеріофагів у клінічній практиці, серед яких:

- лікування дисбіотичних порушень у поєднанні з пробіотиками;
- боротьба з рядом соматичних захворювань, таких як гастрити, хелікобактерна інфекція та інші;
- контроль бактеріоносійства;
- запобігання розвитку інфекцій в лікарняному середовищі.

За викладеними даними, можна зробити висновок, що фаготерапія представляє собою важливий інструмент у боротьбі з інфекційними захворюваннями. Вона використовується як допоміжний метод у поєднанні з антибіотиками, але може стати провідним засобом у випадках, коли збудники виявляють стійкість до антибіотиків.

Однак широке застосування фагопрепаратів обмежується декількома факторами, такими як специфічність взаємодії фага та бактерії, а також можливість розвитку стійкості бактерій до фагів. Розв'язанням цих проблем може стати персоніфікована фаготерапія, а також використання фагових коктейлів, що оновлюються залежно від місцевих штамів.

Додатково, перспективи застосування бактеріофагів в клінічній практиці включають лікування дисбіотичних порушень, боротьбу з соматичними патологіями, контроль бактеріоносійства та запобігання розвитку інфекцій в лікарняному середовищі.

Висновок до розділу 1

У цьому розділі було детально проаналізовано класифікацію, визначення та механізм дії препаратів на основі бактеріофагів, а також їх важливість у сучасній медичній практиці. Дослідження також охопило огляд діагностичних та лікувальних фагових препаратів, їх застосування та можливості в лікуванні різних захворювань.

Порівняльний аналіз ефективності бактеріофагів у порівнянні з традиційними антибіотиками виявив, що в деяких випадках застосування бактеріофагів може бути не менш ефективним, ніж антибіотиків, особливо у випадках антибіотикорезистентних штамів бактерій. Такі препарати відкривають нові можливості для лікування інфекцій та можуть стати важливим інструментом у боротьбі з антибіотикорезистентністю.

У цілому, ринок лікарських засобів на основі бактеріофагів в Україні демонструє потенціал для подальшого розвитку та впровадження в медичну

практику. Продовження досліджень і розвиток нових технологій в цій області можуть сприяти покращенню методів лікування інфекцій та забезпеченню ефективної боротьби зі шкідливими мікроорганізмами.

РОЗДІЛ II

АНАЛІЗ ВІТЧИЗНЯНОГО РИНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ НА ОСНОВІ БАКТЕРІОФАГІВ

Єдиним реєстром дозволених до медичного використання є Державний реєстр лікарських засобів України, затверджений Постановою КМ України №411 від 31 березня 2004 року. Лікарські засоби на основі фагів відносяться до АТС групи J01XX. За цим кодом в Державному реєстрі зареєстровано 51 лікарський засіб (Додаток А)

У цьому розділі ми детально розглянемо реєстрацію лікарських засобів, що входять до АТС групи J01XX, з акцентом на їх походження, країну виробника та специфічні характеристики, зокрема, бактеріофагові препарати. Аналіз буде здійснюватися у кілька етапів, кожен з яких спрямований на висвітлення ключових аспектів структурного складу та реєстраційних особливостей препаратів.

Перший етап структурного аналізу буде присвячений дослідженню походження лікарських засобів, що входять до групи J01XX. Ми розглянемо препарати трьох основних категорій:

1. Рослинне походження – препарати, створені на основі екстрактів і активних речовин, отриманих з рослин.
2. Синтетичне походження – лікарські засоби, отримані шляхом хімічного синтезу.
3. Бактеріофаги – препарати, що містять віруси, які специфічно знищують бактерії.

Другий етап включатиме аналіз країни виробника зареєстрованих лікарських засобів. Це дозволить виявити основні країни-постачальники та оцінити географічний розподіл виробників фагових препаратів на українському ринку. Особливу увагу буде приділено препаратам канадського виробництва, що є важливою складовою даного аналізу.

Особливий акцент буде зроблено на бактеріофагових препаратах, зокрема, на двох лікарських засобах канадського виробництва компанії КР ІНК. – БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ і ПІОФАГ БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ. Ми проведемо детальний аналіз інструкцій до цих препаратів, щоб оцінити їхню ефективність та спектр дії на різні види бактерій. Цей аналіз дозволить виявити їхні переваги та можливі обмеження у клінічному застосуванні.

2.1 Структурний аналіз реєстрації лікарських засобів АТС групи J01XX

За кодом АТС J01XX в Державному реєстрі зареєстровано ЛЗ рослинного походження, синтетичного походження та ЛЗ, що містять фаги (рис. 2.1)

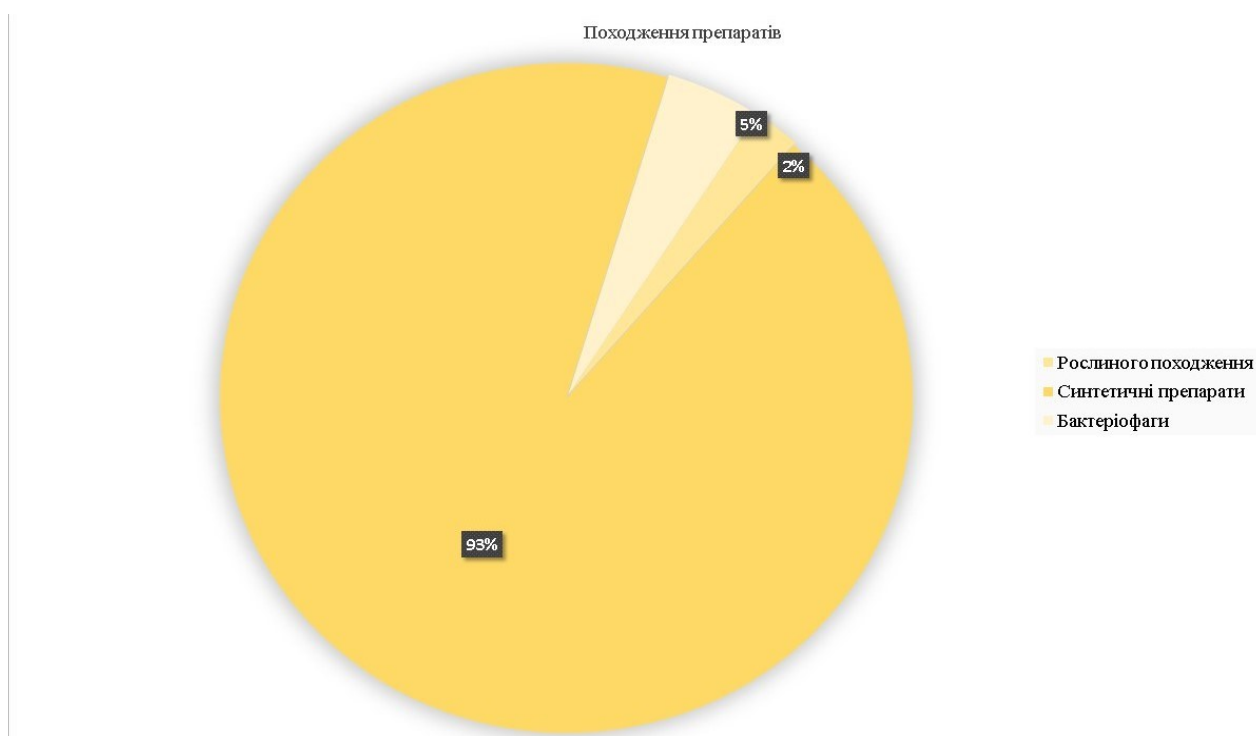


Рис. 2.1 структурний перелік ЛЗ АТС J01XX (у середині графіка великі букви 14 кегль)

Аналіз групи виявив, що ринок антибактеріальних препаратів має надзвичайно різноманітну структуру походження, що включає синтетичні засоби, препарати рослинного походження та засоби на основі бактеріофагів.

Це дозволяє говорити про широкий спектр можливостей у лікуванні бактеріальних інфекцій, хоча кожна категорія має свої особливості та частку на ринку.

Почнемо з рослинних препаратів, які займають лише невелику частку ринку. Згідно з дослідженням, тільки 2% всіх антибактеріальних препаратів представлені засобами рослинного походження. Одним з найвідоміших представників цієї категорії є Хлорофіліпт, який виготовляється на основі екстракту евкаліпта. Хлорофіліпт відомий своїми потужними антимікробними властивостями, що дозволяють ефективно боротися з різними патогенними мікроорганізмами. Він широко застосовується у медичній практиці завдяки своїй здатності пригнічувати ріст бактерій і використовуватися у лікуванні інфекційних захворювань.

Однак, варто зазначити, що більшість антибактеріальних препаратів мають синтетичне походження. У групі J01XX синтетичні засоби становлять аж 93% від загальної кількості препаратів. Ці препарати були розроблені на основі хімічного синтезу і мають високу ефективність у боротьбі з бактеріями. Синтетичні антибіотики стали незамінними у сучасній медицині завдяки своїй здатності швидко й ефективно знищувати широкий спектр патогенів. Вони включають в себе різноманітні класи, такі як пеніциліни, цефалоспорини, макроліди та багато інших, кожен з яких має свої особливості у механізмі дії та застосуванні.

Незважаючи на переважання синтетичних препаратів, зростає інтерес до альтернативних методів лікування, зокрема до бактеріофагів. Препарати на основі бактеріофагів займають лише 5% ринку, але їхній потенціал у боротьбі з бактеріальними інфекціями є значним. Бактеріофаги, або фаги, є вірусами, що інфікують і знищують бактерії. Цей метод лікування має кілька переваг, особливо в умовах зростаючої резистентності бактерій до традиційних антибіотиків. Фаги можуть бути ефективними там, де антибіотики виявляються безсилями, і це робить їх перспективним напрямом у медицині.

Наприклад, бактеріофаги можуть використовуватися для лікування хронічних інфекцій, де традиційна терапія не дає результатів.

Однак фаготерапія потребує подальшого розвитку та досліджень. Важливою є розробка методів для ефективного використання бактеріофагів у клінічній практиці, а також їхнє масове виробництво. Це включає визначення оптимальних умов зберігання і транспортування фагів, а також розробку протоколів для їхнього застосування у різних клінічних ситуаціях. Крім того, необхідно вирішити питання щодо безпеки фаготерапії та можливих побічних ефектів, щоб забезпечити максимальну користь для пацієнтів.

Отже, структура ринку антибактеріальних препаратів групи J01XX чітко демонструє домінування синтетичних засобів, що займають 93% ринку, проте також вказує на важливість альтернативних методів лікування, таких як фаготерапія та використання рослинних препаратів. Хоча їхня частка на ринку є відносно невеликою, значення цих засобів зростає в умовах підвищеної резистентності до антибіотиків.

Аналіз виробників ЛЗ за досліджуваною групою показав, що в топ 3 країн походження виробників потрапляє: Україна (34%) 20% Індія і Іспанія 7 відс (рис.2.2)

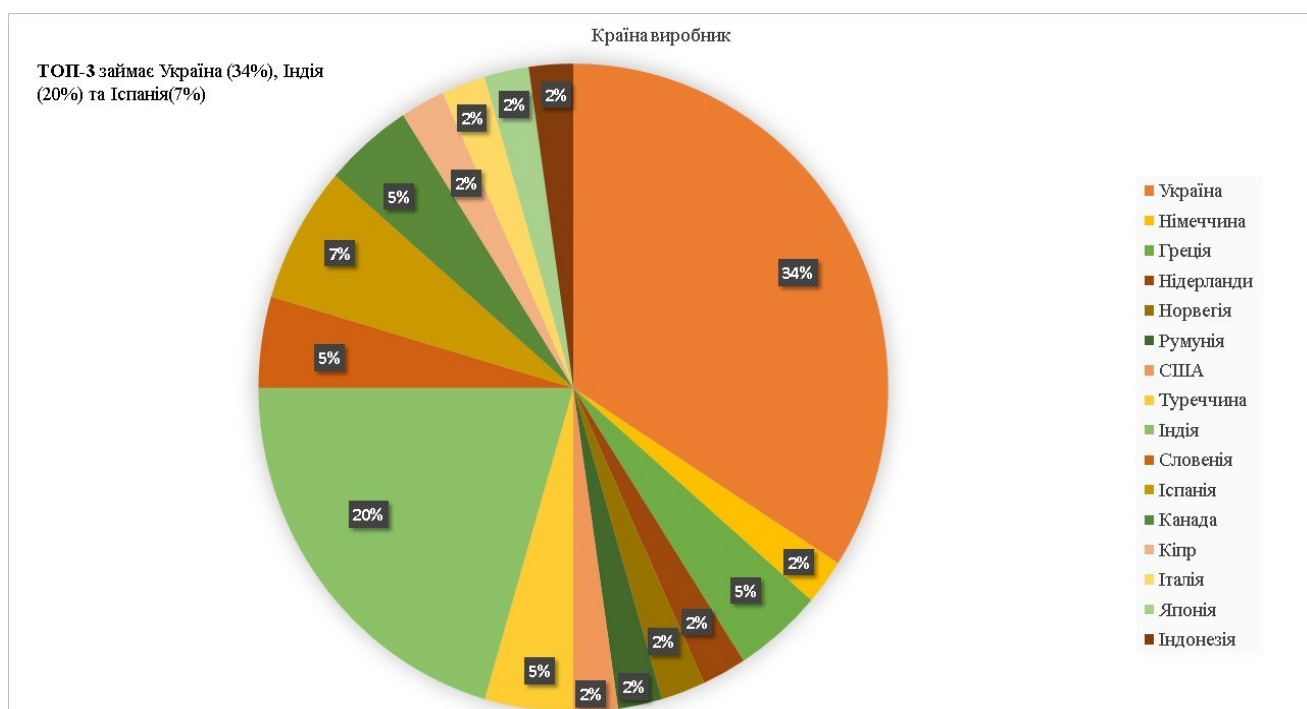


Рис. 2.2. Діаграма країн походження виробників ЛЗ за АТС J01XX.
(великі букви)

Важливим відкриттям є те, що тільки одна країна постачає препарати на основі бактеріофагів в АТС групі J01XX. Цією країною є Канада, яка забезпечує 5% всіх лікарських засобів цієї групи на українському ринку. Канадська компанія КР ІНК. виробляє два ключові бактеріофагові препарати: БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ та ПІОФАГ БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ. Ці препарати демонструють високу ефективність проти широкого спектру патогенних мікроорганізмів, включаючи ті, що є стійкими до традиційних антибіотиків.

Важливо зазначити, що ні Україна, ні Індія, ні Іспанія не виробляють і не постачають препарати на основі бактеріофагів у рамках цієї АТС групи. Це вказує на значний потенціал для розвитку та впровадження бактеріофагових препаратів в інших країнах, особливо з огляду на їхню ефективність у боротьбі з бактеріальними інфекціями.

Відсутність інших постачальників фагових препаратів вказує на потребу у підвищенні обізнаності та інвестицій у цю галузь. Розширення виробництва та реєстрації фагових препаратів може суттєво збагатити арсенал засобів для лікування бактеріальних інфекцій, особливо у світлі зростаючої проблеми антибіотикорезистентності.

Одним із ключових аспектів, який варто розглянути, є перспективи розширення використання бактеріофагів у медицині. Попри те, що Канада зараз є основним постачальником бактеріофагових препаратів у рамках вказаної АТС групи, існує значна невикористана потенціальна можливість у багатьох інших країнах. Саме тому доцільно проводити подальші дослідження щодо ефективності та безпеки застосування бактеріофагів у лікуванні різних захворювань.

Особливу увагу слід звернути на можливості розвитку власного виробництва бактеріофагових препаратів у країнах, де ця галузь залишається практично незрілим ринком. Розглядати перспективи створення власних

виробничих потужностей для виробництва бактеріофагових препаратів можна як стратегічний крок у розвитку медичної промисловості.

Потенційні переваги такого розвитку сектору включають не лише забезпечення медичних потреб країни в ефективних засобах боротьби зі широким спектром інфекцій, але й створення нових робочих місць, залучення інвестицій у високотехнологічну галузь та підвищення конкурентоспроможності медичного сектору на міжнародному ринку.

Найбільш важливою в усьому цьому є необхідність постійного вдосконалення нормативно-правової бази, яка регулює виробництво, дистрибуцію та використання бактеріофагових препаратів. Це сприятиме створенню сприятливого середовища для розвитку біотехнологічних інновацій у медицині, забезпечуючи одночасно високий рівень

Ми проаналізували лікарські форми досліджуваної групи ЛЗ і встановили, що 19 лікарських засобів застосовуються парентерально (розчини, порошки для ін'єкцій, розчини для інфузій, порошки для ін'єкцій.., 26 лікарських засобів застосовуються перорально у вигляді гранул та таблеток.



рисунок ??? назва??? великі букви у малюнку

На основі бактеріофагів зареєстровано 2 лікарських засоби Канадського виробництва компанії КР ІНК. БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ і ПІОФАГ БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ. Аналіз інструкцій до цих ЛЗ показав, що вони мають дію на різні види бактерій (таблиця 2.1)

таблиця???

назва???

Мікроорганізми ЛЗ	ІНТЕСТІФАГ® БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ	ПОФАГ® БАКТЕРІОФАГ ПОЛІВАЛЕНТНИЙ
<i>Shigella flexneri</i> ,	+	-
<i>Shigella sonnei</i> ,	+	-
<i>Salmonella enterica</i> ,	+	-
<i>Escherichia coli</i> ,	+	+
<i>Proteus vulgaris</i> ,	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i> ,	+	-
<i>Staphylococcus aureus</i> ,	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	+	+
<i>Proteus mirabilis</i> ,	+	+
<i>Streptococcus pyogenes</i>	-	-
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-
<i>Clostridium perflingens</i>	-	-
<i>Citrobacter spp.</i>	-	-
<i>Enterobacter ssp.</i>	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	-	-
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	-	-
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	-
<i>Citrobacter diversus</i> ,	-	-
<i>Citrobacter freundii</i>	-	-
<i>Enterobacter aerogenes</i>	-	-
<i>Klebsiella pneumonia</i>	-	-
<i>Morganella morganii</i>	-	-
<i>Serratia marcescens</i>	-	-

Таб. 2.1 чутливість різних мікроорганізмів до бактеріофагів

Аналізуючи отриману таблицю, яка містить інформацію про чутливість різних мікроорганізмів до двох полівалентних бактеріофагів — ІНТЕСТІФАГ® та ПОФАГ®, можна зробити кілька важливих висновків

щодо ефективності цих препаратів у боротьбі з певними патогенними бактеріями.

Як вже зазначалось в нашій роботі, бактеріофаги є вірусами, що спеціально інфікують бактерії. Вони є потенційно ефективними агентами для лікування бактеріальних інфекцій, особливо в умовах зростаючої резистентності бактерій до традиційних антибіотиків. Полівалентні бактеріофаги містять суміш фагів, кожен з яких має специфічну дію проти різних видів бактерій, що розширює спектр їхньої активності.

ІНТЕСТИФАГ® демонструє ширший спектр активності проти бактерій у порівнянні з ПІОФАГ®. Він є ефективним проти **дев'яти** з двадцяти чотирьох перелічених бактерій:

1. *Shigella flexneri*
2. *Shigella sonnei*
3. *Salmonella enterica*
4. *Escherichia coli*
5. *Proteus vulgaris*
6. *Enterococcus faecalis*
7. *Staphylococcus aureus*
8. *Pseudomonas aeruginosa*
9. *Proteus mirabilis*

В той час як ПІОФАГ® ефективний лише проти чотирьох з них:

1. *Escherichia coli*
2. *Proteus vulgaris*
3. *Staphylococcus aureus*
4. *Pseudomonas aeruginosa*

Порівняння активності

ІНТЕСТИФАГ® має активність проти обох типів *Shigella* (*flexneri* та *sonnei*) та *Salmonella enterica*, що свідчить про його потенційну корисність у лікуванні інфекцій, викликаних цими бактеріями, які є поширеними причинами шлунково-кишкових захворювань. Цей бактеріофаг також

активний проти *Enterococcus faecalis*, що є важливим фактором, враховуючи часту резистентність цього виду до антибіотиків.

Водночас, обидва бактеріофаги ефективні проти *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*. Ці бактерії часто пов'язані з інфекціями сечовивідних шляхів, шкірними інфекціями та іншими серйозними інфекціями, тому наявність активності проти них є значною перевагою.

Обмеження в активності

ІНТЕСТІФАГ® та ПІОФАГ® не проявляють активності проти таких бактерій:

1. *Streptococcus pyogenes*
2. *Klebsiella pneumoniae*
3. *Clostridium perfringens*
4. *Citrobacter* spp.
5. *Enterobacter* ssp.
6. *Serratia marcescens*
7. *Staphylococcus saprophyticus*
8. *Staphylococcus epidermidis*
9. *Streptococcus faecalis*
10. *Citrobacter diversus*
11. *Citrobacter freundii*
12. *Enterobacter aerogenes*
13. *Morganella morganii*

Відсутність активності проти цих мікроорганізмів може бути пов'язана з відсутністю специфічних фагів у складі полівалентних бактеріофагів, що, в свою чергу, обмежує їх використання для лікування інфекцій, спричинених цими бактеріями. На основі розгляду цієї таблиці можна підбити підсумки:

1. ІНТЕСТІФАГ® має значно ширший спектр дії, що робить його потенційно більш ефективним у лікуванні різних бактеріальних інфекцій.

2. Обидва ЛЗ ефективні проти *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus* та *Pseudomonas aeruginosa*, що є важливим фактором при виборі лікування інфекцій, спричинених цими збудниками.
3. Обмежена активність обох ЛЗ проти ряду інших важливих патогенів підкреслює необхідність подальшого розвитку та удосконалення бактеріофагової терапії, а також комбінування з іншими методами лікування для забезпечення більш широкого спектру антибактеріальної дії.
4. Вибір між ІНТЕСТІФАГ® та ПІОФАГ® залежить від конкретного патогену, що викликав інфекцію, та від наявної резистентності до антибіотиків.

Отже, аналіз вказує на потенційну користь використання ІНТЕСТІФАГ® для лікування широкого спектру бактеріальних інфекцій, тоді як ПІОФАГ® може бути застосований для більш обмеженого кола випадків. Подальші дослідження можуть допомогти розширити спектр дії бактеріофагів та підвищити їх ефективність.

2.2 Аналіз фармацевтичного ринку бактеріофагів в Україні

Починаючи аналіз фармацевтичного ринку бактеріофагів в Україні, слід зазначити, що цей сегмент ринку бактеріофагів є важливою частиною ширшого фармацевтичного сектора, що перебуває у стані активної трансформації, зокрема через військові дії та економічні виклики. Ось детальніший аналіз поточної ситуації та перспектив ринку бактеріофагів в Україні.

Фармацевтичний ринок України, включаючи сегмент бактеріофагів, зазнав значних змін внаслідок російсько-української війни. Військові дії спричинили серйозні логістичні труднощі, які вплинули на дистрибуцію та доступність ЛЗ. Кількість аптечних закладів скоротилася вдвічі — з 22 780 до

10 533, що суттєво ускладнило доступність населення до ЛЗ, оскільки діючі аптеки мають обмежені складські та транспортні можливості [22].

Попри ці виклики, ринок продовжує функціонувати завдяки великим обсягам гуманітарної допомоги від міжнародних партнерів, які постачають ЛЗ, у тому числі на основі бактеріофагів. Ця допомога частково компенсує скорочення бюджетних закупівель лікарських засобів, що зменшилися на 5% у 2022 році [22].

Бактеріофаги, як альтернатива антибіотикам, набувають все більшої популярності, особливо в контексті зростання резистентності бактерій до традиційних ліків. Це створює значний потенціал для розвитку ринку бактеріофагів в Україні. Вони використовуються для лікування бактеріальних інфекцій, що не піддаються антибіотикам, і цей аспект є надзвичайно актуальним у світовій медичній практиці.

Важливо зазначити, що українські виробники бактеріофагів працюють над забезпеченням якості продукції та дотриманням міжнародних стандартів. Це є критичним для можливостей експорту та інтеграції на європейський ринок. Наприклад, компанії, що займаються виробництвом бактеріофагів, активно впроваджують інновації та досліджують нові терапевтичні можливості цих препаратів [23].

Нові законодавчі акти, прийняті в рамках імплементації законодавства ЄС, значно вплинуть на фармацевтичну індустрію України. Закон України від 28 липня 2022 року № 2469-ІХ, який набуде чинності через 2,5 роки після завершення воєнного стану, включає такі положення:

- Ліцензування імпорту лікарських засобів.
- Врегулювання імпорту активних фармацевтичних інгредієнтів (АФІ).
- Реєстрація суб'єктів господарювання, що займаються імпортом, виробництвом та оптовою торгівлею АФІ.

Ці зміни спрямовані на підвищення якості продукції та відповідність міжнародним стандартам GMP, що сприятиме підвищенню конкурентоспроможності української продукції на світовому ринку [23].

Одним з основних викликів для ринку є логістичні труднощі, зумовлені військовими діями. Відсутність стабільних логістичних маршрутів і скорочення кількості аптек створюють серйозні проблеми для дистрибуції. Тим не менше, деякі великі дистриб'ютори, такі як «БадМ» та «Оптіма ФАРМ», змогли адаптуватися до нових умов і отримати спеціальні дозволи на перевезення медичних препаратів під час комендантської години, що допомагає забезпечити безперервну доставку ліків [23].

Ще одним викликом є відтік фахівців через міграцію населення від війни. Однак, за даними Міністерства охорони здоров'я, кількість медичних працівників, що залишили країну, становить лише 0,5% від загальної кількості, що незначно впливає на рівень доступності медичних послуг. До того ж, Україна активно залучає іноземних спеціалістів за програмами міжнародної допомоги, що допомагає компенсувати втрати у медичних кадрах.

Комплексний аналіз ЛЗ на основі бактеріофагів включає в себе аналіз популярності та доступності різних препаратів на ринку України. Для цього були досліджені характеристики та характеристики піофагу та інтестіфагу, двох ключових ЛЗ на основі бактеріофагів, що зареєстровані в Україні виробництва Неопробіокеар-Україна.

Почнемо з аналізу піофагу бактеріофага полівалентного. Згідно з наявними даними, цей препарат пропонується у трьох різних формах у флаконах по 50 мл, 20 мл та 10 мл. Ціна на препарат коливається від 275.85 грн до 919.23 грн. Варто зазначити, що найбільш популярною формою є розчин по 20 мл, оскільки його продають у 144 аптеках.

Другим дослідженим препаратом є інтестіфаг бактеріофаг полівалентний. Цей препарат пропонується у флаконах по 50 мл та 10 мл. Ціна на нього коливається від 279.95 грн до 630.50 грн. Варто відзначити, що найбільш доступною формою є розчин по 10 мл, який доступний у 102 аптеках. Загальна таблиця представлена нижче:

Таб.2.2

Перелік бактеріофагів доступних по аптечним мережам.

Препарат	Об'єм	Ціна (грн)	Кількість аптек
Піофаг бактеріофаг	50 мл	919.23	189
Піофаг бактеріофаг	20 мл	475.67	158
Піофаг бактеріофаг	10 мл	552.00	144
Інтестіфаг бактеріофаг	50 мл	630.50	57
Інтестіфаг бактеріофаг	10 мл	279.95	102

На основі цих даних можна зробити наступні висновки. Перш за все, піофаг бактеріофаг полівалентний має ширший асортимент об'ємів, але ціна на нього також варіюється найбільше. З іншого боку, інтестіфаг бактеріофаг полівалентний, хоча й має меншу кількість доступних об'ємів, але в середньому є дещо більш доступним з точки зору ціни.

Також слід врахувати різноманітність кількості аптек, які мають ці препарати. Наприклад, розчин піофагу бактеріофага по 20 мл доступний у 158 аптеках, що робить його одним з найбільш поширених препаратів серед досліджених.

Активні речовини в цих бактеріофагах включають фаги, що діють проти різних патогенних бактерій, таких як *Enterococcus faecalis*, *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei* та *Streptococcus pyogenes*. Це свідчить про широкий спектр дії препаратів, спрямованих на лікування інфекцій, викликаних цими бактеріями. Розглянемо детальніше кожен з цих бактерій і їх значення в клінічній практиці.

Enterococcus faecalis є частим збудником внутрішньолікарняних інфекцій і відомий своєю стійкістю до багатьох антибіотиків. Цей патоген може викликати інфекції сечовивідних шляхів, інфекції ранових поверхонь, ендокардит та інші важкі інфекції. Бактеріофаги, що спрямовані проти *Enterococcus faecalis*, мають значний терапевтичний потенціал, оскільки вони можуть бути використані для лікування інфекцій, де традиційні антибіотики неефективні. Враховуючи збільшення кількості штамів *Enterococcus faecalis*, що демонструють мультирезистентність, використання бактеріофагів стає особливо актуальним.

Salmonella enterica є патогеном, відповідальним за численні харчові отруєння та інші інфекційні захворювання, такі як тиф та паратиф. Ця бактерія може викликати гастроентерит, що супроводжується симптомами діареї, лихоманки та абдомінального болю. Важливість боротьби з *Salmonella enterica* полягає в тому, що ця бактерія може призводити до серйозних ускладнень, особливо у людей з ослабленою імунною системою. Бактеріофаги, що діють проти *Salmonella enterica*, можуть бути використані для профілактики і лікування цих інфекцій, зменшуючи ризик важких наслідків та поширення резистентних штамів.

Shigella flexneri та *Shigella sonnei* є основними збудниками шигельозу, також відомого як бактеріальна дизентерія. Ця хвороба характеризується важким запаленням кишечника, що призводить до кривавої діареї, болю в животі, лихоманки та загальної слабкості. Інфекції, спричинені шигелами, особливо небезпечні в умовах поганої санітарії та можуть швидко поширюватися серед населення, викликаючи спалахи захворювань. Традиційне лікування включає застосування антибіотиків, проте зростання резистентності до них робить бактеріофаги перспективною альтернативою. Використання фагів проти *Shigella flexneri* та *Shigella sonnei* може значно знизити тривалість захворювання та полегшити симптоми, а також допомогти в боротьбі з резистентними штамми.

Streptococcus pyogenes є причиною ряду захворювань, від відносно легких, таких як фарингіт (ангіна), до важких, включаючи некротизуючий фасціїт та сепсис. Ця бактерія відома своєю здатністю викликати аутоімунні ускладнення, такі як ревматична лихоманка та постстрептококовий гломерулонефрит. Враховуючи високий рівень захворюваності та потенційно важкі ускладнення, *Streptococcus pyogenes* є важливим об'єктом для розробки нових терапевтичних засобів. Бактеріофаги, що атакують *Streptococcus pyogenes*, можуть бути використані для лікування інфекцій, стійких до стандартних антибіотиків, а також для зниження ризику розвитку аутоімунних ускладнень.

Загалом, використання бактеріофагів проти зазначених патогенів відкриває нові можливості в лікуванні бактеріальних інфекцій. У сучасних умовах, коли проблема антибіотикорезистентності стає все більш актуальною, фаготерапія може стати ефективною альтернативою або доповненням до традиційних методів лікування. Бактеріофаги мають вузький спектр дії, що дозволяє таргетувати конкретні патогени без впливу на корисну мікрофлору організму. Це робить їх використання більш безпечним і мінімізує ризик розвитку дисбактеріозу.

Крім того, бактеріофаги можуть бути застосовані не тільки для лікування, але й для профілактики інфекцій. Наприклад, вони можуть використовуватися в медицині, ветеринарії та харчовій промисловості для зниження кількості патогенних бактерій. У поєднанні з іншими заходами безпеки та гігієни, фаги можуть допомогти значно знизити рівень бактеріального забруднення і тим самим попередити спалахи інфекційних захворювань.

Загалом, дані аналізу показують різноманітність та доступність препаратів бактеріофагів на ринку України, що може допомогти споживачам та фахівцям у прийнятті обґрунтованих рішень щодо їх вибору та застосування.

Висновок до розділу 2

У цьому розділі було проведено детальне дослідження двох основних аспектів: структурного аналізу реєстрації лікарських засобів АТС групи J01XX та аналітики фармацевтичного ринку бактеріофагів в Україні.

Перша частина дослідження складалась з проведення аналізу структури реєстрації лікарських засобів АТС групи J01XX на вітчизняному ринку. Виявлено основні компанії-виробники, які постачають препарати на основі бактеріофагів, а також зроблено висновки щодо їхнього обсягу на ринку та динаміки змін у часі.

Друга частина дослідження заключалась у проведенні аналізу фармацевтичного ринку бактеріофагів в Україні. Здійснено огляд наявних препаратів, їхню відповідність потребам медичного сектору та рівень їхньої доступності для пацієнтів. Також були проаналізовані фактори, що впливають на попит та пропозицію на ринку бактеріофагів, такі як стан здоров'я населення, економічні фактори, регулятивні вимоги та інші.

В результаті проведеного дослідження можна зробити висновок, що вітчизняний ринок лікарських засобів на основі бактеріофагів має свої особливості та перспективи. На його формування та розвиток впливають різноманітні фактори, аналіз яких дозволяє розуміти тенденції ринкового середовища та приймати обґрунтовані управлінські рішення. Дані отримані в ході дослідження можуть бути корисними для фармацевтичних компаній, регуляторних органів та інших учасників ринкових процесів для визначення стратегій розвитку та сприяння забезпеченню населення ефективними лікарськими засобами на основі бактеріофагів.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

1. В ході дослідження літературних джерел встановлено, що ЛЗ на основі бактеріофагів мають значний потенціал як альтернативного методу лікування бактеріальних інфекцій та зниження ризику антибіотикорезистентності. Лікування бактеріофагами не є новою стратегією, проте після Другої світової війни інтерес до цієї стратегії відступив перед антибіотиками. Зараз, з усе більшим розвитком AMR, бачимо відродження інтересу до бактеріофагів.

2. Встановлено, що у 2017 році інвестиційний фонд Wellcome Trust залучив 24 науковців для визначення перспективних альтернатив антибіотикам. Бактеріофагова терапія потрапила до першої десятки стратегій, які варто розглянути. Основні переваги цього методу включають специфічність дії, здатність адаптуватися до змін у складі патогенних мікроорганізмів.

3. Аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку показав, що існує тільки 2 реєстраційних посвідчення на ЛЗ на основі бактеріофагів канадського виробництва. решта ЛЗ АТС групи J01XX це синтетичні антибактеріальні препарати та рослинного походження.

4. Встановлено, що ЛЗ на основі бактеріофігів можуть бути застосовані у лікуванні різних бактеріальних інфекцій та мають широкий спектр застосування та мають тенденції до розвитку цього сегмента ринку ЛЗ та є перспективними для розробки вітчизняними виробниками.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Бактеріофаги Велика українська енциклопедія (електронний ресурс) режим доступу <https://vue.gov.ua/>
2. Бактеріофаг, історія вивчення. Структура, класифікація фагів за морфологією. Методи якісного і кількісного визначення бактеріофагів. Практичне використання бактеріофагів. (електронний ресурс) режим доступу: <https://studfile.net/preview/5342979/page:16/>
3. Ling H, Lou X, Luo Q, He Z, Sun M, Sun J. Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: Insight into the post-antibiotic era. *Acta Pharm Sin B*. 2022 Dec;12(12):4348-4364. doi: 10.1016/j.apsb.2022.05.007. Epub 2022 May 13. PMID: 36561998; PMCID: PMC9764073. (електронний ресурс) режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9764073/>
4. Аптечний агрегатор Таблетки (електронний ресурс) режим доступу: <https://tabletki.ua/atc/J01XX11/>
5. Bacteriophage Structure, Classification, Assembly and Phage Therapy (електронний ресурс) режим доступу: <https://www.biotech-asia.org/vol18no2/bacteriophage-structure-classification-assembly-and-phage-therapy/>
6. Bacteriophage taxonom Ha ns-W Ackerna, *Microbiology Australia*, 2011, стр. 90–94. (електронний ресурс) режим доступу: https://health.uni-hohenheim.de/fileadmin/einrichtungen/gesundheitswissenschaften/Downloads/Bacteriophages_Taxonomy_2011-Ackermann.pdf
7. Nabanita Giri Bacteriophage Structure, Classification, Assembly and Phage Therapy (електронний ресурс) режим доступу: https://www.researchgate.net/publication/354407217_Bacteriophage_Structure_Classification_Assembly_and_Phage_Therapy
8. Деркач, С. А.. Бактеріофаги: актуальні питання випуску препаратів-фагів та оцінка їх активності. *Інфекційні хвороби*, (2022) (1), 5–10. <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2022.1.13014>

9. Горюк Ю. В Порівняння впливу антибіотиків та бактеріофагу phage savb14 на біоплівки, (електронний ресурс) режим доступу: https://journals.pdu.khmelnitskiy.ua/index.php/podilian_bulletin/article/view/80/67

10. В.П. Ширококов Фаготерапія: альтернатива антибіотикам? (електронний ресурс) режим доступу: <https://bacteriophages.info/ua/4doctors/fagoterapiya-alternativa-antibiotikam/>

11. Які переваги мають бактеріофаги перед антибіотиками? (електронний ресурс) режим доступу: <https://bacteriophages.info/ua/benefits/>

12. Мікробіологічні та імунологічні дослідження в сучасній медицині: матеріали науково-практичної міжнародної дистанційної конференції (26 березня 2021 р., м. Харків). – Електрон. дані. – Х. : НФаУ, 2021. – 198 с. – (електронний ресурс) режим доступу: https://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/29042/1/zbirnyk-konferentsii_26_03_2021_Plakhotna_IYu_Shcherbina_IM.pdf

13. Jurač K, Nabergoj D, Podgornik A. Bacteriophage production processes. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019 Jan;103(2):685-694. (електронний ресурс) режим доступу: doi: 10.1007/s00253-018-9527-y. Epub 2018

14. Egado JE, Costa AR, Aparicio-Maldonado C, Haas PJ, Brouns SJJ. Mechanisms and clinical importance of bacteriophage resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2022

15. Jofre J, Muniesa M. Bacteriophage Isolation and Characterization: Phages of *Escherichia coli*. *Methods Mol Biol.* 2020

16. Tumban E. Bacteriophage Virus-Like Particles: Platforms for Vaccine Design. *Methods Mol Biol.* 2024;2738:411-423. doi: 10.1007/978-1-0716-3549-0_24. PMID: 37966612..

17. Бактеріофаги - Фармацевтична енциклопедія (електронний ресурс) режим доступу: [https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1836/bakteriofagi#:~:text=%D0%91%D0%90%D0%9A%D0%A2%D0%95%D0%A0%D0%86%D0%9E%D0%A4%D0%90%D0%93%D0%98%20\(%D0%BB%D0%B0%D1%82.,%D1%81%D0%](https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1836/bakteriofagi#:~:text=%D0%91%D0%90%D0%9A%D0%A2%D0%95%D0%A0%D0%86%D0%9E%D0%A4%D0%90%D0%93%D0%98%20(%D0%BB%D0%B0%D1%82.,%D1%81%D0%)

BF%D1%80%D0%B8%D1%87%D0%B8%D0%BD%D1%8F%D1%8E%D1%82%D1%8C%20%D1%97%D1%85%20%D1%80%D0%BE%D0%B7%D1%87%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BD%D0%BD%D1%8F%20(%D0%B1%D0%B0%D0%BA%D1%82%D0%B5%D1%80%D1%96%D0%BE%D0%BB%D1%96%D0%B7).

18. Інструкція для застосування «Бактеріофаг стафілококовий рідкий» (електронний ресурс) режим доступу: <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=36124>

19. Вринчану, Н. О., et al. "Біоплівки. Сучасний стан і перспективи антимікробної терапії." *Фармакологія та лікарська токсикологія* 13.5 (2019): 311-321.

20. Horiuk, Y. "The effect of various titers of bacteriophages on the amount of *Staphylococcus aureus* variant bovis." *Veterinary Science, Technologies of Animal Husbandry and Nature Management* 5 (2020):

21. Дубініна, Ю. В., та інші. Проблеми та сучасні шляхи подолання антибіотикорезистентності / // «Відкриваємо нове сторіччя: здобутки та перспективи» : матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присвяч. 100-річчю Національного фармацевтичного університету, м. Харків, 10 верес. 2021 р. - Харків : НФаУ, 2021. - С. 478-479.

22. Аналіз фармацевтичного ринку України. 2023 рік (електронний ресурс) режим доступу: <https://pro-consulting.ua/ua/issledovanie-rynka/analiz-farmaceuticheskogo-rynka-v-ukraine-2023-god>

23. Матеріали Аптечного саміту України–2023: «Єдність — наша головна зброя» (електронний ресурс) режим доступу: <https://www.apteka.ua/article/682026>