

УДК 615.33:[612.335:579.61:612.398.192]

DOI:10.14427/jipai.2024.1.79

Характеристика структурных изменений кишечника, микробиоценоза и пула аминокислот после введения эртапенема

А.В. Лемеш^{1,2}, И.В. Николаева¹, Е.М. Дорошенко¹, О.Б. Островская¹, В.М. Шейбак¹, Р.Э. Якубцевич^{1,2}

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно

² Гродненская университетская клиника, Гродно

Characteristics of structural changes in the intestine, microbiocenosis and amino acid pool after administration of ertapenem

A.V. Lemesh^{1,2}, I.V. Nikolaeva¹, E.M. Doroshenko¹, O.B. Ostrovskaya¹, V.M. Sheybak¹, R.E. Yakubtsevich^{1,2}

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

² Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Аннотация

Цель исследования. Провести анализ влияния эртапенема на пул свободных аминокислот, микробиоту и структуру кишечника.

Материалы и методы. Исследование осуществляли у 5 животных из контрольной группы и 6 животных опытной группы. Животным контрольной группы в течение 10 суток внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl; животным опытной группы в течение 10 суток внутрибрюшинно вводили Инванз (эртапенем) в дозе 60 мг/кг. Непосредственно после декапитации вскрывали брюшную полость крысы, производили забор участка тонкой кишки, образцы фиксировали в жидкости Карнуа. Определение свободных аминокислот в плазме и микробно-тканевом комплексе крови производили методом обращённо-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции.

Результаты и обсуждение. Морфометрический анализ кишечника в группе эртапенема показал некоторое снижение толщины слизистой оболочки и глубины крипт. У половины животных в апикальных областях некоторых ворсинок наблюдалось выраженное расширение кровеносных капилляров со стазом эритроцитов, местами сопровождающееся краевым стоянием лимфоидных клеток. Микробиоценоз характеризовался увеличением количества аэробов и спорообразующих анаэробов, отсутствием лактозопозитивных бактерий группы кишечной палочки. Изучение аминокислотного фонда и спектра отдельных аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника показало достоверно значимое увеличение аспартата, глицина, а также уменьшение гипотaurина.

Summary

Aim of the study. To analyze the effect of Ertapenem on the pool of free amino acids, microbiota and intestinal structure.

Materials and methods. The study was carried out on 5 animals from the control group and 6 animals from the experimental group. Animals in the control group were intraperitoneally injected with a 0.9% NaCl solution for 10 days; Animals in the experimental group were intraperitoneally administered Invanz (ertapenem) at a dose of 60 mg/kg for 10 days. Immediately after decapitation, the abdominal cavity of the rat was opened, a section of the small intestine was collected, and the samples were fixed in Carnoy's fluid. Determination of free amino acids in plasma and microbial-tissue complex of blood was carried out by reverse-phase HPLC with o-phthalaldehyde and 3-mercaptopyruvic acid with isocratic elution and fluorescence detection.

Results and discussions. Morphometric analysis of the intestines in the ertapenem group showed a slight decrease in mucosal thickness and crypt depth. In half of the animals, in the apical regions of some villi, a pronounced expansion of blood capillaries with stasis of erythrocytes was observed, in places accompanied by the marginal standing of lymphoid cells. The microbiocenosis was characterized by an increase in the number of aerobes and spore-forming anaerobes, and the absence of lactose-positive bacteria of the Escherichia coli group. The study of the amino acid fund and the spectrum of individual amino acids in the microbial-tissue complex of the small intestine showed a significantly significant increase in aspartate, glycine, as well as a decrease in hypotaurine.

Conclusion. The effect of ertapenem led to local mild inflammatory changes in the villous stroma, a moderate decrease in the formation and extrusion of mucus by goblet cells of the villi and crypts. Amino acid changes that occur

Вывод. Действие эртапенема приводило к локальным слабо выраженным воспалительным изменениям стромы ворсинок, умеренным снижением образования и экструзии слизи бокаловидными клетками ворсинок и крипт. Аминокислотные изменения, возникающие после действия эртапенема, могут быть обусловлены как кишечником, так изменением микробиоты.

Ключевые слова

Микробиота, кишечник, эртапенем, аминокислоты.

Введение

Благодаря широкому спектру действия и безопасности карбапенемы представляют собой широко используемый класс антибиотиков, особенно при лечении внутрибольничных инфекций, включая инфекции, вызванные микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью. Эртапенем – уникальный представитель этого класса, с более узким спектром действия и периодом полувыведения 4 часа. Учитывая данные особенности, эртапенем подходит для лечения внебольничных инфекций и для использования в амбулаторных условиях [1]. Наиболее распространёнными клиническими нежелательными явлениями, связанными с карбапенемами, являются местные эффекты в месте инъекции, желудочно-кишечные расстройства и дерматологические реакции [2].

На сегодняшний день хорошо известно, что сбалансированный состав микробиоты и её богатое видовое разнообразие необходимы для нормального функционирования организма. Многие исследования указывают на то, что микробный дисбаланс может быть связан с развитием как инфекционной, так и неинфекционной патологии. Воздействие антибактериальных препаратов на кишечную микробиоту, вероятно, зависит от спектра действия, состава, пути введения, фармакокинетики и фармакодинамики, а также дозы и продолжительности введения. Использование антибиотиков может иметь несколько негативных последствий для микробиоты кишечника, включая снижение видового разнообразия, изменение метаболической активности, а также повышение активности генов антибиотикоустойчивости [3].

Микробиота кишечника отвечает за выработку многих незаменимых метаболитов, включая и аминокислоты. Концентрация свободных аминокислот в биологических жидкостях и тканях является интегральной характеристикой метаболизма, позволяющей оценить межорганный перенос азота в форме аминокислот между кишечником, печенью и мозгом.

after the action of ertapenem may be due to both the intestines and changes in the microbiota.

Keywords

Microbiota, intestines, ertapenem, amino acids.

Влияя на состав микробного сообщества, антибиотики также изменяют функциональность микробиоты и, следовательно, производимые метаболиты. Например, при исследовании метаболизма у животных, получавших антибиотики, наблюдали более высокие концентрации метаболитов, связанных с метаболизмом аминокислот, что приводило к снижению их концентрации [4].

Цель. Определить влияние эртапенема на микробиоту, структурные изменения кишечника, аминокислотный состав микробно-тканевого комплекса и плазмы.

Материалы и методы

Эксперименты проводились на белых беспородных крысах массой 140-160 г, содержащихся на стандартном рационе вивария и имевших свободный доступ к питьевой воде. Исследование осуществляли у 5 животных из контрольной группы и 6 животных опытной группы. Животным контрольной группы в течение 10 суток внутрибрюшинно вводили 0,9% раствор NaCl; животным опытной группы в течение 10 суток внутрибрюшинно вводили Инванз (эртапенем) в дозе 60 мг/кг. Все опыты проведены с учётом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». На данное исследование получено разрешение Комитета по биомедицинской этике Гродненского государственного медицинского университета. Животных декапитировали через 24 ч после последнего введения Инванз (эртапенем), для анализа использовали плазму крови и пристеночный муциновый слой толстого кишечника. Непосредственно после декапитации вскрывали брюшную полость крысы, производили забор участка тонкой кишки – на расстоянии около 15 см от 12-перстной кишки. Образцы фиксировали в жидкости Карнуа, а затем обрабатывали по стандартной методике [5]. Парафиновые срезы толщиной около 5 мкм окрашивали гематоксилином-эозином и по Шабадаш. Полученные

препараты просматривали в микроскопе Leica DM1000, цифровые фотоснимки для демонстрации получали при помощи камеры Panasonic WV-CP410/G. Образцы толстого кишечника собирали в стерильные флакончики, в которых они немедленно доставлялись в бактериологическую лабораторию для исследования пристеночной микробиоты по стандартной методике [6,9]. Определение свободных аминокислот в плазме и микробно-тканевом комплексе крови производили методом обращённо-фазной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм) [10–12]. Определение ароматических аминокислот (тирозина и триптофана) проводили методом ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции (280/320 нм для тирозина и 280/340 нм – для триптофана) [7,8]. Все определения проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, приём и обработка данных – с помощью программы AgilentChemStation A10.01.

Результаты и обсуждение

Гистологическое исследование контрольной группы показало, что стенка тощей кишки была образована слизистой, подслизистой, мышечной и серозной оболочками. Ворсинки слизистой оболочки (СО) имели пальцевидную форму, в длину составляли около 2/3 от толщины слизистой (рис. 1А). Однослойный призматический каёмчатый эпителий покрывал ворсинки и выстилал крипты, большинство его клеток было представлено каёмчатыми эпителиоцитами, между которыми располагались многочисленные бокаловидные экзокриноциты, на дне некоторых крипт выявлялись клетки Панета. Часто на верхушках ворсинок наблюдалось приподнимание эпителия над стромой с отёком и просветлением базальных частей эпителиоцитов. Соединительная ткань СО была инфильтрирована плазмócитами, лимфоцитами, иногда встречались макрофагоподобные клетки и эозинофильные лейкоциты. При окраске по Шабадаш (рис. 1В) отмечалось умеренное наполнение слизистым секретом бокаловидных клеток ворсинок и крипт. Поверхностный слой, содержащий гликопротеины, имел наибольшую толщину в области нижней трети ворсинок и истончался по направлению к их верхушкам. Подслизистая, мышечная и серозная оболочки – без особенностей.

Анализ опытной группы установил, что общий план строения стенки тощей кишки соответствовал контрольному (рис. 1Б). Морфометрический анализ показал некоторое снижение толщины СО и глубины крипт, однако данные изменения не имели статистически значимых отличий по сравнению с контролем (таблица 1). Как и в контрольной группе, часто на верхушках ворсинок отмечалось приподнимание эпителия над стромой. Однако у половины животных данной группы в апикальных областях некоторых ворсинок наблюдалось выраженное расширение кровеносных капилляров со стазом эритроцитов, местами сопровождающееся краевым стоянием лимфоидных клеток (рис. 2). При этом степень инфильтрации стромы лимфоцитами и плазмócитами была сравнима с контрольной. Кроме того, у большинства крыс отмечалось снижение наполненности слизистым секретом бокаловидных клеток ворсинок и крипт, а также истончение гликопротеинсодержащего поверхностного слоя, в большей степени на верхушках ворсинок (рис. 1Г).

Курсовое парентеральное введение эртапенема приводило к изменению состава микробиоты толстого кишечника интактных крыс, которое характеризовалось достоверно значимым ($p < 0,05$) увеличением количества аэробов и спорообразующих анаэробов, отсутствием лактозопозитивных бактерий группы кишечной палочки, а также наличие у 100% животных титра газообразующей микрофлоры 10^5 (табл. 2).

Изучение характеристик аминокислотного фонда и спектра отдельных аминокислот в плазме (табл. 3) показало увеличение общего количества аминокислот и их метаболитов, в основном за счёт количества протеиногенных аминокислот. Эти изменения подтверждаются достоверно значимым увеличением соотношения протеиногенных/азотсодержащих метаболитов аминокислот ($p < 0,05$). Обращает на себя внимание как увеличение общего количества незаменимых аминокислот, так и снижение соотношения заменимых/незаменимых аминокислоты.

При анализе структуры пула свободных аминокислот микробно-тканевого комплекса был установлен ряд достоверно значимых изменений ($p < 0,05$). Так, уменьшалось общее количество азотсодержащих метаболитов аминокислот, уменьшалось соотношение протеиногенных аминокислот к азотсодержащим метаболитам, а также общее количество серосодержащих аминокислот (табл. 5).

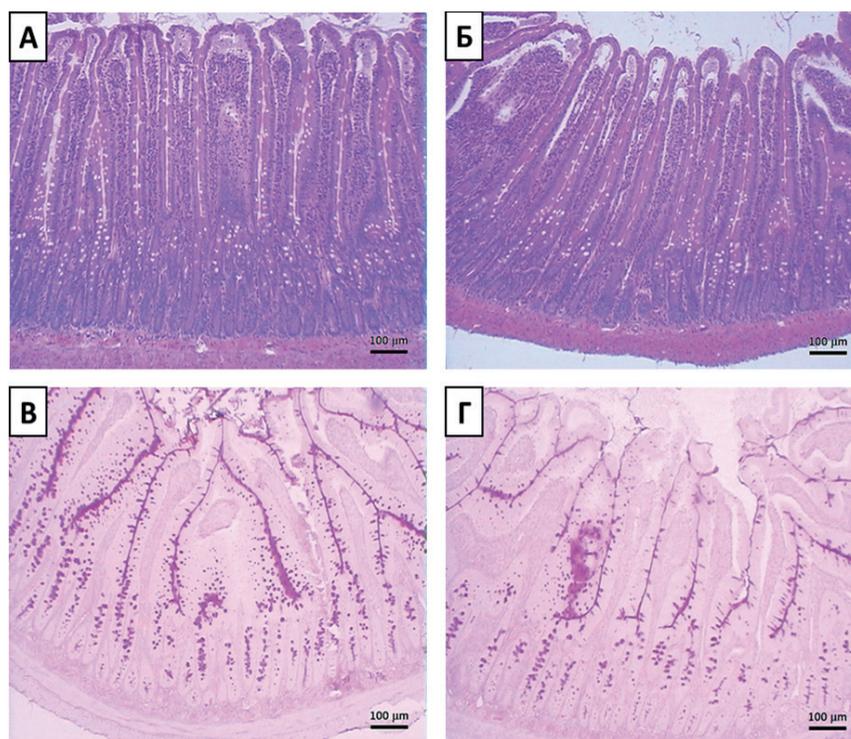


Рис. 1. Слизистая оболочка тощей кишки

А – контроль, Б – опыт, окраска гематоксилином и эозином, В – контроль, Г – опыт, окраска по Шабдаш.

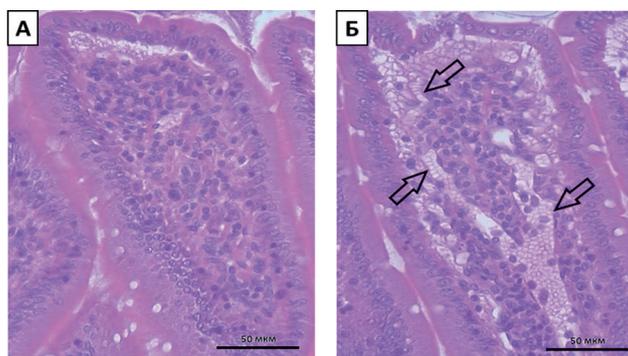


Рис. 2. Слизистая оболочка тощей кишки

А – контроль, Б – опыт: выраженное расширение кровеносных сосудов апикальной части ворсинки со стазом эритроцитов и краевым стоянием лимфоидных клеток (стрелки). Окраска гематоксилином и эозином.

Таблица 1. Морфометрические показатели, характеризующие строение слизистой оболочки тощей кишки крыс (M±m)

Группы животных	Толщина слизистой оболочки, мкм	Высота ворсинок, мкм	Глубина крипт, мкм	Количество митозов на 1 крипту, шт.
Контроль, n=5	718,8±6,6	476,3±7,7	229,4±7,7	2,94±0,11
Опыт, n=6	692,0±12,7	466,4±13,1	210,0±5,2	2,79±0,09

Таблица 2. Основные эффекты воздействия эртапенема на микробиоту

Микрофлора	Контроль	Эртапенем
Аэробы	5,7±0,06	6,4±0,08*
Бактерии группы кишечной палочки L+, КОЕ	5,0±0,06	–
Анаэробы (спорообразующие), КОЕ	8,5±0,4	9,9±0,50*
Газообразующие микроорганизмы, КОЕ	10 ⁵ (у 25% животных)	10 ⁵ (у 100%) животных

Примечание: * – статистическая достоверность различий при p<0,05; КОЕ – колониеобразующие единицы.

Таблица 3. Концентрации свободных аминокислот в плазме крови животных, получавших Инванз (эртапенем) (внутрибрюшинно 60 мг/кг 10 дней), мкмоль/л, M±m

Свободная аминокислота	Контроль, n=5	Эртапенем, n=6
Цистеиновая кислота	0,3±0,02	0,4±0,09
Аспарагиновая кислота	127±10	104±10
Глутаминовая кислота	622±50	576±33
Аспарагин	143±3	136±4
Серин	510±23	542±4
Альфа-аминоадипиновая кислота	8,5±0,8	7±0,37
Глутамин	1315±61	1353±50
Гистидин	150±8	133±5
3-Метилгистидин	0,9±0,16	0,8±0,14
Глицин	780±44	750±46
О-Фосфоэтаноламин	1,3±0,45	1,5±0,45
Треонин	901±45	916±30
1-Метилгистидин	11,3±0,63	10,1±0,61
Цитруллин	185±10	171±13
Аргинин	348±16	296±21
Ансерин	9,8±0,75	12,2±0,99
Бетта-аланин	16±1	13±1
Аланин	754±35	834±48
Таурин	637±30	445±25*
Бетта-аминоизомасляная кислота	0,3±0,04	0,4±0,07
Гамма-аминомасляная кислота	13,1±1,57	13,3±2,62
Тирозин	164±12	140±8
Аминомасляная кислота	87±9	75±8
Этаноламин	76±6	65±5
Валин	515±24	466±19
Метионин	129±3	107±4*
Цистатионин	3,4±0,86	2,3±0,12
Триптофан	347±29	263±2*
Фенилаланин	145±4	138±6
Изолейцин	297±17	266±11
Лейцин	361±19	338±19
Гидроксилизин	8,8±0,36	8,2±0,39
Орнитин	75±5	84±3
Лизин	1105±54	1124±102

Примечание: * – статистическая достоверность различий при $p < 0,05$.

Изучение аминокислотного фонда и спектра отдельных аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника показало достоверно значимое ($p < 0,05$) увеличение аспартата, глицина, а также уменьшение гипотаурина (табл. 6).

Данные изменения могут говорить об уменьшении количества микроорганизмов, которые синтезируют аминокислоты, и соответственно об увеличении количества микроорганизмов, которые их расщепляют. Также это может свидетельствовать о том, что азотсодержащие ме-

таболиты могут более активно использоваться для репарации клеток кишечника, которые возникают в результате действия эртапенема на стенку кишечника.

Заключение

Введение эртапенема приводило к локальным слабо выраженным воспалительным изменениям стромы ворсинок, умеренному снижению образования и экстружии слизи бокаловидными клетками ворсинок и крипт.

Таблица 4. Структура пула свободных аминокислот плазмы крови животных, получавших Инванз (эртапенем) (внутрибрюшинно 60 мг/кг 10 дней), мкмоль/л, M±m

Исследуемый показатель	Контроль, n=5	Эртапенем, n=6
Общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов	8962±579	9341±125
Общее количество протеиногенных аминокислот	7846±561	8446±108
Общее количество азотсодержащих метаболитов аминокислот	1117±43	895±38*
Протеиногенные/азотсодержащие метаболиты аминокислот	7±0,48	9,5±0,38*
Общее количество заменимых аминокислот	4872±168	4829±126
Общее количество незаменимых аминокислот	2974±419	3617±64
Заменимые/незаменимые аминокислоты	1,9±0,36	1,3±0,05
Аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ)	1173±58	1069±48
Ароматические аминокислоты (ААА)	2,5±0,41	2±0,04
АРУЦ/ААА	541±80	542±15
Общее количество серосодержащих аминокислот	727±48	555±29
Аргинин/орнитин	4,7±0,24	3,5±0,24
Аргинин/цитруллин	1,9±0,11	1,7±0,05
Глутамат+глутамин	1937±105	1929±38
Глутамат/глутамин	0,5±0,02	0,4±0,04

Примечание: * – статистическая достоверность различий при p<0,05.

Таблица 5. Концентрации свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника животных, получавших Инванз (эртапенем) (внутрибрюшинно 60 мг/кг 10 дней), нмоль/г, M±m

Свободная аминокислота	Контроль	Эртапенем
Цистеиновая кислота	5,6±0,43	5,5±0,49
Аспарагиновая кислота	599±45,48	760,6±55,36*
Глутаминовая кислота	2002±157	2217±120
Аспарагин	254±33	291±18
Серин	554±60	708±45
Альфа-аминоадипиновая кислота	11,7±2,35	11,5±0,87
Глутамин	175±23	239±26
Гистидин	153±17	172±11
3-Метилгистидин	0,2±0,03	0,2±0,04
Глицин	1539,6±138	2014,7±114,18*
О-Фосфоэтаноламин	1128±105	886±183
Треонин	532±55	604±33
1-Метилгистидин	1,6±0,18	1,7±0,32
Цитруллин	132±11	125±15
Аргинин	333±41	437±56
Бетта-аланин	28±2	31±3
Гипотаурин	176±17	120±16*
Аланин	1744,7±127,65	2023,8±102,22
Таурин	7637±484	5072±430
Бетта-аминоизомасляная кислота	1,1±0,15	1,6±0,2
Гамма-аминомасляная кислота	64,3±4,22	94,1±30,09
Тирозин	223±27	256±25
Аминомасляная кислота	32,6±4,77	25,1±2,94
Этаноламин	741±37	909±74
Валин	416±50	447±35
Метионин	148±18	165±15
Цистатионин	5±0,46	5,2±0,7
Триптофан	160±21	152±16
Фенилаланин	237±32	277±31
Изолейцин	286±35	305±25
Лейцин	490±62	545±52
Гидроксилизин	10±1	40±29,7
Орнитин	50±4	57±3
Лизин	514±64	561±36

Примечание: * – статистическая достоверность различий при p<0,05.

Таблица 6. Структура пула свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе тонкого кишечника животных, получавших Инванз (эртапенем) (внутрибрюшинно 60 мг/кг 10 дней), нмоль/г, М±m

Исследуемый показатель	Контроль	Эртапенем
Общее количество аминокислот и их азотсодержащих метаболитов	20384±1405	19559±715
Общее количество протеиногенных аминокислот	10361±954	12174±679
Общее количество азотсодержащих метаболитов аминокислот	10024±600	7385±601*
Протеиногенные/азотсодержащие метаболиты аминокислот	1±0,08	1,7±0,24*
Общее количество заменимых аминокислот	7577±637	9119±493
Общее количество незаменимых аминокислот	2854±193	3055±232
Заменимые/незаменимые аминокислоты	2,8±0,16	3±0,15
Аминокислоты с разветвленной углеводородной цепью (АРУЦ)	1192±147	1296±112
Ароматические аминокислоты (ААА)	1,9±0,04	1,9±0,04
АРУЦ/ААА	621±79	684±71
Общее количество серосодержащих аминокислот	7972±502	5368±436*
Аргинин/орнитин	6,6±0,62	7,7±0,93
Аргинин/цитруллин	2,5±0,21	3,7±0,56
Глутамат+глутамин	2177±179	2456±140
Глутамат/глутамин	12,3±1,33	9,6±0,82

Примечание: * – статистическая достоверность различий при $p < 0,05$.

Увеличение количества спорообразующих анаэробов должно рассматриваться врачами как один из факторов риска развития антибиотик-ассоциированной диареи, вызванной *Clostridium difficile*.

Аминокислотные изменения, возникающие при действии эртапенема, могут являться как следствием дисбаланса микробиоты, так и нарушением структуры кишечника.

Литература

- Congeni BL. Ertapenem. Expert Opin Pharmacother. 2010 Mar;11(4):669-72. doi:10.1517/14656561003631397
- Aronson JK. Carbapenems. Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition). Elsevier. 2016:99-102. doi:10.1016/B978-0-444-53717-1.00450-9
- Ramirez J, Guarner F, Bustos Fernandez L, et al. Antibiotics as Major Disruptors of Gut Microbiota. Front Cell Infect Microbiol. 2020; Vol.10: 572912. doi:10.3389/fcimb.2020.572912
- Mu C, Yang Y, Yu K, et al. Alteration of metabolomic markers of amino-acid metabolism in piglets with in-feed antibiotics. Amino Acids. 2017 Apr;49(4):771-781. doi:10.1007/s00726-017-2379-4
- Волкова О.В., Елецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982, 304 с.
- Газиумарова Л.Д., Титов Л.П., Ключко Н.Л. Бактериологическая диагностика дисбактериоза кишечника: инструкция по применению. Минск, 2010, 16 с.
- Дорошенко Е.М. Методологические аспекты и трудности анализа свободных (физиологических) аминокислот и родственных соединений в биологических жидкостях и тканях. Республиканская научная конференция по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ – 2010»: сборник тезисов докладов. Минск, 2010, 126 с.
- Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., и др. Свободные аминокислоты в ткани печени крыс после введения тритарга. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018; Т. 16, № 5: 585-589. doi:10.25298/2221-8785-2018-16-5-585-589
- Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., и др. Динамика изменений концентраций свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе после введения животным Инфезола40. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2017; Т. 15, № 4: 386-391. doi:10.25298/2221-8785-2017-15-4-386-391
- Шейбак В.М., Николаева И.В., Павлюковец А.Ю. Свободные аминокислоты в микробно-тканевом комплексе и пейеровых бляшках после курсового введения триптофана. БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : Рецензируемый ежегодный сборник научных трудов. В 2-х томах.. Минск : БГМУ. 2022; Том 2. Вып. 12: 243-247.
- Шейбак В.М., Николаева И.В., Павлюковец А.Ю. Микробиоценоз толстого кишечника и содержание свободных аминокислот в микробно-тканевом комплексе крыс. Вестник ВГМУ. 2014;13(3):50-58.
- Шейбак В.М., Павлюковец А.Ю., Смирнов В.Ю., и др. Как длительное поступление ацетата свинца в организм меняет свободные аминокислоты плазмы крови. Актуальные проблемы биохимии : сборник материалов научно-практической конференции с международным участием, посвященной 60-летию создания кафедры биологической химии ГрГМУ, Гродно, 31 мая 2019 года. Гродно: ГрГМУ, 2019: 336-339.

Сведения об авторах

Лемеш Антон Викторович – ассистент кафедры анестезиологии-реаниматологии, ГрГМУ. ORCID: 0000-0002-9541-6521.
 Шейбак Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии им. С.И. Гельберга ГрГМУ. ORCID: 0000-0002-9192-8298.
 Якубевич Руслан Эдуардович – д.м.н., доцент, зав. кафедрой анестезиологии-реаниматологии ГрГМУ. ORCID: 0000-0002-8699-8216.
 Дорошенко Евгений Михайлович – к.м.н., доцент кафедры биологической химии ГрГМУ. ORCID: 0000-0001-9939-8749.
 Островская Оксана Борисовна – к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии им. С.И. Гельберга ГрГМУ. ORCID: 0000-0003-4074-7064.
 Николаева Ирина Владимировна – старший преподаватель кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии им. С.И. Гельберга ГрГМУ.

Поступила 13.11.2023.