

21. Порядок розслідування та обліку нещасних випадків, професійних захворювань та аварій на виробництві. постановою Кабінету Міністрів України від 17 квітня 2019 р. № 337. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/337-2019-n#Text> (дата звернення: 17.03.2025).
22. Башлій А. Супрович М. Нові положення законодавства щодо соціального захисту потерпілих внаслідок нещасних випадків. Зб. мат. II Всеукраїнської наук.-практ. конф. «Ефективне використання енергії: стан і перспективи». Кам'янець-Подільський: ЗВО «ПДУ». 2022. С.230–232.
23. Нагурський О., Васійчук В., Корж Г., Витрикуш Н. Особливості впровадження ДСТУ ISO 45001:2018 «Системи управління охороною здоров'я та безпекою праці. Вимоги та настанови щодо застосування». Grail of Science. 2022. №16, С.116–121.
24. Костюченко О.Є. Науково-експертне забезпечення удосконалення трудового законодавства на шляху вступу України до Європейського союзу. Актуальні питання удосконалення законодавства про працю та соціальний захист : тези доп. та наук. повідомл. учасників XIII Міжнар. наук.-практ. конф. (м. Харків, 6 жовт. 2023 р.). 2023. Харків. С.48–53.
25. Концепція реформування системи управління охороною праці в Україні. Схвалено розпорядженням Кабінету Міністрів України № 989-р від 12 грудня 2018 року. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/989-2018-n#Text> (дата звернення: 18.03.2025).
26. Новак Т.С. До питання реформування законодавства України про охорону праці. Актуальні проблеми реформування законодавства про працю та у сфері соціального захисту: збірник тез доповідей учасників науково-практичного семінару (21 травня 2020 року). 2020. Львів: ЛьвДУВС. С.105–107.
27. Лагута Л. Законодавчі новації. Що змінилося в законодавстві на період дії воєнного стану? URL: https://metod-metodust.blogspot.com/p/blog-page_11.html (дата звернення: 18.03.2025).
28. Трудові відносини під час воєнного стану в Україні: що змінилося? Інфографіка – Зміни в трудовому законодавстві під час воєнного стану URL: https://dsp.gov.ua/wp-content/uploads/2022/07/gtl_infographic-1_2022.pdf (дата звернення: 18.03.2025).
29. Змієнко В. Зарплата та кадрова справа: воєнний стан (коментар до Закону України «Про організацію трудових відносин в умовах воєнного стану» від 15.03.2022 р. № 2136-IX). URL: <https://ibuhgalter.net/articles/949> (дата звернення: 18.03.2025).
30. Ковальчук В. Трудові відносини під час війни: аналіз норм надзвичайного трудового законодавства України. URL: http://fes.kiev.ua/n/cms/fileadmin/upload2/Trudovi_vidnosini_2022.pdf.
31. Occupational safety and health. The ILO Project «Towards safe, healthy and declared work in Ukraine». URL: <https://sway.cloud.microsoft/uOZkMEYtmQkWCAYA?ref=Link> (дата звернення: 18.03.2025).
32. Висновок на проєкт Закону України «Про безпеку та здоров'я працівників на роботі» URL: <https://ohoronapraci.com.ua/news/681416-vysnovok-na-proyekt-zakonu-ukrayiny-pro-bezpeku-ta-zdorovya-pratsivnykiv-na-roboti> (дата звернення: 19.03.2025).

ФАГОТЕРАПІЯ В КОНТЕКСТІ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ВЕКТОРУ УКРАЇНИ

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-560-0-4>

Юлія ГОРЮК

доктор ветеринарних наук, доцент

Заклад вищої освіти «Подільський державний університет»

e-mail: goruky@ukr.net

Владислав КОЖИН

доктор філософії

Заклад вищої освіти «Подільський державний університет»

e-mail: vlad.kozhyn@gmail.com

Вступ. Фаготерапія, як метод лікування бактеріальних інфекцій за допомогою бактеріофагів, набуває все більшої популярності, зокрема у ветеринарії, через зростання проблеми антибіотикорезистентності у бактеріальних патогенів [9, 24, 25]. Включення фаготерапії в навчальний процес спеціальності «Ветеринарна медицина» є важливим кроком для підготовки майбутніх фахівців, здатних застосовувати сучасні підходи до лікування інфекцій у тварин.

У навчальні програми можна інтегрувати вивчення фаготерапії через курси з мікробіології, фармакології та клінічної практики, де студенти ознайомляться з теоретичними аспектами та методами використання фагів.

Лабораторні заняття та науково-дослідницька робота допоможуть здобути практичні навички у вивченні властивостей бактеріофагів та їх застосуванні для лікування бактеріальних інфекцій у тварин. Важливим є також навчання етичним та правовим аспектам використання фаготерапії, а також її інтеграція з іншими методами лікування. Практичні заняття, клінічні стажування та міждисциплінарні проекти сприятимуть формуванню комплексного підходу до лікування інфекцій. Включення фаготерапії в освітній процес дозволить студентам спеціальності «Ветеринарна медицина» отримати знання про новітні методи терапії, що є необхідними для ефективної боротьби з бактеріями, стійкими до антибіотиків. Протимікробні засоби вважаються одними з найбільших досягнень сучасної медицини [2, 5]. Однак, поширення резистентності до антимікробних препаратів (AMR) значно ускладнило ефективне лікування таких поширених інфекцій як пневмонія, інфекції в місцях хірургічних втручань, деякі види раку та навіть смертельно небезпечні інфекції, такі як туберкульоз (ТБ), малярія та ВІЛ/СНІД [20, 31, 32]. Це призвело до високих рівнів захворюваності та смертності, тривалих госпіталізацій, втрати доходу та серйозних економічних і соціальних наслідків [29, 30]. Хоча резистентність до антимікробних препаратів (AMR) є природним процесом, її розвиток і поширення значною мірою залежить від зовнішніх факторів, таких як: неналежне використання антимікробних засобів, неправильне призначення препаратів, застосування антимікробних засобів як стимуляторів росту в тваринництві та широке використання цих засобів у сільському господарстві [3, 30, 33, 34]. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) ініціювала глобальний план дій (GAP), заснований на рішеннях, прийнятих Керівною конференцією Продовольчої та сільськогосподарської організації ООН (FAO), Всесвітньою асамблеєю делегатів Всесвітньої організації охорони здоров'я тварин (OIE) та Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я. Метою цього плану було забезпечення сталого доступу до ефективних протимікробних препаратів для профілактики та лікування інфекційних захворювань, а також сприяння відповідальному використанню безпечних протимікробних засобів гарантованої якості [21].

Країни розробили свої національні плани дій щодо AMR, що відповідають GAP, з метою впровадження ефективної політики для запобігання, контролю та моніторингу антибіотикорезистентності [28, 22]. Проте виникла необхідність оцінити прогрес у досягненні цілей GAP, щоб визначити основні досягнення та виявити прогалини в роботі в таких секторах, як охорона здоров'я людей, тварин, рослин, харчова безпека та навколишнє середовище в боротьбі з AMR.

Нині вибір антимікробних препаратів для лікування бактеріальних інфекцій може ґрунтуватися на профілі чутливості ізолюваних збудників, що визначається за допомогою як ручних, так і автоматизованих методів [4, 11]. Тестування чутливості до антимікробних засобів значно вдосконалилось за останні кілька десятиліть і зараз здійснюється за стандартами Європейського комітету з тестування чутливості до антимікробних препаратів та Інституту клінічних і лабораторних стандартів США. Кожен протимікробний засіб має визначені методи тестування, що забезпечують надійність і відтворюваність результатів у клінічній практиці. Фаготерапія, тобто використання бактеріофагів як антимікробних засобів, стала перспективним методом для лікування стійких і резистентних бактеріальних інфекцій [14, 26]. Важливе значення має зростаюча кількість клінічних випадків застосування бактеріофагів, що здебільшого дозволяються регуляторними органами на підставі міркувань співчуття. Однак, для клінічного використання фагів застосовуються різні методи їх підбору, зазвичай, з перевіркою лише деяких аспектів ефективності терапії [17, 24].

Для забезпечення впровадження фаготерапії у клінічній практиці лікарів необхідно стандартизувати протоколи для лабораторної оцінки виділених штамів бактеріофагів, які включатимуть їх характеристики, зокрема форми бляшок, лізисні криві росту та дослідження впливу чинників навколишнього середовища на фагову активність.

У цьому рукописі ми розглянемо попередній протокол як основу для лабораторних досліджень при впровадженні фагової терапії у клінічну практику.

Виклад основного матеріалу. Ключовим компонентом клінічної фагової мікробіології є розробка великих локальних колекцій фагів, які називаються банками фагів, що містять препарати фагів, готові для негайного клінічного використання. Бактеріофаги, що входять до складу фагових банків, повинні бути ретельно охарактеризовані. По-перше, повне секвенування геному є критично важливим для забезпечення відсутності потенційно шкідливих генів, таких як фактори вірулентності, гени, що продукують токсини, та гени антимікробної резистентності, а також для ідентифікації філогенії фагів. Крім того, для визначення, чи має бактеріофаг лізогенні чи тільки літичні властивості, можна використовувати біоінформатичні методи, наприклад, оцінку гомології з профагами в бактеріальних геномах. Композиції фагів, доступні в банках для клінічного використання, повинні вироблятися відповідно до принципів належної виробничої практики. Кілька

публікацій описують ключові аспекти належної виробничої практики для виробництва фагів і контролю якості, а також пропонують протоколи очищення фагів.

Ці протоколи включають тестування кінцевих препаратів для підтвердження ідентичності бактеріофага, життєздатності, активності та чистоти (відсутність бактеріальних чи хімічних залишків) [9].

Підтримка фагових банків для забезпечення їхньої негайної доступності є складною задачею, головним чином через можливу втрату титру фагів з часом. Тому необхідні постійні заготовки робочих запасів. Подібний підхід застосовується кількома установами по всьому світу, зокрема Німецькою колекцією мікроорганізмів і клітинних культур та Ізраїльським банком фагів. Іншим підходом до створення фагових банків є модель, розроблена компанією Adaptive Phage Therapeutics, з назвою PhageBank ATM, яка передбачає розміщення великих колекцій фагів у флаконах, готових до введення, в клінічних центрах по всьому світу. Підбір бактеріофагів є важливим етапом клінічної фагової мікробіології. Кілька клінічних випробувань здійснювали відбір бактеріофагів емпірично (тобто на основі теоретичної активності). Однак таке застосування фагів часто призводило до невдалого лікування через неправильний вибір. Наприклад, в клінічному випробуванні PhagoBurn використовувався емпіричний коктейль із 12 бактеріофагів проти синьогнійної палички для лікування інфікованих опікових ран. Було виявлено чіткий зв'язок між початковою чутливістю клінічних ізолятів до фагового коктейлю та швидкістю успішного лікування. Таким чином, на наш погляд, цільовий підбір бактеріофагів є необхідним для точної терапії. Одним із найбільш визнаних методів визначення ефективності фагів, який використовується в кількох клінічних дослідженнях, є аналіз бляшок. Наприклад, нами охарактеризовано бактеріофаги, виділені на молочних фермах України. В результаті дослідження були отримані негативні колонії фагів, які мали розмір від 1 до 2 мм, округлу форму з чітко визначеними краями. Найменші колонії спостерігалися у фага SAvB07, їхній діаметр складав $1,0 \pm 0,1$ мм, а найбільший діаметр був у фага SAvB12 — $2,0 \pm 0,1$ мм. Фаг, що утворював прозору колонію (SAvB14), мав діаметр $1,5 \pm 0,1$ мм. Цей тип колоній є характерним для бактеріофагів золотистих стафілококів [9]. У цьому методі фагові суспензії наносили на бактеріальні газони за допомогою методу двошарового агару, і оцінювали зони пригнічення росту або бляшки. Цей метод добре підходить для рутинного та одночасного тестування кількох бактеріофагів-кандидатів та бактеріальних ізолятів, оскільки він вимагає лише простого процесу виявлення фагів. Крім того, шляхом серійного розведення суспензії бактеріофага можна визначити титри фагів шляхом підрахунку бляшкоутворювальних одиниць [12, 23].

При виборі бактеріофагів для лікування за допомогою аналізу бляшок слід враховувати кілька параметрів. Перевагу слід надавати бактеріофагам, які утворюють найбільш прозорі та великі ділянки. Крім того, бляшки, що розширюються, можуть свідчити про здатність бактеріофага лізувати клітини, що не діляться. Однак колонії бактерій у бляшках можуть вказувати на вже існуючу резистентність, а каламутні бляшки можуть бути ознакою лізогенності або наявності ефективних механізмів захисту бактерій-мішеней. Морфологія та титр фагів можуть змінюватися при тестуванні на різних бактеріальних ізолятах. Тому, на нашу думку, звіти про титр фагів повинні обов'язково включати інформацію про досліджувану бактеріальну мішень. Остаточні результати (тобто бляшкоутворювальні одиниці) зазвичай визначаються протягом 24 годин або залежно від швидкості росту цільового хазяїна. Проте після оцінки в пластині можуть виникати зміни, зокрема поява нових бляшок або розмноження бактерій. Ми рекомендуємо додатковий моніторинг пластин, бажано за допомогою автоматизованих методів. Загалом, метод бляшок слід використовувати для швидкого фагового скринінгу та підрахунку специфічного фагового запасу, запланованого для обробки останнім цільовим бактеріальним ізолятом. Основною перевагою моніторингу кінетики росту, що здійснюється на 96-лунковому рідері для планшетів, є можливість оцінки взаємодії між фагами та бактеріями в реальному часі. У багатьох випадках реєстрація всіх кривих росту, а не лише оцінка кінцевої точки, є важливою, оскільки після тривалого пригнічення росту або лізису бактерій може спостерігатися повторний ріст. Крім того, цей метод дозволяє комплексно оцінювати численні умови, такі як фагові коктейлі (одночасне використання кількох фагів, націлених на окремі або різні штами бактерій), комбінації фаг-антибіотик або полімікробні культури [19, 25].

Однак, одним із недоліків цього методу є необхідність дорогого обладнання для масштабування, наприклад, кількох високопродуктивних роботів-зчитувачів пластин.

Хоча аналіз бляшок пропонує простий і рутинний скринінг кількох одночасних зразків, моніторинг кінетики росту дозволяє більш точно зіставляти результати після початкового скринінгу.

Моніторинг кінетики росту в реальному часі можна оцінювати різними методами. Один із таких методів – вимірювання концентрації клітин. Оцінка каламутності культури при оптичній густині 600 нм, як показника концентрації клітин, є стандартною практикою і використовується в

багатьох клінічних і лабораторних застосуваннях фагів. Однією з переваг цього методу є його простота, адже він не потребує додаткових сполук, крім обробки бактеріями та фагами [6, 13].

Крім того, вимірювання оптичної густини є динамічним і оборотним процесом, що дозволяє виявляти лізис культури навіть після її росту або повторного росту бактерій після інгібування. Таким чином, цей підхід дозволяє оцінювати фаги на різних етапах росту культур: як на логарифмічній, так і на стаціонарній стадії. Однак, недоліком цього методу є те, що він не розрізняє життєздатні й мертві клітини, чутливий до розміру клітин і може бути порушений через згустки та агрегати, які часто спостерігаються після лізису бактерій. Ці обмеження можна частково подолати усередненням результатів кількох лунок. Іншим методом моніторингу кінетики росту в реальному часі є оцінка клітинного дихання. Цей метод, заснований на кольоровій реакції відновлення тетразолієвого барвника клітинним диханням, використовувався в кількох клінічних публікаціях, присвячених фаготерапії. Цей метод менш чутливий до агрегації клітин порівняно з вимірюванням концентрації клітин. Проте він залежить від бактеріального дихання і не підходить для оцінки фагів проти клітин, що не діляться, бактерій в умовах низького метаболізму або під час бактеріостатичної інгібіції [1, 8]. Іншим недоліком є необоротність цього методу через кольорову реакцію, яка може не відобразити лізис після росту. Додатково, цей метод вимагає спеціальних сполук і обладнання для вимірювання.

Існують й інші методи вимірювання кінетики росту бактерій, що можуть бути використані для визначення ефективності фагів. До них відносяться методи, засновані на ізотермічній мікрокалориметрії (для кількісного визначення життєздатності бактерій у біоплівках), проточній цитометрії, відновленні барвників, такі як метиленовий синій, або методи, що вимірюють тривалість бактеріальної лаг-фази [12, 27].

Ефективність фагів і антибіотиків може варіювати для бактерій на різних стадіях росту – логарифмічній і стаціонарній фазі. Визначити, яка стадія росту в умовах *in vitro* є найбільш репрезентативною для клінічних ситуацій, складно, оскільки це залежить від таких змінних, як локалізація та хронічність інфекції. Тому ми рекомендуємо одночасно тестувати ефективність бактеріофагів як на стаціонарній фазі росту, так і на логарифмічній фазі. Перевагу слід надавати фагам, які мають високу ефективність на обох стадіях.

Невідомо, чи може множинність інфекції (MOI) *in vitro* ефективно передбачити результати лікування *in vivo* [19, 23]. Штами бактеріофагів з коротким латентним періодом та великою кількістю віріонів після руйнування бактеріальної клітини вважаються оптимальними для розробки терапевтичних засобів [2, 18]. Дослідження показали, що латентний період фагу Phage SAvB14 в середньому тривав 35 хвилин. За цей час кількість активних віріонів збільшувалася у 8 разів порівняно з початковим рівнем. Для інших бактеріофагів, що брали участь у дослідженні, латентний період коливався між 35 та 60 хвилинами, а титр фагів зростав на 2 порядки [9]. Однак існують свідчення, що одного опису MOI недостатньо, оскільки ефективність бактеріофага може змінюватися залежно від абсолютної концентрації бактерій, навіть при ідентичному MOI. Тому важливо проводити тести на бактеріях при різних початкових концентраціях.

Останнім кроком оцінки кінетики росту може бути підрахунок бактерій як індикатора летальності тестованого фага. Пристрої для зчитування планшетів мають низький поріг виявлення (приблизно 5×10^7 КУО/мл) [24, 26]. Для виявлення нижчих концентрацій потрібно виконувати підрахунок КУО. Однак цей процес трудомісткий і займає багато часу. Тому рекомендується проводити підрахунок життєздатності лише в лунках, які не демонструють зростання або лізис нижче порогу виявлення. Оцінка фагів на основі кінетики росту повинна бути стандартизована для забезпечення кількісної оцінки з використанням відтворюваних алгоритмів. Для оцінки бактеріофагів було запропоновано кілька методів, таких як індекс вірулентності, PhageScore та інші [14, 19, 25]. Ці методи аналізують активність фагів на основі кінетики росту бактерій шляхом порівняння площі під кривою в присутності бактеріофагів з контролем без фагів. На нашу думку, ці алгоритми можна вдосконалити, щоб включити додаткові параметри, такі як: тривалість фази затримки росту, максимальний ріст, нахил лізису та відновлення після лізису. Окрім того, алгоритми підрахунку балів можуть також враховувати аналіз бляшок, зокрема титр, морфологію, кліренс і розмір бляшок. Постійне вдосконалення алгоритмів дозволить стандартизувати кількісну оцінку фагів.

Взаємодія між бактеріями, бактеріофагами та антибіотиками може бути непередбачуваною, проявляючись як синергічний, адитивний, нейтральний або антагоністичний ефект. Дослідження впливу бактеріофагу Phage SAvB14 на мікробні біоплівки *Staphylococcus aureus* var. *bovis* як окремо, так і в комбінації з антибіотиками проведені дослідниками [10, 14]. Встановлено, що серед досліджених антибіотиків лише гентаміцин і цефтріаксон продемонстрували синергічний ефект у поєднанні з Phage SAvB14. За одночасного застосування гентаміцину та фагу кількість *S. aureus* у складі біоплівки зменшується в 38,7 разів порівняно з дією лише фагу. Добру синергетичну дію

також проявляє цефтріаксон – при одночасному застосуванні з фагом він знищує в 1,2 рази більше бактерій, ніж сам фаг. Інші антибіотики не підвищують ефективність фагу щодо біоплівки.

Зокрема, тетрациклін та енрофлоксацин залишають в 1,1 та 1,6 рази більше життєздатних клітин, ніж після дії лише бактеріофагу. Отже, отримані результати показують, що для знищення біоплівки *S. aureus* var. *bovis* можна використовувати Phage SAvB14 як самостійний антибактеріальний агент, так і в комбінації з антибіотиками. Проте при комбінованому застосуванні фагу та антибіотика доцільно спочатку ввести фаг, а через певний час – антибіотик. Синергічні ефекти між фагами та антибіотиками можна пояснити кількома механізмами, такими як зниження щільності бактерій або прямі негативні взаємодії між механізмами стійкості до різних агентів. Відповідно, відбір на резистентність до фагів може використовуватися для підвищення чутливості бактерій до антибіотиків, що називається *керуванням фагами*. Цей підхід має важливе клінічне значення, оскільки дозволяє ефективно комбінувати фаги з антибіотиками для лікування інфекцій [14, 27]. Однак, наявні клінічні дані щодо таких комбінацій є обмеженими і здебільшого ґрунтуються на спорадичних спостереженнях. Важливо ретельно перевірити взаємодію кожної запланованої комбінації лікування. Вибір антибіотиків має базуватися на стандартних результатах чутливості та клінічному судженні. Комбінації лікування повинні бути перевірені за допомогою шахової панелі фаг-антибіотик, з моніторингом кінетики росту бактерій. Приклад такого аналізу був проведений для двох літичних бактеріофагів і кількох антибіотиків проти *Acinetobacter baumannii* та *Klebsiella pneumoniae*, виділених у пацієнта з полімікробним остеомієлітом. Цей аналіз дозволив виявити комбінацію фаг-антибіотик із найкращим пригнічувальним ефектом на ріст бактерій, яка була використана для успішного лікування [7, 25].

Якщо всі перевірені комбінації фаг-антибіотик виявляються неефективними, слід розглянути інші антибіотики, які зазвичай не використовуються. Наприклад, навіть якщо бактерії стійкі до певного антибіотика, цей антибіотик може бути ефективним у поєднанні з фагом, як показано як у лабораторних, так і в клінічних умовах. Антибактеріофагова активність, опосередкована гуморальною відповіддю, неодноразово спостерігалася під час або після фагової терапії. Крім того, було показано, що антитіла проти бактеріофага T4 існують у більшості здорових людей. Однак залишається невизначеним, чи наявність антитіл проти бактеріофагів виключає їх використання для лікування, оскільки існують повідомлення, що наявність антитіл не обов'язково перешкоджає успішному лікуванню [10, 25]. На нашу думку, важливо проводити тест на нейтралізацію фага, навіть без спеціальної оцінки антитіл проти бактеріофагів.

Використання бактеріофагів для боротьби з мікробними біоплівками. Утворення біоплівок бактеріями є серйозною клінічною проблемою [16, 33, 34]. Однак її можна подолати за допомогою терапії бактеріофагами, ймовірно, через тісну взаємодію клітин у біоплівці, що посилює ефективність бактеріофагів. Для ефективного контролю біоплівки може знадобитися комбінована терапія з кількома бактеріофагами або додатковими протимікробними препаратами, і така терапія повинна бути правильно підібрана. Ефективність комбінованої терапії була продемонстрована на біоплівці *P. aeruginosa*, яка була змодельована та оброблена фагами, антибіотиками або їх комбінацією перед клінічним застосуванням [14, 18]. Оцінка знищення біоплівки бактеріофагами може здійснюватися за допомогою фарбування кристалічним фіолетовим, конфокальної мікроскопії або електронної мікроскопії. Однак, оскільки моделювання біоплівки *in vitro* може бути тривалим процесом, ми рекомендуємо проводити ці тести лише у випадках інфекцій, що пов'язані з біоплівкою, коли час лікування може бути подовжено. Також ми рекомендуємо вирощувати модель біоплівки *in vitro* на матеріалах, що мають відношення до інфекції. Додаткові параметри повинні моделюватися відповідно до клінічних умов. Полімікробні інфекції – це клінічні стани, які важко піддаються лікуванню. Деякі бактеріальні штами можуть захищати інші від антибіотиків, наприклад, через виділення ферментів, що розкладають антибіотики [15, 21]. Ці спостереження підкреслюють важливість ерадикації всіх штамів при лікуванні полімікробної інфекції. Для прогнозування найбільш підходящої схеми лікування таких інфекцій рекомендується протестувати всі заплановані методи на змішаних бактеріальних культурах, монітуючи кінетику росту бактерій перед застосуванням фагів.

Одним із способів лікування полімікробних інфекцій є використання фагових коктейлів [6, 8]. Фагові коктейлі можуть бути як фіксованими (попередньо розробленими комбінаціями фагів), так і виготовленими на замовлення. З регуляторної точки зору, фіксовані коктейлі, що продаються як готові продукти, можуть бути визнані безпечнішими за спеціальні приготування.

Дослідження показали, що використання фагових коктейлів перевершує або дорівнює застосуванню окремих бактеріофагів у кількох моделях. Однак складні взаємодії між бактеріями та кількома бактеріофагами можуть негативно впливати на ефективність лікування (наприклад, через можливий антагонізм). Одне з досліджень продемонструвало цей складний зв'язок, оцінюючи

взаємодію між кількома фагами у коктейлі проти *Escherichia coli* O157, що часто призводило до зниження ефективності окремих фагів. Крім того, коктейлі з кількох бактеріофагів можуть сприяти відбору бактерій, стійких до фагів.

Тому використання фагових коктейлів потребує додаткових досліджень на основі гіпотез. Проте, використання фагових коктейлів неминуче, коли жоден бактеріофаг не демонструє достатньої ефективності під час індивідуальних тестів або в разі полімікробних інфекцій. Крім того, якщо результати різних методів оцінки фагів не збігаються, можна розглянути використання фагових коктейлів з більш широким покриттям. У випадках полімікробних інфекцій або використання фагових коктейлів ми рекомендуємо оцінювати сукупний ефект усіх обробок на суміші відповідних мішеней за допомогою шахової дошки кінетики росту. Також рекомендується вводити фаговий коктейль якомога швидше після об'єднання фагів, щоб уникнути змін у складі коктейлю [19, 26].

Роль клінічної фагової мікробіології триває протягом усього лікування. Одним з основних питань на етапі моніторингу є можливість розвитку стійкості бактерій до застосованих методів терапії. Наприклад, вчені описали випадок, коли протягом 8 днів після введення двох фагових коктейлів (кожен з яких складався з чотирьох фагів) було виділено бактеріальний штам, стійкий до цих препаратів [32]. У таких випадках необхідно провести новий підбір терапії та внести зміни в лікування. Стійкість може бути викликана *in vitro* для коригування клінічного підходу та визначення ефективних методів лікування. Процес індукції стійкості включає вирощування бактеріального штаму в присутності використовуваного бактеріофага або тестування колоній, що ростуть на фагових бляшках. Тому, якщо стійкість виникає під час лікування, є велика ймовірність, що відповідні методи лікування будуть доступні без затримки.

Перспективи клінічного використання бактеріофагів. На відміну від загальноприйнятих підходів, ми вважаємо, що навіть фаги, які містять гени, пов'язані з лізогенною природою, повинні бути оцінені для клінічного використання. Бактеріофаги мають два основні типи реплікації: літичний і лізогенний цикли. У літичному циклі вірус порушує метаболізм бактеріальної клітини для виробництва нових фагів, що призводить до її лізису. У лізогенному циклі нуклеїнова кислота фага інтегрується в геном клітини-господаря, створюючи профаг, який передається наступним поколінням. Профаг може активуватися і перейти в літичний цикл під впливом хімічних чи фізичних факторів. Лізогенність може бути специфічною для конкретного штаму (наприклад, фаг може бути інтегрований у геном одного штаму, але залишатися літичним для інших штамів) [25, 26]. Тому необхідно функціонально перевіряти кожен фаг, не відхиляючи їх тільки через послідовність їх геному. Після підбору фагів з використанням запропонованих методів можна скласти відповідні лікувальні протоколи. Такі протоколи повинні враховувати комбінації фагів і додаткових антимікробних засобів, орієнтуючись на специфічні інфекційні стани та імунну відповідь пацієнта на лікування. Ми також пропонуємо методи лабораторного моніторингу під час терапії та готовність до потенційної стійкості, що дозволить здійснювати коригування лікування в реальному часі.

Є кілька аспектів, які наразі не розглянуті і потребують додаткових досліджень, зокрема: визначення оптимальних доз і часу застосування фагів; чи слід проводити фаготерапію одночасно з антибіотиками; чи мають специфічні терапевтичні процедури позитивний ефект і як оцінювати потенційну взаємодію між бактеріофагами та іншими препаратами. Лише зібрані дані з поточних випадків, досліджень на тваринах і клінічних випробувань дозволять глибше дослідити ці питання та інші важливі аспекти, необхідні для ефективного планування лікування. Останнім і, ймовірно, найважливішим етапом клінічної фагової мікробіології є ретельний збір даних за кожним застосуванням фагів. Необхідно зібрати методологічно структуровану колекцію генотипових і фенотипових даних, а також клінічну інформацію щодо бактеріальних ізолятів та фагів. Ці дані дозволять створити комплексні набори інформації, які в подальшому можуть бути використані для більш ефективного підбору фагів. Крім того, нові технології, такі як швидкі методи очищення фагів, можуть значно підвищити потенціал фагової інженерії та селекції для точнішої адаптації фагів.

Висновки. Протимікробні засоби займають важливе місце серед найбільших досягнень сучасної медицини. Вони стали незамінними інструментами у боротьбі з різноманітними інфекційними захворюваннями, забезпечуючи значні покращення в лікуванні хвороб і зниженні смертності від інфекцій. Однак, поширення резистентності до антимікробних препаратів (AMR) спричинило серйозну загрозу для ефективного лікування багатьох захворювань. Поширення резистентності також має серйозні соціально-економічні наслідки, які включають високі рівні захворюваності, тривалі госпіталізації, економічні витрати. Резистентність до антимікробних препаратів є природним процесом, однак її прискорене поширення часто зумовлене недостатньо ефективним або надмірним використанням антимікробних засобів у медичній практиці, а також їх застосуванням в інших секторах, таких як сільське господарство та тваринництво.

Глобальний план дій (GAP), ініційований Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ), спрямований на забезпечення сталого доступу до ефективних антимікробних засобів для профілактики та лікування інфекцій. Метою GAP є підтримка відповідального використання цих препаратів, що сприяє збереженню їх ефективності на довгий час.

Відповідно до цього плану, країни розробляють національні стратегії для боротьби з AMR, впроваджуючи політику, що стосується як медичної, так і агропромислової практики. У зв'язку з цим важливим напрямом є розробка нових методів боротьби з резистентністю, серед яких фаготерапія – застосування бактеріофагів як альтернативних антимікробних засобів, набуває все більшої популярності. Бактеріофаги, завдяки своїй здатності вибірково вбивати бактеріальні клітини, не шкодячи при цьому здоровим клітинам організму, можуть стати потужним інструментом у боротьбі з резистентними бактеріями.

У цьому контексті важливими є розробка стандартів для застосування фагів у клінічній практиці, створення фагових банків, що містять препарати фагів для лікування інфекцій, а також удосконалення методів тестування їх ефективності. Використання бактеріофагів для лікування бактеріальних інфекцій потребує визначення багатьох критеріїв, таких як лізисна активність фагів, їх взаємодія з конкретними бактеріями, титр, швидкість розмноження та можливість виникнення резистентності до фагів. Попри величезний потенціал фаготерапії, її впровадження в клінічну практику вимагає вирішення численних наукових і технологічних проблем. У цьому рукописі ми надаємо огляд поточного стану розвитку фаготерапії, основних підходів до тестування та підбору бактеріофагів, а також обговорюємо майбутні виклики, що стоять перед цією методикою. Одним із ключових аспектів фаготерапії є створення фагових банків, які містять широкий спектр бактеріофагів для лікування різноманітних бактеріальних інфекцій. Важливим етапом у цьому процесі є ретельна характеристика кожного фага, включаючи секвенування його геному, що дозволяє визначити наявність шкідливих генів, таких як гени вірулентності, гени, що продукують токсини, а також гени, відповідальні за антибіотикорезистентність. Це дає змогу забезпечити безпечність фагів і запобігти небажаним наслідкам при їх застосуванні. Щоб використовувати фаги в клінічних умовах, необхідно стандартизувати методи їх тестування та оцінки ефективності. Один із найпоширеніших методів тестування – це аналіз утворення бляшок на бактеріальних культурах. Цей метод дозволяє визначити лізисну активність фагів і оцінити їх здатність до вбивства бактерій. Важливо також враховувати морфологію бляшок, оскільки різні фаги можуть утворювати бляшки різних розмірів та форм. Оцінка таких параметрів допомагає вибрати найбільш ефективні фаги для подальшого лікування.

Іншим важливим методом є моніторинг кінетики росту бактерій в реальному часі. Цей метод дозволяє оцінити ефективність фагів на різних етапах бактеріального росту, зокрема на логарифмічній та стаціонарній фазах. Оцінка змін в оптичній густині культури дозволяє точно визначити, як фаги впливають на бактерії протягом часу. Такі методи дозволяють отримати комплексні дані щодо взаємодії фагів та бактерій, що допомагає в оптимізації терапевтичних стратегій. Водночас необхідно враховувати, що ефективність фагів може залежати від множинності інфекції (MOI) та концентрації бактерій, тому в клінічних дослідженнях важливо проводити тести за різними початковими концентраціями бактерій, щоб забезпечити найкращий результат лікування.

Застосування фагів у поєднанні з антибіотиками також є перспективним, особливо в разі синергії між фагами та антибіотиками, що дозволяє підвищити ефективність терапії. Синергічний ефект між фагами та антибіотиками дозволяє боротися з бактеріями, які стали стійкими до одного з цих засобів. Фаготерапія є перспективним методом лікування бактеріальних інфекцій, особливо тих, які стійкі до традиційних антибіотиків. Проте, для її впровадження в клінічну практику необхідно подолати ряд наукових та технічних труднощів, таких як: стандартизація методів тестування, створення фагових банків, точний підбір фагів для кожного конкретного випадку. Однак зростаюча кількість клінічних випадків, а також нові технології, що дозволяють вивчати взаємодію фагів і бактерій, дають надію на успішне застосування фаготерапії в медичній практиці в майбутньому.

Включення фаготерапії в навчальний процес спеціальності «Ветеринарна медицина» дозволить майбутнім фахівцям здобути знання про новітні підходи до лікування інфекцій. Це може бути реалізовано через курси з мікробіології, фармакології та клінічної практики, лабораторні заняття та науково-дослідницьку роботу. Такий підхід сприятиме формуванню комплексного підходу до лікування інфекцій, підвищуючи ефективність боротьби з бактеріями, стійкими до антибіотиків.

Список використаних джерел:

1. A Comprehensive Review on Phage Therapy and Phage-Based Drug Development / L. Cui et al. *Antibiotics*. 2024. Vol. 13, no. 9. P. 870. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotics13090870>
2. A New Insight into Phage Combination Therapeutic Approaches Against Drug-Resistant Mixed Bacterial Infections / M. Rahimian et al. *PHAGE*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1089/phage.2024.0011>

3. Activity of washing-disinfecting means “San-active” for sanitary treatment of equipment of meat processing enterprises in laboratory and manufacturing conditions / V. Salata et al. *Ukrainian Journal of Veterinary and Agricultural Sciences*. 2018. Vol. 1, no. 1. P. 10–16. URL: <https://doi.org/10.32718/ujvas1-1.02>
4. Adaptive Phage Therapy for the Prevention of Recurrent Nosocomial Pneumonia: Novel Protocol Description and Case Series / F. Zurabov et al. *Antibiotics*. 2023. Vol. 12, no. 12. P. 1734. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12121734>
5. Addressing antimicrobial resistance in China: progress and challenges in translating political commitment into national action / N. Zhu et al. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 101. P. 212. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.564>
6. Alqahtani A. Bacteriophage treatment as an alternative therapy for multidrug-resistant bacteria. *Saudi Medical Journal*. 2023. Vol. 44, no. 12. P. 1222–1231. URL: <https://doi.org/10.15537/smj.2023.44.12.20230366>
7. Antimicrobial resistance: use of phage therapy in the management of resistant infections / F. Ikpe et al. *Molecular Biology Reports*. 2024. Vol. 51, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1007/s11033-024-09870-2>
8. Bacteriophage therapy for drug-resistant *Staphylococcus aureus* infections / K. Liu et al. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2024. Vol. 14. URL: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1336821>
9. Characteristics of bacteriophages of the *Staphylococcus aureus* variant bovis / Y. Horiuk et al. *Veterinárni Medicina*. 2020. Vol. 65, No. 10. P. 421–426. URL: <https://doi.org/10.17221/55/2020-vetmed>
10. Comparison of the effect of antibiotics and bacteriophage phage savb14 on biofilms formed by *staphylococcus aureus* variant bovis / Y. V. Horiuk et al. *Podilian bulletin: agriculture, engineering, economics*. 2020. No. 32. P. 166–174. URL: <https://doi.org/10.37406/2706-9052-2020-1-19>
11. Contamination of Veterinary Personnel and Companion Animals with *Staphylococcus* Bacteria in Clinics / M. Kukhtyn et al. *Acta Microbiologica Bulgarica*. 2024. Vol. 40, no. 2. P. 228–235. URL: <https://doi.org/10.59393/amb24400210>
12. Dave R., Banerjee D. Bacteriophage therapy- a refurbished age-old potential strategy to treat antibiotic and multidrug resistant bacterial infections in future. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2024. URL: <https://doi.org/10.1007/s42770-024-01434-7>
13. Diallo K., Dublanchet A. Benefits of Combined Phage–Antibiotic Therapy for the Control of Antibiotic-Resistant Bacteria: A Literature Review. *Antibiotics*. 2022. Vol. 11, no. 7. P. 839. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070839>
14. Effect of Phage SAvB14 combined with antibiotics on *Staphylococcus aureus* variant bovis / Y. V. Horiuk et al. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2021. Vol. 12, no. 3. P. 531–536. URL: <https://doi.org/10.15421/022173>
15. Gain and loss of antibiotic resistant genes in multidrug resistant bacteria: One Health perspective / M. Kim et al. *Journal of Microbiology*. 2021. Vol. 59, no. 6. P. 535–545. URL: <https://doi.org/10.1007/s12275-021-1085-9>
16. Hasan M., Ahn J. Evolutionary Dynamics between Phages and Bacteria as a Possible Approach for Designing Effective Phage Therapies against Antibiotic-Resistant Bacteria. *Antibiotics*. 2022. Vol. 11, no. 7. P. 915. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotics11070915>
17. Horiuk Y. Determination of the drug Fagomast effectiveness with different titers of Phage SAvB14. *Naukovij visnik veterinarnoї medicini*. 2021. No. 2 (168). P. 57–64. URL: <https://doi.org/10.33245/2310-4902-2021-168-2-57-64>
18. Horiuk Y. Therapeutic efficacy of bacteriophage drug Fagomast in clinical mastitis of cows. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 2022. Vol. 24, no. 105. P. 89–93. URL: <https://doi.org/10.32718/nvlvet10513>
19. Horiuk Y. V. The effect of various titers of bacteriophages on the amount of *Staphylococcus aureus* variant bovis. *Veterinary science, technologies of animal husbandry and nature management*. 2020. No. 5. P. 26–31. URL: <https://doi.org/10.31890/vttp.2020.05.05>
20. Inoue H., Minghui R. Antimicrobial resistance: translating political commitment into national action. *Bulletin of the World Health Organization*. 2017. Vol. 95, no. 4. P. 242. URL: <https://doi.org/10.2471/blt.17.191890>
21. Mocherniuk M., Kukhtyn M., Horiuk Y. Sensitivity of microbiota of bioaerosol and surfaces of boxes for holding animals in veterinary clinics to antimicrobial drugs. *Scientific Messenger of LNU of*

- Veterinary Medicine and Biotechnologies. 2023. Vol. 25, no. 109. P. 53–58. URL: <https://doi.org/10.32718/nvlvet10909>
22. Pallavali R., Shin D., Choi J. Phage-Based Biocontrol of Antibiotic-Resistant Bacterium Isolated from Livestock Wastewater Treatment Plant. *Water*. 2023. Vol. 15, no. 8. P. 1616. URL: <https://doi.org/10.3390/w15081616>
23. Phage banks as potential tools to rapidly and cost-effectively manage antimicrobial resistance in the developing world / T. Nagel et al. *Current Opinion in Virology*. 2022. Vol. 53. P. 101208. URL: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2022.101208>
24. Phage Therapy as an Alternative Treatment Modality for Resistant *Staphylococcus aureus* Infections / S. S. Atshan et al. *Antibiotics*. 2023. Vol. 12, no. 2. P. 286. URL: <https://doi.org/10.3390/antibiotics12020286>
25. Phage therapy: A targeted approach to overcoming antibiotic resistance / D. B. Olawade et al. *Microbial Pathogenesis*. 2024. Vol. 197. P. 107088. URL: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2024.107088>
26. Phage therapy: an alternative treatment modality for MDR bacterial infections / N. Pal et al. *Infectious Diseases*. 2024. P. 1–33. URL: <https://doi.org/10.1080/23744235.2024.2379492>
27. Phage-Based Therapy in Combination with Antibiotics: A Promising Alternative against Multidrug-Resistant Gram-Negative Pathogens / C. Anastassopoulou et al. *Pathogens*. 2024. Vol. 13, no. 10. P. 896. URL: <https://doi.org/10.3390/pathogens13100896>
28. Phage-resistant mutations impact bacteria susceptibility to future phage infections and antibiotic response / L. W. McGee et al. *Ecology and Evolution*. 2023. Vol. 13, no. 1. URL: <https://doi.org/10.1002/ece3.9712>
29. Reapproaching Old Treatments: Considerations for PK/PD Studies on Phage Therapy for Bacterial Respiratory Infections / A. A. Schmalstig et al. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2021. Vol. 109, no. 6. P. 1443–1456. URL: <https://doi.org/10.1002/cpt.2214>
30. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review / S. Uyttebroek et al. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022. URL: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00612-5](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00612-5)
31. Simultaneous removal of antibiotics and inactivation of antibiotic-resistant bacteria by photocatalysis: A review / O. Baaloudj et al. *Journal of Water Process Engineering*. 2021. Vol. 42. P. 102089. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jwpe.2021.102089>
32. Species composition and methicillin resistance of staphylococci taken on dairy farms / Y. V. Horiuk et al. *Scientific Messenger of LNU of Veterinary Medicine and Biotechnologies*. 2020. Vol. 22, no. 97. P. 13–19. URL: <https://doi.org/10.32718/nvlvet9703>
33. The Effects of Antimicrobial Residues on Microbiological Content and the Antibiotic Resistance in Frozen Fish / M. Kukhtyn et al. *World's Veterinary Journal*. 2022. P. 374–381. URL: <https://doi.org/10.54203/scil.2022.wvj47>
34. The influence of different methods of decontamination of microbial biofilms formed on eggshells / M. Kukhtyn et al. *Potravinarstvo Slovak Journal of Food Sciences*. 2024. Vol. 18. P. 666–682. URL: <https://doi.org/10.5219/1981>

ОСВІТНЯ ПОЛІТИКА УКРАЇНИ В УМОВАХ ЄВРОІНТЕГРАЦІЇ

DOI: <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-560-0-5>

Олена НІСХОДОВСЬКА

кандидат економічних наук, доцент

Заклад вищої освіти «Подільський державний університет»

e-mail: olenas1308@gmail.com

Вступ. Освіта є одним із ключових чинників соціально-економічного розвитку країни, забезпечуючи підготовку висококваліфікованих фахівців, формування громадянської свідомості та інтеграцію держави у світовий освітній простір. Для України, яка активно рухається у напрямку