

## VETERINARY RESEARCH

УДК 636.09: 614.4: 614.9

DOI: 10.15587/2519-8025.2024.301416

АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ *P. AERUGINOSA* ЗА НАЯВНОСТІ ТА ВІДСУТНОСТІ ПІГМЕНТУ ПЮЦЯНИНУЄ. В. Ващик, О. М. Бобрицька, С. Ю. Штриголь, А. В. Захар'єв, Р. А. Дубін,  
О. В. Шаповалова, О. В. Івлева

**Purpose:** study of antibiotic resistance of *P. aeruginosa* strains in the presence and absence of pyocyanin pigment.

**Materials and methods.** Bacteriological studies of pathological material from "asphyxiated embryos", sick chickens and forcibly killed or dead adult birds were carried out according to generally accepted methods. Cultures from bone, brain, heart, liver, spleen, gall bladder, muscles and other organs were carried out on simple, selective and differential diagnostic nutrient media. The sensitivity of *P. aeruginosa* isolates to antibacterial drugs was determined by diffusion in agar according to the generally accepted method.

**The results.** The obtained results of studies by the diffusion method in agar indicate that the proportion of resistant to the studied antibiotics among non-pigmented isolates was on average 79.00 % (60-100) %, and among strains that formed pyocyanin – 51.00 % (25-100) %. 60.00 % – 90.00 % of resistant non-pigmented isolates were found to fluoroquinolones, 60.00-70.00 % to cephalosporins, 60.00–97.00 % to aminoglycosides. To representatives of semisynthetic penicillins, tetracyclines, and macrolides – 100 % of resistant isolates that did not synthesize pyocyanin were found. Among *P. aeruginosa* isolates that synthesized pigment, 25.00–40.00 % were resistant to fluoroquinolones, 30.00–35.00 % to cephalosporins, 25.00–50.00 % to aminoglycosides, representatives semi-synthetic penicillins, tetracyclines, macrolides – 100 % of the studied strains.

**Conclusions.** The absence of pigment formation in *P. aeruginosa* isolates, obtained in association with bacterial pathogens, is not accompanied by the absence of antibiotic resistance. 28 % more antibiotic-resistant isolates were found among non-pigmented isolates compared to isolates that synthesize pyocyanin pigment. The data presented emphasize the need for the use of differential media for the isolation of *P. aeruginosa* in order to identify non-pigmented strains and prescribe appropriate treatment, which, accordingly, will prevent the spread of latent forms of infection

**Keywords:** antibiotic resistance, *P. aeruginosa*, pseudomonosis of poultry, pyocyanin pigment, pigmentless strains, isolates, bacteriosis, chickens, poultry farming

**How to cite:**

Vashchuk, Y., Bobrytska, O., Shtrygol', S., Zakhariev, A., Dubin, R., Shapovalova, O., Ivleva, O. (2024). Antibiotic resistance of *P. aeruginosa* in the presence and absence of pyocyanin pigment. ScienceRise: Biological Science, 1 (38), 31–35. doi: <http://doi.org/10.15587/2519-8025.2024.301416>

© The Author(s) 2024

This is an open access article under the Creative Commons CC BY license hydrate

**1. Вступ**

Стійкість до антимікробних препаратів стала хронічною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, з прогнозом 10 мільйонів смертей на рік у всьому світі до 2050 року. Антибіотикорезистентність виникає, коли віруси, бактерії, грибки та паразити не реагують на антимікробне лікування у людей і тварин, таким чином забезпечуючи виживання мікроорганізму всередині господаря. Основною причиною нинішньої кризи залишається надмірне та неправильне використання протимікробних препаратів, зокрема невідповідне використання антибіотиків, що збільшує глобальний тягар протимікробної стійкості. Тому споживання та використання антибіотиків у всьому світі постійно контролюється [1].

Антибіотики є одними з найуспішніших ліків, які використовуються для лікування людини. Однак,

оскільки вони можуть кинути виклик мікробним популяціям, їх також слід розглядати як важливі забруднювачі. Окрім використання для лікування людей, антибіотики широко використовуються у тваринництві та сільськогосподарських цілях. Залишки з людського середовища та з ферм можуть містити антибіотики та гени стійкості до антибіотиків, які можуть забруднювати природне середовище. Найочевиднішим наслідком вивільнення антибіотиків у природному середовищі є виділення стійких бактерій. Ті самі гени стійкості, виявлені в клінічних умовах, наразі поширені серед незайманих екосистем без будь-яких записів про зараження антибіотиками. Тим не менш, вплив антибіотиків на біосферу є ширшим і може впливати на структуру та активність мікробіоти навколишнього середовища [2].

Стійкість до антимікробних препаратів продовжує залишатися головною глобальною дилемою

охорони здоров'я 21 століття. Ця тема вже отримує значний політичний внесок від країн G7 і продовжує бути на порядку денному численних політичних конференцій. Наслідки нездатності належним чином усунути антибіотикорезистентність є глибокими, з оцінками повернення до ери до антибіотиків, коли повсякденні інфекції, пов'язані з пологами, операціями та відкритими переломами кінцівок, могли бути потенційно небезпечними для життя [1]. Тому увага вчених сьгодні прикута до вивчення механізмів, факторів розвитку антибіотикорезистентності з метою удосконалення методів лікування та боротьби з інфекціями, що спричинені такими мікроорганізмами.

Одним з представників мікроорганізмів з високою здатністю до розвитку антибіотикорезистентності є *P. aeruginosa* – бактерія з надзвичайними властивостями пристосування до зовнішніх умов існування, здатності паразитувати на багатьох представниках живого світу – людині, тваринах, рослинах; існувати у воді, ґрунті, дезінфекційних, антибактеріальних розчинах; утворювати в макроорганізмі біоплівки, які захищають збудника від імунної реакції організму та перешкоджають проникненню антибіотиків в тканини та спроможною паразитувати в організмі господаря протягом всього життя. Інфекції, спричинені *P. aeruginosa*, часто залишаються не діагностованими по причині утворення безпігментних штамів.

**Метою** наших досліджень було вивчення антибіотикорезистентності штамів *P. aeruginosa* за наявності та відсутності пігменту піоціаніну.

## 2. Матеріали та методи

Дослідження проводились протягом 2019-2022 рр. на базі лабораторій «Інноваційних технологій та безпечності та якості продукції тваринництва» та «Ветеринарної фармації» кафедри мікробіології, ветеринарно-санітарної експертизи, зоогієни та якості та безпеки продукції тваринництва факультету ветеринарної медицини Сумського національного аграрного університету.

Ізоляти *P. aeruginosa* та іншої бактеріальної мікрофлори отримували з об'єктів птахофабрик та патологічного матеріалу від хворої та загиблої птиці. Бактеріологічні дослідження патологічного матеріалу від «ембріонів-задохликів», хворих курчат і вимушено забитої або загиблої дорослої птиці проводили згідно загальноприйнятих методик. Здійснювали висіви із кісткового, головного мозку, серця, печінки, селезінки, жовчного міхура, м'язів та інших органів на прості, селективні та диференційно-діагностичні поживні середовища. Отримані ізоляти бактерій досліджували за морфологічними ознаками (за Грамом), вивчали тинкторіальні, культуральні, біохімічні, патогенні властивості та чутливість виділених культур до антибіотиків. Чутливість ізолятів *P. aeruginosa* до антибактеріальних препаратів визначали методом дифузії в агар відповідно із загальноприйнятою методикою.

## 3. Результати дослідження

Стойкість до антибіотиків викликає серйозне занепокоєння, що призводить до глобальних ризиків для громадського здоров'я, екологічних і екологічних

ризиків. Наявність у навколишньому середовищі стійких до антибіотиків генів і бактерій, стійких до антибіотиків, підвищує ризик поширення стійкості до антибіотиків. Серед них горизонтальний перенос генів є важливим способом поширення генів стійкості до антибіотиків, і це одна з причин того, що забруднення стійкістю до антибіотиків стає все більш серйозним. У той же час вільні гени стійкості до антибіотиків і гени резистентності бактерій-господарів також існують у природному середовищі. Вони можуть не тільки впливати на горизонтальний перенос генів, але також можуть мігрувати та агрегувати серед середовищ навколишнього середовища багатьма способами, а потім продовжувати впливати на проліферацію та передачу генів стійкості до антибіотиків [3].

*P. aeruginosa* входить до списку особливо проблемних бактеріальних збудників, опублікованого раніше Всесвітньою організацією охорони здоров'я [4].

*P. aeruginosa* є умовно-патогенним мікроорганізмом, відповідальним за інфекції в різних системах організму, включаючи дихальні шляхи, сечовивідні шляхи, судинну систему та центральну нервову систему. Крім того, синьогнійна паличка є однією з основних причин нозокоміальних інфекцій [5]. *P. aeruginosa* є рухомою, неферментуючою грамнегативною паличкою з невибагливими вимогами до росту, яка всюдисуща в різних водних середовищах, на додаток до того, що зазвичай відноситься до переліку інфекцій, пов'язаних із наданням медичної допомоги (healthcare-associated infections, HAIs).

В галузі ветеринарної медицини псевдомоназна інфекція також є актуальною: чутливим є молодняк тварин, ембріони птиці, в дорослих тварин спричинює хронічні інфекції та бактеріосіптіоз. Псевдомоназа птиці перебігає з розвитком септицемії та токсемії, високою летальністю молодняка, а також ембріонів переважно в кінці інкубації. Захворюваність та смертність коливається в межах 30–40 % і може досягати 90 %. Тому хвороби, спричинені *P. aeruginosa*, завдають промислового птахівництва значні економічні збитки. Важливо, що синьогнійна паличка може бути джерелом харчових токсикоінфекцій людини [6, 7].

*P. aeruginosa* володіє великою кількістю детермінантів вірулентності, спрямованими на встановлення довготривалих інфекцій: виробництво біоплівки, пігментів, екзотоксинів, протеаз, джгутиків і систем секреції [8, 9].

*P. aeruginosa* володіє внутрішньою стійкістю до широкого спектру антимікробних препаратів, і завдяки своїй вираженій геномній пластичності та багатому резистому, він має особливу схильність до набуття механізмів резистентності (через горизонтальний перенос генів) до кількох структурно відмінних протимікробних препаратів. Як наслідок, ізоляти *P. aeruginosa* з високим рівнем стійкості до фторхінолонів, аміноглікозидів і карбапенемів стають все більш поширеними у всьому світі [10]. Зв'язок між здатністю до формування біоплівки, експресією фактора вірулентності та фенотипом MDR у патогенних бактерій широко вивчається [11, 12], однак ця тема все ще є спірним питанням, оскільки багато авторів, використовуючи різні методології та залучаючи різні

види клінічно значущих бактерій, прийшли до поміт-  
но різних висновків.

*P. aeruginosa* здатна виробляти один або кілька позаклітинних пігментів, включаючи піовердин (жовто-зелений і флуоресцентний), піоціанін (синьо-зелений), піорубрін (червоно-коричневий) і піомеланін (коричнево-чорний). Ці пігменти беруть участь у багатьох явищах, таких як мережа визначення кворуму, фактор вірулентності, антиоксидантні властивості та властивості придбання заліза [13].

Одним із найважливіших факторів вірулентності *P. aeruginosa* є піоціанін, який унікальним чином виробляється бактерією [5]. Піоціанін є синьо-зеленим жиророзчинним пігментом, який має окисно-відновні властивості, будучи головним акцептором електронів для молекулярного O<sub>2</sub>; синтез цього пігменту опосередковується PhzM (N-метилтрансфераза) і PhzS (флавінзалежна гідроксилаза). Цей пігмент був описаний як істотний фактор вірулентності *Pseudomonas*, особливо при інфекціях шкіри, м'яких тканин та інвазивних інфекціях легенів. Піоціанін також може мати інгібіторні властивості щодо інших видів бактерій, допомагаю-

чи *Pseudomonas* у конкуренції в певній екологічній ніші [9].

В своїх дослідженнях в клінічних випадках асоційованого перебігу псевдомонозу з іншими бактеріозами птиці ми ізолювали штами, що утворювали пігмент піоціанін та безпігментні штами. Наукових інтерес викликало дослідити та порівняти прояв антибіотикорезистентності штамів *P. aeruginosa* за наявності або відсутності піоціаніну.

#### **Дослідження антибіотикорезистентності безпігментних штамів *P. aeruginosa* та ізолятів, що синтезують пігмент**

Нашим завданням було провести порівняльний аналіз антибіотикорезистентності безпігментних та пігментованих ізолятів *P. aeruginosa*, які було виділено за асоційованого перебігу.

Отримані результати досліджень методом дифузії в агар свідчать, що частка резистентних щодо досліджуваних антибіотиків серед безпігментних ізолятів становила в середньому 79,00 % (60-100) %, а серед штамів, що утворювали піоціанін – 51,00 % (25-100) % (рис. 1).

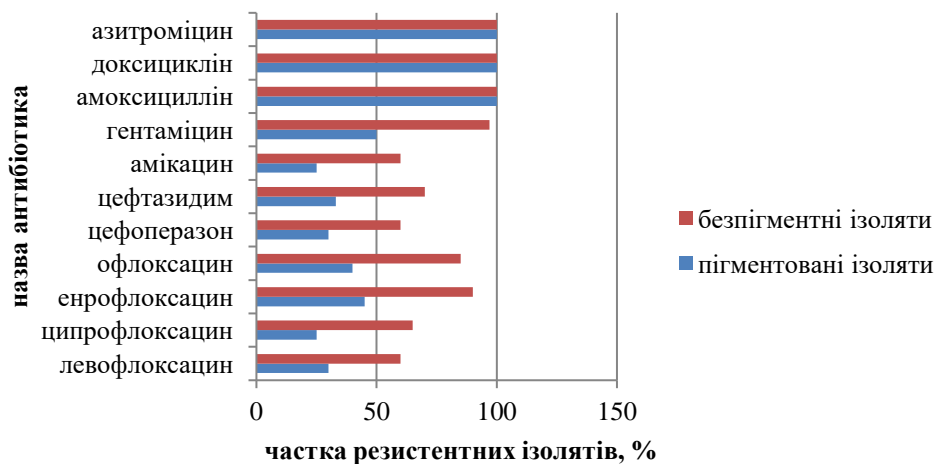


Рис. 1. Резистентність *P. aeruginosa* до антибіотиків за наявності або відсутності синтезу пігменту

Відповідно, до фторхінолонів було виявлено 60,00 % - 90,00 % резистентних безпігментних ізолятів, до цефалоспоринів – 60,00-70,00 %, до аміноглікозидів – 60,00-97,00 %, до представників напівсинтетичних пеніцилінів, тетрациклінів, макролідів – 100 % резистентних ізолятів, що не синтезували піоціанін. З числа ізолятів *P. aeruginosa*, що синтезували пігмент, резистентними до фторхінолонів були 25,00-40,00 %, до цефалоспоринів – 30,00-35,00 %, до аміноглікозидів – 25,00-50,00 %, до представників напівсинтетичних пеніцилінів, тетрациклінів, макролідів – 100 % досліджуваних штамів. Таким чином, серед безпігментних ізолятів було встановлено більше на 28 % резистентних до антибіотиків у порівнянні до таких, що синтезують пігмент.

Імовірно, що за умов асоціативного перебігу інфекції резистентність безпігментних ізолятів могла розвинути внаслідок взаємодії з іншими бактеріальними агентами, а також внаслідок нерегульованого застосування антибіотиків. Отримані результати на-

голошують на важливості своєчасної якісної диференційної діагностики та виділення *P. aeruginosa* з пат-матеріалу від хворих та загинув тварин, харчової продукції, кормів та об'єктів тваринництва, птахівництва з метою виключення та попередження недіагностованих форм псевдомонозної інфекції, невідповідного лікування поголів'я та контамінації харчової продукції.

**Обговорення результатів дослідження.** *P. aeruginosa* є найчастішою причиною інфекції серед неферментуючих грамнегативних бактерій, переважно вражаючи пацієнтів з ослабленим імунітетом, але не слід ігнорувати її патогенну роль у імунікомпетентних пацієнтів. Ці збудники становлять серйозну терапевтичну проблему для клініцистів як у суспільстві, так і в лікарнях через зростаючу поширеність їх резистентності, і це може призвести до тривалої терапії, наслідків і надмірної смертності серед ураженої популяції пацієнтів. Механізми резистентності *P. aeruginosa* можна класифікувати на механізми внут-

рішньої та набуті резистентності. Ці механізми призводять до появи резистентних штамів проти важливих антибіотиків, що мають значення для лікування інфекцій, викликаних *P. aeruginosa*, таких як  $\beta$ -лактами, хінолони, аміноглікозиди та колістин. Поява специфічного резистентного типу *P. aeruginosa*, а саме поява резистентних до карбапенемів, але чутливих до цефалоспоринів (Car-R/Ceph-S) штамів, привернула значну увагу вчених мікробіологів, клініцистів в галузі гуманної та ветеринарної медицини [14].

*P. aeruginosa* має засоби для міграції, уникнення імунної відповіді хазяїна та антимікробних факторів імунітету, виробництва токсинів і екзоферментів для пошкодження клітин хазяїна та успішної адаптації до будь-якого середовища. З огляду на глобальні епідеміологічні особливості NFGNB, *P. aeruginosa* є найбільш частою причиною інфекцій [15].

Повідомлення щодо кореляції розвитку антибіотикорезистентності та синтезом пігменту піоціаніну *P. aeruginosa* різняться. Так, Gajdacs, M., Baráth, Z., Kárpáti, K., Szabó, D., Usai, D., Zanetti, S., & Donadu, M. G. (2021) [9] не встановлюють вірогідного зв'язку між наявністю чи відсутністю пігментування та розвитком антибіотикорезистентності: не було виявлено відповідних кореляцій між швидкістю утворення біоплівки, виробництвом пігменту або рухливістю.

Дослідження авторів Kothari, A., Kumar, S. K., Singh, V., Kumar, P., Kaushal, K., Pandey, A., Jain, N., & Omar, B. J. (2022) показали кореляцію бактеріальних пігментів щодо їх чутливості до антимікробних засобів. Штами *P. aeruginosa*, що продукують жовтий пігмент, створили значну проблему через відсутність альтернативних агентів проти таких трансформованих штамів, що може бути пов'язано з розвитком множинної лікарської стійкості. В цьому дослідженні науковці наголошують саме, що утворення жовтого пігменту (піовердину) супроводжувалося вищим ступенем антибіотикорезистентності, ніж за умов синтезу зеленого пігменту (піоціаніну) або відсутності пігментації [16].

**Переваги та недоліки отриманих результатів дослідження.** Перевагою отриманих результатів дослідження є підвищення уваги вчених щодо важливості диференціації та виявлення безпігментних штамів для адекватної діагностики та лікування інфекцій, що вони спричинюють. Недоліком проведе-

ного дослідження є те, що вивчено тільки відповідність антибіотикорезистентності та синтезу одного з пігментів — піоціаніну, на майбутнє заплановано дослідити штами з іншими пігментами.

**Обмеження дослідження.** Обмеженням в дослідженні була відсутність виділених штамів із іншими пігментами (піовердин, піорубрин і піомеланін).

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати підкреслюють важливість розробки або удосконалення вітчизняних селективних середовищ для виділення безпігментних ізолятів *P. aeruginosa*. Перспективним є порівняльне дослідження антибіотикорезистентності *P. aeruginosa*, що синтезують різні пігменти та безпігментних ізолятів.

#### 4. Висновки

Отримані результати свідчать, що відсутність пігментування у ізолятів *P. aeruginosa*, отриманих за асоціації з бактеріальними патогенами, не супроводжується відсутністю антибіотикорезистентності. Серед безпігментних ізолятів у порівнянні до таких, що синтезують пігмент піоціанін, резистентних до антибіотиків виявлено більше на 28 %. Показані дані акцентують увагу на необхідності застосування диференційних середовищ для ізоляції *P. aeruginosa* з метою виявлення безпігментних штамів та призначення відповідного лікування, що, відповідно, буде попереджати поширення прихованих форм інфекції.

#### Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що у них немає конфлікту інтересів у зв'язку з цим дослідженням, фінансового, особистого, авторського чи іншого, який міг би вплинути на дослідження та його результати, представлених в цій статті.

#### Фінансування

Дослідження проводилось без фінансової підтримки.

#### Доступність даних

Рукопис не має пов'язаних даних.

#### Використання засобів штучного інтелекту

Автори підтверджують, що не використовували технології штучного інтелекту при створенні представленої роботи.

#### Література

1. Tang, K. W. K., Millar, B. C., Moore, J. E. (2023). Antimicrobial Resistance (AMR). *British Journal of Biomedical Science*, 80. <https://doi.org/10.3389/bjbs.2023.11387>
2. Martínez, J. L. (2009). Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. *Environmental Pollution*, 157 (11), 2893–2902. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.05.051>
3. Lin, Z., Yuan, T., Zhou, L., Cheng, S., Qu, X., Lu, P., Feng, Q. (2020). Impact factors of the accumulation, migration and spread of antibiotic resistance in the environment. *Environmental Geochemistry and Health*, 43 (5), 1741–1758. <https://doi.org/10.1007/s10653-020-00759-0>
4. Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L. et al. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*, 18 (3), 318–327. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30753-3)
5. Hall, S., McDermott, C., Anoopkumar-Dukie, S., McFarland, A., Forbes, A., Perkins, A. et al. (2016). Cellular Effects of Pyocyanin, a Secreted Virulence Factor of *Pseudomonas aeruginosa*. *Toxins*, 8 (8), 236. <https://doi.org/10.3390/toxins8080236>
6. Зон, Г. А., Ващук, Є. В. (2011). Морфологічні зміни центральних органів імунної системи курчат-бройлерів за псевдомонозної інфекції. Наукові праці Полтавської ДАА. Сер. «Ветеринарна медицина», 2, 36–43.

7. Зон, Г. А., Ващик, С. В., Стець, В. В. (2011). Методичні рекомендації з діагностики, заходів боротьби та профілактики псевдомонозу птиці. Суми.
8. Lyczak, J. B., Cannon, C. L., Pier, G. B. (2000). Establishment of infection: lessons from a versatile opportunist. *Microbes and Infection*, 2 (9), 1051–1060. [https://doi.org/10.1016/s1286-4579\(00\)01259-4](https://doi.org/10.1016/s1286-4579(00)01259-4)
9. Gajdács, M., Baráth, Z., Kárpáti, K., Szabó, D., Usai, D., Zanetti, S., Donadu, M. G. (2021). No Correlation between Biofilm Formation, Virulence Factors, and Antibiotic Resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: Results from a Laboratory-Based In Vitro Study. *Antibiotics*, 10 (9), 1134. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10091134>
10. Bonomo, R. A., Szabo, D. (2006). Mechanisms of Multidrug Resistance in *Acinetobacter* Species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clinical Infectious Diseases*, 43 (2), S49–S56. <https://doi.org/10.1086/504477>
11. Senobar Tahaei, S. A., Stájer, A., Barrak, I., Ostorházi, E., Szabó, D., Gajdács, M. (2021). Correlation Between Biofilm-Formation and the Antibiotic Resistant Phenotype in *Staphylococcus aureus* Isolates: A Laboratory-Based Study in Hungary and a Review of the Literature. *Infection and Drug Resistance*, 14, 1155–1168. <https://doi.org/10.2147/idr.s303992>
12. Karballaei Mirzahosseini, H., Hadadi-Fishani, M., Morshedi, K., Khaledi, A. (2020). Meta-Analysis of Biofilm Formation, Antibiotic Resistance Pattern, and Biofilm-Related Genes in *Pseudomonas aeruginosa* Isolated from Clinical Samples. *Microbial Drug Resistance*, 26 (7), 815–824. <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0274>
13. Dietrich, L. E. P., Price-Whelan, A., Petersen, A., Whiteley, M., Newman, D. K. (2006). The phenazine pyocyanin is a terminal signalling factor in the quorum sensing network of *Pseudomonas aeruginosa*. *Molecular Microbiology*, 61 (5), 1308–1321. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2006.05306.x>
14. Behzadi, P., Baráth, Z., Gajdács, M. (2021). It's Not Easy Being Green: A Narrative Review on the Microbiology, Virulence and Therapeutic Prospects of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiotics*, 10 (1), 42. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10010042>
15. de Bentzmann, S., Plésiat, P. (2011). The *Pseudomonas aeruginosa* opportunistic pathogen and human infections. *Environmental Microbiology*, 13 (7), 1655–1665. <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2011.02469.x>
16. Kothari, A., Kumar, S. K., Singh, V., Kumar, P., Kaushal, K., Pandey, A., Jain, N., Omar, B. J. (2022). Association of multidrug resistance behavior of clinical *Pseudomonas aeruginosa* to pigment coloration. *European Journal of Medical Research*, 27 (1). <https://doi.org/10.1186/s40001-022-00752-6>

*Received date 01.02.2024*

*Accepted date 12.03.2024*

*Published date 31.03.2024*

**Євгенія Володимирівна Ващик\***, доктор ветеринарних наук, доцент, кафедра «Біологічної хімії та ветеринарної медицини», Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Ольга Миколаївна Бобрицька**, доктор ветеринарних наук, професор, кафедра «Біологічної хімії та ветеринарної медицини», Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Сергій Юрійович Штриголь**, Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри, Кафедра фармакології та фармакотерапії, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Андрій Вікторович Захар'єв**, кандидат ветеринарних наук, доцент, кафедра «Біологічної хімії та ветеринарної медицини», Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Руслан Анатолійович Дубін**, кандидат ветеринарних наук, доцент, кафедра «Біологічної хімії та ветеринарної медицини», Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Ольга Вікторівна Шаповалова**, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, доцент, кафедра мікробіології, вірусології та імунології, Національний фармацевтичний університет, вул. Пушкінська, 53, м. Харків, Україна, 61002

**Оксана Вікторівна Івлева**, кандидат ветеринарних наук, Східноукраїнський національний університет імені Володимира Даля, вул. Іоанна Павла II, 17, м. Київ, Україна, 01042

*\*Corresponding author: Yevheniia Vashchyk, e-mail: yevgeniavashik@gmail.com*