

ВЛИЯНИЕ ЭКСТРАКТА РОДИОЛЫ ЖИДКОГО НА СОСТОЯНИЕ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ГАСТРОПАТИИ, ВЫЗВАННОЙ НЕСТЕРОИДНЫМИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

И.Ф.Мещишен, Н.В.Давыдова

Резюме. Изучали влияние экстракта родиолы жидкого на показатели оксидантно-антиоксидантной системы печени крыс при гастропатии, вызванной НПВП. Указанная патология сопровождалась усилением свободнорадикального окисления липидов и белков, снижением содержания восстановленного глутатиона, повышением активности глутатион-S-трансферазы в печени крыс. Пероральное введение экстракта родиолы на фоне НПВП-гастропатии в течение 10 дней способствовало нормализации исследуемых показателей.

Ключевые слова: нестероидные противовоспалительные препараты, экстракт родиолы жидкий, свободнорадикальное окисление, антиоксидантная система.

EFFECT OF RHODIOLA ROSEA EXTRACT ON THE STATE OF OXIDANT-ANTIOXIDATIVE SYSTEM OF THE RAT LIVER UNDER CONDITIONS OF GASTROPATHY INDUCED BY NONSTEROIDAL ANTIINFLAMMATORY DRUGS

I.F.Meshchysheh, N.V.Davydova

Abstract. The effect of the *Rhodiola rosea* extract on the parameters of oxidant-antioxidant system of the rat liver under conditions of gastropathy induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs (NAIDs) was studied. The denoted experimental pathology was accompanied by an intensified free radical oxidation of lipids and proteins, a decreased content of reduced glutathione, a growth of the activity of glutathione-S-transferase in the rat liver. Oral administration of the *Rhodiola rosea* extract against a background of NAID-gastropathy during ten 24-hour periods facilitated a rapid normalization of the parameters under study.

Key words: nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Rhodiola rosea* extract, free-radical oxidation, antioxidant system.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.Є.Поговий

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 2.–P. 84-86

Надійшла до редакції 1.02.2008 року

УДК 579.871.1:57.033

Т.А.Рижкова

АНТИКОМПЛЕМЕНТАРНА АКТИВНІСТЬ КОРИНЕБАКТЕРІЙ ЗА АЕРОБНИХ І МІКРОАЕРОФІЛЬНИХ УМОВ ЇХ КУЛЬТИВУВАННЯ

ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ»,
м. Харків, лабораторія специфічної профілактики краплинних інфекцій (зав. – проф. Є.М.Бабич)

Резюме. Визначені показники антикомплемента рної активності 25 штамів коринебактерій та зміна їх здатності інактивувати комплемент упродовж десяти паралельних пасажів у мікроаерофільних та аеробних умовах інкубації. Встановлено, що починаючи з четвертого пасажу показники антикомплемента рної активності після мікроаерофільних умов культивування вищі за

контрольні в 100 % штамів. Для (84±7,3) % культур, вирощених у мікроаерофільних умовах, специфічне підвищення вказаної активності у вигляді піків, переважно після 2-4 пасажів.

Ключові слова: комплемент, антикомплемента рна активність, коринебактерії, аеробні умови культивування, мікроаерофільні умови культивування.

Вступ. Взаємодія між макроорганізмом та патогеном упродовж усього захворювання – динамічний процес, інтенсивність якого часто залежить від початкового етапу – колонізації збудника. При заселенні біологічних ніш патогени повинні проявляти не тільки високу інвазивну активність, але й здатність протистояти гуморальним чинникам захисту хазяїна [5].

Система комплементу є важливим механізмом протидії макроорганізму агентам, що спричиняють хворобу. Комплемент бере участь у багатьох імунологічних реакціях та спричиняє лізис бактерій, приєднуючись до комплексу антигену з антитілом.

Згідно з даними літератури здатність до інактивації системи комплементу стабільно проявляється в багатьох мікробів, зокрема, у *P.aeruginosa*, *E.coli*, *C.histolyticum*, *S.pyogenes*, *C.diphtheriae*. Вона реалізується як за рахунок секреції специфічних протеаз, так і завдяки наявності спеціалізованих сполук клітинної мембрани, що відповідають за інактивацію окремих компонентів комплементу [1].

Відомо, що ступінь прояву чинників патогенності бактерій змінюється залежно від умов навколишнього середовища [4]. Насамперед, це стосується поверхні слизових оболонок та підслизових прошарків, які суттєво відрізняються за

концентрацією кисню. Увагу привертають дані, які засвідчують, що зазначена відмінність може впливати на окремі біологічні властивості мікроорганізмів під час їх культивування. При цьому кисень може мати як стимулювальний, так і інгібуючий вплив на різноманітні процеси субпуляції, що розвиваються [2]. Так, низький парціальний тиск кисню сприяє підвищенню інвазивних властивостей *Salmonella typhimurium* та *Mycobacterium avium*, проте *Streptococcus* групи В, навпаки, знижують свої інвазивні та вірулентні властивості [6, 7]. Вивчення впливу мікроаерації на антибіотикочутливість та фаголізальність *S.aureus*, *S.epidermidis* та *E.coli* вказує на зниження чутливості зазначених бактерій до деяких протимікробних засобів та підвищення лізуючої активності специфічних бактеріофагів. Дослідниками відзначено, що дефіцит кисню під час інкубації дріжджоподібних грибів роду *Candida* призводить до вірогідного зниження їх чутливості щодо протимікотичних препаратів [2].

Здатність коринебактерій до інактивації комплексу є доведеним фактом, проте залишається не визначеним, які умови зовнішнього середовища найбільш активно сприяють цьому.

Мета дослідження. Вивчити вплив мікроаерофільних умов культивування на здатність патогенних коринебактерій протистояти неспецифічним гуморальним чинникам захисту макроорганізму.

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження були 25 штамів коринебактерій (11 штамів вилучено від хворих з гострими запальними процесами верхніх дихальних шляхів та осіб, обстежених з профілактичною метою в період 2006-2007 рр. (м. Харків), 14 штамів — отримані з філії Музею патогенних мікроорганізмів ДУ «ІМІ ім. І.І. Мечникова АМНУ» (м. Харків): *Corynebacterium diphtheriae* токсигенний (*C.d.gravis tox+*) — 16 штамів; *Corynebacterium diphtheriae gravis* нетоксигенний (*C.d.gravis tox-*) — 3 штамів; *Corynebacterium diphtheriae mitis* нетоксигенний (*C.d.mitis tox-*) — 5 штамів; *Corynebacterium diphtheriae intermedius* нетоксигенний (*C.d.intermedius tox-*) — 1 штам.

Виділення та ідентифікацію коринебактерій проводили у відповідності з Наказом № 192 МОЗ України „Про заходи щодо покращення бактеріологічної діагностики дифтерії в Україні” від 03.08.1999 р. Усі використані для дослідів штами були типовими за морфологічними, культуральними та біохімічними властивостями.

Мікроаерофільні умови культивування створювали у мікроанаеростатах за допомогою газової суміші, що складалася з 5 % O₂, 10 % CO₂ та 85 % N₂.

Штами мікроорганізмів інкубували паралельно в мікроаерофільних (дослід) та аеробних (контроль) умовах на 5 % кров'яному агарі впродовж 10 пасажів (тривалість одного пасажу становила 48 годин).

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу [3].

Синхронізація культур перед проведенням дослідів досягалась одноразовим впливом низької температури.

Антикомплемтарну активність (АКА) штамів коринебактерій визначали за допомогою фотометричного методу, який базується на вимірюванні оптичної щільності та відповідно і визначенні ступеня гемолізу при взаємодії комплексу (після співкультивування з патогеном, що досліджується) із заздалегідь приготовленою гемолітичною системою [1, 6]. Як джерело комплексу використовували ліофілізовану сироватку морської свинки (виробництва ВАТ „Біолік”, м. Харків).

У дослідних пробах об'єднували по 0,1 мл базової суспензії коринебактерій (оптична щільність — 1,0 за McFarland) і розчиного у фізіологічному розчині комплексу, активність 1 мл якого становила 100 СН₅₀-одиниць. Контролем служили проби з буферним розчином замість суспензії коринебактерій. Проби культивували впродовж двох годин при 37⁰С, після чого до кожної пробірки додавали по 3 мл 5 % суспензії еритроцитів барана у фосфатному буфері (рН 7,2-7,4), сенсibilізованих гемолітичною сироваткою. Суміш витримували при 37⁰С впродовж однієї години, а потім при температурі 4⁰С — 10 хвилин. Проби центрифугували при 2000 об/хв 10 хвилин і вимірювали екстинкцію (λ=480 нм, L=5 мм). Вимірювання оптичної щільності проводили на спектрофотометрі СФ-56 (Ломо-спектр, Росія).

АКА виражали в умовних анти-СН₅₀ одиницях (далі ум. од.) розрахованих за формулою:

$$АКА = \frac{(E_k - E_d) \times C}{E_s}$$

де E_к і E_д — контрольне і дослідне значення екстинкції (одиниць оптичної густини),

C — початкова активність комплексу (СН₅₀ — одиниць),

E_с — екстинкція суспензії коринебактерій (од. опт. густ.).

Досліди проводили у триразових повторюваннях. Результати обробляли статистично за допомогою комп'ютерних програмних пакетів Microsoft Excel-2002 та Biostat-4. Для характеристики показників антикомплемтарної активності використовували параметричні критерії з визначенням середнього значення (M) і його стандартного відхилення (±m). Оцінку вірогідності різниці між порівнюваними показниками визначали за допомогою критерію Стьюдента. Оцінку різниці між відносними величинами, вираженими у відсотках, проводили з використанням критерію згоди χ² (хі-квадрат). Різницю між показниками, що порівнювалися, вважали статистично значимою при p<0,05. Встановлення взаємозв'язку між номером пасажу та здатністю мікроорганізмів до інактивації комплексу проводили за допомогою кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати дослідження та їх обговорення. У ході проведених досліджень визначені вихідні показники антикомплемтарної активності

(АКА) 25 штамів коринебактерій та зміна їх здатності інактивувати комплемент упродовж 10 паралельних пасажів у мікроаерофільних та звичайних (аеробних) умовах інкубації.

Усі досліджені штами коринебактерій мали здатність інактивувати комплемент. Для більшої зручності інтерпретації результатів досліджень антикомлементарну активність умовно розподілили на низьку (0-20,0 ум.од.), середню (20,01-50,0 ум.од.), високу (50,01-80,0 ум.од.) та дуже високу (80,01 ум. од. і вище) [1].

При визначенні вихідних показників АКА коринебактерій в аеробних умовах встановлено, що 4 штами (16±7,3) % характеризувалися дуже високим рівнем вказаної активності (104,5±26,4) ум. од., 15 (60±9,8) % – високим з показниками (57,6±5,7) ум. од., 6 штамів (24±8,5)% – середнім з показниками (39,5±9,1) ум. од. Статистично вірогідної різниці між АКА токсигенних і нетоксигенних штамів не виявлено (p=0,26).

Визначення ступеня інактивації комплементу коринебактеріями після впливу мікроаерації показало, що характер змін АКА досліджених культур був різноманітним. Так, після першого пасажу в мікроаерофільних умовах зниження АКА в 1,7 раза спостерігалось у 19 (76±8,5) % штамів, підвищення в 1,3 раза – у 5 (20±8) % штамів і лише в одного нетоксигенного штаму (4±3,9) % показники АКА залишалися без змін.

Таким чином, перший пасаж тест-культур за умов зниженого парціального тиску кисню призвів до зміни питомої ваги штамів із різним рівнем АКА: дуже високою активністю володіли 2 (8±5,4) % штами (106,9±18,4 ум. од.), високою – 5 (20±8) % штамів (61,4±4,6 ум. од.), середньою – 15 (60±9,8) % (32,7±6,4 ум. од.) та низькою 3 (12±6,5) % штами (16,9±1,1 ум. од.) (табл.). Тобто, можна вказати на вірогідне зниження частки штамів із високою АКА та підвищення частки середньоактивних та низькоактивних штамів (за критерієм χ^2 , p<0,001), різниця між питомою вагою штамів із дуже високою здатністю до інактивації ком-

плементу в різних умовах культивування була невірогідною (за критерієм χ^2 , p=0,1).

Другий пасаж тест-культур у мікроаерофільних умовах призвів до зниження в 1,2 раза АКА у 8 (32±9,3) % штамів, тоді як решта 17 (68±9,3) % штамів набула здатності проявляти антикомлементарну активність вищу в 1,7 раза порівняно з культурами, вирощеними в аеробних умовах.

Після третього пасажу тільки 5 (20±8) % культур, вирощених у мікроаерофільних умовах, мали нижчу в 1,2 раза АКА, ніж ті самі культури, вирощені в аеробних умовах. Переважна більшість (80±8) % культур під впливом зниженого парціального тиску кисню проявляла в 1,6 раза більш високу здатність знижувати активність комплементу.

Починаючи з четвертого пасажу, показники АКА коринебактерій в умовах мікроаерації вірогідно вищі за контрольні в усіх 25 (100 %) штамів. Слід зазначити, що при наступних пересівах у мікроаерофільних умовах здатність інактивувати комплемент залишалася на стабільно вищих значеннях ніж в аеробних. Так, після четвертого пасажу вона в 1,9 раза вища, після п'ятого, шостого і сьомого – в 1,7 раза, восьмого та дев'ятого – в 1,8 раза десятого – в 1,7 раза.

У результаті культивування коринебактерій у мікроаерофільних умовах з першого по десятий пасаж частка бактерій з дуже високою АКА вірогідно зростає з (8±5,4) % до (32±9,3) % (p<0,001), з високою активністю з (20±8) % до (48±10) % (p<0,001), а частка штамів із середньою та низькою здатністю до інактивації комплементу зменшилася з (72±9) % до (20±8) % (p<0,001) (табл.).

Наявність лінійного кореляційного зв'язку між кількістю пасажів та здатністю інактивувати комплемент встановлена лише для 3 (12±6,5) % штамів, що культивувалися за умов зниженого парціального тиску кисню та підвищеного вмісту вуглекислого газу. Зв'язок між вказаними параметрами прямопропорційний: для одного штаму – сильний (r = 0,81) (рис. 1); для двох – середньої сили (r = 0,7 – 0,73).

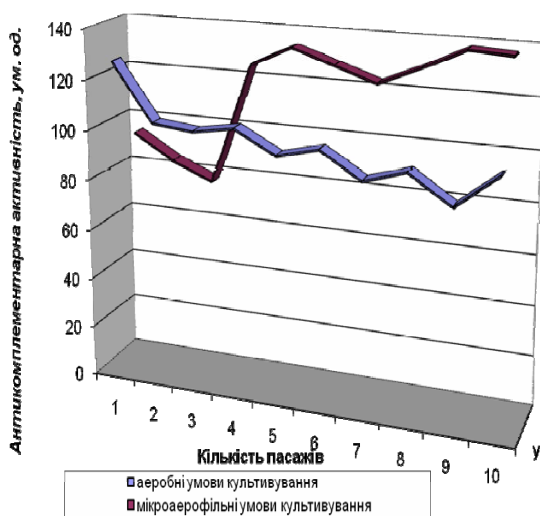


Рис. 1 Антикомлементарна активність *S.d.intermedius* tox-№13 залежно від газового складу атмосфери інкубації

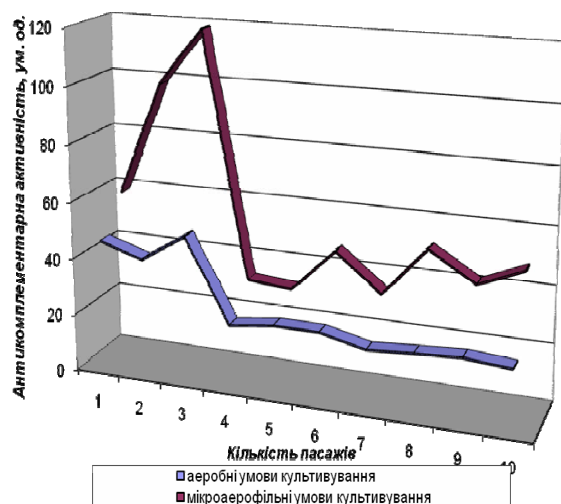


Рис. 2 Антикомлементарна активність *S.d.gravis* tox-№7 залежно від газового складу атмосфери інкубації

Таблиця

Рівень антикомплемента рної активності коринебактерій залежно від газового складу атмосфери інкубації

Кількість пасажів	Розподіл штамів за рівнем АКА	Питома вага штамів, % (M±m), n=25	
		Аеробні умови інкубації	Мікроаерофільні умови інкубації
1	дуже високоактивні	16±7,3	8±5,4
	високоактивні	60±9,8	20±8**
	середньоактивні	24±8,5	60±9,8**
	низькоактивні	0	12±6,5**
10	дуже високоактивні	8±5,4	32±9,3**
	високоактивні	16±7,3	48±10**
	середньоактивні	64±9,6	20±8**
	низькоактивні	12±6,5	0**

Примітка. ** – різниця між порівнюваними показниками вірогідна (за критерієм χ^2 , $p < 0,01$)

Однією з причин відсутності лінійного кореляційного зв'язку між показниками АКА більшості (88±6,5) % штамів, вирощених у мікроаерофільних умовах, та кратністю пересіву можна вважати зміни рівня цієї активності у вигляді піків її підвищення (у середньому в 2,9 (1,7-5,7) рази вище за контроль) з подальшим зниженням. Такий характер змін спостерігався у 21 (84±7,3) % штамів після мікроаерофільних умов культивування, причому (71,4±9,9) % піків підвищення АКА визначали після 2-4 пересівів (рис. 2).

Якщо порівняти тривалість культивування субпопуляцій, упродовж якої формуються високоактивні за антикомплемента рними властивостями варіанти, з тривалістю розвитку інфекційного процесу в організмі людини, то визначений часовий інтервал пасажів, вірогідно, відповідає середнім показникам тривалості заселення збудником слизових оболонок. Очевидно, подальший розвиток інфекційного процесу залежить від того, в яких умовах функціонує субпопуляція патогенних коринебактерій з урахуванням ступеня аерації середовища.

В аеробних умовах піки підвищення АКА (переважно після 3-4 пасажів) виявлено у вірогідно меншій частки культур – лише в 4 (16±9,6 %) штамів (за критерієм χ^2 , $p < 0,001$). Це підтверджується наявністю в 17 (68±9,3) % тест-культур зворотнo-пропорційного лінійного кореляційного зв'язку між кількістю пасажів в аеробних умовах та здатністю інактивувати комплемент. Так, із 17 (68±9,3) % штамів, вирощених в аеробних умовах, у двох визначений сильний зворотнo-пропорційний зв'язок ($r = -0,84 - -0,85$), у восьми – зворотнo-пропорційний зв'язок середньої сили ($r = -0,6 - -0,79$); у семи – слабкої сили ($r = -0,45 - -0,59$). Зміна АКА впродовж 10 пасажів в аеробних умовах призвела до статистично вірогідного зменшення відсотка культур із високою АКА ($p < 0,001$) та збільшення питомої ваги штамів, що характеризуються середньою ($p < 0,001$) та низькою ($p < 0,001$) здатністю інактивувати комплемент (табл.).

Виходячи з цього, вважаємо доцільним зіставити дослідні показники АКА із вихідними. При порівнянні розподілу штамів за рівнем АКА, після

десяти пасажів в умовах мікроаерації, встановлено вірогідне підвищення питомої ваги штамів із дуже високою АКА з (16±7,3) % до (32±9,3) % ($p < 0,001$) за рахунок підвищення АКА у 3 (20±10,3) % штамів із високою та 2 (33,3±19,2) % штамів із середньою вихідною здатністю інактивувати комплемент. У решті випадків зміни питомої ваги штамів з високою з (60±9,8) % до (48±10) % ($p = 0,25$) та з середньою АКА з (24±8,5) % до (20±8) % ($p = 0,55$) є статистично невірогідними (табл.). Слід зазначити, що штами, які після десятого пасажу належали до групи коринебактерій із середньою АКА, проявляли пікову високу ((60±21,9) % штамів) чи дуже високу ((40±21,9) % штамів) здатність інактивувати комплемент; а (25±12,5) % культур, що належали до групи з високою АКА – пікову дуже високу активність.

Таким чином, здатність інактивувати комплемент в усіх 25 (100 %) штамів під час культивування в мікроаерофільних умовах була вищою за вихідні показники завдяки її поступовому або піковому підвищенню в тому чи іншому пасажі.

Мікроаерофільні умови інкубації (умови зниженого парціального вмісту кисню та підвищеного вмісту вуглекислого газу) можна віднести до фізико-хімічних чинників, що здатні викликати адаптивні реакції у бактеріальних клітинах. Механізм зміни АКА коринебактерій у відповідь на зниження концентрації кисню можливо пов'язаний із синтезом стресор-індуцибельних білків, здатних забезпечити переживання патогенів, завдяки підвищенню їх стійкості до дії гуморальних та клітинних захисних чинників макроорганізму [4, 5].

Висновки

1. Мікроаерофільні умови вирощування тест-культур *S.diphtheriae* впродовж чотирьох пасажів спричиняють посилення антикомплемента рної активності в 100 % досліджених штамів, що можна оцінювати як один із шляхів селекції епідемічно значущих варіантів збудника дифтерії.

2. Під впливом зниженого парціального тиску кисню (88±6,5) % штамів *S.diphtheriae* проявляють підвищену здатність протидіяти комплементу у вигляді короткочасних піків (впродовж од-

ного-двох пасажів), які змінюються при наступних пасажах на нижчі показники інактивації комплементу.

3. Піки підвищення антикомплементарної активності в аеробних умовах (переважно після 3-4 пасажів) спостерігали лише в 4 (16±9,6) % штамів. Натомість у 17 (68±9,3) % тест-культур між кількістю пасажів та здатністю інактивувати комплемент виявлений зворотнопропорційний лінійний кореляційний зв'язок.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення чинників зовнішнього середовища, що регулюють патогенні властивості коринебактерій, є перспективними для визначення окремих умов, що складають основу механізмів протидії захисним реакціям макроорганізму.

Література

1. Калініченко С.В. Вплив електромагнітних полів на біологічні властивості токсиноутворюючих коринебактерій: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук / С.В.Калініченко. – Харків, 2006. – 24 с.
2. Скляр Н.І. Чутливість мікроорганізмів до етіотропних препаратів після мікроаерофільних умов культивування / Н.І.Скляр // Вісн. Харків. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Серія: Медицина. – 2004. – № 639, вип. 9. – С. 19-24.
3. Стандартизація приготування мікробних суспензій / Ю.Л.Волянський, Л.Г.Мироненко, С.В.Калініченко [та ін.] // Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я України; Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи (Укрмедпатентінформ), 2006.
4. Стрессор-индуцибельные бактериальные белки и вирулентность / И.А.Баснакьян, В.М.Бондаренко, В.А.Мельникова [и др.] // Ж. микробиол. – 2001. – № 5. – С. 101-108.
5. Фильчаков И.В. Персистенция бактерий: механизмы и иммунная реактивность организма / И.В.Фильчаков, А.М.Зарицкий // Сучасні інфекції. – 2003. – № 3. – С. 71-82.
6. Bermuder L.E. Exposure to low oxygen tension and increased osmolarity enhance the ability of *Mycobacterium avium* to enter intestinal epithelial (HT-29) cells / L.E.Bermuder, M.Petrovsky, J.Goodman // Infection and Immunity. – 1997. – V. 65, № 9. – P. 3768-3773.
7. Oxygen regulated invasiveness and virulence of group B *Streptococcus* / A.K.Johri, J.Padilla, G.Malin [et al.] // Infection and Immunity. – 2003. – V. 71, № 12. – P. 6707-6711.

АНТИКОМПЛЕМЕНТАРНАЯ АКТИВНОСТЬ КОРИНЕБАКТЕРИЙ ПРИ АЭРОБНЫХ И МИКРОАЭРОФИЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ ИХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Т.А.Рыжкова

Резюме. Определены показатели антикомплементарной активности 25 штаммов коринебактерий и изменение их способности инактивировать комплемент на протяжении десяти параллельных пассажей в аэробных и микроаэрофильных условиях. Установлено, что начиная с четвертого пассажа показатели антикомплементарной активности после микроаэрофильных условий культивирования превышали контрольные у 100 % штаммов. Для (84±7,3) % культур, выращенных в микроаэрофильных условиях, характерным было повышение указанной активности в виде пиков, преимущественно после 2-4 пассажей.

Ключевые слова: комплемент, антикомплементарная активность, коринебактерии, аэробные условия культивирования, микроаэрофильные условия культивирования.

ANTICOMPLEMENTARY ACTIVITY OF CORYNEBACTERIA UNDER AEROBIC AND MICROAEROPHILIC CONDITIONS OF THEIR CULTIVATION

Т.А.Рыжкова

Abstract. The indices of the anticomplementary activity of 25 strains of corynebacteria strains and a change of their ability to inactivate the complement during ten parallel passages under aerobic and microaerophilic conditions of incubation have been determined. It has been established that starting with the fourth passage the indices of the anticomplementary activity after microaerophilic conditions of culturing are higher than the control ones in 100 % of the strains. For (84±7,3) % of the cultures, grown in microaerophilic conditions, a specific rise of the said activity in the form of peaks is predominantly after 2-4 passages.

Key words: complement, anticomplementary activity, Corynebacteria, aerobic conditions of culturing, microaerophilic conditions of incubation.

State Institution «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of Ukraine's AMS» (Kharkiv)

Рецензент – проф. С.С.Дейнека

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 2.–P. 86-90

Надійшла до редакції 14.02.2008 року