

УДК 615.371: 577.27: 612.017.1: 615.014.2

<https://doi.org/10.24959/ubphj.20.289>Н. І. Філімонова¹, І. Ю. Тищенко¹, О. Г. Гейдеріх¹, О. В. Покришко²¹ Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України

БІОПРЕПАРАТИ: СУЧАСНІ ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ

Актуальність. Враховуючи сучасний стан інфекційної патології, появу нових захворювань, зміну біологічних властивостей уже вивчених збудників, обтяжений перебіг інфекційних хвороб, а також поширеність та швидкість формування антибіотикорезистентності, особливу увагу вчені звертають на бактеріофаги. Контроль поширеності збудників інфекції відбувається за рахунок застосування як ефективних препаратів антимікробного призначення, так і профілактичних імунобіологічних препаратів.

Мета. Обґрунтування перспективності використання бактеріофагів для створення імунопрофілактичних засобів.

Матеріали та методи. Під час проведення досліджень використовували методику Аппельмана й метод дворових серійних розведень. Як мікробіологічну модель використовували референс-штами: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* 126/18, *Pr. mirabilis* 128/34, *S. abony* Dick 1,4,5,12, *Str. pyogenes* Dick-1.

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження щодо вивчення вірулентності бактеріофагів шляхом визначення літичної активності за методом титрування бактеріофага в рідкому поживному середовищі (метод Аппельмана) засвідчили, що вірулентність фагів характеризується здатністю до спрямованого лізису морфо-анатомічної структури бактерій-мішеней. Крім того, виявлено залежність рівня літичних титрів фагів від тинкторіальних характеристик бактерій-мішеней: грамнегативні бактерії в 2 рази менш чутливі до дії фагів.

Висновки. Отримані результати досліджень довели доцільність застосування бактеріофагів за імунопрофілактичним призначенням за рахунок відсутності побічних імунохімічних ефектів.

Ключові слова: бактеріофаги; літична активність; вірулентність

N. Filimonova¹, I. Tishchenko¹, O. Geyderikh¹, E. Pokrishko²¹ National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine² I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine

Biopreparations: current application prospects

Topicality. Taking into account the current state of infectious pathology, the emergence of new diseases, changes in biological properties in the already studied pathogens and the burdened course of infectious diseases, as well as taking into account the prevalence and rate of formation of antibiotic resistance, special attention is drawn to the bacteriophages. Control of the prevalence of infectious agents is achieved both through the use of effective antimicrobial agents and immunobiological drugs for prevention purposes.

Aim. To substantiate the perspective use of bacteriophages in creating immunoprophylactic agents.

Materials and methods. Appelman's method and the method of double series dilutions were used in the research. Reference strains were used as a microbiological model: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* 126/18, *Pr. mirabilis* 128/34, *S. abony* Dick 1,4,5,12, *Str. pyogenes* Dick-1.

Results and discussion. The conducted researches on studying the virulence of bacteriophages by means of determination of the lytic activity by the method of titration of a bacteriophage in a liquid nutrient medium (Appelman's method) have established that the virulence of phages is characterized by the ability of directed lysis of morpho-anatomic structure of target bacteria. In addition, the dependence of the level of lithium titers of phages on the tinctorial characteristics of target bacteria was established: Gram-negative bacteria were 2 times less sensitive to the action of phages.

Conclusions. Obtained results of researches proved expediency of application of bacteriophages for immunoprophylactic purposes due to absence of side immunochemical effects.

Key words: bacteriophages; lytic activity; virulence

Н. И. Филимонова¹, И. Ю. Тищенко¹, О. Г. Гейдерих¹, Е. В. Покришко²¹ Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины² Тернопольский национальный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины

Биопрепараты: современные перспективы применения

Актуальность. Учитывая современное состояние инфекционной патологии, появление новых заболеваний, изменение биологических свойств уже изученных возбудителей, отягощенное течение инфекционных заболеваний, а также распространенность и скорость формирования антибиотикорезистентности, особое внимание ученые уделяют бактериофагам. Контроль распространенности возбудителей инфекции происходит за счет применения как эффективных препаратов антимикробного назначения, так и профилактических иммунобиологических препаратов.

Цель. Обоснование перспективности использования бактериофагов для создания иммунопрофилактических средств.

Матеріали і методи. При проведенні досліджень використані методика Аппельмана і метод двукратних серійних розведень. В якості мікробіологічної моделі були задействовані референс-штамми: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* 126/18, *Pr. mirabilis* 128/34, *S. abony Dick* 1,4,5,12, *Str. pyogenes Dick*-1.

Результати і їх обговорення. Проведені дослідження по вивченню вірулентності бактериофагів шляхом визначення літичної активності по методу титрування бактериофага в рідкій поживній середі (метод Аппельмана) показали, що вірулентність фагів характеризується здатністю до направленої лизи-су морфо-анатомічної структури бактерій-мишеней. Встановлено залежність рівня літичних титрів фагів від тинкторіальних характеристик бактерій-мишеней: грамнегативні бактерії в 2 рази менше чутливі до дії фагів.

Висновки. Отримані результати досліджень довели доцільність застосування бактериофагів по імунізаційно-профілактичному призначенню за відсутності побічних імунохімічних ефектів.

Ключові слова: бактериофаги; літична активність; вірулентність

ВСТУП

Нинішній стан інфекційної патології характеризується появою нових захворювань, зміною біологічних властивостей уже вивчених збудників і обтяженим перебігом інфекційних хвороб. Останнє особливо виразно виявляється на тлі збільшення швидкості формування антибіотикорезистентності [1, 2]. Окрім цього, саме з обтяженим епідемічним статусом може бути пов'язана періодична реєстрація масштабних захворювань. Так, починаючи з 1978 року, майже щорічно реєструють виникнення несподіваних ефективного епідеміологічного контролю раніше не відомих інфекційних захворювань, і при цьому їхня нозологія постійно розширюється [3, 4]. У терапії інфекційних захворювань акцент роблять на використанні антимікробних препаратів. Проте останнім часом спостерігається висока швидкість формування лікарської стійкості до використовуваних препаратів і різноманітний прояв побічної дії. Тому пошук ефективних ліків з мінімізованою побічною дією є вкрай актуальним завданням. Як перспективні препарати можна розглядати бактериофаги, перевагою яких є висока специфічність, відсутність токсичної дії, легке проникнення в різні тканини організму, мінімальний ризик розвитку в бактерій вторинної (придбаної) стійкості та застосування їх не лише для лікування, але й для профілактики бактерійних інфекцій. Перевага фаготерапії полягає й у можливості вибіркового лізування певних мікробів, і в нешкідливості для пацієнта. Призначають бактериофаги для лікування різних кишкових інфекцій, дисбактеріозу, гнійних інфекцій тощо [5, 6]. Оцінюючи наслідки інфекційної патології, що посідає одне з перших місць за показниками смертності, доходимо висновку, що тільки за формування популяції високоімунних осіб можна зменшити інфекційну захворюваність. Ефективність цього методу доведено повним викоріненням натуральної віспи й ендемічного паралітичного поліомієліту в межах великого регіону. Попри номенклатуру сучасних імунізаційних препаратів, залишається не вирішеною специфічна профілактика певних інфекційних захворювань, у тому числі викликаних гнієрідними мікроорганізмами.

Однією з особливостей створення імунізаційних препаратів є дотримання дозозалежного забезпечення вибіркового ефектів знешкодження за відсутності негативного впливу на початкову фізико-хімічну стабільність і імунізаційні властивості протективного антигена [7, 8]. Незалежно від способу отри-

мання і відмітних якісних характеристик представники кожного виду вакцин повинні універсально відповідати таким обов'язковим вимогам: виявляти протективну адекватність в активації імунізаційного імунітету, а також ареактогенність і апірогенність; бути безпечними; характеризуватися відсутністю алергенності або наявністю імунологічно доцільної за рівнем прояву гіперчутливості уповільненого типу під час формування клітинного імунітету [9].

Метою нашої роботи було мікробіологічне обґрунтування перспективності використання бактерійних препаратів, а саме бактериофагів, для створення імунізаційно-профілактичних засобів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вивчення літичної активності досліджуваних бактериофагів проводили за методикою Аппельмана і методом дворазових серійних розведень [10, 11].

Принцип методу Аппельмана полягає у визначенні максимального розведення бактериофага, за якого досліджуваний фаг виявляє свою літичну дію. Для цього беруть ряд з 12 стерильних пробірок однакового діаметру, у які наливають по 4,5 мл стерильного м'ясо-пептонного бульйону; останні 2 пробірки є контрольні. 11-а пробірка містить бульйон з однією краплею бульйонної культури без фага (контроль культури), а 12-а пробірка – тільки бульйон (контроль стерильності). Наступний крок – це внесення в першу пробірку 0,5 мл випробовуваного бактериофага та проведення послідовних розведень шляхом переносу окремими піпетками з пробірки в пробірку по 0,5 мл фага. З останньої пробірки зайві 0,5 мл виливають. Після цього етапу в усі пробірки вносять по 1 краплі 18-годинної бульйонної культури бактерій з подальшим розміщенням усіх пробірок у термостаті за 37 °C на 18 годин. Титр фага визначають за найбільшим розведенням препарату, у якому виявляється літична активність.

Отже, в 10 пробірках отримують розведення бактериофага від 1:10 до 10⁻¹⁰.

Метод дворазових серійних розведень. Середовища для культивування застосовували з огляду на вид мікроорганізмів відповідно до сучасних методичних розробок і рекомендацій. Тестування проводили в об'ємі 1 мл кожного розведення речовин з кінцевою концентрацією досліджуваного мікроорганізму приблизно 5 × 10⁵ КУО/мл. Після інкубації протягом доби або 48-72 годин для культур *Candida* spp. пробірки

Таблиця

ВІРУЛЕНТНІСТЬ КОМЕРЦІЙНИХ ФАГІВ ЩОДО РЕФЕРЕНТНИХ ТЕСТ-МІШЕНЕЙ

Бактеріофаг	Бактерія-мішень	Титр бактеріофага
Коліпротейний	<i>E. coli</i> ATCC 25922	100 % – лізис за розведення 1:128
	<i>Pr. mirabilis</i> 128/34	100 % – лізис за розведення 1:256
Сальмонельозний	<i>S. abony</i> Dick 1,4,5,12	100 % – лізис за розведення 1:128
Стафілококовий	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	100 % – лізис за розведення 1:256
Стрептококовий	<i>Str. pyogenes</i> Dick-1	100 % – лізис за розведення 1:128
Піовален	<i>P. aeruginosa</i> 126/18	100 % – лізис за розведення 1:256

з посівами проглядали в промінному світлі для визначення зростання мікроорганізму. Мінімальну інгібувальну концентрацію (МІК) визначали за найменшою концентрацією досліджуваної речовини, яка пригнічувала видиме зростання культури. Під час проведення дослідів додатково здійснювали контролю збільшення культури в середовищі; контролю чистоти суспензії мікроорганізму (шляхом висіву на неселективні середовища) та стерильності середовища. Експерименти проведено в трьох повторях з метою одержання достовірних результатів.

Усі дослідження виконували в асептичних умовах із застосуванням ламінарного бокса (ШЛВ-02).

Як мікробіологічну модель використовували референс-штами: *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *B. subtilis* ATCC 6633, *P. aeruginosa* 126/18, *Pr. mirabilis* 128/34, *S. abony* Dick 1,4,5,12, *Str. pyogenes* Dick-1.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За даними літератури, ефективність фаготерапії пропорційна мірі вірулентності біопрепаратів, яка визначається літичною активністю фагів щодо специфічно чутливих тест-мішеней. При цьому доведено, що спрямована деструктивна здатність бактеріофагів визначається їхньою притаманністю до продукції ферментів за рахунок продукції муреїнової гідролази (лізину) або інших ферментів по точці прикладання [12]. В умовах мікробіологічного скринінгу вірулентність бактеріофагів визначають шляхом:

1) з'ясування кількості активних одиниць бактеріофага, що міститься в 1 мл фаголізату;

2) визначення титру граничного розведення бактеріофага, здатного викликати лізис чутливих бактерій-мішеней у рідкому середовищі (за Аппельманом);

3) з'ясування кількості негативних колоній, що утворилися з певного об'єму (як правило, 1 мл) суспензії бактеріофага (досліджуваного матеріалу) за його спрямованого культивування з бактеріями-мішенями, що відповідали специфічній чутливості [13, 14].

Відповідно до отриманих результатів принципово підтверджено паспортизовані промисловим регламентом вірулентні властивості бактеріофагів за показниками лізисної активності (таблиця). Під час визначення літичної активності методом титрування бактеріофага в рідкому поживному середовищі (метод Аппельмана) з'ясовано, що вірулентність фагів характеризується здатністю до спрямованого лізису морфо-анатомічної структури бактерій-мішеней.

Доведено, що тестовані бактеріофаги проявляють лімітну 100 %-ву лізисну активність у розведеннях 1:128 – 1:256. Ефективність бактеріолізису підтверджено результатами стерильності оброблених посівів.

Аналіз отриманих результатів засвідчує, що літичні титри вірулентної активності використаних фагів залежать від тинкторіальних характеристик бактерій-мішеней. На відміну від грам-позитивних, грам-негативні бактерії в 2 рази менш чутливі до дії фагів.

Під час титрування стандартним методом дворазових серійних розведень для піовалена виявлено 100 %-ву літичну активність за навантаження поживного середовища мікробом-мішенню в концентрації 10^6 мікробних тіл. Своєю чергою, для коліпротейного фага титр 100 %-вої літичної активності виявлено в розведенні 1:128.

Оцінюючи перспективність отриманих результатів щодо біотехнологічного використання бактеріофагів для створення хімічних вакцин, зауважимо, що використовувані як деструкції морфологічної цілісності бактерій-мішеней фізичні (наприклад, ультразвукова дезінтеграція) або хімічні (органічні сольвати – елімінації спрямованої активності) чинники в побічній дії негативно змінюють антигенно й імуногенно визначальні бактеріохімічні компоненти в структурі мікроба-донора.

ВИСНОВКИ

Отримані результати дозволяють розглядати бактеріофаги як можливе джерело для створення імунобіологічних препаратів профілактичного призначення.

Оскільки деструктивні дії бактеріофагів не спричиняють побічних імунохімічних ефектів, біомасу бактерій-мішеней, отриману в результаті літичної дії фагів, можна оцінити як перспективну імунобіотехнологічну субстанцію для отримання хімічних вакцин.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

- World Health Organization. Antibiotic resistance. 2018. URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antibiotic-resistance>. (Date of access: 26.09.2020).
- Зубов П. В., Новикова В. В. Разработка новых антибактериальных препаратов – проблемы и перспективы. *Современные проблемы науки и образования*. 2015. № 5. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22672> (дата обращения: 13.10.2020).
- Актуальность эмерджентных инфекций / Т. А. Ачкасова и др. *Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского. Сер. Биология, химия*. 2012. Т. 25 (64), № 1. С. 21–28.
- Determinants and Drivers of Infectious Disease Threat Events in Europe. *Emerg / J. C. Semenza et al. Emerging infectious diseases*. 2016. Vol. 22 (4). P. 581–589. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2204.151073> (Date of access: 26.09.2020).
- Лікувально-профілактичні препарати бактеріофагів / С. Воробей та ін. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна*. 2014. Вип. 64.

- C. 52–67. URL: <http://er.nau.edu.ua/handle/NAU/37985> (дата звернення: 10.10.2020).
6. Лазарев Е. В., Воробей Е. С., Воронкова О. С. Чутливість до антибіотиків та лікувальних препаратів бактеріофагів плівкоутворюючих та неплівкоутворюючих штамів золотистого стафілокока. *Вісник проблем біології і медицини*. 2014. Вип. 3, Т. 2 (111). С. 275–278. URL: <https://vpbm.com.ua/ua/vpbm-2014-03-2/6830> (дата звернення: 10.10.2020).
 7. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Актуальные вопросы разработки и перспективы использования / Ю. В.Олефир и др. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016. Т.16, № 2. С. 67–77. URL: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/45/94#> (дата обращения: 10.10.2020).
 8. Иммунобиологические лекарственные препараты / В. П. Бондарев и др. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2012. № 2. С. 22–25 с.
 9. Дьяченко А. Г. Сучасні вакцини для сучасної людини. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2012. № 7 (56). С. 20–28. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2012/7%2856%29/pages-20-28/suchasni-vakcini-dlya-suchasnoyi-lyudini> (дата звернення: 19.10.2020).
 10. Вивчення специфічної активності протимікробних лікарських засобів : метод. рек. МОЗ України / Ю. Л. Волянський та ін. Київ : Здоров'я, 2004. 38 с.
 11. Clokie M. R. J., Kropinski A. *Bacteriophages. Methods and Protocols*. Vol. 1. Isolation, Characterization and Interactions. Humana Press, 2009. 301 p.
 12. Пульчеровская Л. П., Садртдинова Г. Р., Сверкалова Д. Г. Изучение повреждающего действия бактериофага в отношении бактерий рода *Serratia*. *Актуальные вопросы ветеринарной биологии*. 2019. № 1 (41). P. 12–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/2074-5036-2019-10007> (Date of access: 26.09.2020).
 13. Lysis-deficient phages as novel therapeutic agents for controlling bacterial infection / V. D. Paul et al. *BMC Microbiol*. 2011. Vol. 11, Iss. 11. P. 195. DOI: <https://doi.org/10.24411/2074-5036-2019-10007> (Date of access: 19.10.2020).
 14. Henein A. What are the Limitations on the Wider Therapeutic use of Phage? *Bacteriophage*. 2013. Vol. 3, Iss. 2. P. e24872. DOI: <https://doi.org/10.4161/bact.24872> (Date of access: 19.10.2020).

REFERENCES

1. World Health Organization. (2018). Antibiotic resistance. Available at: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/antibiotic-resistance>.
2. Zubov, P. V., Novikova, V. V. (2015). *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*, 5. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22672>.
3. Achkasova, T. A. et al. (2012). *Uchenye zapiski Tavricheskogo natsionalnogo universiteta im. V.I. Vernadskogo. Ser. Biologiya, khimiya*, 25 (64 (1)), 21–28.
4. Semenza, J. C., Lindgren, E., Balkanyi, L., Espinosa, L., Almqvist, M. S., Penttinen, P., Rocklöv, J. (2016). Determinants and Drivers of Infectious Disease Threat Events in Europe. *Emerg. Information Display*, 22 (4), 581–589. doi: <https://doi.org/10.3201/eid2204.151073>.
5. Vorobey, E., Voronkova, O., Sirokvash, O., Vinnikov, A. (2014). *Visnyk Lvivskoho universytetu. Seriya biologichna*, 64, 52–67. Available at: <http://er.nau.edu.ua/handle/NAU/37985>.
6. Lazarev, E. V., Vorobey, E. S., Voronkova, O. S. (2014). *Visnyk problem biologii i medytyny*, 3 (2 (111)), 275–278. Available at: <https://vpbm.com.ua/ua/vpbm-2014-03-2/6830>.
7. Olefir, Yu. V., Medunitsyn, N. V., Avdeeva, J. I. et al. (2016). *BYOpreparaty. Profilaktika, diahnostika, lechenie*, 16 (2), 67–77. Available at: <https://www.biopreparations.ru/jour/article/view/45/94#>.
8. Bondarev, B. P., Volhin, A. R., Mosiahin, V. D., Obukhov, Yu. I., Shevtsov, V. A. (2012). *Vedomosti nauchnogo tcentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeniia*, 2, 22–25.
9. Diachenko, A. G. (2012). *Klinichna imunohiia. Alerholohiia. Infektolohiia*, 7 (56), 20–28. Available at: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2012/7%2856%29/pages-20-28/suchasni-vakcini-dlya-suchasnoyi-lyudini>.
10. Volianskii, Yu. L., Hrytsenko, I. S., Shirobokov, V. P. (2004). *Vyvchennia spetsyichnoi aktyvnosti protymikrobykh likarskykh zasobiv*. Kyiv: Zdorovie, 38.
11. Clokie, M. R. J., Kropinski, A. (2009). *Bacteriophages. Methods and Protocols*. Vol. 1. Isolation, Characterization and Interactions. Humana Press, 301.
12. Pulcherovskaia, L. P., Sadrtidnova, H. R., Sverkalova, D. H. (2019). *Aktualnye voprosy veterinarnoi biologii*, 1 (41), 12–16. doi: <https://doi.org/10.24411/2074-5036-2019-10007>.
13. Paul, V. D., Sundarrajan, S., Rajagopalan, S. S. et al. (2011). Lysis-deficient phages as novel therapeutic agents for controlling bacterial infection. *BMC Microbiol*, 31-11, 195. doi: <https://doi.org/10.24411/2074-5036-2019-10007>.
14. Henein, A. (2013). What are the Limitations on the Wider Therapeutic use of Phage? *Bacteriophage*, 3 (2), e24872-1–e24872-7. doi: <https://doi.org/10.4161/bact.24872>.

Відомості про авторів:

Філімонова Н. І., докторка мед. наук, професорка, завідувачка кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Тищенко І. Ю., кандидатка біол. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Гейдеріх О. Г., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Покришко О. В., кандидатка мед. наук, доцентка кафедри мікробіології, вірусології та імунології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України. E-mail: lena4lysko@gmail.com

Information about authors:

Filimonova N., Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology, Doctor of Medical Science, Professor, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Tishchenko I., Candidate of Biological Sciences (Ph.D.), Associate Professor, the Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Geyderikh O., Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, the Department of Microbiology, Virology and Immunology, National University of Pharmacy of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Pokrishko E., Candidate of Medical Sciences (Ph.D.), Associate Professor, the Department of Microbiology, Virology and Immunology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine. E-mail: lena4lysko@gmail.com

Сведения об авторах:

Филимонова Н. И., доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Тищенко И. Ю., кандидат биол. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Гейдерих О. Г., кандидат мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии, Национальный фармацевтический университет Министерства здравоохранения Украины. E-mail: microbiology@nuph.edu.ua
 Покришко Е. В., кандидат мед. наук, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии Тернопольского национального медицинского университета имени И. Я. Горбачевского Министерства здравоохранения Украины. E-mail: lena4lysko@gmail.com

Надійшла до редакції 26.10.2020 р.