

УДК 614.4

DOI <https://doi.org/10.32782/pub.health.2023.4.13>**Хоронжевська Інна Станіславівна,**

кандидат медичних наук,
старший викладач кафедри громадського здоров'я та фізичного виховання
Національного університету «Острозька Академія»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1837-0443>

Гущук Ігор Віталійович,

доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри громадського здоров'я та фізичного виховання
Національного університету «Острозька Академія»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8075-9388>

Сафонов Роман Валерійович,

головний державний санітарний лікар Рівненської області,
генеральний директор
ДУ «Рівненський обласний центр контролю
та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України»
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9351-1218>

ПЛР-ДІАГНОСТИКА ЯК ЕФЕКТИВНИЙ ІНСТРУМЕНТ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ В ДІАГНОСТИЦІ ТА ПРОТИДІЇ БІОЛОГІЧНИМ ЗАГРОЗАМ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ

Анотація. Актуальність. У статті висвітлено стан дослідження проблеми застосування методу ПЛР для діагностики вірусних інфекцій. в системі епідагляду за вірусними інфекційними хворобами в Рівненській області за 2007–2022 рр.

Мета роботи: проаналізувати структуру молекулярно-генетичних досліджень та вивчити особливості застосування методу ПЛР в системі епідагляду за вірусними інфекційними хворобами на Рівненщині за 2007–2022 рр.

Матеріали та методи. У роботі використовувались аналітичні прийоми епідеміологічного методу, описовий, статистичний та графічні методи. Проведений ретроспективний епідеміологічний аналіз структури та показники досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в системі епідагляду за інфекційними захворюваннями, в тому числі грипом, гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), COVID-19, вірусними гепатитами А, В і С, вірусними кишковими інфекціями в Рівненській області за 2007–2022 роки.

Результати. Результати дослідження показали, що ПЛР – діагностика на сучасному етапі є ефективним інструментом молекулярної епідеміології і відіграє важливу роль для організації виконання оперативних функцій системи громадського здоров'я. Відповідна організація ПЛР – лабораторій та раннє виявлення генетичних маркерів вірусних інфекційних хвороб сприяють протидії біологічним загрозам. Належна організація роботи ПЛР-лабораторій Рівненської обласної СЕС (сьогодні ДУ «Рівненський ОЦКПХ МОЗ») забезпечила своєчасну ПЛР-діагностику пандемії грипу А H1N1 pdm09 29 жовтня 2009 року в Рівненській області та Україні, пандемії COVID-19 – 26 березня 2020 р. на території області,

Висновки. Належна організація роботи ПЛР-лабораторій Рівненської обласної СЕС (сьогодні ДУ «Рівненський ОЦКПХ МОЗ») забезпечила своєчасну ПЛР-діагностику пандемії грипу А H1N1 pdm09 29 жовтня 2009 року в Рівненській області та Україні, пандемії COVID-19 – 26 березня 2020 р. на території області. За період спостереження 2007–2022 рр. генетичні маркери вірусних інфекційних хвороб були виявлені у 138 114 хворих жителів Рівненської області, серед них найбільшу питому вагу позитивних осіб визначали у 98,09%, (135475) хворих на COVID-19.

Ключові слова: молекулярна епідеміологія, ПЛР-лабораторія, нуклеїнова кислота.

Khoronzhevska I. S., Hushchuk I. V., Safonov R. V. PCR diagnostics as an effective tool of molecular epidemiology in the diagnosis and counteraction to biological threats at the present stage

Abstract. Topicality. The article highlights the state of research on the problem of using the PCR method for the diagnosis of viral infections. in the surveillance system for viral infectious diseases in the Rivne region for 2007–2022.

The purpose of the work: to analyze the structure of molecular genetic research and to study the peculiarities of the application of the PCR method in the surveillance system for viral infectious diseases in the Rivne region for 2007–2022.

Materials and methods. Analytical methods of the epidemiological method, descriptive, statistical and graphic methods were used in the work. A retrospective epidemiological analysis of the structure and indicators of polymerase chain reaction (PCR) studies in the system of infectious disease surveillance, including influenza, acute respiratory viral infections (ARVI), COVID-19, viral hepatitis A, B and C, viral intestinal infections in the Rivne region for 2007–2022.

The results. The results of the study showed that PCR diagnostics at the current stage is an effective tool of molecular epidemiology and plays an important role in the organization of the operational functions of the public health system. Appropriate organization of PCR laboratories and early detection of genetic markers of viral infectious diseases contribute to combating biological threats. Proper organization of the work of the PCR laboratories of the Rivne Regional SES (today the Rivne Regional Center for Health and Welfare of the Ministry of Health) provided timely PCR diagnosis of the influenza A H1N1 pdm09 pandemic on October 29, 2009 in the Rivne region and Ukraine, and the COVID-19 pandemic on March 26, 2020. territories of the region,

Conclusions. The proper organization of the work of the PCR laboratories of the Rivne Regional SES (today the "Rivnensky OTSKPH of the Ministry of Health") provided timely PCR diagnosis of the influenza A H1N1 pdm09 pandemic on October 29, 2009 in the Rivne region and Ukraine, the COVID-19 pandemic – March 26, 2020 in the territory region. During the observation period of 2007-2022, genetic markers of viral infectious diseases were detected in 138,114 sick residents of the Rivne region, among them the highest specific weight of positive individuals was determined in 98.09% (135,475) patients with COVID-19.

Key words: molecular epidemiology, PCR laboratory, nucleic acid.

Актуальність. Розвиток молекулярної біології багато в чому завдячує втіленню в практику досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [22]. Рання діагностика інфекційних хвороб – основа для проведення своєчасних протиепідемічних та профілактичних заходів, де лабораторна ПЛР-діагностика сьогодні посіла провідне місце у виявленні небезпечних патогенів. Основним засобом протидії біологічним загрозам є своєчасна діагностика та ідентифікація патогенних агентів, де ключовим фактором є організація та функціонування сучасних мікробіологічних та вірусологічних лабораторій, в т.ч. лабораторій, які спеціалізуються за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-лабораторії) [21]

Мета роботи – проаналізувати структуру молекулярно-генетичних досліджень та вивчити особливості застосування методу ПЛР в системі епіднагляду за вірусними інфекційними хворобами на Рівненщині за 2007–2022 рр.

Матеріали та методи. У роботі використовувались аналітичні прийоми епідеміологічного методу, описовий, статистичний та графічні методи. Проведений ретроспективний епідеміологічний аналіз структури та показники досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в системі епіднагляду за інфекційними захворюваннями, в тому числі грипом, гострими респіраторними вірусними інфекціями (ГРВІ), COVID-19, вірусними гепатитами А, В і С (ГА, ГВ, ГС), вірусними кишковими інфекціями в Рівненській області за 2007–2022 роки.

Для роботи були використанні дані статистичної звітності (форма державної статистичної звітності, № 40-здор. «Звіт про роботу Рівненської обласної санітарно-епідеміологічної станції» ДУ «Рівненська обласна санітарно – епідеміологічна

станція» (сьогодні ДУ «Рівненський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ») форми державної статистичної звітності № 1 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання» (місячна); № 2 «Звіт про окремі інфекції та паразитарні захворювання» (річна) ДУ «Рівненський ОЦКПХ МОЗ») [5; 20].

В ході дослідження використовували описовий і аналітичний методи, а також стандартні методи медичної статистики. Дослідження проводили в лабораторії ПЛР, спочатку класичним методом ПЛР з електрофоретичною детекцією продуктів ампліфікації, а з 2009 року – в режимі реального часу на ампліфікаторі iQ5 Bio Rad (США), з 2020 р. дослідження проводили також на трьох ампліфікаторах CFX96 Touch (Bio-Rad, США).

Результати дослідження та обговорення. Молекулярна епідеміологія – розділ медицини, що сьогодні швидко розвивається і характеризується синтезом методологічних підходів класичної епідеміології й молекулярної біології [22, 26]. За визначенням Khoury M. J., молекулярна епідеміологія – це наука, що вивчає роль потенційних генетичних і середовищних факторів ризику, обумовлених на молекулярному рівні, за етіологією, поширенням і профілактикою захворювань у родині й у популяції [25]. В. М. Запорожан та співавтори зазначають, що завдання молекулярної епідеміології є досить різноманітними і включають: описові й аналітичні дослідження для оцінки взаємодії організму і навколишнього середовища при різних захворюваннях; розробку профілактичних програм для контролю бактеріальних, паразитарних і вірусних інфекцій за допомогою молекулярної діагностики. Для досягнення цих цілей необхідно дотримуватися кількох умов, а саме: наявність сучасного біотехнологіч-

ного устаткування, реактивів і витратних матеріалів для аналізу потенційно генетичних факторів ризику, а також підготовлених у достатній кількості фахівці у галузі молекулярної епідеміології для застосування методів молекулярної біології в епідеміологічних дослідженнях [22].

Розвиток молекулярної біології багато в чому завдячує втіленню в практику досліджень методом ПЛР.

Важливою складовою національної безпеки нашої держави є питання біологічної безпеки та біозахисту у зв'язку з війною РФ проти України, повномасштабним вторгненням країни-агресора 24 лютого 2022 р., політичною та економічною нестабільністю в країні, масовою міграцією населення, широким застосуванням досягнень біотехнології. За таких умов питання біобезпеки та біозахисту є пріоритетним завданням [1; 2; 3; 4; 21; 23; 24].

Основним засобом протидії біологічним загрозам є своєчасна діагностика та ідентифікація патогенних агентів, де ключовим фактором є організація та функціонування сучасних мікробіологічних та вірусологічних лабораторій, в т.ч. лабораторій, які спеціалізуються за методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР-лабораторії).

Рання діагностика інфекційних хвороб – основа для проведення своєчасних протиепідемічних та профілактичних заходів, де ПЛР-діагностика інфекційних хвороб сьогодні посіла провідне місце у ранньому виявленні небезпечних патогенів.

У 2006 році керівництво Рівненської обласної СЕС прийняло рішення про створення сучасної ПЛР-лабораторії, був розроблений проєкт, проведені відповідні будівельно-монтажні роботи і в 2007 році розпочала свою роботу ПЛР-лабораторія Рівненської обласної СЕС загальною площею 89,8 м кв. (рис. 1).



Рис. 1. Робочий проєкт «Капітальний ремонт ПЛР-лабораторії Рівненської обласної СЕС», 2006 рік

У 2007 році лабораторія була атестована МОЗ України на проведення вимірювань у сфері охорони здоров'я. У 2010 році лабораторія ПЛР була акредитована Національним агентством з акредитації України відповідно до вимог ДСТУ ISO/IEC 17025:2006 (ISO/IEC 17025:2005) у сфері молекулярно-генетичних досліджень (сертифікат акредитації № 2Н808) (рис. 2).

Сьогодні ПЛР лабораторія у складі вірусологічної лабораторії ДУ «Рівненський обласний центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України» акредитована Національним агентством з акредитації України відповідно до вимог ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 (EN ISO/IEC 17025:2017) у сфері молекулярно-генетичних досліджень (сертифікат акредитації від 24 травня 2022 року № 20808) та відповідно до вимог ДСТУ EN ISO/IEC 15189:2015 (EN ISO/IEC 15189:2012 (сертифікат акредитації від 09 червня 2023 року № 30123).



Рис. 2. Атестат акредитації лабораторії ПЛР в системі ДСТУ ISO/IEC 17025 у складі випробувального центру Рівненської обласної СЕС 19.03.2010 року

Належне дотримання системи біобезпеки та біозахисту в ПЛР-лабораторії створило умови для своєчасної ПЛР-діагностики пандемії грипу А Н1N1 pdm 29 жовтня 2009 року в Рівненській області та Україні, пандемії COVID-19 та для проведення молекулярно-біологічних досліджень на вірусні гепатити В і С та інші патогени на території Рівненської області.

Таким чином, ПЛР-лабораторія Рівненської обласної СЕС розпочала свою роботу в 2007 році, що забезпечило своєчасну ПЛР-діагностику пандемії грипу А Н1N1 pdm09 29 жовтня 2009 року в Рівненській області та Україні, пандемії COVID-19 – 26 березня 2020 року, проведення молекулярно-біологічних досліджень на вірусні гепатити А, В і С та інші патогени на території Рівненської області.

Таблиця 1

Структура досліджень методом полімеразної ланцюгової реакції в ПЛР-лабораторії ДУ «Рівненський центр контролю та профілактики хвороб МОЗ України» за 2007–2022 рр.

	Назва дослідження	Всього кількість протестованих осіб	Кількість осіб, у яких виявлена НК збудника	Відсоток позитивних результатів, %
1	Грип та інші ГРВІ	372445	137406	36,89
1.1	РНК вірусів грипу типу А	4848	1195	24,65
1.2.	РНК вірусів грипу типу А(H1N1 pdm09)	704	144	20,45
1.3.	РНК вірусів грипу типу А (H3N2)	704	62	8,81
1.4.	РНК вірусів грипу типу А (H1N1) сезонні	673	-	-
1.5	РНК вірусів грипу типу В	4509	93	2,06
1.6.	РНК вірусів парагрипу	639	7	1,09
1.7.	РНК RS-вірусів	1810	87	4,81
1.8.	РНК вірусів SARS-CoV-2	354765	135475	38,19
1.9.	РНК сезонних коронавірусів	1526	117	7,67
1.10.	РНК вірусів риновірусів	546	89	16,3
1.11.	ДНК бокавірусів	547	18	3,29
1.12.	ДНК метапневмовірусів	560	92	16,43
1.13.	ДНК респіраторних аденовірусів	614	27	4,39
2.	Всього вірусні гепатити	1855	587	31,64
2.1.	РНК вірусу гепатиту А	75	-	-
2.2.	ДНК вірусу гепатиту В	637	90	14,13
2.3.	РНК вірусу гепатиту С	904	290	32,08
2.4.	РНК генотипів вірусу гепатиту С	239	207	86,61
3.	Всього гострі кишкові інфекції (ГКІ)	856	121	14,14
3.1.	РНК ентеровірусів	488	77	15,78
3.2.	РНК ротавірусів	127	34	26,77
3.3.	РНК норовірусів	111	7	6,31
3.4.	РНК астровірусів	106	3	2,83
3.5.	ДНК аденовірусів 40-41 типів	24	-	-
4.	Всього	375156	138114	36,82

Всього за період 2007-2022 рр. в ПЛР-лабораторії були обстежені 375156 осіб на наявність НК збудників вірусних інфекційних хвороб, в тому числі на виявлення НК вірусів грипу та інших збудників ГРВІ – 372445 осіб, що склало 99,28% від усієї кількості протестованих пацієнтів, при цьому на НК вірусів грипу типів А, В було протестовано 11438 (3,05%) хворих, на виявлення НК вірусу SARS-CoV-2 були обстежені 354765 (94,56%) пацієнтів. На НК вірусів гепатитів А,В,С тестували 1855 (0,49%) пацієнтів, а 856 (0,23%) хворих за цей період, були обстежені на маркери вірусних кишкових інфекційних хвороб.

Молекулярно-генетичні маркери вірусних інфекційних хвороб були виявлені серед 138114 (36,82%) протестованих у 2007-2022 рр. осіб, при цьому питома вага виявлення НК вірусів грипу типів А, В та інших збудників ГРВІ склала 99,49% (137406 пацієнтів), НК вірусів грипу А, В тестували у 1,08% (1494 осіб), НК вірусу SARS-CoV-2 – у 98,09% (135475 пацієнтів). У 587 (0,43%) обстежених осіб були виявлені НК вірусів гепатитів В і С, а НК кишкових вірусів вияв-

лені у 121 хворих ГКІ, що склало 0,09% від усіх виявлених позитивних осіб.

За 2007–2022 рр. загалом на НК вірусів грипу та інших ГРВІ були обстежені 372445 осіб, серед них виявили 137406 (36,89%) чол. з позитивним статусом. Серед цієї групи хворих найбільша питома вага позитивних осіб (98,59%, 135475 чол.) відмічалась у пацієнтів з підозрою на COVID-19 (рис. 3).

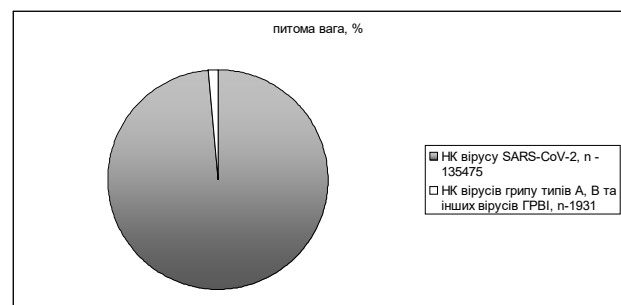


Рис. 3. Питома вага осіб, у яких виявили НК вірусу SARS-CoV-2, та НК вірусів грипу типів А, В і інших збудників ГРВІ в Рівненській області за 2007–2022 рр.

Питома вага позитивних результатів у хворих на грип типів А, В та інших збудників ГРВІ за цей період склала 1,41% (1931 чол.). Питома вага позитивних результатів у хворих на грип типу А за цей період склала 1,02% (1401 чол.), на грип типу В – 0,07% (93 чол.), НК метаплевмовірусу – 0,07% (92 чол.), НК риновірусів – 0,06% (89 чол.), НК сезонних корона вірусів – 117 90,09%), НК RS-вірусів – 0,06% (87 чол.), НК інших вірусів (парагрипу 7 чол, бокавірусів 18 чол, респіраторних аденовірусів 27 чол.) – 0,04% (52 чол.).

11 березня 2020 року Всесвітня організація охорони здоров'я оголосила пандемію через поширення у світі коронавірусної хвороби COVID-19. Збудника коронавірусної хвороби COVID-19 у Рівненській області було діагностовано нами у ПЛР-лабораторії ДУ «Рівненський ОЦКПХ» 26.03.2020 під час дослідження зразків змивів з носоглотки від 8 пацієнтів віком від 56 до 74 років з підозрою на COVID-19, жителів с.Тинне Сарненського району, та секційного матеріалу від 2 померлих. РНК вірусу SARS-CoV-2 було виявлено у 6 пацієнтів та в одному зразку секційного матеріалу від 61-річного пацієнта.

За перші тижні від початку пандемії COVID-19, з 26.03.2020 по 09.04.2020, методом ПЛР було обстежено 310 жителів Рівненської області з підозрою на COVID-19, з них у 70 (22,58%) хворих виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2.

У 2020 році в ПЛР-лабораторії обстежено 127 428 пацієнтів з підозрою на COVID-19, з них у 34 631 (27,18%) виявлено РНК вірусу SARS-CoV-2.

У 2021 році серед обстежених 158 883 пацієнтів РНК вірусу SARS-CoV-2 виявлено у 63 748 (40,12%) хворих. У 2022 році серед 68784 обстежених пацієнтів РНК вірусу SARS-CoV-2 виявлено у 37096 (53,93%) хворих (рис. 4).

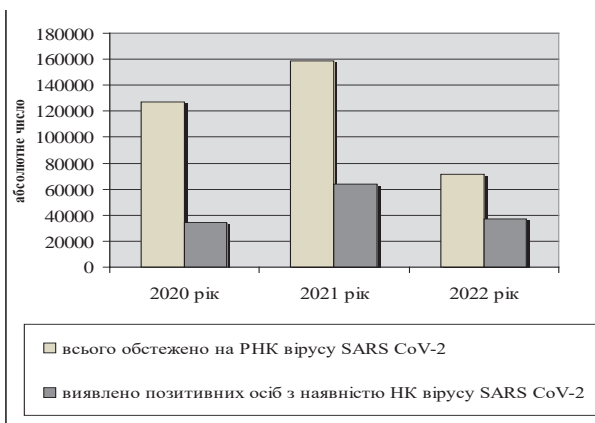


Рис. 4. Результати тестування на РНК вірусу SARS-CoV-2 пацієнтів з підозрою на COVID-19 в Рівненській області за 2020–2022 рр.

Пандемія COVID-19 на Рівненщині почалася на тлі циркуляції вірусів пандемічного грипу А H1N1 pdm. Всього за січень-березень 2020 р. на грип методом ПЛР були обстежені 104 хворих, з них у 40 (38,46%) була виявлена РНК вірусу грипу типу А H1N1 pdm09. У 2021 році серед обстежених 1406 хворих з явищами ГРВІ, позитивних результатів на грип А, В не було виявлено. У 2022 р. при обстежені 2004 хворих з підозрою на грип у 867 (43,26%) була виявлена НК вірусів грипу типу А, а у одного хворого – РНК вірусу типу В, що склало 0,5%.

На генетичні маркери збудників вірусних гепатитів А, В, С за 2007–2022 рр. були обстежені 1855 хворих, серед них у 587 (31,64%) були виявлені маркери вірусних гепатитів В і С, при цьому НК вірусу гепатиту В виявлена у 90 (14,13%) хворих із 637 обстежених, НК вірусу гепатиту С тестували у 290 (32,08%) пацієнтів із 904. Генотипи вірусу гепатиту С визначали у 207 (86,6%) із 239 хворих ХГС з наявністю РНК вірусу гепатиту С в сироватці крові, у 32 (13,39%) хворих визначити генотипи вірусу гепатиту С не вдалося (таблиця 1). В структурі генотипів у 124 (59,9%) хворих ХГС визначали генотип 1b, у 6 (2,9%) – генотип 1a, ще у 58 (28,02%) пацієнтів тестували генотип 3a, у 15 (7,25%) осіб – генотип 2, суміщені генотипи 1b+2 визначали у 3 осіб, 1b+3a- у одного хворого, що склало 0,48%. (рис. 5).

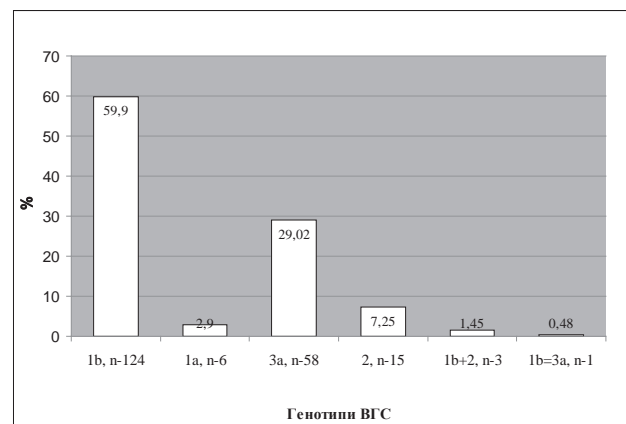


Рис. 5. Частота виявлення генотипів вірусу гепатиту С в Рівненській області за 2007–2022 рр.

Методом ПЛР за 2007–2022 роки тестували 856 хворих з підозрою на гострі кишкові інфекції, серед них було виявлено 121 (14,14%) хворого з позитивним результатом. РНК ротавірусів тестували у 34 (26,77%) хворих з 127 обстежених, РНК ентеровірусів виявили у 77 (15,78%) пацієнтів із 455 обстежених, НК норовірусів – у 7 (6,31%), НК астровірусів – у 3 (2,83%) обстежених осіб (рис. 6).

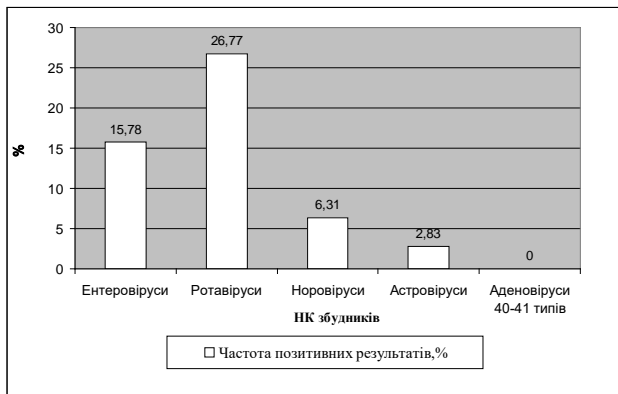


Рис. 6. Частота виявлення НК збудників кишкових вірусних інфекцій в Рівненській області за 2007–2022 рр.

Таким чином, результати дослідження показали, що ПЛР – діагностика на сучасному етапі є ефективним інструментом молекулярної епідеміології і відіграє важливу роль для організації виконання оперативних функцій системи громадського здоров'я. Відповідна організація ПЛР – лабораторій та раннє виявлення генетичних маркерів вірусних інфекційних хвороб сприяють протидії біологічним загрозам. Належна організація роботи ПЛР-лабораторій Рівненської обласної СЕС (сьогодні ДУ «Рівненський ОЦКПХ МОЗ») забезпечила своєчасну ПЛР-діагностику пандемії грипу А H1N1 pdm09 29 жовтня 2009 року в Рів-

ненській області та Україні, пандемії COVID-19 – 26 березня 2020 р. на території області,

Висновки. ПЛР – діагностика на сучасному етапі є ефективним інструментом молекулярної епідеміології і відіграє важливу роль для організації виконання оперативних функцій системи громадського здоров'я. Відповідна організація ПЛР-лабораторій та раннє виявлення генетичних маркерів вірусних інфекційних хвороб сприяють протидії біологічним загрозам. Належна організація роботи ПЛР-лабораторій Рівненської обласної СЕС (сьогодні ДУ «Рівненський ОЦКПХ МОЗ») забезпечила своєчасну ПЛР-діагностику пандемії грипу А H1N1 pdm09 29 жовтня 2009 року в Рівненській області та Україні, пандемії COVID-19 – 26 березня 2020 р. на території області,

За період спостереження 2007-2022 рр. генетичні маркери вірусних інфекційних хвороб були виявлені у 138 114 хворих жителів Рівненської області, серед них найбільшу питому вагу позитивних осіб визначали у 98,09%, (135475) хворих на COVID-19. За 2007-2022 рр. ДНК вірусу гепатиту В виявили у 90 (14,13%) хворих із 637 обстежених, РНК вірусу гепатиту С тестували у 290 (32,08%) пацієнтів із 904. За 2007–2022 рр.. РНК ротавірусів тестували у 34 (26,77%) хворих з 127 обстежених, РНК ентеровірусів виявили у 77 (15,78%) пацієнтів із 455 обстежених.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андрейчин М. А., Копча В. С. Біотероризм: медична протидія. Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. 298 с.
2. Запорожан В. М., Бадюк М. І., Андрейчин М. А. Біобезпека: практичний посібник. Одеса: ОНМедУ, 2018. 432 с.
3. Гушук І. В., Гончарук Я. М., Гергалова Г. Л., Величко М. В., Романов М. С. Біологічна безпека та біологічний захист держави як складові національної безпеки України: навчальний посібник. Острого: Національний університет «Острозька академія», 2020, 470с.
4. Виноград Н. О., Васишин З. П., Козак Л. П. Спеціальна епідеміологія. Київ: Медицина, 2018. 368 с.
5. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2077.
6. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2088.
7. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2009.
8. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2010.
9. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2011.
10. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2012.
11. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2013.
12. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2014.
13. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2015.
14. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2016.
15. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2017.
16. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2018.
17. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2019.
18. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2020.
19. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2021.
20. Галузева статистична звітна форма № 40-здоров. 2022.
21. Галушка А. М., Іванько О. М. Аналіз проблем біобезпеки і пошук рішень для збройних сил України в сучасних умовах. *Військова медицина України*. 2019. №3 (Том 19). С.73-84
22. Запорожан В. М., Бажора Ю. І., Кресюн В. Й. Молекулярна епідеміологія. За ред. В. М. Запорожана. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2010. 316 с.
23. Панченко Л. О., Васіна С. І., Звягольська І. Н., Попова Н. Г., Копча Ю. В. Емерджентні і ремерджентні вірусні інфекції: глобальна проблема ХХІ – століття. *Інфекційні хвороби*. 2015. Випуск № 4 (82). С.59-66.

24. Рішення Ради Національної безпеки і оборони від 15 жовтня 2021 року Про Стратегію біобезпеки та біологічного захисту, введене в дію Указом Президента України від 17 грудня 2021 року №668/2021. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/668/2021#Text>
25. Khoury M. J. Fundamentals of genetic epidemiology / M. J. Khoury, T. H. Beaty, B. H. Cohen. Oxford University Press, 1993. 150 p.
26. Slatter M. Dictionary of Epidemiology. 5 ed. Oxford University Press (USA), 2008. 320 p.

REFERENCES:

1. Andreychyn, M.A., & Kopcha, V.S. (2005). *Bioterrorizm: medychna protydiya [Bioterrorism: medical countermeasures]*. Ternopil': Ukrmedknyha [in Ukrainian]
2. Zaporozhan, V.M., Badyuk, M.I., & Andreychyn, M.A. (2018). *Biobezpeka: prakt. poradnyk [Biosafety: practice adviser]*. Odesa: ONMedU [in Ukrainian]
3. Hushchuk, I.V., Honcharuk, Ya.M., Herhalova, H.L., Velychko, M.V., & Romanov, M.S. (2020). *Biologichna bezpeka ta biologichnyy zakhyst derzhavy yak skladovi natsional'noyi bezpeky Ukrayiny: navchal'nyy posibnyk [Biological safety and biological protection of the state as components of national security of Ukraine: study guide]*. Ostroh: Natsional'nyy universytet «Ostroz'ka akademiya» [in Ukrainian]
4. Vynohrad, N.O., Vasylyshyn, Z.P., & Kozak, L.P. (2018). *Spetsial'na epidemiolohiya [Special epidemiology]*. Kyiv : Medytsyna [in Ukrainian]
5. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2077 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2077]. [in Ukrainian]
6. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2088 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2088]. [in Ukrainian]
7. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2009 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2009]. [in Ukrainian]
8. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2010 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2010]. [in Ukrainian]
9. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2011 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2011]. [in Ukrainian]
10. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2012 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2012]. [in Ukrainian]
11. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2013 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2013]. [in Ukrainian]
12. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2014 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2014]. [in Ukrainian]
13. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2015 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2015]. [in Ukrainian]
14. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2016 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2016]. [in Ukrainian]
15. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2017 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2017]. [in Ukrainian]
16. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2018 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2018]. [in Ukrainian]
17. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2019 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2019]. [in Ukrainian]
18. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2020 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2020]. [in Ukrainian]
19. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2021 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2021]. [in Ukrainian]
20. Haluzeva statystychna zvitna forma № 40-zdorov. 2022 [Industry statistical reporting form No. 40-health. 2022]. [in Ukrainian]
21. Halushka, A.M., & Ivan'ko, O.M. (2019). Analiz problem biobezpeky i poshuk rishen' dlya zbroynykh syl Ukrayiny v suchasnykh umovakh [Analysis of biosecurity problems and the search for solutions for the armed forces of Ukraine in modern conditions]. *Vys'kova medytsyna Ukrayiny*, 3 (Vols. 19). pp.73-84 [in Ukrainian]
22. Zaporozhan, V.M., Bazhora, Yu.I., & Kresyun, V.Y. (2010). *Molekulyarna epidemiolohiya [Molecular epidemiology]*. (Zaporozhan, V.M. Eds.). Odesa : Odes. derzh. med. un t. 316 s. [in Ukrainian]
23. Panchenko, L.O., Vasina, S.I., Zvyahol's'ka, I.N., Popova, N.H., & Kopcha, Yu.V. (2015). Emerdzhentni i reemerzhentni virusni infektsiyi: hlobal'na problema XXI – stolittya [Emergent and re-emergent viral infections: a global problem of the 21st century]. *Infektsiyi khvoroby*, 4 (82). pp. 59-66 [in Ukrainian]
24. Rishennya Rady Natsional'noyi bezpeky i oborony vid 15 zhovtnya 2021 roku Pro Stratehiyu biobezpeky ta biologichnoho zakhystu, vvedene v diyu Ukazom Prezydenta Ukrayiny vid 17 hrudnya 2021 roku №668/2021 [Decision of the National Security and Defense Council of October 15, 2021 On the Biosafety and Biological Defense Strategy, put into effect by the Decree of the President of Ukraine of December 17, 2021 No. 668/2021]. *zakon.rada.gov.ua*. Retrieved from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/668/2021#Text> [in Ukrainian]
25. Khoury, M.J. (1993). Fundamentals of genetic epidemiology / M. J. Khoury, T. H. Beaty, B. H. Cohen. Oxford University Press. 150 p.
26. Slatter, M. (2008). Dictionary of Epidemiology. 5 ed. Oxford University Press (USA). 320 p.