

4. Ацикловир не продемонстрировал статистически значимого положительного влияния на длительность симптомов и динамику лабораторных показателей в нашем исследовании. Однако достоверность результатов этиотропной терапии под сомнением в силу неоднородности групп, малой выборки и поздних сроков поступления пациентов в стационар.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sylvester, J.E. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review / J.E. Sylvester, B.K. Buchanan, T.W. Silva // Am Fam Physician. – 2023. – P. 71-78.
2. Cai, X. Accuracy of Signs, Symptoms, and Hematologic Parameters for the Diagnosis of Infectious Mononucleosis: A Systematic Review and Meta-Analysis / X. Cai, M.H. Ebell, L.J. Haines // Am Board Fam Med. - 2021. – P. 1141-1156.
3. Naughton, P. Infectious mononucleosis: new concepts in clinical presentation, epidemiology, and host response / P. Naughton, F. Enright, B. Lucey // Curr Opin Infect. – 2024. – P. 157-163.
4. Инфекционные болезни: национальное руководство / под редакцией Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – С. 1104.
5. Leung, A.K.C. Infectious Mononucleosis: An Updated Review / A.K.C. Leung, J.M. Lam, B. Barankin // Curr Pediatr Rev. – 2024. – P. 305-322.
6. Kryukov, A.I. Infektsionnyi mononukleoz v praktike vracha-otorinolaringologa [Infectious mononucleosis in practice of otorhinolaryngologist] / A.I. Kryukov, T.P. Bessarab, G.Y. Tsarapkin, A.S. Tovmasian, A.Y. Kishinevskii, A.G. Agaev // Vestn Otorinolaringol. – 2021. – P. 79-85.
7. Lupo, J. Virological Markers in Epstein-Barr Virus-Associated Diseases / J. Lupo, A. Truffot, J. Andreani, M. Habib, O. Epaulard, P. Morand, R. Germe // Viruses. - 2023. – P. 656.
8. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Инфекционный мононуклеоз у взрослых». - 2014. – С. 74.

Сведения об авторах

Д.С. Шалагинова – студент

В.В. Пастухова* – студент

С.А. Устюгова – ассистент кафедры

Information about the authors

D.S. Shalaginova – Student

V.V. Pastukhova* – Student

S.A. Ustyugova – Department Assistant

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

valeriapastuhova28@gmail.com

УДК: 616.24-002.5

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ДЕТЕРМИНАНТ В ЭПИДЕМИОЛОГИИ ТУБЕРКУЛЕЗА

Шалагинова Дарья Сергеевна¹, Пастухова Валерия Валерьевна¹, Борисевич Анастасия Александровна^{1,2}, Литовская Анна Дмитриевна^{1,2}, Сабадаш Елена Венидиктовна^{1,2}

¹Кафедра инфекционных болезней, фтизиатрии и пульмонологии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. Туберкулез (ТБ) остается важной проблемой здравоохранения. В стратегии ликвидации туберкулеза на период до 2035 г. предусмотрено снижение коэффициента заболеваемости на 90% и абсолютного числа смертей от ТБ на 95%. Генетический компонент вносит вклад в развитие туберкулеза, наследственные факторы определяют как устойчивость к развитию инфекции при воздействии *M. tuberculosis*, так и восприимчивость к ней. **Цель исследования** - определить влияние генетических детерминант на течение туберкулезного процесса.

Материал и методы. Проведен литературный обзор статей в период с 2008 - 2021 г., посвященный исследованиям Апт А.С. **Результаты.** Ген Rv2212 M контролирует активность и реактивации спящих бактерий туберкулеза. Ген H2-Ab1 класса II важен для контроля заболевания. Исследования показали важность генов OAS1, STAT1, STAT2, GBP5, SOCS1. Повышенная экспрессия отмечена у 16 генов, включая ANKRD22, APOL1, BATF3, FCGR1A, ETV7, GBP1-5, SCARF1, SEPT4, SERPING1, STAT1, TAP1, TRAFD1. Для диагностики активности туберкулеза изучали экспрессию FCGR1B, LTF, FCGR1A, GBP5, RAB33A. Другие исследования подчеркнули роль TNFRSF10C, EBF3, A2ML1, IFNG, PGM5. Гены Nramp1 (SLC11A1) и Irf1 подавляют рост микобактерий. Мутации в генах *grf* снижают вирулентность штамма *M. tuberculosis* H37Rv, тогда как мутация в *cdd* не влияет на его рост. **Выводы.** Уровень генетической восприимчивости к ТБ зависит от аллельного состава множества взаимодействующих генов.

Ключевые слова: туберкулез, Апт А.С., гены.

THE ROLE OF GENETIC DETERMINANTS IN TUBERCULOSIS EPIDEMIOLOGY

Shalaginova Darya Sergeevna¹, Pastukhova Valeria Valeryevna¹, Litovskaya Anna Dmitrievna^{1,2}, Borisevich Anastasia Alexandrovna^{1,2}, Sabadash Elena Venidiktovna^{1,2}

¹Department of Infectious Diseases, Phthisiology and Pulmonology

Ural State Medical University

²Federal State Budgetary Institution Ural Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology of the Ministry of Health of the Russian Federation

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. Tuberculosis (TB) continues to pose a major public health problem. The strategy aims to eliminate tuberculosis by 2035 and envisions a 90% reduction in the incidence rate and a 95% reduction in the absolute number of deaths from TB. Genetic components contribute to the development of tuberculosis; hereditary factors influence both resistance to infection when exposed to *M. tuberculosis* and susceptibility to it. **The aim of the study.** This study aimed to determine how genetic determinants influence the course of the tuberculosis process. **Material and methods.** This literature review examines articles from 2008 to 2021 dedicated to the studies of Apt A.S. **Results.** The Rv2212 M gene controls the activity and reactivation of dormant tuberculosis bacteria. The H2-Ab1 class II gene plays an important role in disease control. Researchers have shown the importance of the OAS1, STAT1, STAT2, GBP5, SOCS1 genes. Scientists observed increased expression in 16 genes, including ANKRD22, APOL1, BATF3, FCGR1A, ETV7, GBP1-5, SCARF1, SEPT4, SERPING1, STAT1, TAP1, TRAFD1. Researchers studied the expression of FCGR1B, LTF, FCGR1A, GBP5, RAB33A for the diagnosis of tuberculosis activity. Other studies have emphasized the role of TNFRSF10C, EBF3, A2ML1, IFNG, PGM5. The Nramp1 (SLC11A1) and Ipr1 genes suppress mycobacterial growth. Mutations in rpf genes reduce the virulence of the *M. tuberculosis* H37Rv strain, whereas a mutation in cdd does not affect its growth. **Conclusions.** The allelic composition of many interacting genes determines the level of genetic susceptibility to TB.

Keywords: tuberculosis, Apt A.S., genes.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулёз остаётся одним из ведущих инфекционных заболеваний во всем мире. Заболеваемость в 2023 году составила 134 случая на 100 тысяч человек, увеличившись на 0,2% относительно 2022 года. Пять стран — Индия, Индонезия, Китай, Филиппины и Пакистан — составили 56% мирового показателя [1]. В 2023 году мужчины составляли 55% больных, женщины — 33%, дети и подростки — 12% [2]. Снижение глобальной заболеваемости с 2015 по 2023 годы достигло лишь 8,3%, тогда как цель ВОЗ — сократить этот показатель вдвое к 2025 году. Аналогично, число смертей сократилось на 23%, хотя целью было уменьшение на 75%.

Основные цели по борьбе с ТБ, установленные ООН в 2023 году, включают охват лечением (целевой показатель 90%, достигнутый — 75%), профилактическое лечение (90% среди групп риска, достигнуто 21% среди контактов и 56% среди ВИЧ-инфицированных), разработку новой вакцины (в разработке находится шесть кандидатов) и финансирование мероприятий (планировалось 22 млрд долларов, получено 5,7 млрд).

Стратегия ВОЗ предусматривает снижение заболеваемости до 10 случаев на 100 тысяч населения и смертности на 95% к 2035 году по сравнению с 2015 годом. В 2023 году 60 стран имели низкую заболеваемость (<10 случаев на 100 тысяч), преимущественно в Америке и Европе. ТБ является мультифакторным заболеванием, зависящим от социальных факторов, биологии патогена и генетики пациента [3].

Цель исследования - изучение статистики распространенности туберкулеза, определить влияние генетических детерминант на течение туберкулезного процесса, а также рассмотрение методов диагностики как в Российской Федерации, так и в мировом масштабе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен литературный обзор. Анализировались современные научные данные, отражающие вопросы генетики туберкулеза за 2008-2021 г. с помощью поисковых систем PubMed, Elibrary, Cyberleninka.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ген Rv2212 Mtb влияет на активность и реактивацию спящих бактерий в кислой среде, регулируя слияние фагосом и лизосом. Штаммы с его сверхэкспрессией показали ускоренный

рост *in vitro*, устойчивость к переходу в покое и лёгкую активацию после покоя. *In vivo* такие штаммы демонстрировали увеличенную вирулентность, вызывая летальные исходы у мышей, устойчивых к туберкулёзу, через 8 месяцев инфекции [4].

Восприимчивость к туберкулёзу обусловлена взаимодействием нескольких генов. Ученые идентифицировали ключевые локусы в хромосомах 3, 9 и 17, контролирующие заболевание. Исследование показало, что ген H2-A β 1 влияет на тяжесть течения туберкулеза у мышей. Новая линия B6.9.3 помогает глубже изучить этот механизм [5].

Исследования подтвердили, что удаление гена S100A9 у мышей линии B6 улучшает контроль над микобактериальной инфекцией на хроническом этапе и уменьшает риск реактивации туберкулёза [6].

Исследование Берри и коллег (2010) выявило связь генов OAS1, STAT1, STAT2, GBP5, SOCS1 с активным туберкулезом. Анализ экспрессии генов показал, что у людей с развившимся ТБ повышалась активность 16 генов (ANKRD22, APOL1, BATF3 и другие), что позволяло прогнозировать переход от скрытого носительства к активной форме с точностью 66% [7].

Белки OAS выполняют разнообразные функции, включая индукцию апоптоза, усиление передачи сигналов IFN $\alpha\beta$, модуляцию рецепторов иммунных клеток и аутофагию. Они могут циркулировать в крови и действовать внутриклеточно. Изоформа p48 OAS1 взаимодействует с белками Bcl-2 и BclxL, способствуя переводу клетки в апоптотическое состояние [8].

STAT1 регулирует сигнализацию интерферонов и цитокинов, способствует апоптозу через фосфорилирование. Однако при длительной инфекции накопление нефосфорилированного STAT1 усиливает экспрессию антиапоптотического белка McL-1, подавляет фосфорилирование JAK1 и нарушает проапоптотические комплексы, что способствует выживанию МТВ. Одновременно, STAT1 стимулирует поляризацию макрофагов в M1-фенотип, эффективный против МТВ [9].

STAT1 связывается с фосфотирозинсодержащими пептидами и образует димеры после фосфорилирования, участвуя в передаче сигнала IFN- γ . Попадая в ядро, он активирует ранние гены, индуцированные IFN, через последовательность, связанную с промотором гамма-интерферона [10].

Уровень белка GBP5 в крови значительно повышается при активном туберкулезе, что делает его перспективным биомаркером для диагностики заболевания [11].

SOCS1, связанный с ферроптозом, повышен у больных туберкулезом и снижается после лечения, подтверждая его ценность как маркера эффективности терапии. Предполагается, что SOCS1 регулирует микроиммунную среду и участвует в разрушении костей при туберкулезе, играя ключевую роль в патогенезе инфекции [12].

Экспрессия мРНК FCGR1B значительно повышена у пациентов с туберкулезом, коррелирует с бактериальной нагрузкой и уровнем СРБ. Этот маркер отличает активный туберкулез от других состояний с высокой чувствительностью и специфичностью, что подтверждает его потенциал для диагностики туберкулеза [13].

Повышенная экспрессия GBP1 при туберкулезе связана с изменением активности 4492 генов. Положительно коррелирующие модули связаны с врожденным иммунитетом, активацией нейтрофилов и NOD-сигнализацией. GBP1 коррелирует с экспрессией генов, связанных с интерферонами, таких как GBP5, BATF2 и другими [14].

SCARF1 (Scavenger receptor class F member 1) регулирует поглощение химически модифицированных липопротеинов низкой плотности, может участвовать в атерогенезе. SEPT4 (Septin-4) - регуляция организации цитоскелета [15].

Ген SERPING1 кодирует белок плазмы крови C1-ингибитор (C1-INH). В исследовании Rosalie Lubbers et al. (2020) экспрессия SERPING1 была повышена у пациентов с активным ТБ по сравнению со здоровыми контрольными группами [16].

По результатам исследования, проведённого в иранской популяции, генотипы rs1135216 AG, GG и AG+GG гена TAP1 повышали риск развития туберкулёза лёгких по сравнению с AA [17].

Повышенная экспрессия трёх генов — TNFRSF10C, EBF3 и A2ML1 — служит надёжным маркером активного туберкулёза. Особенно выделяется ген TNFRSF10C, уровень которого выше у пациентов с активным ТБ по сравнению с бессимптомными носителями и здоровым контролем [7, 18].

TNFRSF10C (TRAIL-R3) защищает клетки от апоптоза, но его пониженная экспрессия при активном туберкулезе ослабляет защиту, способствуя выживанию бактерий [18].

Повышенная экспрессия генов FCGR1B, LTF, FCGR1A, GBP5 и RAB33A позволяет точно дифференцировать активный туберкулез от латентной инфекции [7]. В исследовании 2022 года было показано, что уровень транскрипции гена FCGR1B может быть потенциальным молекулярным маркером для диагностики активного туберкулёза [13].

Генетические факторы, определяющие восприимчивость и тяжесть туберкулёза, называются "локусами количественных признаков" (QTL). Некоторые из них уже картированы и клонированы, включая ген *Nramp1* (ныне известный как *SLC11A1*), расположенный на хромосоме 1 [19]. Продукт гена *Nramp1* активно присутствует на мембранах лизосом макрофагов и гранул нейтрофилов, быстро перемещаясь на мембраны фагосом [20] и функционирует как насос, выкачивающий ионы Fe^{2+} и Mn^{2+} из фагосом [21], что, скорее всего, и определяет способность подавлять рост микобактерий. Инактивация молекулы *Nramp1* происходит из-за рецессивной точечной мутации G169D, нарушающей её структуру и приводящей к деградации белка [22].

Ген *Irf1* оказывает значительное влияние на течение туберкулёза, повышая способность макрофагов к апоптозу при инфицировании внутриклеточными бактериями, что ограничивает их размножение и воспаление [23].

Люди с генотипом *tt*, имеющим высокий риск остеопороза, демонстрируют наибольший уровень активного метаболита витамина D [24]. Среди больных туберкулезом таких людей меньше, что предполагает возможную защиту от туберкулеза благодаря витамину D [25].

Штамм микобактерий туберкулёза с нокаутом гена *cdd*, кодирующего цитидиндезаминазу, был получен путем аллельной замены. Делеция гена не повлияла на рост бактерий в средах Middlebrook 7H9 и RAW 264.7. [26]. Мутантный штамм *M. tuberculosis* H37Rv, лишённый генов *grfA*, *grJB*, *grJC* и *grJD*, демонстрирует защитный эффект против туберкулёза. Эти мутанты неспособны производить белки, необходимые для активации покоящихся форм бактерий *in vitro*, обладают сниженной вирулентностью и меньшей способностью к размножению в органах по сравнению с диким типом *M. tuberculosis* H37 [27].

Мыши с нокаутом гена ИФН- γ теряют способность контролировать даже малые дозы *M. tuberculosis*, что приводит к обширному некрозу лёгочной ткани и усиленному размножению бактерий [28].

ВЫВОДЫ

1. Ген *Rv2212* важен для активации и реактивации микобактерий, что актуально для диагностики латентного туберкулёза.

2. Ген *H2-Ab1* контролирует туберкулёз, взаимодействуя с иммунной системой.

3. Повышение экспрессии генов *OAS1*, *STAT1*, *STAT2*, *GBP5*, *SOCS1* и других связано с активным туберкулёзом.

4. Комбинация экспрессии генов *FCGR1B*, *LTF*, *FCGR1A*, *GBP5* и *RAB33A* помогает отличить активный туберкулёз от латентной инфекции.

5. Гены *Nramp1* и *Irf1* подавляют рост микобактерий.

6. Мутантные штаммы *M. tuberculosis* H37Rv с делецией генов *grf* менее вирулентны, тогда как нарушение гена *cdd* не влияет на рост бактерий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. – URL: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024> / (дата обращения: 24.03.2025). Текст: электронный.

2. National tuberculosis prevalence surveys 2007–2016. Geneva: World Health Organization; 2021. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240022430> / (дата обращения: 24.03.2025). Текст: электронный.
3. The MHC locus and genetic susceptibility to autoimmune and infectious diseases / V. Matzaraki, V. Kumar, C. Wijmenga, A. Zernakova // *Genome Biol.* – 2017. – P. 76.
4. Overexpression of Adenylyl Cyclase Encoded by the Mycobacterium tuberculosis Rv2212 Gene Confers Improved Fitness, Accelerated Recovery from Dormancy and Enhanced Virulence in Mice / M.O. Shleeva, T.K. Kondratieva, G.R. Demina [et al.] // *Front Cell Infect Microbiol.* – 2017. – Vol. 7. – P. 370.
5. Полиморфизм МНС и регуляция микобактериальных инфекций / Н.Н. Логунова, Т.К. Кондратьева, И.А. Линге [и др.] // *Вестник ЦНИИТ журнал.* – 2020. - № S2. – С. 55-56.
6. Korotetskaya, M.V. The ineffectiveness of BCG to protect against tuberculosis infection in mice of B10.M line (H2F) and the immune response to mycobacterial antigens / M.V. Korotetskaya, P.G. Baykuzina, A.S. Apt // *Tuberculosis and lung diseases.* – 2019. – Vol. 97, № 7. - P. 48-55.
7. Рубакова, Э.И. Диагностика активности туберкулезной инфекции методами транскрипционного анализа / Э.И. Рубакова, Т.К. Кондратьева, А.С. Апт // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2021. – Т. 99, № 12. – С. 57-64.
8. Leisching, G. OAS1, 2, and 3: Significance During Active Tuberculosis? / G. Leisching, I. Wiid, B. Baker // *J Infect Dis.* – 2018. – P. 1517-1521.
9. The source of Mycobacterium tuberculosis-specific IFN- γ production in peripheral blood mononuclear cells of TB patients / F. Wang, L. Mao, H. Hou [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2016. – P. 39-45.
10. Stat1-dependent and -independent pathways in IFN-gamma-dependent signaling / C.V. Ramana, V.P. Gil, R.D. Schreiber, G.R. Stark // *Trends Immunol.* – 2002. – С. 96-101.
11. Whole blood GBP5 protein levels in patients with and without active tuberculosis / X. Yao, W. Liu, X. Li [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2022. – P. 328.
12. Ferroptosis-related gene SOCS1, a marker for tuberculosis diagnosis and treatment, involves in macrophage polarization and facilitates bone destruction in tuberculosis / T. Liang, J. Chen, G. Xu [et al.] // *Tuberculosis (Edinb).* – 2022. – P. 102-140.
13. Diagnostic value of FCGR1B gene transcription level in active tuberculosis / Y.H. Liu, R. Wang, H.J. An, X.X. Cheng // *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.* – 2022. - P. 373-378.
14. Role of GBP1 in innate immunity and potential as a tuberculosis biomarker / T. Shi, L. Huang, Y. Zhou, J. Tian // *Sci Rep.* – 2022. – P. 11097.
15. Бабушкина, Н.П. Экспрессионные исследования генов предрасположенности к туберкулезу / Н.П. Бабушкина, Е.Ю. Брагина // *Инфекция и иммунитет.* - 2021. - Т. 11, № 2. - С. 209-222.
16. Expression and production of the SERPING1-encoded endogenous complement regulator C1-inhibitor in multiple cohorts of tuberculosis patients / R. Lubbers, J.S. Sutherland, D. Goletti [et al.] // *Mol Immunol.* – 2020. – P. 187-195.
17. Naderi, M. Association of TAP1 and TAP2 Gene Polymorphisms with Susceptibility to Pulmonary Tuberculosis / M. Naderi, M. Hashemi, S. Amininia // *Iran J Allergy Asthma Immunol.* – 2016. – P. 62-8.
18. Transcriptional Profiling of Human Peripheral Blood Mononuclear Cells Identifies Diagnostic Biomarkers That Distinguish Active and Latent Tuberculosis / S. Wang, L. He, J. Wu [et al.] // *Front. Immunol.* – 2019. – P. 2948.
19. High resolution linkage map in the vicinity of the host resistance locus Bcg / D. Malo, S.M. Vidal, J. Hu [et al.] // *Genomics.* – 1993. – С. 655-663.
20. Чиж, Г.А. Оценка клинического значения некоторых общих молекулярно-генетических и иммунологических аспектов инвазивного аспергиллеза и легочного туберкулеза / Г.А. Чиж // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* – 2020. – С. 13-20.
21. Forbes, J.R. Iron, manganese, and cobalt transport by Nramp1 (Sl11a1) and Namp2 (Sl11a2) expressed at the plasma membrane / J.R. Forbes, P. Gros // *Blood.* – 2003. – С. 1884-1892.
22. Host genetics of mycobacterial diseases in mice and men: forward genetic studies of BCG-osis and tuberculosis / A. Fortin, L. Abel, J.L. Casanova, P. Gros // *Annu Rev Genomics Hum Genet.* – 2007. – С. 163-192.
23. Ipr1 gene mediates innate immunity to tuberculosis / H. Pan, B.S. Yan, Y.V. Shebzukhov [et al.] // *Nature.* – 2005. – P. 767-772.
24. Genetic influences on bone density : physiological correlates of vitamin D receptor gene alleles in premenopausal women / G. Howard, T. Ngyen, N. Morrison [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. - P. 2800-2805.
25. Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis / R.J. Bellamy, C. Ruwende, T. Corrah [et al.] // *Tuberue Lung Dis.* – 1998. - P. 8389.
26. Construction of Mycobacterium tuberculosis cdd knockout and evaluation of invasion and growth in macrophages / A.D. Villela, V.S. Rodrigues-Junior, A.F.M. Pinto [et al.] // *Mem Inst Oswaldo Cruz.* – 2017. – С. 785-789.
27. Моделирование хронической туберкулезной инфекции у мышей методом внутрибрюшинного заражения и анализ активации аминокислотами мутантов штамма H37Rv с делециями по генам RPF / С.Ф. Бикетов, А.С. Капрельянец, В.Д. Потапов // *Туберкулёз и болезни лёгких.* – 2010. – № 4. – С. 47-50.
28. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice / A.M. Cooper, D.K. Dalton, T.A. Stewart [et al.] // *J. Exp. Med.* - 1993. - P. 2243-2247.

Сведения об авторах

Д.С. Шалагинова – студент

В.В. Пастухова* – студент

А.А. Борисевич – ассистент кафедры

А.Д. Литовская – ассистент кафедры

Е.В. Сабадаш – кандидат медицинских наук, доцент

Information about the authors

D.S. Shalaginova – Student

V.V. Pastukhova* – Student

A.A. Borisevich – Department Assistant

A.D. Litovskaya – Department Assistant

E.V. Sabadash – Candidate of Sciences (Medicine), associate Professor
***Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):**
valeriapastuhova28@gmail.com