



УДК 579.862.017.4:615.281.962

О. С. Воронкова<sup>1</sup>, О. А. Сірокваша<sup>1</sup>, Т. М. Шевченко<sup>1</sup>, А. І. Вінніков<sup>1</sup>, В. Є. Кудрявцева<sup>2</sup>

### Чутливість плівкоутворюючих штамів стафілококів, котрі виділені з дихальних шляхів, до лікувальних препаратів бактеріофагів

<sup>1</sup>Дніпропетровський національний університет ім. Олеся Гончара,<sup>2</sup>Інститут гастроентерології НАМН України, м. Дніпропетровськ

**Ключові слова:** стафілококи, біоплівкоутворення, фагочутливість, лікувальні препарати бактеріофагів.

Здатність бактерій до біоплівкоутворення може посилювати ряд їхніх властивостей, у тому числі стійкість до антибіотиків, що обумовлює потребу в пошуку альтернативних засобів лікування, серед яких перспективними є бактеріофаги. Для вивчення чутливості біоплівкоутворюючих штамів золотистого стафілокока до препаратів фагів вивчили 26 штамів, котрі здатні та нездатні до утворення біоплівки. Для досліджень використовували бактеріологічні методи та методи вивчення чутливості до фагів. Встановили, що біоплівки утворювали 16 (61,5%) штамів золотистого стафілокока, що досліджувались. Визначили, що понад 80% як плівко-, так і неплівкоутворюючих штамів були чутливі до фагів із препаратів «Піобактеріофаг» і «Бактеріофаг стафілококовий», до препарату «Інтестіфаг» чутливими були 56,3% плівкоутворюючих штамів і 70%, які не утворювали плівку, а це свідчить про можливість ефективного застосування фагів для терапії ускладнень, котрі викликані плівкоутворюючими штамми.

### Чувствительность пленкообразующих штаммов стафилококков, выделенных из дыхательных путей, к лечебным препаратам бактериофагов

О. С. Воронкова, О. А. Сирокваша, Т. М. Шевченко, А. И. Винников, В. Е. Кудрявцева

Способность бактерий к пленкообразованию может усиливать ряд их свойств, в том числе устойчивость к антибиотикам, что приводит к необходимости поиска альтернативных средств, среди которых перспективными являются бактериофаги. Для изучения чувствительности биопленкообразующих штаммов золотистого стафилококка к лечебным препаратам фагов было исследовано 26 штаммов, способных и неспособных к пленкообразованию. Для исследований использовали бактериологические методы и методы определения чувствительности к фагам. Установлено, что биопленки образовывали 16 (61,5%) штаммов. Более 80% как пленко-, так и непленкообразующих штаммов были чувствительны к фагам препаратов «Пиобактериофаг» и «Бактериофаг стафилококковый», к препарату «Интестифаг» чувствительными были 56,3% пленкообразующих штаммов и 70% непленкообразующих штаммов, что свидетельствует о возможности эффективного применения фагов для терапии осложнений, вызванных пленкообразующими штаммами.

**Ключевые слова:** стафилококки, биопленкообразование, фагочувствительность, лечебные препараты бактериофагов.

*Запорожский медицинский журнал. – 2014. – №6 (87). – С. 105–108*

### The sensitivity of film-forming strains of staphylococci, isolated from the respiratory tract, to bacteriophages drugs

O.S. Voronkova, O.A. Sirokvasha, T.M. Shevchenko, A.I. Vinnikov, V.YE. Kudryavtseva

Bacteria's ability to form a biofilm can enhance number of its pathogenic properties, for example resistance to antibiotics. That is why alternative preparations, such as bacteriophages need to be found.

The aim of research was to study the sensitivity of biofilm-forming or non-film-forming *Staphylococcus aureus* strains to medical phages drugs.

Methods and results. Methods of isolation and identification of bacteria and study of sensitivity to bacteriophages have been used. Ability to biofilm-formation have been shown for 16 (61.5 %) of the studied strains. More than 80% of whole strains are sensitive to phages of the drugs «Piobacteriophage» and «Staphylococcal bacteriophage», to drug «Intestiphage» 56.3% of film-forming strains are sensitive and there are 70% of non-film-forming strains.

Conclusion. Received data about phage drugs' effectiveness suggesting the possibility of effective application of phage therapy for lesions, caused by film-forming strains.

**Key words:** Biofilm, Sensitivity and Specificity, Sensitivity to Bacteriophages, Drug Therapy.

*Zaporozhye medical journal 2014; №6 (87): 105–108*

Мікрофлора є одним із численних захисних факторів організму, тому її склад дуже важливий для підтримання загального стану здоров'я людини. Водночас до складу мікрофлори входять і умовно-патогенні бактерії. Звичайно, вони існують як коменсали, однак здатні викликати ураження організму, особливо в осіб із послабленою функцією імунної системи [7, 9, 10]. У цьому зв'язку слід зазначити мікроорганізми, що здатні до утворення певних угруповань, які отримали назву «біоплівка». Остання відрізняється від поодиноких клітин низкою ознак. Насамперед є складнорегульованою системою з багатьох бактеріальних клітин одного чи декількох видів, що існують узгоджено за

рахунок системи міжклітинної комунікації, котра відома як «Quorum sensing». Єдина система регуляції біоплівки дає можливість модулювати її загальну фізіолого-біохімічну активність. Водночас метаболічні властивості різних клітин не є однаковими. Так, існують активні метаболічно клітини, що здійснюють синтетичні функції, а також клітини-персистери, метаболізм яких значно сповільнений. Однак усі клітини формують кластери, що оточені зовнішнім матриксом (зазвичай, полісахарид), який просякнутий каналами для транспортування води, кисню, поживних речовин. Періодично ряд клітин відривається і переміщується, даючи початок новому кластеру [15].



Біоплівка – це основний стан, у якому асоціації мікроорганізмів знаходяться у природних біоценозах. Крім того, утворення біоплівки має і велике клінічне значення. Здатність до утворення біоплівки показана для багатьох мікроорганізмів, але особливе значення, з нашої точки зору, слід приділити стафілококам, що здатні вражати практично всі тканини й органи людини. Одним з основних джерел стафілокока в організмі є носова порожнина. Частота назального носійства стафілококів коливається від 20 до 40%, а інколи – до 80%. Епідеміологічні дослідження засвідчують: 20% населення є резидентними носіями стафілококів, 70% – транзиторними і тільки у 10% стафілокок постійно не виявляється [9, 15]. Крім того, стафілококи посідають особливе місце у структурі внутрішньолікарняних захворювань, викликаючи ускладнення основного патологічного процесу, від якого лікується пацієнт [15].

Відмітною рисою стафілококів є й те, що інфекції, які ними викликаються, ускладнюються утворенням біоплівок, у складі котрих бактерії набувають посилення патогенетичних ознак, у тому числі і рівня резистентності до антибіотиків. Зростання резистентності є значним, іноді понад 500 разів у порівнянні із культурами, що не утворюють біоплівки [11, 14, 15]. Зростання дози антибіотику, що застосовується, є небезпечним для людини через різні побічні ефекти від вживання препаратів, тобто виникає необхідність пошуку альтернативних шляхів лікування інфекцій, які зумовлені плівкоутворюючими штамми [16, 17]. Однією з вірогідних альтернатив є використання бактеріофагів, що здійснюють специфічний вплив на бактерії, не завдаючи шкоди корисній флорі [11, 16].

#### Мета роботи

Дослідити чутливість до лікувальних препаратів бактеріофагів штамів золотистого стафілокока, які здатні та нездатні до утворення біоплівки, що виділені з верхніх дихальних шляхів.

#### Матеріали і методи дослідження

Дослідження чутливості до лікувальних препаратів бактеріофагів штамів стафілококів здійснили на базі лабораторії мікробіології та імунології НДІ гастроентерології НАМН України. Ідентифікацію виділених штамів проводили за ознаками, що наведені у визначнику бактерій Берджі [5].

Дослідили 26 зразків матеріалу з верхніх дихальних шляхів людини (ніс та зів). За умов виявлення при первинному мікроскопічному аналізі грампозитивних коків робили висів матеріалу штрихом на живильні середовища: сольовий агар, 5% кров'яний агар, цукровий бульйон і середовище для контролю стерильності. Інкубували при +37°C протягом 18–24 годин. При виявленні росту проводили відсів окремих колоній на жовтково-сольовий агар. З колоній, що зросли, відбирали матеріал для ідентифікації. Належними до роду *Staphylococcus* вважали бактерії, що давали ріст на середовищі Чистовича, ферментували глюкозу в анаеробних умовах з утворенням кислоти. Для встановлення належності до виду *S. aureus* проводили тест на виявлення плазмокоагулази та ферментацію маніту в анаеробних умовах з утворенням кислоти. За наявності плазмокоагулази та утворення кислоти з маніту при анаеробіозі штам вважали

належним до вказаного виду [3, 4, 6].

Для визначення здатності до формування біоплівки чисту культуру виділеного штаму висівали в лунки імунологічного планшета у кількості не менше ніж  $10^5$  КУО/мл. Планшет інкубували при +37°C протягом 3 діб. Якщо в цей період формувалася біоплівка – поверхневий чи придонний ріст у лунці, що давав плівку, яка при видаленні середовища осідала на стінках, то штам вважали плівкоутворюючим. На один 96-лунковий імунологічний планшет засівали по 3 комірочки для кожного штаму. Відповідь про здатність до плівкоутворення вважали позитивною, коли принаймні в одній лунці із трьох формувалася плівка протягом 72 годин.

Для визначення чутливості до лікувальних препаратів бактеріофагів використовували «Піобактеріофаг полівалентний» (Секстафаг), «Інтести-фаг» і «Бактеріофаг стафілококовий рідкий» (НВП «Мікроген», РФ). Для дослідів використовували 3–6-годинні бульйонні культури, які висівали «газоном». Чашку поділяли на три сектори і на підсушену поверхню посіву (30–40 хв у термостаті) наносили краплями фагові препарати. Після того, як рідина вбиралася в середовище, чашки закривали і перевертали дотори дном і ставили в термостат при 37°C на 18–24 год. Повна відсутність росту культури в місці потрапляння краплі фільтрату (активний бактеріофаг) або поява в цій ділянці дрібних стерильних бляшок (бактеріофаг слабкої активності) свідчили про чутливість до фагів [8]. Чутливість до бактеріофагів визначали на підставі усереднення даних трьох експериментів.

#### Результати та їх обговорення

За наслідками вивчення морфологічних, тинкторіальних, культуральних і фізіолого-біохімічних ознак як золотистий стафілокок ідентифікували 26 штамів, що виділені з верхніх дихальних шляхів (ніс та зів) 26 осіб. Вивчення здатності до плівкоутворення цих штамів показало: 16 (61,5%) штамів утворювали біоплівку, інші 10 (38,5%) – ні.

Відомо, що стафілококи є чинниками багатьох ускладнень та інфекційних уражень у людини. Так, частота їх виявлення за умов різних типів патології становить від 15 до 80%. При цьому більшість випадків виявлення стафілококів при певних типах інфекції збігається зі здатністю до утворення біоплівки. Особливо це стосується інфекційних уражень ранових поверхонь, коли частка плівкоутворюючих штамів стафілококів може сягати 50–65%, також здатність до плівкоутворення виявляють серед штамів стафілококів, що виділені при ринітах, із зубної бляшки, катетерів, імплантів, при ендокардитах тощо [15]. Отже, отримані нами дані про те, що понад 60% штамів були здатні до утворення біоплівки, погоджуються з відомими даними.

З численних досліджень відомо, що резистентні до антибіотиків штами бактерій сьогодні поширені як у лікарняних закладах, так і поза ними [9], що обумовлює значні складнощі при антибіотикотерапії хворих. Проблема також ускладнюється тим, що у складі біоплівки бактерії набувають підвищених ознак стійкості [10]. Так, показник МПК для антибіотика може зростати у 100–1000 разів, тобто лікування стає неможливим через непридатність відповідних доз препарату для терапії людини. Це значить, що



виникає потреба в пошуку альтернативних заходів боротьби із плівкоутворюючими штамми, і в цьому сенсі увагу привертають бактеріофаги [14]. Останні володіють специфічністю дії проти окремих бактерій навіть до штамового рівня, вважаються безпечними для людини та її сапрофітної мікрофлори, а також у бактерій до них не виникає стійкості [13]. Зважаючи на це, здійснили дослідження з вивчення чутливості виділених плівкоутворюючих штамів до відомих лікувальних препаратів бактеріофагів.

Встановили, що всі виділені штами золотистого стафілокока мали чутливість до фагів із будь-якого із застосованих лікувальних препаратів (Піобактеріофаг, Інтестіфаг і Бактеріофаг стафілококовий рідкий). Деякі штами виявляли чутливість до всіх препаратів, інші – до окремих (рис. 1).

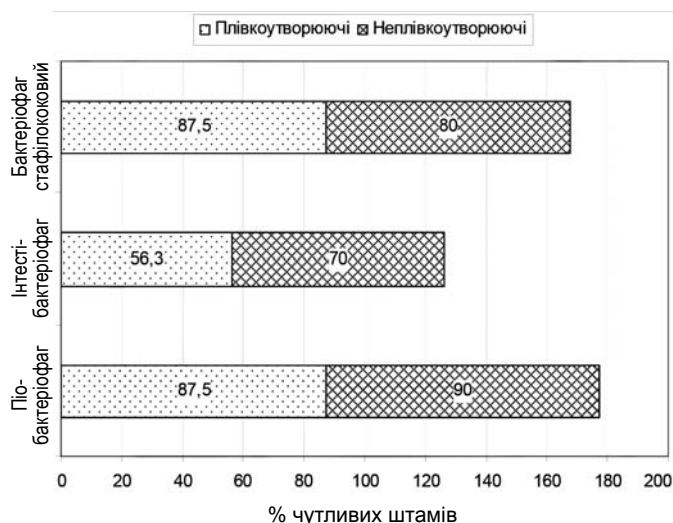


Рис. 1. Частка чутливих до лікувальних препаратів фагів штамів золотистого стафілокока, що здатні та нездатні до утворення біоплівки.

Значної різниці між чутливістю до фагів із лікувальних препаратів «Піобактеріофаг» і «Бактеріофаг стафілококовий» серед плівко- та неплівкоутворюючих штамів не виявили. Майже 80-90% штамів були чутливими до них. Виняток становив препарат «Інтестіфаг»: серед плівкоутворюючих ізолятів чутливими були 56,3%, в той час як показник для неплівкоутворюючих штамів становив 70%.

Характер лізису варіював для фагів із різних препаратів. Так, зливний лізис відзначали для 61,5% штамів золотистого стафілокока. Інші штами показували ріст бактеріальних колоній у місці нанесення плями фагового препарату. Зливний лізис переважно був характерний для неутворюючих плівку штамів (80%). У групі плівкоутворюючих штамів зливний лізис зафіксували для 50% штамів.

Відсутність 100% ефекту чутливості є типовим явищем для фаготерапії, адже рецептори на поверхні бактеріальної клітини та рецептори фагів є варіативними структурами. При використанні моновалентних фагів ефект зазвичай не сягає 15% для штамів бактерій, котрі отримані з різних джерел. Саме тому на сучасному етапі досліджень рекомендується [11] використання «фагових коктейлів», до складу яких входять різні бактеріофаги. Така змішана система дає можливість при використанні фагів досягти більшої ефективності дії. Слід відзначити, що одним з недоліків

фагів, із-за якого вони поступилися антибіотикам, є висока специфічність до клітини господаря. Так, вірус здатен знищити лише чутливі штами, а тому при діагностичній помилці (неправильне визначення збудника) або при нечутливості штаму бактерії до цього вірусу можливі невдачі терапії. У цьому сенсі антибіотики широкого спектра дії мають значні переваги над бактеріофагами, бо знищують усі мікроорганізми, у тому числі і збудника ураження [16]. Водночас серед бактерій зараз швидко поширюється резистентність до антибіотиків [13], а введення нових препаратів у клініку стає дедалі більш обмеженим через їхню високу токсичність, низьку ефективність, потребу у великих дозах тощо. Так, із 2000 р. і дотепер у клінічну практику введено всього 20 нових препаратів [17]. З цих міркувань використання «фагових коктейлів» може вирішити питання вузького спектра дії вірусів бактерій і наблизити ефективність фагових препаратів до антибіотиків. Дослідження ефективності застосування «фагових коктейлів» [11] засвідчило, що, використовуючи їх для терапії інфекцій у тварин, відбувається вірогідне зниження летальності. Крім того, фаги виявляються ефективними і проти біоплівок навіть антибіотикорезистентних мікроорганізмів, що надає їм додаткових переваг перед застосуванням антибіотиків [12].

Застосування бактеріофагів, до яких проявляють високу чутливість як плівко-, так і неплівкоутворюючі штами золотистих стафілококів, може стати ефективним напрямом терапії на сучасному етапі з огляду на значне поширення серед бактерій стійкості до антибіотиків, що потребує пошуку альтернативних засобів лікування [1, 2].

### Висновки

1. Визначили, що здатністю до утворення біоплівки володіли 16 (61,5%) штамів золотистого стафілокока, які були виділені з верхніх дихальних шляхів 26 осіб.

2. Встановили, що до фагів із лікувальних препаратів «Піобактеріофаг» і «Бактеріофаг стафілококовий» серед плівко- та неплівкоутворюючих штамів чутливими були 80–90% штамів. До препарату «Інтесті-бактеріофаг» чутливими були 56,3% плівкоутворюючих штамів і 70% неплівкоутворюючих.

Зважаючи на те, що відбувається постійна зміна антигенної структури бактерій і зростає резистентність до антибіотиків, необхідним стає комплексне дослідження препаратів фагів та антибіотиків, що володіли б синергічною дією, котра дасть можливість збільшити ефективність терапії уражень, що зумовлені різними збудниками, у тому числі і здатними до утворення біоплівки.

**Перспективи подальших наукових досліджень.** Ураження, що зумовлені здатними до плівкоутворення бактеріями, часто характеризуються складнощами лікування через набуття мікроорганізмами підвищеного рівня стійкості до антибіотиків, а це потребує пошуку альтернативних засобів лікування, серед яких можна виділити бактеріофаги. У перспективі потрібні дослідження чутливості ізолятів різних бактерій до лікувальних препаратів фагів та пошук серед вірусів цієї групи нових штамів, котрі були б ефективними проти найбільш значущих патогенів.



## Список літератури

1. Акимкин В.Г. Бактериофаги: исторические и современные аспекты их применения: опыт и перспективы / В.Г. Акимкин, О.С. Дарбева, В.Ф. Колков // Клиническая практика. – 2010. – № 4. – С. 48–54.
2. Асланов Б.И. Пути рационального использования синегнойных бактериофагов в лечебной и противоэпидемической практике / Б.И. Асланов, Р.Х. Яфаев, Л.П. Зуева // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2003. – №5. – С. 72–77.
3. Волков И.И. Совершенствование микробиологической диагностики стафилококковых инфекций и экологические аспекты их возбудителей : автореф. дис. на соиск. науч. степени к.мед.н.: специальность 03.00.07 «Микробиология» / И.И. Волков. – СПб., 1999. – 16с.
4. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: приказ № 535. [действует от 22.04.1985р.]. – М. : МОЗ СССР, 1985. – 65с.
5. Определитель бактерий Берджи : пер. с англ. : в 2 т. / под ред. Дж. Холла, Н. Криля, П. Синта и др. – М. : Мир, 1997. – Т. 1 – 430 с.; Т. 2 – 368 с.
6. Робертс М.К. Диагностика стафилококковых инфекций / М.К. Робертс. – М. : Мир, 2005. – 98с.
7. Савчук Т.Д. Стафилококковые инфекции / Т.Д. Савчук. – М. : Медицина, 2003. – 188 с.
8. Справочник по применению бактериальных и вирусных препаратов / под ред. С.Г. Дзагурова, Ф.Ф. Резепова. – М. : Медицина, 1995. – 116 с.
9. Bacteriophage therapy against staphylococci / J. Klem, D. Dömötör, G.Schneider et al. // Acta microbiologica et immunologica Hungarica. – 2013. – Vol. 60(4). – P. 411–422.
10. Bacteriophage therapy for staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care / A.K. Seth, M.R. Geringer, K. T. Nguyen et al. // Plastic and reconstructive surgery. – 2013. – Vol. 131(2). – P. 225–234.
11. Chan B.K. Phage cocktails and the future of phage therapy / B.K. Chan, S.T. Abedon, C. Loc-Carrillo // Future Microbiol. – 2013. – Vol. 8(6). – P. 769–783.
12. Hosseinidoust Z. Formation of biofilms under phage predation: considerations concerning a biofilm increase / Z. Hosseinidoust, N. Tufenkji, T.G.M. van de Ven // Biofouling. – 2013. – Vol. 29(4). – P. 457–468.
13. Lloyd D.H. Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects / D.H. Lloyd // Veterinary Dermatology. – 2012. – Vol. 23(4). – P. 299–304.
14. Potera C. Phage renaissance: new hope against antibiotic resistance / C. Potera // Environ Health Perspect. – 2013. – Vol. 121(2). – P. a48–a53.
15. Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation and roles in human disease / N.K. Archer, M.J. Mazaitis, W. Costerton et al. // Virulence. – 2011. – Vol. 2(5). – P. 445–459.
16. Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy / A. Sulakvelidze, Z. Alavidze, G. Morris // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2001. – Vol. 45(3)p. – P. 649–659.
17. Ziemska J. New perspectives on antibacterial drug research / J. Ziemska, A. Rajnisz, J. Solecka // Cent. Eur. J. Biol. – 2013. – Vol. 8(10). – P. 943–957.

## References

1. Akimkin, V. G., Darbeeva, O. S., Kolkov, V. F. (2010) Bacteriophage: istoricheskie i sovremennye aspekty ikh primeneniya: opyt i perspektivy [Bacteriophages: historical and contemporary aspects of their application: experience and prospects]. *Klinicheskaya praktika*, 4, 48–54 [in Russian].
2. Aslanov, B. I., Jafaev, R. H., Zueva, L. P. (2003) Puti racional'nogo ispol'zovaniya sinegnojnykh bakteriofagov v lechebnoj i protivoe'pidemicheskoj praktike [Ways rational use of pseudomonas bacteriophages in medical practice and anti]. *Zhurnal mikrobiologii, e'pidemiologii i immunobiologii*, 5, 72–77 [in Russian].
3. Volkov, I. I. (1999) *Sovershenstvovanie mikirobiologicheskoi diagnostiki stafilokokkovykh infekcij i e'kologicheskie aspekty ikh vozбудitelej* (Avtoref. dis...kand. med. nauk). [Improving the microbiological diagnosis of staphylococcal infections and environmental aspects of their originators]. (Extended abstract of candidate's thesis). Saint Petersburg. [in Russian].
4. (1985) *Ob unifikacii mikrobiologicheskikh (bakteriologicheskikh) metodov issledovaniya, primenyaemykh v kliniko-diagnosticheskikh laboratoriyakh lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij* [On the Unification of microbiological (bacteriological) research methods used in clinical diagnostic laboratories of medical institutions]. Moscow: MOZ SSSR [in Russian].
5. Holt, J., Krill, N., & Sint P. (Eds) (1997) *Opredelitel' bakterij Berdzhii* [Determinant bacteria Bergey]. Moscow: Mir. [in Russian].
6. Roberts, M. K. (2005) *Diagnostika stafilokokkovykh infekcij* [Diagnosis of staphylococcal infections]. Moscow: Mir. [in Russian].
7. Savchuk, T. D. (2003) *Stafilokokkovye infekcii* [Staphylococcal infections]. Moscow: Medicina. [in Russian].
8. Dzagurov, S. G., & Rezepov, F. F. (Eds) (1995) *Spravochnik po primeneniyu bakterijnykh i virusnykh preparatov* [Guide for the application of bacterial and viral agents]. Moscow: Medicina. [in Russian].
9. Klem, J., Dömötör, D., Schneider, G., et al. (2013) Bacteriophage therapy against staphylococci. *Acta microbiologica et immunologica Hungarica.*, 60(4), 411–422. doi: 10.1556/AMicr.60.2013.4.3.
10. Seth, A. K., Geringer, M. R., Nguyen, K. T., et al. (2013) Bacteriophage therapy for staphylococcus aureus biofilm-infected wounds: a new approach to chronic wound care. *Plastic and reconstructive surgery*, 131(2), 225–234. doi: 10.1097/PRS.0b013e31827e47cd.
11. Chan, B. K., Abedon, S. T., Loc-Carrillo, C. (2013) Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiol.*, 8(6), 769–783. doi: 10.2217/fmb.13.47.
12. Hosseinidoust, Z., Tufenkji N., van de Ven, T.G.M. Formation of biofilms under phage predation: considerations concerning a biofilm increase. *Biofouling.*, 29(4), 457–468. doi: 10.1080/08927014.2013.779370.
13. Lloyd, D. H. (2012) Alternatives to conventional antimicrobial drugs: a review of future prospects. *Veterinary Dermatology.*, 23(4), 299–304. doi: 10.1111/j.1365-3164.2012.01042.x.
14. Potera, C. (2013) Phage renaissance: new hope against antibiotic resistance. *Environ Health Perspect.*, 121(2), a48–a53.
15. Archer, N. K., Mazaitis, M. J., Costerton, W., et al. (2011) Staphylococcus aureus biofilms: properties, regulation and roles in human disease. *Virulence.*, 2(5), 445–459. doi: 10.4161/viru.2.5.17724.
16. Sulakvelidze, A., Alavidze, Z., Morris, G. (2001) Bacteriophage therapy. *Antimicrobial agents and chemotherapy.*, 45(3), 649–659.
17. Ziemska, J., Rajnisz, A., Solecka, J. (2013) New perspectives on antibacterial drug research. *Cent. Eur. J. Biol.*, 8(10), 943–957. doi:10.2478/s11535-013-0209-6.

## Відомості про авторів:

Воронкова О. С., к. біол. н., доцент каф. мікробіології, вірусології та біотехнології, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет, E-mail: voronkova\_olga@inbox.ru.

Сірокваша О. А., к. мед. н., доцент каф. клінічної лабораторної діагностики, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет.

Шевченко Т. М., д. біол. н., доцент, зав. каф. клінічної лабораторної діагностики, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет.

Вінніков А. І., д. біол. н., професор, зав. каф. мікробіології, вірусології та біотехнології, факультет біології, екології та медицини, Дніпропетровський національний університет.

Кудрявцева В. С., к. біол. н., ст. науковий співробітник, зав. лабораторії мікробіології та імунології, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Поступила в редакцію 30.10.2014 г.