

УДК 546.655/54-148:578.28+615.281.8
DOI: 10.15587/2519-8025.2018.124686

НАНОЧАСТИНКИ ДІОКСИДУ ЦЕРІЮ – ЕФЕКТИВНИЙ АНТИВІРУСНИЙ ЗАСІБ ТА АД'ЮВАНТ БІОЛОГІЧНО-АКТИВНИХ МОЛЕКУЛ

© О. А. Шидловська, Є. Харченко, І. М. Осінній, М. Я. Співак, О. Б. Щербаков,
Н. М. Жолобак

Стаття присвячена вивченню впливу наночастинок діоксиду церію (НДЦ) на ключові молекули клітинної антивірусної відповіді – інтерферон (ІФН) та фактор некрозу пухлин (ФНП). Застосування НДЦ в якості агента для модифікації суттєво підвищує активність нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ, тоді як в умовах ВПГ-1 інфекції в якості антивірусного засобу підвищує ефективність системи антивірусної відповіді in vivo

Ключові слова: наночастинок діоксиду церію, фактор некрозу пухлин, інтерферон, вірус простого герпесу-1

1. Вступ

Наночастинок діоксиду церію (НДЦ) володіють високою біологічною активністю, що розкриває потенційну можливість їх використання для розробки і застосування нанокомпозицій, здатних активувати системи клітинного та гуморального імунного захисту, профілактики і терапії вірусних захворювань, а також для підвищення ефективності лікування злоякісних новоутворень [1, 2]. Показано, що НДЦ мають високу антиоксидантну активність, здійснюють нейротрофічну і нейропротекторну дію, підвищують життєздатність клітин головного мозку, збільшують тривалість життя мікро- та макроорганізмів [3, 4]. Нашими дослідженнями показано, що для НДЦ характерний широкий спектр біологічної активності: для них характерна значна антиоксидантна [5], антивірусна [1], антибактеріальна та антифунгальна дія [6]. Виходячи із перспективи застосування НДЦ постає важливе питання з'ясування механізмів антивірусної дії НДЦ в умовах *in vivo*, а також їх вплив на такі біологічно-активні молекули, складові клітинної антивірусної відповіді, як ІФН та ФНП.

2. Літературний огляд

Цитокіни являють собою групу поліпептидних медіаторів, що беруть участь у формуванні та регуляції захисних реакцій організму. До цитокінів належать інтерферони, колонієстимулюючі фактори, інтерлейкіни, хемокіни, що трансформують ростові фактори, група білків фактору некрозу пухлин та ін. [7]. Важливо зазначити, що головною властивістю цитокінів є плейотропізм і взаємозамінність біологічної дії, індукційний характер синтезу, відсутність специфічності антигенної дії, саморегуляція продукції і формування цитокінової мережі [8]. Цитокіни в першу чергу регулюють розвиток місцевих захисних реакцій в тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини і епітелію. Саме тому, на сьогодні цитокіни широко застосовуються в клінічній практиці у вигляді лікарських препаратів [9].

Продукція ІФН вірусінфікованими клітинами є однією з найшвидших реакцій у відповідь на зараження. ІФН формує захисний бар'єр на шляху вірусів раніше, ніж специфічні захисні реакції імунітету (продукція імуноглобулінів та антитіл). Саме тому,

постає питання щодо підвищення його фармакокінетичних властивостей та стабілізації антивірусної активності. Можливим вирішенням цього питання може бути створення ефективних нанобіокомпозитів [10], або застосування препаратів, що здатні підвищувати інтерферонову відповідь в умовах вірусної інфекції [11].

Фактор некрозу пухлини-альфа є важливим цитокіном, функції якого включають в себе індукцію апоптозу та цитолізу пухлинних клітин, активацію поліморфно-ядерних лейкоцитів та індукцію ІЛ-1 та ІЛ-8 [12]. ФНП також грає важливу роль в імунній відповіді та сигналізації при вірусному патогенезі. Антивірусна активність ФНП пов'язана з тим, що передача сигналу через специфічні рецептори опосередковує антивірусну активність за двома шляхами: апоптичним та неапоптичним [13]. Таким чином, віруси мають еволюціонувати для того, щоб уникати обох цих шляхів. Важливим є той факт, що нецитолітична антивірусна активність сімейства білків ФНП тісно пов'язана з індукцією інтерферонів та активацією інтерферон-регулюючих генів [14]. Отже, враховуючи широкий спектр ефектів ключових молекул антивірусної відповіді – ІФН та ФНП, стає важливим питання з'ясування ролі НДЦ як ефективного антивірусного засобу та ад'юванта біологічно-активних молекул.

3. Мета та задачі дослідження

Мета – дослідити показники цитокінової антивірусної відповіді, зокрема рівнів продукції ІФН та ФНП, за умови введення комплексу ІФН-НДЦ інтактним тваринам чи застосування НДЦ при ВПГ-1 інфекції.

Для досягнення мети були поставлені наступні задачі:

1. Дослідити вплив нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ на інтерферонову відповідь та рівні продукції ФНП у інтактних тварин.

2. На моделі системної ВПГ-1 інфекції дослідити зміну продукції молекул антивірусної відповіді – ІФН та ФНП в ключових точках терапії НДЦ.

4. Матеріали та методи

В роботі використовували цитрат-стабілізовані наночастинок діоксиду церію (НДЦ), синтезовані

О. Б. Щербаковим [15]. НДЦ становлять близько 4–5 нм в діаметрі та володіють негативним дзета-потенціалом ($\zeta = -(40 \pm 10) \text{ mV}$).

Нанобіокомпозит ІФН-НДЦ отримували як описано [16]. Кількість компонентів становила: рекомбінантний інтерферон людини (ІФН, «Лаферобіон», Україна) – 100 МО та НДЦ – 1 мМ на тварину.

Досліджували інтерферонову відповідь експериментальних тварин на однократне інтраперитонеальне введення розробленого нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ чи ІФН. Фармакокінетику препаратів проводили відповідно до методичних рекомендацій Міністерства охорони здоров'я України [17]. З цією метою використовували мишей 4-тижневого віку і масою 15–18 г. Тварин утримували в умовах віварію на постійному раціоні та при стаціонарному освітленні. Тварини були поділені на чотири групи по 10 особин в групі: 5 самців та 5 самок. Перша група – контрольна, тваринам якої вводили нейтральне середовище 199 для культур клітин («Біотестлабораторія», Україна). Тварини другої групи отримували препарат рекомбінантного ІФН людини в дозі 100 МО на тварину. Тварини третьої групи отримували золь НДЦ в дозі 0,1 мМ на тварину. Тварини четвертої групи отримували нанобіокомпозит ІФН-НДЦ. Кров відбирали з хвостової вени через дванадцять, двадцять чотири години, і далі – на другу, третю, п'яту, сьому та чотирнадцяту доби включно. Важливо відзначити, що ніяких побічних реакцій у тварин на введення зразків відмічено не було.

Для дослідження впливу НДЦ на показники сироваткового ІФН та ФНП в ході лікування індукованої вірусної інфекції на експериментальних тваринах використовували вірус простого герпесу 1-го типу (ВПГ-1). Досліди проводили на 45 самцях безплідних білих мишей 2-тижневого віку вагою 11–14 г. Тварин утримували в умовах окремого приміщення віварію на стандартному раціоні та при стаціонарному освітленні.

Тварин інфікували інтраперитонеально 10 %-ю мозковою суспензією ВПГ-1 (модель системної інфекції). Мозкову суспензію попередньо готували в стерильних умовах із біологічного матеріалу, який був отриманий від інфікованих мишей на 8–9 добу після зараження та при умові спостереження яскравих симптомів захворювання, що свідчили про близьку загибель тварини, або після загибелі не пізніше, ніж через 6–8 год. Перед введенням вірусу мишей витримували в умовах низької температури (4 °С) протягом 30 хв для моделювання стресового стану. Наявність ВПГ1/2 в отриманій 10 % мозковій суспензії підтверджували лабораторно (ТОВ «ДНК-лабораторія», Київ).

Експериментальні тварини були розділені на п'ять дослідних груп. Першій групі вводили фізіологічний розчин – контрольна група (тварин не інфікували ВПГ-1). Другій групі мишей вводили НДЦ перорально тричі через 24, 48, 72 год (група здорових тварин, що отримувала НДЦ). Дана схема, концентрація та доза НДЦ (1 мг/кг маси тварини) була використана на підставі даних попередніх досліджень [18]. Третя група – тварини, інфіковані ВПГ-1 (контроль вірусної інфекції). Четвертій групі мишей вво-

дили НДЦ перорально тричі через 24, 48, 72 год після інфікування ВПГ-1. У п'ятій групі, на відміну від четвертої, як препарат порівняння застосовували ацикловір (Sigma, USA) (50 мг/кг маси тварини [19]).

Активність ІФН в сироватці крові визначали, використовуючи перещепловану культуру фібробластів мишей (L929) з музею інституту експериментальної патології, онкології та радіобіології ім. Р. Є. Кавецького НАНУ та як індикатор – вірус везикулярного стоматиту (ВВС, штам Індіана) з музею інституту мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАНУ, оцінюючи ступінь пригнічення цитопатичної дії тест-вірусу (ЦПД) [20, 21].

За титр ІФН приймали величину обернену його розведенню, що затримувало деструкцію моношару клітин на 50 % (Од/мл). Для переведення Од/мл у МО/мл (міжнародні одиниці/мл) при кожному титруванні використовували пробу препарату референс-ІФН (WHO International Standard Interferon Alpha 2b (Human rDNA derived) NIBSC code: 95/566) з відомою активністю.

Цитотоксичність ФНП в отриманих сироватках визначали за стандартною методикою на культурі клітин L929 (Promega protocol [22]). В якості препарату порівняння використовували рекомбінантний фактор некрозу пухлин-альфа (rTNF- α ; Promega Corporation Part# 9PIG524).

Обробку первинних даних з визначенням медіанних та інтерквартильних рангів проводили за допомогою непараметричних методів аналізу із застосуванням критерію Манна-Уїтні та критерію порівняння пар Вілкоксона.

Всі розрахунки проводили з використанням програмного забезпечення Microsoft Office Excel, 2007 та Stat Plus Pro 5.9.8. Software.

5. Результати досліджень та їх обговорення

При дослідженні впливу нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ на інтерферонову відповідь інтактних тварин було встановлено значне підвищення титру сироваткового ІФН. Узагальнені результати (медіана та інтерквартильний інтервал) титрування ІФН в сироватці мишей після однократного інтраперитонеального введення ІФН, НДЦ чи нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ представлені у табл. 1.

В сироватках, відібраних від мишей, реєстрували незначну інтерферонову відповідь вже на 2-й день після введення препаратів. На 2-й день після введення препаратів не виявлено активації системи ІФН тварин, які отримали НДЦ чи немодифікований ІФН. Проте, навіть через такий короткий проміжок часу, відзначена більш яскрава інтерферонова відповідь у групі тварин, яким вводили саме нанобіокомпозит ІФН-НДЦ. Так, та 2-3-тню доби спостережень, в групі, якій вводили немодифікований ІФН, кількість ІФН в сироватці становила ~10 та ~20 МО/мл відповідно, тоді як для групи, що отримала нанобіокомпозит, ці показники були суттєво вищі і становили ~60 МО/мл.

Пік активації системи ІФН припав на 7-й день досліджень: титри сироваткового ІФН становили ~100 МО/мл та ~800 МО/мл для груп ІФН та ІФН-НДЦ відповідно.

Таблиця 1

Відповідь системи ІФН мишей на інтраперитонеальне введення ІФН, НДЦ чи нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ

Групи тварин	Кількість ІФН (МО/мл) в сироватці крові мишей через різні проміжки часу (добы) після введення зразків						
	0,5	1	2	3	5	7	14
Контроль	0	10 [0–10]	10 [5–10]	10 [5–10]	10 [0–10]	10 [0–10]	10 [10–10]
ІФН	0	0	10 [5–10]	20 [10–20]	50 [40–60]	100 [80–100]	25 [20–40]
НДЦ	0	0	0	0	0	0	0
ІФН-НДЦ	0	0	60* [20–60]	60* [40–80]	200* [160–200]	800* [720–900]	100* [80–140]

Примітка. * – $P_{ІФН}/P_{ІФН-НДЦ} < 0,05$

На 14-й день виявлено зниження рівня сироваткового ІФН в обох групах: ~25 МО/мл та ~100 МО/мл для груп ІФН та ІФН-НДЦ відповідно. Таким чином, у групі тварин, що однократно інтраперитонеально отримали нанобіокомпозит ІФН-НДЦ, показана суттєво вища, ніж у групі порівняння, активація системи ІФН протягом всього періоду досліджень. Варто зазначити, що у групі тварин, яким вводили лише НДЦ, підвищення рівня сироваткового ІФН не виявлено.

Аналіз рівнів ФНП у досліджених сироватках показав, що в жодній групі підвищення рівня ФНП не виявлено: показники у всіх групах тварин не відрізнялись від показників контрольних тварин.

Отже, застосування нанобіокомпозиту у експериментальних тварин активувало систему ІФН: показано значне підвищення рівня циркулюючого в сироватці крові ІФН з максимумом на 7 добу (8–10 кратне збільшення кількості ІФН). Важливо зазначити, що введення ІФН чи нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ не супроводжувалось підвищенням рівня ФНП.

Результати визначення рівня циркулюючого в сироватці крові ІФН на фоні системної ВПГ-інфекції

наведено у табл. 2 (зведено дані двох незалежних експериментів).

Отримані результати визначення титру ІФН у сироватках крові інтактних тварин (контроль) свідчать про їх стабільний стан: тварини здорові, рівень ІФН знаходиться в межах фізіологічної норми.

Трикрратне пероральне введення НДЦ тваринам в дозі 1 мг/кг маси тіла (НДЦ) не впливало на стан системи ІФН: показники не відрізнялись від показників інтактних тварин.

Експериментальні тварини, у яких в рамках експерименту була змодельована системна ВПГ-інфекція, спостерігається двоххвилева динаміка зміни рівня сироваткового ІФН: на четверту та десятю доби спостереження виявлено 4–8 кратне підвищення рівня циркулюючого ІФН, який знижується до нульових значень на 14–21 дні експерименту. Отримані результати не суперечать відомим даним [23], що в умовах спаду гострої фази інфекції разом з початком адаптивної імунної відповіді синтезується значно менше ІФН, що підтверджено і нашими результатами: в групі тварин, інфікованій вірусом (ВПГ-1) рівень ІФН не визначено.

Таблиця 2

Титр ІФН в сироватці крові дослідних груп мишей

група	Доба після інфікування						
	1	4	6	8	10	14	21
Контроль	Н.в.	10 [5–10]	Н.в.	Н.в.	Н.в.	10 [0–10]	20 [5–10]
НДЦ	10 [10–10]	10 [0–10]	Н.в.	Н.в.	10 [0–10]	10 [10–10]	Н.в.
ВПГ-1	20 [0–20]	60 [40–80]	20 [10–40]	40 [20–40]	60 [40–80]	0	0
ВПГ-1 +НДЦ	40* [40–160]	Н.в.	60 [40–80]	80* [60–80]	80 [60–80]	640* [320–640]	320* [160–320]
ВПГ-1 +ацикловір	Н.в.	Н.в.	40 [20–40]	40 [20–40]	40 [40–40]	40 [20–40]	Н.в.

Примітка. Н.в. – титр ІФН не визначали, * – $P_{ВПГ-1}/P_{ВПГ-1+НДЦ} < 0,05$

Застосування на фоні системної ВПГ-інфекції відомого антивірусного препарату ацикловіру не викликало зростання титрів циркулюючого у крові ІФН; вони навіть дещо нижчі, ніж у контрольних ВПГ-інфікованих тварин. Такі результати дозволили припустити, що застосування взятої у дослідження дози ацикловіру супроводжується пригніченням системи ІФН.

Пероральне трикрратне введення НДЦ на 1–3 доби після моделювання системної ВПГ-інфекції супроводжується наростаючим збільшенням рівнів ІФН в сироватці крові експериментальних тварин: якщо на 6 добу кількість сироваткового ІФН складає ~40–80 МО/мл, то на 14 добу його рівень зростає у 4–8 разів, досягаючи значень ~320–640 МО/мл. Отримані

дані щодо впливу трикрратного перорального введення НДЦ ВПГ-інфікованим тваринам свідчать про пролонговану активацію системи ІФН.

Отримані результати корелюють із наведеними вище даними вивчення впливу нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ на систему ІФН інтактного організму.

Окрім визначення титру ІФН, було проведено тестування кількості ФНП в сироватках крові тварин експериментальних груп (табл. 3) на ключові доби інфекційного процесу.

Відсутність будь-якої кількості ФНП у сироватці крові інтактних тварин (контроль) та тварин, що отримували НДЦ (група НДЦ) є закономірною. На фоні інфікування ВПГ-1 транзиторне підвищення кількості прозапального цитокіну на першу добу підт-

верджує загальний висновок про запуск інфекційного процесу. В цих умовах пероральне застосування НДЦ різко стимулює продукцію ФНП: у порівнянні із гру-

пою ВПГ-1 кількість ФНП у сироватці крові тварин групи ВПГ-1+НДЦ у 3–10 разів вища та виявляється до 4 доби включно.

Таблиця 3

Кількісні значення вмісту ФНП (пг/мл) у зразках сироватки крові тварин на різні доби після інфікування ВПГ-1

Групи	Доба після інфікування		
	1	4	14
Контроль	0	0	0
НДЦ	0	0	0
ВПГ-1	228 [114–228]	0	0
ВПГ-1+НДЦ	1148 [734–1258]*	280 [140–320]*	0

Примітка. * – $P_{ВПГ-1}/P_{ВПГ-1+НДЦ} < 0,05$

Отримані факти вивчення впливу перорально-го трикратного введення НДЦ на початку змодельованої системної ВПГ-інфекції свідчать про комплексний вплив НДЦ на складові імунної відповіді ВПГ-інфікованих тварин, який реалізується у пролонгованій активації системи ІФН та стимуляції прозапальної відповіді на початкових етапах інфекційного процесу.

6. Висновки

1. Однократне введення інтактним тваринам нанобіокомпозиту ІФН-НДЦ викликало значну і пролонговану активацію системи інтерферону не впливаючи на рівень продукції однієї з ключових молекул прозапальної відповіді – ФНП.

2. В умовах системної ВПГ-1 інфекції трикратне пероральне застосування НДЦ викликало суттєву та пролонговану активацію системи ІФН. Рівень активації системи ІФН у тварин, що отримували ацикловір достовірно не відрізнявся від стану системи ІФН контрольних інфікованих тварин.

3. Визначення рівнів продукції ФНП за умови застосування НДЦ на фоні системної ВПГ-1 інфекції свідчить про активацію прозапальної відповіді на початкових етапах інфекційного процесу, при чому рівні ФНП у групі, що отримували НДЦ, були вищими.

Таким чином, застосування НДЦ в якості агента для модифікації, а також самостійного антивірусного засобу підвищує ефективність системи антивірусної відповіді *in vivo*.

Література

1. Антивирусное действие наночастиц оксида церия, стабилизированных низкомолекулярной полиакриловой кислотой / Жолобак Н. М. та ін. // Мікробіологічний журнал. 2010. № 72 (3). С. 42–47.
2. Nanocrystalline ceria based materials—Perspectives for biomedical application / Shcherbakov A. B. et. al. // Biophysics. 2011. Vol. 56, Issue 6. P. 987–1004. doi: 10.1134/s0006350911060170
3. Ivanov V. K., Shcherbakov A. B., Usatenko A. V. Structure-sensitive properties and biomedical applications of nanodispersed cerium dioxide. Russian Chemical Reviews. 2009. Vol. 78, Issue 9. P. 855–871. doi: 10.1070/rc2009v078n09abeh004058
4. Brain Distribution and Toxicological Evaluation of a Systemically Delivered Engineered Nanoscale Ceria / Hardas S. S. et. al. // Toxicological Sciences. 2010. Vol. 116, Issue 2. P. 562–576. doi: 10.1093/toxsci/kfq137
5. Нанокристаллический диоксид церия: перспективный материал для биомедицинского применения / Щербак А. Б. и др. // Биофизика. 2011. Т. 56, № 6. С. 995–1015.
6. Antibacterial activity of cerium colloids against opportunistic microorganisms in vitro / Babenko L. P. et. al. // Mikrobiolohichnyi zhurnal. 2012. Issue 74 (3). P. 54–62.
7. Jaffer U., Wade R. G., Gourlay T. Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review // HSR proceedings in intensive care & cardiovascular anesthesia. 2010. Vol. 2, Issue 3. P. 161–175.
8. Muller W. Dissecting the cytokine network // Cellular Immunology. 2006. Vol. 244, Issue 2. P. 162–164. doi: 10.1016/j.cellimm.2007.01.008
9. Симбирцев А. С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма // Журнал Цитокины и воспаление. 2002. № 1. С. 9–17.
10. Nanoparticles in Medicine: Therapeutic Applications and Developments / Zhang L. et. al. // Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2007. Vol. 83, Issue 5. P. 761–769. doi: 10.1038/sj.clpt.6100400
11. Значение индукторов интерферона в лечении и профилактике респираторных инфекций / Кладова О. В. и др. // Детские инфекции. 2016. № 15 (4). С. 48–53. doi: 10.22627/2072-8107-2016-15-4-48-53
12. Tumor necrosis factor-triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline / Terrando N. et. al. // Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010. Vol. 107, Issue 47. P. 20518–20522. doi: 10.1073/pnas.1014557107
13. Antiviral effects of recombinant tumour necrosis factor in vitro / Mestan J. et. al. // Nature. 1986. Vol. 323, Issue 6091. P. 816–819. doi: 10.1038/323816a0
14. HSV-1 activates NF-kappaB in mouse astrocytes and increases TNF-alpha and IL-6 expression via Toll-like receptor 3 / Liu Z. et. al. // Neurological Research. 2013. Vol. 35, Issue 7. P. 755–762. doi: 10.1179/016164113x13703372991516
15. Ivanov V. K., Usatenko A. V., Shcherbakov A. B. Antioxidant activity of nanocrystalline ceria to anthocyanins // Russian Journal of Inorganic Chemistry. 2009. Vol. 54, Issue 10. P. 1522–1527. doi: 10.1134/s0036023609100039
16. Response of interferon system to introduction of recombinant interferon modified with cerium dioxide nanoparticles / Shydlovska O. et. al. // Bioresources and Viruses. Kyiv, 2016. P. 51–54.
17. Доклінічні дослідження лікарських засобів: метод. рек. / ред. Стефанов О. В. Київ: Авіцена, 2001. 528 с.

18. Нанокристаллический диоксид церия повышает функциональную активность репродуктивной системы стареющих самцов крыс / Спивак Н. Я. и др. // Наносистемы: физика, химия, математика. 2013. № 4. С. 72–77.
19. Field H. J., de Clercq E. Effects of Oral Treatment with Acyclovir and Bromovinyldeoxyuridine on the Establishment and Maintenance of Latent Herpes Simplex Virus Infection in Mice // Journal of General Virology. 1981. Vol. 56, Issue 2. P. 259–265. doi: 10.1099/0022-1317-56-2-259
20. Biologic properties of two plaque variants of vesicular stomatitis virus (Indiana serotype) / Wagner R. R. et. al. // The Journal of Immunology. 1963. Vol. 91, Issue 1. P. 112–122.
21. Armstrong J. A. Cytopathic effect inhibition assay for interferon: Microculture plate assay // Methods in enzymology. 1981. Vol. 78. P. 381–387. doi: 10.1016/0076-6879(81)78145-x
22. Tumor Necrosis Factor- α , Human, Recombinant Certificate of Analysis 9PIG524 / Promega Corporation. 2016. P. 9–10.
23. Melroe G. T., DeLuca N. A., Knipe D. M. Herpes Simplex Virus 1 Has Multiple Mechanisms for Blocking Virus-Induced Interferon Production // Journal of Virology. 2004. Vol. 78, Issue 16. P. 8411–8420. doi: 10.1128/jvi.78.16.8411-8420.2004

Дата надходження рукопису 16.01.2018

Шидловська Ольга Андріївна, провідний інженер, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, вул. Академіка Заболотного, 154, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: olgashydlovska@gmail.com

Харченко Євген, технік-технолог з приготування, ПАТ «Фармак: Київ», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, Україна, 04080
E-mail: yugin171094@ukr.net

Осінній Іван Миколайович, аспірант, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, вул. Академіка Заболотного, 154, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: osenniy.ivan@gmail.com

Співак Микола Якович, доктор біологічних наук, професор, член-кореспондент НАНУ, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, вул. Заболотного, 154, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: spivak.spivakn@gmail.com

Щербаков Олександр Борисович, кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник, Відділ проблем інтерферону та імуномодуляторів, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, вул. Заболотного, 154, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: ceroform@gmail.com

Жолобак Надія Михайлівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, Відділ проблем інтерферону та імуномодуляторів, Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України, вул. Заболотного, 154, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: n.zholobak@gmail.com