

Газообразующая способность отдельных представителей кишечной микробиоты, выделенной от больных с постинфарктным кардиосклерозом

Ю.В. Червинец*, Э.В. Степанова, В.М. Червинец, В.С. Беляев

Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Актуальным является анализ спектра газовых сигнальных молекул (ГСМ), продуцируемых и потребляемых кишечной микробиотой. ГСМ выделяются от больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) с целью выявить потенциальное влияние таких молекул на патогенез сердечно-сосудистых осложнений у данных пациентов и направить их для коррекции данного состояния.

Цель. Характеристика частоты встречаемости, количества отдельных представителей кишечной микробиоты, выделенных от больных с ПИКС, а также анализ видового спектра и количества микробных ГСМ у данной категории лиц.

Материалы и методы. Данная работа является исследованием случай – контроль кала здоровых людей в количестве 35 человек (14 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст $51,8 \pm 4,8$ (49; 56) лет), и больных с ПИКС в количестве 34 человека (19 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст $64,5 \pm 8,1$ (53; 72) лет). Продукцию сигнальных газовых молекул (CO, CH₄, NO, H₂S) определяли методом газовой хроматографии.

Результаты. У лиц с ПИКС по сравнению со здоровыми людьми выявлен функциональный микробный дисбаланс, характеризующийся нарушением продукции ГСМ. У больных с ПИКС статистически значимо ($p < 0,001$) определено, что *Lactobacillus spp.* способны только поглощать NO, в отличие от здоровых респондентов, лактобациллы которых продуцировали NO (средняя концентрация составила 5,283 мкг/мл). В то же время статистически значимо ($p < 0,001$) показано, что в исследуемой группе *Staphylococcus aureus* в 880 раз больше выделяли CO по сравнению со здоровыми людьми.

Заключение. У лиц с ПИКС необходимо восстанавливать функциональную активность нормобиоты, которая через продукцию газовых сигнальных молекул (прежде всего NO, CO), будет выполнять нейромодулирующую, кардиомодулирующую, иммуномодулирующую и другие благотворные функции, необходимые для реабилитации.

Ключевые слова: газовые сигнальные молекулы, постинфарктный кардиосклероз, кишечная нормобиота.

Для цитирования: Червинец ЮВ, Степанова ЭВ, Червинец ВМ, Беляев ВС. Газообразующая способность отдельных представителей кишечной микробиоты, выделенной от больных с постинфарктным кардиосклерозом. *Пародонтология*. 2024;29(4):409–418. <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-1006>

***Автор, ответственный за связь с редакцией:** Червинец Юлия Вячеславовна, кафедра микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии, Тверской государственный медицинский университет, 170100, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, Российская Федерация. Для переписки: julia_chervinets@mail.ru

Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарности: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования. Индивидуальные благодарности для декларирования отсутствуют.

Gas-producing potential of intestinal microbiota representatives in patients with post-infarction cardiosclerosis

Y.V. Chervinets*, E.V. Stepanova, V.M. Chervinets, V.S. Belyaev

Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

ABSTRACT

Relevance. Analyzing the spectrum of gaseous signaling molecules (GSM) produced and consumed by the intestinal microbiota in patients with post-infarction cardiosclerosis (PICS) is essential for understanding their potential role in the pathogenesis of cardiovascular complications and for identifying strategies to address these conditions.

Purpose. To investigate the prevalence and abundance of specific intestinal microbiota representatives isolated from patients with post-infarction cardiosclerosis (PICS) and to examine the species diversity and concentrations of microbial gaseous signaling molecules in this population.

Materials and methods. This case-control study involved the analysis of stool samples from 35 healthy individuals (14 men and 21 women) aged 45–60 years (mean age: 51.8 ± 4.8 [49; 56] years) and 34 patients with PICS (19 men and 15 women) aged 40–84 years (mean age: 64.5 ± 8.1 [53; 72] years). Gaseous signaling molecules (CO, CH₄, NO, H₂S) were quantified using gas chromatography.

Results. Patients with post-infarction cardiosclerosis exhibited a functional microbial imbalance marked by disrupted production of gaseous signaling molecules (GSM) compared to healthy individuals. In the PICS group, *Lactobacillus spp.* were observed to exclusively absorb NO, whereas in healthy individuals, *Lactobacilli* produced NO at a statistically significant higher mean concentration of $5.283 \mu\text{g/mL}$ ($p < 0.001$). Additionally, *Staphylococcus aureus* in the PICS group produced CO at levels 880 times higher than those observed in healthy individuals, a difference that was also statistically significant ($p < 0.001$).

Conclusion. Restoring the functional activity of the intestinal normal microbiota in patients with PICS is essential. Through the production of gaseous signaling molecules (primarily NO and CO), the normal microbiota can support neuromodulatory, cardiomodulatory, immunomodulatory, and other beneficial functions that are critical for the rehabilitation process.

Key words: gaseous signaling molecules, post-infarction cardiosclerosis, intestinal normal microbiota

For citation: Chervinets YV, Stepanova EV, Chervinets VM, Belyaev VS Gas-producing potential of intestinal microbiota representatives in patients with post-infarction cardiosclerosis. *Parodontologiya*. 2024;29(4):409–418. (In Russ.). <https://doi.org/10.33925/1683-3759-2024-1006>

***Corresponding author:** Yulia V. Chervinets, Department of Microbiology and Virology with a Course of Immunology, Tver State Medical University, 4 Sovetskaya Str., Tver, Russian Federation, 170100.

For correspondence: julia_chervinets@mail.ru

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Acknowledgments: The authors declare that there was no external funding for the study. There are no individual acknowledgments to declare.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нормальная микробиота человека представляет собой чрезвычайно подвижную многокомпонентную и многоуровневую систему, которая играет важную роль в поддержании его здоровья. Наиболее важным биотопом является желудочно-кишечный тракт, внутри которого обитают более 1000 видов микроорганизмов, принадлежащих к 17 семействам и 45 родам. В составе биопленок представители нормобиоты участвуют в процессе пищеварения, стимуляции клеточного и гуморального иммунитета, синтезе витаминов, особенно группы В и К, детоксикации токсических метаболитов, в том числе канцерогенов, а также в продукции антибиотикоподобных веществ, защищая их от воздействия патогенов [1–3].

Механизм взаимосвязи микроорганизмов с внешним миром осуществляется благодаря системе quorum sensing, который занимает самую высокую ступень в иерархии регуляторных систем и способна интегративно оценить, насколько благоприятны внешние условия для переключения генетического и биохимического аппаратов бактерии на режим работы в условиях инфекционного процесса. Все другие регуляторные системы (лиганд-рецепторные, фосфокиназные, системные и подсистемные регуляторы транскрипции) включаются как результат первичной команды со стороны QS. Микроорга-

низмы, находясь в своей сбалансированной и генетически единой биопленке, общаются между собой с помощью разнообразных химических веществ: аминокислот, биогенных аминов, пептидов, катехоламинов, эндорфинов, гормонов, а также простых газовых молекул (ГМ), которые в физиологических концентрациях играют роль регуляторов широкого спектра действия или газомодуляторов [4–6].

Учитывая столь выраженную метаболическую активность, а также количественный и качественный состав микробиоты кишечника (МК), многие исследователи ищут взаимосвязь между ее состоянием и развитием различных заболеваний. Не исключением является и сердечно-сосудистая система (ССС), функциональная активность которой поддерживается микробиотой кишечника посредством различных механизмов: синтез короткоцепочечных жирных кислот, регуляция метаболизма липидов, 3-метил N-оксида, аминокислот, что послужило основой для названия Gut-Heart Axis (англ. «ось кишечник – сердце»). Дисбиотические состояния МК и нарушения метаболизма могут приводить к возникновению различных заболеваний ССС, в частности ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и т. д. [7]. С точки зрения метаболитов микробиоты интерес представляют газовые молекулы, ведь газотрансмиттеры эндогенного происхождения уже давно рассматриваются как потенциальная терапевтическая стратегия с точки

зрения лечения ССЗ [8]. Вот некоторые свойства газозовых молекул.

Оксид азота (NO)

NO – это важный регуляторный фактор, посредством которого эндотелий оказывает расслабляющее действие на соседствующие с ним гладкомышечные клетки, вызывая расширение сосудов и сглаживая нежелательные повышения артериального давления на системном уровне. Эндотелий-релаксирующий фактор является важным регулятором функций ССС. Его механизм действия связан с циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ), влияющим на вазодилатацию, которая имеет значение в реализации физиологического постоянства работы ССС. Синтезируется NO из L-аргинина при помощи фермента нитратсинтазы (NOS), которая имеет три изоформы: индуцибельная, нейрональная и эндотелиальная. Нарушение функции NOS приводит к возникновению артериальной гипертензии, тромбозов сосудов, атеросклероза, ишемической болезни сердца [9]. Несмотря на существование синтаз, имеется и другой источник оксида азота. Это так называемый энтеросаливарный путь, в рамках которого NO синтезируется при помощи нитратредуцирующей активности микробиоты различных отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В полости рта многочисленные представители родов *Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Campylobacter* и *Veronococcus*, находясь в криптах языка, редуцируют нитраты до нитритов. Затем в желудке или в меньшей степени в кишечнике представители родов *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Streptococcus*, *Actinomyces* и *Prevotella* приводят к дальнейшей редукции нитритов до NO или всасыванию нитритов и их проникновению в слюну с повторной редукцией [10]. Помимо указанных ССС, связанных с недостатком NO в сыворотке крови пациентов, существуют данные о весомом вкладе данного газотрансммиттера в профилактику сахарного диабета второго типа и сердечно-сосудистых осложнений метаболического синдрома. При недостатке оксида азота или изоферментов его синтеза *in vivo* отмечается снижение чувствительности к инсулину, увеличение дислипидемии, повышается уровень гликированного гемоглобина [11].

Сероводород (H₂S)

В организме человека синтез сероводорода (H₂S) опосредуется тремя ферментами: цистатионин-В-синтаза; цистатионин-γ-лиаза и 3-меркаптопируват-серотрансфераза как цитозольной, так и митохондриальной локализации. Его синтез может подавляться другими газотрансммиттерами: CO и NO. При этом высокие концентрации H₂S способствуют повышению экспрессии гемоксигеназы, а также эндотелиальной NOS [12]. Примечательно, что сероводород или его соединение NaHS и оксид азота по отдельности обладают отрицательным инотропным эффектом на кар-

диомиоциты, а при образовании комплексного соединения тионитрозоловой кислоты – положительный инотропный [13]. Самостоятельно H₂S также выполняет физиологические функции в ССС. Так, имеются данные о регуляции данным газом артериальной гипертензии посредством расслабления циклического аденозинмонофосфата (цАМФ)-зависимым путем гладкомышечных клеток сосудов. [14]. Это подтверждается исследованиями *in vivo*. Так, внутрикишечное введение нормотензивным и гипертензивным мышам Na₂S приводило к повышению концентрации в крови сероводорода и к снижению артериального давления без выраженных изменений на ЭКГ [15]. До 50% сероводорода, обнаруженного в фекалиях, имеет бактериальное происхождение. К основным продуцентам относят представителей родов *Desulfovibrio*, *Fusobacterium*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Streptococcus* и т. д. [16].

Оксид углерода (CO)

CO несмотря на всем известный токсикологический эффект угарного газа, его эндогенный синтез посредством гемоксигеназ (HO) 1 и 2 типов может иметь положительное значение для функционирования сердечно-сосудистой системы. Многие микроорганизмы, включая *E. coli* способны синтезировать CO из гема при помощи ферментов, подобным гемоксигеназам. Более того, подобная активность приводит к местному противовоспалительному эффекту, что доказывается в опытах на мышах с экспериментальным колитом [17]. Что касается кардиопротективных эффектов, то доказано, что угарный газ вызывает вазодилатацию посредством угнетения специализированных кальциевых каналов и активации цГМФ зависимого пути. CO обладает антиапоптотической активностью, ингибируя проапоптотические белки Bax и Bid, а также препятствует высвобождению из аппарата Гольджи комплекса, индуцирующего клеточную смерть. Помимо этого, оксид углерода обладает противовоспалительной активностью, подавляя синтез ФНО-α в макрофагах, а также ингибируя Toll-like рецепторы [18].

Из года в год показатели заболеваемости и смертности от инфаркта миокарда возрастают во всем мире [19]. Инфаркт миокарда, как и постинфарктный кардиосклероз (ПИКС), являются формами ИБС, которые нуждаются в усовершенствовании превентивных и лечебных мероприятий [20]. Более того, ведение пациентов с ПИКС предполагает исключение возможных некротических явлений в миокарде, назначение фармакотерапии, которая, к сожалению, не всегда назначается комплексно, что требует улучшение подходов к лечению и профилактике [21]. Исследователи разных стран стали уделять внимание изучению нормобиоты желудочно-кишечного тракта, которая не только поддерживает здоровье человека, но и участвует в развитии разнообразных заболеваний, в частности сердечно-сосудистой

системы. Чаще всего исследования, касающиеся изучения газовых сигнальных молекул, проводились на лабораторных животных с экспериментальной моделью заболевания. К сожалению, точные концентрации газовых сигнальных молекул (ГСМ) в тканях до настоящего времени отсутствуют. В данных литературы не встречалось упоминание об исследовании ГСМ, выделяемых или поглощаемых микробиотой человека, предварительно выращенной в эксперименте *in vitro*. Учитывая все, указанное выше, актуальным является комплексное изучение влияния газовых сигнальных молекул, продуцируемых кишечной микробиотой, в патогенезе постинфарктного кардиосклероза (ПИКС) с целью улучшения подходов к коррекции данного заболевания.

Цель. Определение видового спектра и количества газовых сигнальных молекул, потребляемых и выделяемых отдельными представителями кишечной микробиоты у лиц с постинфарктным кардиосклерозом в сравнении со здоровыми людьми.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данная работа является исследованием случай – контроль, где случай – экспериментальная группа, а контроль – группа здоровья (подробная характеристика групп дана ниже). В исследование включена группа здоровых, включающая 35 человек (14 мужчин и 21 женщина) в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст $51,8 \pm 4,8$ [49; 56] лет), проходящих профилактический осмотр в диагностическом центре ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России, проживающих в городе Твери и не имеющих в анамнезе инфаркта миокарда, не страдающие патологией сердечно-сосудистой и эндокринной систем, без обострения патологии желудочно-кишечного тракта. Исследование проводилось при добровольном информированном согласии пациентов. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Тверской ГМУ (протокол №4 от 09.03.2023). Критерии исключения: имеющие в анамнезе инфаркт миокарда, страдающие патологией сердечно-сосудистой системы.

В экспериментальную группу вошли 34 человека с постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС) в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст $64,5 \pm 8,1$ [53; 72] лет), среди них 19 мужчин и 15 женщин, находившихся на лечении в специализированных отделениях для лечения сопутствующей патологии (гипертонического криза, пневмонии) в городской больнице №4 г. Твери, в анамнезе которых был ИМ от 5 до 15 лет назад. Диагноз ПИКС был подтвержден с помощью эхокардиографии и ЭКГ. Критерии исключения: другие заболевания сердечно-сосудистой системы.

Общие критерии исключения для обеих групп: наличие в анамнезе перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, специфическая инфекци-

онная патология, онкология, предшествующий прием антибиотиков и нестероидных противовоспалительных, гормональных препаратов (менее 4 недель), наличие патологии желудочно-кишечного тракта.

В результате опроса, ознакомления с историей болезни и анкетирования экспериментальной группы обнаружено, что у всех обследованных в анамнезе были выявлены: гипертоническая болезнь 2-3 стадии (58%), ишемическая болезнь сердца (18%), повторный, вторичный, инфаркт миокарда (24%). Среди сопутствующей патологии: хроническая обструктивная болезнь легких, почечная недостаточность, бронхиальная астма, атеросклероз нижних конечностей, сахарный диабет второго типа, ожирение. У 15 человек (44%) отмечено наличие вредных привычек (курение 1-2 пачки в день) и 18 респондентов не выполняют физическую нагрузку (53%).

Согласие на обработку персональных данных и взятие биоматериала для микробиологических исследований проводили согласно разрешению этического комитета ФГБОУ ВО Тверской ГМУ МЗ России.

Для микробиологического исследования брали 1 грамм кала у лиц здоровой и экспериментальной групп. Материала брали утром и в течение двух часов доставляли в бактериологическую лабораторию. Осуществлялось стандартное бактериологическое исследование материала для определения спектра и частоты встречаемости кишечной микробиоты и их количественных показателей.

Использованы питательные среды: Эндо для энтеробактерий, маннит-солевой агар (М118) для стафилококков, агар Бэрда-Паркера для выявления лецитиназной активности, М 304-стрептококковый агар и Колумбийский кровяной агар для стрептококков и энтерококков, МРС-лактоагар для лактобактерий, для грибов рода *Candida* – Сабуро декстроза агар и хромогенные среды (HiMedia, Индия). Для культивирования анаэробов использовали среды бифидоагар и кровяной Шедлер агар (HiMedia, Индия). Анаэробные условия создавались в анаэростатах при помощи газогенераторных пакетов BBL (Becton Dickenson, США). Культивирование проводили при температуре 37 °C в течение 24-48 часов. Количество колоний выражали в lg КОЕ/г. Идентификация осуществляли по биохимической активности с применением API тест-систем (bioMérieux, Франция). В работе использован программно-аппаратный комплекс Диаморф Цито® («ДиаМорф», Россия).

Продукцию сигнальных ГМ (H_2 , O_2 , N_2 , CO , CH_4 , CO_2 , NO , H_2S) определяли методом газовой хроматографии на приборе Хроматэк-Кристалл 5000.2, оснащенном детектором по теплопроводности (ДТП), пламенно-ионизационным детектором (ПИД), электронозахватным детектором (ЭЗД), подключенными последовательно, что обеспечивает одновременный анализ горючих и негорючих компонентов (Червинец ЮВ, Червинец ВМ, Беляева ЕА, Червинец ЛФ, Червинец АВ, Лебедев СН, авторы. ФГБОУ ВО Тверской ГМУ, патен-

тообладатель. Способ диагностики газового состава метаболитов микробиоты человека. Пат. 2683949. Рос. Федерация. Оpubл. 03.04.2019), [22]. ПИД использован для детекции углеродсодержащих газов (CO , CO_2 , CH_4), ЭЗД для определения NO , H_2S , H_2O ; ДТП – для H_2 , O_2 , N_2 [17,16]. Анализ проводится в режиме программирования температуры от 6 до 15 минут. Количество выделенных газов измеряли в ppm (от англ. parts per million – «частей на миллион»), млн-1 или мд. $1 \text{ mkg/mL} = 1000 \text{ ppm}$, $1 \text{ ppm} = 0.001 \text{ mkg/mL}$ с учетом контроля газов над незасеянной питательной средой. Забор газовой смеси проводился шприцом объемом 1 мл в воздушной среде над жидкой питательной средой во флаконе с последующим введением газовой смеси в специальное устройство ввода дозаторов, находящееся на внешней панели прибора Хроматэк-Кристалл 5000.2. Отрицательные значения количества газовых сигнальных молекул интерпретировались как процесс поглощения микроорганизмами этого газа. Положительные значения количественного состава газотрансмиттеров указывали на процесс выделения этих веществ микробиотой.

Для определения газовых сигнальных молекул были взяты наиболее распространенные представители облигатной кишечной нормобиоты: *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus spp.* и *Lactobacillus spp.*, а также факультативные микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, *Candida spp.* и *Streptococcus spp.* Жидкой питательной средой для выращивания *Lactobacillus spp.* служил лактобульон, а для остальных микроорганизмов – мясоептонный бульон. Культивировали в стандартных условиях при температуре 37°C в течение 24-48 часов.

Данные экспериментов обработаны с помощью прикладной программы Statistica (StatSoftRussia) и BIOSTAT. Количественные данные представлены в виде $M \pm SD$. Качественные данные представлены в виде абсолютных значений и долей (%). Статистическую значимость различий между качественными переменными оценивали при помощи точного критерия Фишера (Fisher's exact test). Различия между количественными величинами в двух группах оценивали при помощи теста Уэлша (гетероскедастический вариант теста Стьюдента).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В фекалиях людей из контрольной группы (рис. 1) в большинстве случаев были выделены *Peptostreptococcus spp.* (100%), *Peptococcus spp.* (91,4%), *Veillonella spp.* (91,4%), *Escherichia coli* (91,4%), *Bacteroides spp.* (80,0%), *Enterococcus spp.* (80,0%), *Lactobacillus spp.* (80,0%). Значительно реже встречались *Clostridium spp.* (40,0%), *Staphylococcus spp.* (31,4%), *Bifidobacterium spp.* (25,7%), *Candida spp.* (20,0%) и *Streptococcus spp.* (14,3%). Не были изолированы клебсиеллы и бациллы.

Самыми распространенными микроорганизмами в фекалиях лиц с ПИКС оказались *Enterococcus spp.* (79,4%), *Escherichia coli* (70,6%) и *Staphylococcus spp.* (55,9%). У остальной микробиоты это частота встречаемости была ниже 50%: *Peptostreptococcus spp.* (47,1%), *Lactobacillus spp.* (44,1%), *Peptococcus spp.* (38,2%), *Streptococcus spp.* (29,4%), *Proteus spp.* (26,5%), *Bacillus spp.* (23,5%), *Klebsiella spp.* (17,6%), *Candida spp.* (17,6%), *Veillonella spp.* (17,6%), *Bacteroides spp.* (17,6%), *Bifidobacterium spp.* (17,6%) и *Clostridium spp.* (11,8%).

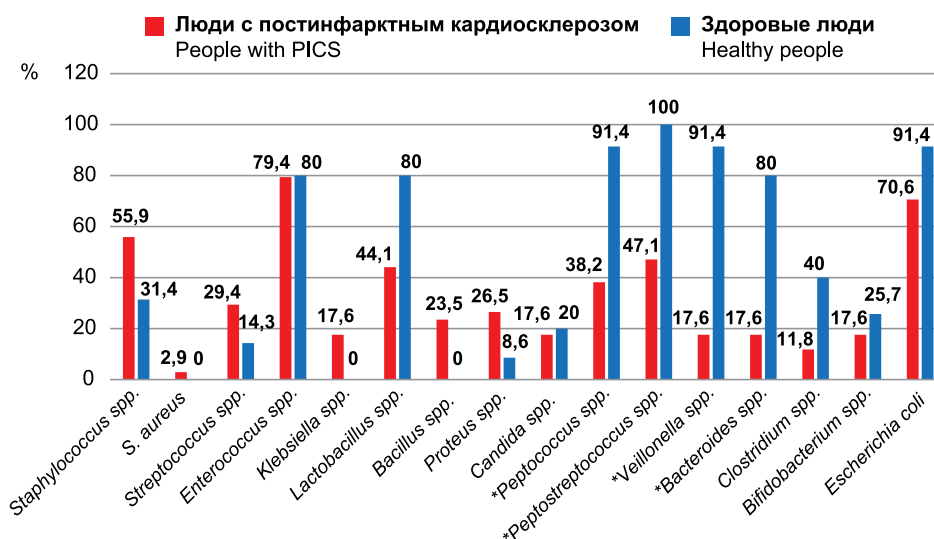


Рис. 1. Спектр и частота встречаемости микроорганизмов, выделенных из кишечника людей с постинфарктным кардиосклерозом и здоровых лиц

Использован точный тест Фишера. Статистически значимыми* ($p < 0,001$) являются следующие микроорганизмы: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Bacteroides spp.*

Fig. 1. Spectrum and prevalence of microorganisms isolated from the intestinal microbiota of patients with post-infarction cardiosclerosis and healthy controls ($p < 0,05$)

Fisher's exact test was used. The following microorganisms are statistically significant* ($p < 0.001$): *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Bacteroides spp.*

Количество выделенных микроорганизмов здоровых людей варьировало от 4-6,5 lg КОЕ/г (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Candida spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*) до 7-8,5 lg КОЕ/г (*Lactobacillus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus spp.*). Количество изученных отдельных представителей кишечной микробиоты лиц с постинфарктным кардиосклерозом было на два-три порядка ниже по сравнению со здоровой группой и колебалось от 4,62 lg КОЕ/г у *Proteus spp.* до 6,31 lg КОЕ/г у *Peptostreptococcus spp.* (табл. 1).

При определении выделения NO кишечной нормобиотой здоровых лиц и от пациентов с ПИКС установлено, что все микроорганизмы, выделенные из кишечника обеих групп, характеризовались не выделением, а поглощением газовых молекул NO, показатели которой колебались от -0,002 до -0,016 мкг/мл у здоровых людей и от -0,003 до -0,01 мкг/мл у экспериментальной группы. Исключение составляют *Lactobacillus spp.* от здоровых респондентов, которые продуцировали NO, средняя концентрация которо-

го составила 5,283 мкг/мл. Причем у здоровых лиц по сравнению с группой ПИКС *Staphylococcus aureus* поглощали NO в 3,7 раза больше, *Streptococcus spp.* – в 1,8 раза больше и *Candida spp.* – в 1,4 раза больше. В группе пациентов с ПИКС по сравнению со здоровыми респондентами *Enterococcus spp.* поглощали NO в 3,5 раза больше, *E.coli* – в 2 раза больше (табл. 2).

Определена продукция СО от отдельных представителей кишечной нормобиоты здоровых лиц и от пациентов с ПИКС. Все микроорганизмы, выделенные из кишечника обеих групп, характеризовались выделением газовых молекул СО, показатели которых колебались от 0,002 до 0,126 мкг/мл у здоровых людей и от 0,003 до -6,6 мкг/мл у экспериментальной группы. Причем у здоровых лиц по сравнению с группой ПИКС *Lactobacillus spp.* выделяли СО в 1,3 раза больше, *E.coli* – в 1,7 раза больше. В экспериментальной группе по сравнению со здоровыми респондентами *Enterococcus spp.* выделяли СО в 1,1 раза больше, *Candida spp.* – в 3,5 раз больше, *Staphylococcus aureus* – в 880 раз больше. Продукция СО у стрептококков в обеих группах была одинаковой (0,01 мкг/мл) (табл. 3).

Таблица 1. Количество микроорганизмов, выделенных из кишечника людей с постинфарктным кардиосклерозом и здоровых лиц

Table 1. Quantity of microorganisms isolated from the intestinal microbiota of patients with post-infarction cardiosclerosis and healthy controls

Микроорганизмы Microorganisms	Количество микроорганизмов. Основная группа (пациенты с ПИКС) (lg КОЕ/г ± стандартное отклонение) Quantity of microorganisms in the main group (PICS patients) (lg CFU/g ± standard deviation)	Количество микроорганизмов. Группа сравнения (здоровые люди) (lg КОЕ/г ± стандартное отклонение) Quantity of microorganisms in the comparison group (healthy controls) (lg CFU/g ± standard deviation)	p-value
<i>Staphylococcus spp.*</i>	5,88 ± 1,46	4,00 ± 1,31	<0,001
<i>Streptococcus spp.</i>	5,23 ± 2,16	5,60 ± 1,45	0,405
<i>Enterococcus spp.</i>	5,78 ± 1,21	6,50 ± 1,47	0,030
<i>Klebsiella spp.*</i>	4,96 ± 0,41	0	<0,001
<i>Lactobacillus spp.</i>	5,68 ± 2,01	7,00 ± 1,36	0,002
<i>Bacillus spp.*</i>	5,97 ± 1,11	0	<0,001
<i>Proteus spp.</i>	4,62 ± 2,17	4,10 ± 1,12	0,213
<i>Candida spp.</i>	5,30 ± 2,12	4,10 ± 0,81	0,003
<i>Peptococcus spp.*</i>	5,93 ± 2,16	7,50 ± 0,84	<0,001
<i>Peptostreptococcus spp.*</i>	6,31 ± 0,10	8,20 ± 2,22	<0,001
<i>Veillonella spp.*</i>	5,70 ± 0,94	7,20 ± 1,67	<0,001
<i>Bacteroides spp.*</i>	5,53 ± 0,84	8,50 ± 1,18	<0,001
<i>Clostridium spp.</i>	5,70 ± 0,32	5,00 ± 1,66	0,018
<i>Bifidobacterium spp.</i>	5,19 ± 0,54	5,00 ± 1,15	0,385
<i>Escherichia coli*</i>	5,46 ± 0,38	8,00 ± 0,47	<0,001

Использован тест Уэлша (гетероскедастический вариант теста Стьюдента).

Статистически значимыми* ($p < 0,001$) являются следующие микроорганизмы: *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacillus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*

Welch's test (the heteroscedastic Student's t-test) was used.

The following microorganisms are statistically significant* ($p < 0.001$): *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Bacillus spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Escherichia coli*

Таблица 2. Продукция NO кишечными микроорганизмами от больных постинфарктным кардиосклерозом и здоровых лиц
Table 2. NO production by intestinal microorganisms in patients with post-infarction cardiosclerosis and healthy controls

Микроорганизмы Microorganisms	Количество NO. Основная группа (пациенты с ПИКС), мкг/мл NO production, main group (PICS patients), µg/mL	Количество NO. Группа сравнения (здоровые люди), мкг/мл NO production, comparison group (healthy controls), µg/mL	p-value
<i>E. coli</i>	-0,010 ± 0,142	-0,005 ± 0,131	0,880
<i>Enterococcus spp.</i>	-0,007 ± 0,122	-0,002 ± 0,140	0,875
<i>Candida spp.</i>	-0,007 ± 0,119	-0,01 ± 0,110	0,914
<i>SS. aureus</i>	-0,003 ± 0,133	-0,011 ± 0,139	0,808
<i>Streptococcus spp.</i>	-0,009 ± 0,135	-0,016 ± 0,13	0,827
<i>Lactobacillus spp.*</i>	-0,001 ± 0,141	5,283 ± 0,216	<0,001

Использован тест Уэлша (гетероскедастический вариант теста Стьюдента).

Статистически значимыми* ($p < 0,001$) являются *Lactobacillus spp.*

The Welch test (heteroscedastic version of the Student's t test) was used.

Statistically significant* ($p < 0.001$) are *Lactobacillus spp.*

Таблица 3. Продукция CO кишечными микроорганизмами от больных постинфарктным кардиосклерозом и здоровых лиц
Table 3. CO production by intestinal microorganisms in patients with post-infarction cardiosclerosis and healthy controls

Микроорганизмы Microorganisms	Количество CO. Основная группа (пациенты с ПИКС), мкг/мл CO production, main group (PICS patients), µg/mL	Количество CO. Группа сравнения (здоровые люди), мкг/мл CO production, comparison group (healthy controls), µg/mL	p-value
<i>E. coli</i>	0,003 ± 0,187	0,005 ± 0,166	0,963
<i>Enterococcus spp.</i>	0,017 ± 0,313	0,015 ± 0,247	0,977
<i>Candida spp.</i>	0,007 ± 0,233	0,002 ± 0,341	0,954
<i>SS aureus*</i>	8,800 ± 0,408	0,010 ± 0,128	<0,001
<i>Streptococcus spp.</i>	0,010 ± 0,266	0,010 ± 0,213	0,919
<i>Lactobacillus spp.</i>	0,097 ± 0,156	0,126 ± 0,118	0,988

Использован тест Уэлша (гетероскедастический вариант теста Стьюдента).

Статистически значимыми* ($p < 0,001$) являются *SS aureus*

Welch's test (the heteroscedastic Student's t-test) was used. Statistically significant* ($p < 0.001$).

SS aureus are statistically significant* ($p < 0.001$)

Определена продукция H_2S от кишечной нормобиоты здоровых лиц и от пациентов с ПИКС. Все микроорганизмы, выделенные из кишечника обеих групп, характеризовались выделением газовых молекул H_2S , показатели которой колебались от 0,0008 до 0,039 мкг/мл у здоровых людей и от 0,002 до -0,036 мкг/мл у экспериментальной группы. Определена продукция CH_4 только от *Enterococcus spp.*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus spp.* как здоровых лиц, так и пациентов с ПИКС. Показатели CH_4 колебались от 0,001 до 0,002 мкг/мл у здоровых людей и от 0,0002 до -0,003 мкг/мл у экспериментальной группы. Показатели продукции H_2S и CH_4 в обеих группах были статистически не значимы (был использован тест Уэлша).

ОБСУЖДЕНИЕ

Руй Ван впервые придумал термин «газотрансмиттер» в 2002 году [23]. Газотрансмиттеры включают в себя семейство эндогенных газообразных сигнальных молекул, в состав которых входили оксид азота (NO),

оксид углерода (CO) и третий – сероводород (H_2S). Основные критерии для включения бактерий в качестве газотрансмиттеров следующие: небольшие газообразные молекулы (NO, CO, H_2S , H_2 , CH_4 , NH_3), свободно диффундирующие и проникаемые через мембраны, которые генерируются эндогенно, чтобы включить межклеточную коммуникацию, функционируют в физиологически релевантных концентрациях и обладают специфическими клеточными мишенями.

Natarajan A. et al. показали, что некоторые вещества, продуцируемые микробиотой человека (недостаток CO, H_2S) взаимосвязаны с развитием инфаркта миокарда [24]. Особый интерес представляют газовые молекулы микробного происхождения: NO, CO, H_2S , H_2 , CH_4 , NH_3 и др., регулирующие важные функции макроорганизма, в том числе кардиомодулирующую [25].

По нашим данным выявлено, что в кишечной микробиоте лиц с постинфарктным кардиосклерозом определена статистически значимая низкая частота встречаемости и количество представителей нормобиоты: *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*,

Veillonella spp., *Bacteroides* spp., что ведет к недостатку выработки ими газотрансмиттеров (NO, CO, H₂S), обладающих кардиопротективным, противовоспалительным, антиоксидантным эффектами. В исследовании Sun et al. (2022) микробиота кишечника пациентов с сердечной недостаточностью характеризовалась уменьшением представителей родов *Faecalibacterium* и увеличением представителей родов *Escherichia*, *Enterococcus* и *Klebsiella*, что частично совпадает с нашими данными [26]. По данным Liu et al. (2019), в кишечнике пациентов с ишемической болезнью сердца увеличено количество грамотрицательных бактерий родов *Veillonella*, *Haemophilus* и *Klebsiella*. Авторы связывают их негативное воздействие на развитие ССЗ вызываемой ими эндотоксинемией [27]. Весомый кластер исследований сосредоточен на анализе влияния таких метаболитов микробиоты кишечника как 3-метил N-оксид (ТМАО), КЦЖК или липополисахарид в возникновении ССЗ [28]. Однако мы предлагаем обратить в внимание в данном контексте и на газотрансмиттеры. В нашем исследовании показано, что лактобациллы, выделенные от лиц с ПИКС, способны только на поглощение NO (в литературе такие данные отсутствуют). Способность кишечных лактобацилл и *E. coli* к синтезу NO путем редукции нитратов доказана в исследованиях in vitro в условиях сниженной концентрации кислорода и повышенной концентрации нитратов, что, впрочем, не опровергает данные в здоровой группе [29]. Однако акцента на концентрацию нитратов в кишечнике в нашем исследовании нет, что дает основание для продолжения исследования данного вопроса. NO – это уникальная газовая молекула, которая в наноконцентрациях способна поддерживать необходимый для человека уровень гомеостаза, благотворно влияя на функциональную активность эндотелия сосудов. Недостаток NO может поддержать или впоследствии привести к артериальной гипертензии, атеросклерозу сосудов, ожирению и другим патологическим процессам. В связи с этим низкая функциональная активность нормальной микробиоты кишечника не только не оказывает положительного эффекта лицам с ПИКС, но и может быть риском прогрессирования заболеваний ССС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время уделяется большое внимание изучению нормобиоты желудочно-кишечного тракта, которая не только поддерживает здоровье человека, но и участвует в развитии разнообразных заболеваний, в частности сердечно-сосудистой системы. В настоящем исследовании представлена характеристика частоты встречаемости, количества отдельных представителей кишечной микробиоты, выделенных от больных с постинфарктным кардиосклерозом. Также проведен анализ микробных газовых сигнальных молекул с целью обосновать необходимость назначения данной категории лиц

препаратов для коррекции кишечной микробиоты. Данная работа является одномоментным перечным исследованием, в котором проводилось стандартное бактериологическое исследование кала здоровых людей в количестве 35 человек в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст $51,8 \pm 4,8$ (48; 55) лет) и больных с постинфарктным кардиосклерозом в количестве 34 человека в возрасте от 40 до 84 лет (средний возраст $64,5 \pm 8,1$ (53; 72) лет). Продукцию сигнальных газовых молекул (CO, CH₄, NO, H₂S) определяли методом газовой хроматографии.

В результате были получены следующие данные. У лиц с постинфарктным кардиосклерозом по сравнению со здоровыми людьми статистически значимо ($p < 0,001$) снижена частота встречаемости представителей кишечной нормобиоты: *Peptococcus* spp. (в 2,4 раза), *Peptostreptococcus* spp. (в 2 раза), *Veillonella* spp. (в 5,3 раза), *Bacteroides* spp. (в 4,7 раза). Количество отдельных представителей кишечной микробиоты у данной категории больных людей также оказалось снижено от 1,3 раза у *Peptococcus* spp., *Peptostreptococcus* spp. и *Veillonella* spp., до 1,5 раза у *Bacteroides* spp. и *Escherichia coli*.

Все микроорганизмы, выделенные из кишечника обеих групп, *E. coli*, *Enterococcus* spp., *Candida* spp., *SS aureus*, *Streptococcus* spp., характеризовались поглощением газовых молекул NO, за исключением *Lactobacillus* spp., которые статистически значимо ($p < 0,001$) более чем в 5000 раз больше выделяли NO в группе здоровых людей по сравнению с группой ПИКС. В группе ПИКС статистически значимо ($p < 0,001$) только *Staphylococcus* spp. выделяли CO в 880 раз больше по сравнению со здоровыми респондентами. Показатели продукции H₂S и CH₄ в обеих группах были статистически не значимы.

Анализ данных отдельных представителей кишечной микробиоты свидетельствует о наличии дисбиотических сдвигов (снижение частоты встречаемости и количества) в микробиоте кишечника лиц с ПИКС. Кроме того, у данной категории людей показано, что отдельные представители нормальной микробиоты кишечника не способны синтезировать в физиологических концентрациях газовые сигнальные молекулы (CO, CH₄, NO, H₂S), что может быть расценено как функциональная микробная неактивность. Эти данные могут быть полезны для понимания патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС и ее форм: инфаркта миокарда и ПИКС. Более глубокое исследование процесса позволит найти новые терапевтические подходы к коррекции осложнений ПИКС в дополнение к существующим протоколам, основанные на понимании роли микробиоты кишечника в данном состоянии. Это могут быть пребиотики, пробиотики, синбиотики или метабиотики и даже трансплантация кишечной микробиоты, которые могут быть полезны в восстановлении функциональной активности нормобиоты у данной категории пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Кайтмазова НК. Микробиота кишечника и ее влияние на организм. *Современные вопросы биомедицины*. 2022;6(3):72-78.
doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_8
- Kajtmazova NK. Gut microbiota and its impact on the body. *Modern Issues of Biomedicine*. 2022;6(3):72-78 (In Russ.).
doi: 10.51871/2588-0500_2022_06_03_8
2. Afzaal M, Saeed F, Shah YA, Hussain M, Rabail R, Socol CT, et al. Human gut microbiota in health and disease: Unveiling the relationship. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:999001.
doi: 10.3389/fmicb.2022.999001
3. Hou K, Wu ZX, Chen XY, Wang JQ, Zhang D, Xiao C, et al. Microbiota in health and diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2022;7:135.
doi: 10.1038/s41392-022-00974-4
4. Falà AK, Álvarez-Ordóñez A, Filloux A, Gahan CGM, Cotter PD. Quorum sensing in human gut and food microbiomes: Significance and potential for therapeutic targeting. *Frontiers in Microbiology*. 2022;13:1002185.
doi: 10.3389/fmicb.2022.1002185
5. Sharma S, Mohler J, Mahajan SD, Schwartz SA, Bruggemann L, Aalinkel R. Microbial Biofilm: A Review on Formation, Infection, Antibiotic Resistance, Control Measures, and Innovative Treatment. *Microorganisms*. 2023;11(6):1614.
doi: 10.3390/microorganisms11061614
6. Liu J, Tan Y, Cheng H, Zhang D, Feng W, Peng C. Functions of Gut Microbiota Metabolites, Current Status and Future Perspectives. *Aging and Disease*. 2022;13(4):1106-1126.
doi: 10.14336/AD.2022.0104
7. Bui TVA, Hwangbo H, Lai Y, Hong SB, Choi YJ, Park HJ, et al. The Gut-Heart Axis: Updated Review for The Roles of Microbiome in Cardiovascular Health. *Korean Circ J*. 2023;53(8):499-518.
doi: 10.4070/kcj.2023.0048
8. Arrigo E, Comità S, Pagliaro P, Penna C, Mancardi D. Clinical Applications for Gasotransmitters in the Cardiovascular System: Are We There Yet? *International Journal of Molecular Sciences*. 2023 Aug 5;24(15):12480.
doi: 10.3390/ijms241512480
9. Roy R, Wilcox J, Webb AJ, O'Gallagher K. Dysfunctional and Dysregulated Nitric Oxide Synthases in Cardiovascular Disease: Mechanisms and Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(20):15200.
doi: 10.3390/ijms242015200
10. Liu H, Huang Y, Huang M, Wang M, Ming Y, Chen W, et al. From nitrate to NO: potential effects of nitrate-reducing bacteria on systemic health and disease. *European Journal of Medical Research*. 2023;28(1):425.
doi: 10.1186/s40001-023-01413-y
11. Lundberg JO, Carlström M, Weitzberg E. Metabolic Effects of Dietary Nitrate in Health and Disease. *Cell Metabolism*. 2018;28(1):9-22.
doi: 10.1016/j.cmet.2018.06.007
12. Giuffrè A, Vicente JB. Hydrogen Sulfide Biochemistry and Interplay with Other Gaseous Mediators in Mammalian Physiology. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2018;2018:6290931.
doi: 10.1155/2018/6290931
13. Nagpure BV, Bian JS. Interaction of Hydrogen Sulfide with Nitric Oxide in the Cardiovascular System. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:6904327.
doi: 10.1155/2016/6904327
14. Cacanyiova S, Berenyiova A, Kristek F. The role of hydrogen sulphide in blood pressure regulation. *Physiological Research*. 2016;65(3):273-289.
doi: 10.33549/physiolres.933438
15. Tomasova L, Dobrowolski L, Jurkowska H, Wróbel M, Huc T, Ondrias K, et al. Intracolonic hydrogen sulfide lowers blood pressure in rats. *Nitric Oxide*. 2016;60:50-58.
doi: 10.1016/j.niox.2016.09.007
16. Blachier F, Andriamihaja M, Larraufie P, Ahn E, Lan A, Kim E. Production of hydrogen sulfide by the intestinal microbiota and epithelial cells and consequences for the colonic and rectal mucosa. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2021;320(2):125-135. *Erratum in: Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Apr 1;320(4):G484.
doi: 10.1152/ajpgi.00261.2020
17. Maharshak N, Ryu HS, Fan TJ, Onyiah JC, Schulz S, Otterbein SL, et al. Escherichia coli heme oxygenase modulates host innate immune responses. *Microbiology and Immunology*. 2015;59(8):452-65.
doi: 10.1111/1348-0421.12282
18. Kim HH, Choi S. Therapeutic Aspects of Carbon Monoxide in Cardiovascular Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018;19(8):2381.
doi: 10.3390/ijms19082381
19. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *Journal of The American College of Cardiology*. 2020;76(25):2982-3021.
doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010
20. Карпов ЮА, Барбараш ОЛ, Бощенко АА, Кашта-лап ВВ, Кухарчук ВВ, Миронов ВМ, и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца. *Евразийский кардиологический журнал*. 2021;(3):54-93.
doi: 10.38109/2225-1685-2021-3-54-93
- Karpov YuA, Barbarash OL, Boschenko AA, Kashtalap VV, Kukharchuk VV, Mironov VM, et al. Eurasian Guidelines for the diagnostics and management of stable coronary artery disease. *Eurasian heart journal*. 2021;(3):54-93 (In Russ.).
doi: 10.38109/2225-1685-2021-3-54-93
21. Небыаев ИЮ, Парамонова ЮА. Особенности ведения пациентов с постинфарктным кардиосклерозом в амбулаторной практике. *E-Scio*. 2019;(12):81-90. Режим доступа:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42327940>
- Nebyvaev IY, Paramonova YA. Features of management of patients with postinfarction cardiosclerosis in outpatient practice. *E-Scio*. 2019;(12):81-90 (In Russ.). Available from:
<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=42327940>

22. Миронов АЮ. Газовая хроматография и масс-спектрометрия в диагностике анаэробов. *Альманах клинической медицины*. 2012;(26):45-51. Режим доступа:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17911245>

Mironov AYU. Gas chromatography and mass-spectrometry in diagnosis of anaerobes. 2012;(26):45-51. (In Russ.). Available from:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=17911245>

23. Luhachack L, Nudler E. Bacterial gasotransmitters: an innate defense against antibiotics. *Current Opinion in Microbiology*. 2014;21:13-7.

doi: 10.1016/j.mib.2014.06.017. Epub 2014 Jul 30.

24. Natarajan A, Winner JG. Gasotransmitters: a review. *International Journal of Basic & Clinical Pharmacology*. 2023;12(4):607-615.

doi: 10.18203/2319-2003.ijbcp20231900

25. Althaus M, Clauss WG. Clauss Gasotransmitters: novel regulators of ion channels and transporters. *Frontiers in Physiology*. 2013;21:4:272013.

doi: 10.3389/fphys.2013.00027

26. Sun W, Du D, Fu T, Han Y, Li P, Ju H. Alterations of the Gut Microbiota in Patients With Severe Chronic Heart Failure. *Frontiers in Microbiology*. 2022;31;12:813289. doi: 10.3389/fmicb.2021.813289

27. Liu H, Chen X, Hu X, Niu H, Tian R, Hui W, et al. Alterations in the gut microbiome and metabolism with coronary artery disease severity. *Microbiome*. 2019;7(1):68. doi: 10.1186/s40168-019-0683-9

28. Chen X, Zhang H, Ren S, Ding Y, Remex NS, Bhuiyan MS, et al. Gut microbiota and microbiota-derived metabolites in cardiovascular diseases. *Chinese Medical Journal*. 2023;5;136(19):2269-2284. doi: 10.1097/CM9.0000000000002206

29. Tiso M, Schechter AN. Nitrate reduction to nitrite, nitric oxide and ammonia by gut bacteria under physiological conditions. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119712. doi: 10.1371/journal.pone.0119712

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за связь с редакцией:

Червинец Юлия Вячеславовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверского государственного медицинского университета, Тверь, Российская Федерация

Для переписки: julia_chervinets@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>

Степанова Эмма Валерьевна, аспирант кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверского государственного медицинского университета, Тверь, Российская Федерация

Для переписки: s-emma@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5903-6702>

Червинец Вячеслав Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверского государственного медицинского университета, Тверь, Российская Федерация

Для переписки: chervinets@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5304-1963>

Беляев Всеволод Станиславович, ассистент кафедры микробиологии и вирусологии с курсом иммунологии Тверской государственного медицинского университета, Тверь, Российская Федерация

Для переписки: seva.belyaev.99@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Corresponding author:

Yulia V. Chervinets, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Microbiology and Virology with a Course of Immunology, Tver State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Tver, Russian Federation

For correspondence: julia_chervinets@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9209-7839>

Emma V. Stepanova, MD, PhD student, Department of the Microbiology and Virology with a course in immunology, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

For correspondence: s-emma@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-5903-6702>

Vyacheslav M. Chervinets, MD, PhD, DSc, Professor, Department of the Microbiology and Virology with

a course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

For correspondence: chervinets@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5304-1963>

Vsevolod S. Belyaev, MD, Assistant Professor, Department of the Microbiology and Virology with a course of immunology, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

For correspondence: seva.belyaev.99@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-5077>

Поступила / Article received 14.10.2024

Поступила после рецензирования / Revised 04.12.2024

Принята к публикации / Accepted 09.12.2024

Вклад авторов в работу. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE, а также согласны принять на себя ответственность за все аспекты работы.

Authors' contribution. All authors confirm that their contributions comply with the international ICMJE criteria and agrees to take responsibility for all aspects of the work.