

Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей

А.О. Васильев, А.В. Зайцев, Н.А. Калинина[✉], А.А. Ширяев, Ю.А. Ким, Д.Ю. Пушкарь

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия
✉kalininalia06@gmail.com

Аннотация

Данная статья адресована врачам разных специальностей и посвящена истории бактериофагов, а также опыту применения их в клинической практике. Современные данные о медицинском использовании бактериофагов формируют представление о механизмах действия микроорганизмов, преимуществах и недостатках при сравнении с более распространенными методами антибактериального лечения и профилактики, возможностях практического применения. В эру антибиотикорезистентности поиск альтернативных препаратов наиболее остро волнует современное медицинское сообщество. Усовершенствование технологий по производству препаратов, содержащих бактериофаги, позволит делать их более специфичными к бактериям-возбудителям инфекций. Наличие различных форм препаратов, таких как свечи, гели, таблетки, растворы и другие, упрощает клиническое применение бактериофагов. Актуальная на сегодняшний день проблема биопленок в урологии может быть решена с помощью бактериофагов. Фаги, как и другие вирусы, обладают антигенными свойствами и содержат группоспецифические и типоспецифические антигены. Из-за высокой специфичности многие бактериофаги служат диагностическими инструментами для идентификации бактериальных культур. Незаслуженно забытые в середине прошлого столетия бактериофаги переживают «второе рождение». Всемирно нарастающий интерес к фаготерапии и фагопрофилактике способствует повсеместному проведению новых клинических исследований.

Ключевые слова: бактериофаги, антибиотикорезистентность, эффективность.

Для цитирования: Васильев А.О., Зайцев А.В., Калинина Н.А. и др. Бактериофаги в лечении инфекций нижних мочевыводящих путей. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190511

Lecture

Bacteriophages in treatment of low urinary tract infections

Aleksandr O. Vasilyev, Andrei V. Zaitsev, Natalia A. Kalinina[✉], Arsenii A. Shiriaev, Yurii A. Kim, Dmitrii Yu. Pushkar

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia
✉kalininalia06@gmail.com

Abstract

The article is addressed to doctors of various specialties and devoted to the history of bacteriophages and the experience of their use in clinical practice. Modern data on their medical use form our image of their mechanism of action, their potential application in clinical practice, their advantages and disadvantages in comparison with more common methods of antibacterial treatment and prophylaxis. Improving the technology for the production of preparations containing bacteriophages will make them more specific for bacteria that cause infections. Various forms of drugs, such as suppositories, gels, tablets, solutions, and others, simplifies the clinical use of bacteriophages. The current problem of biofilms in urology can be solved by using bacteriophages. Phages, like other viruses, have antigenic properties and contain group-specific and type-specific antigens. Due to their high specificity, many bacteriophages serve as diagnostic tools for identifying bacterial cultures. The bacteriophages undeservedly forgotten in the middle of the last century were again enabled to be useful. Worldwide growing interest in phagotherapy contributes to the widespread implementation of new clinical research.

Key words: bacteriophage, antibiotic resistance, efficiency.

For citation: Vasilyev A.O., Zaitsev A.V., Kalinina N.A. et al. Bacteriophages in treatment of low urinary tract infections. Consilium Medicum. 2019; 21 (7): 38–41. DOI: 10.26442/20751753.2019.7.190511

Проблема антибиотикорезистентности

В сентябре 2000 г. на Всемирном дне резистентности в Торонто принята Декларация по борьбе с бактериальной резистентностью [1]. А. Флеминг в своей речи на вручении ему Нобелевской премии за открытие первого антибиотика в мире говорил: «Может прийти такое время, когда пенициллин можно будет купить в любом магазине. Тогда возникнет опасность, что невежественный человек сможет легко назначить себе дозу и подвергнуть микробы смертельным для них количествам лекарственного средства, сделав их устойчивыми». Действительно, на сегодняшний день проблема антибиотикорезистентности ощущается остро, наиболее часто встречающиеся внутрибольничные резистентные патогены были окрещены аббревиатурой ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp. [2].

В настоящее время выявление большого количества устойчивых к различным антибиотикам бактериальных штаммов и их быстрое распространение в окружающей среде привели к росту научного интереса к терапии бактериофагами в качестве альтернативного метода лечения. Ранее, начало массового производства пенициллина в 1940-х годах привело к тому, что западные ученые все больше внимания уделяли антибактериальной терапии, в то время как большинство специалистов в республиках

бывшего СССР оставались приверженцами бактериофаготерапии [3]. Одной из первых, разработкой и внедрением в клиническую практику препаратов, содержащих бактериофаги, занялась Зинаида Виссарионовна Ермольева. Нависшая угроза распространения холеры в Сталинграде во времена Великой Отечественной войны требовала незамедлительных решений. Так, был создан отечественный препарат, содержащий 19 фагов, который в 1943 г. ежедневно превентивно принимали более 50 тыс. человек. Это пожалуй первый серьезный опыт применения бактериофагов в качестве профилактики инфекционных болезней с участием большого количества людей [4]. Постепенная популярность пенициллина, а также отечественные разработки в области поиска и производства новых антибиотиков отодвинули на второй план бактериофаготерапию.

В урологической практике симптомы нижних мочевыводящих путей являются распространенной проблемой у мужчин старше 45 лет, оказывающей большое влияние на качество их жизни [5]. Как правило, симптомы нижних мочевыводящих путей связаны с инфравезикальной обструкцией, которая зачастую вызвана доброкачественной гиперплазией предстательной железы [6], наблюдаемой примерно у 25% мужчин в возрасте от 50 лет, у 30% – в возрасте от 60 лет и 50% – в возрасте от 80 лет [7]. «Золотым стандартом» хирургического лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы является трансурет-

Рис. 1. Данные по запросу bacteriophage therapy в PubMed.
Fig. 1. Data on bacteriophage therapy search at PubMed.

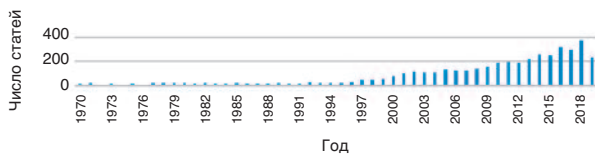
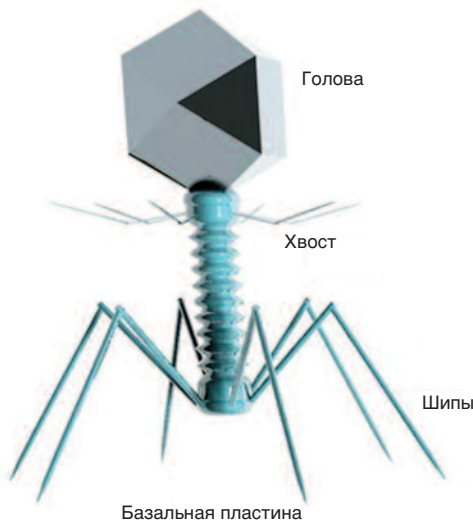


Рис. 2. Строение бактериофага.
Fig. 2. Bacteriophage structure.



ральная резекция простаты [8], в то же время пациенты, перенесшие подобное оперативное вмешательство, имеют определенный риск развития сопутствующих инфекций нижних мочевыводящих путей [9]. До этапа оперативного лечения многие больные сталкиваются с необходимостью интермиттирующей катетеризации (или установкой постоянного уретрального катетера) в связи с острой или хронической задержкой мочи. Однократная катетеризация вызывает развитие инфекционных осложнений в 1–2% случаев, в то время как длительное дренирование мочевого пузыря приводит к бактериурии почти в 100% случаев в течение 3–4 дней после установки уретрального катетера [10].

Этиологической причиной инфекций нижних мочевыводящих путей и катетерассоциированных инфекций в урологии выступают *Enterobacteriaceae* – 95% случаев, среди которых до 90% приходится на *Escherichia coli*, значительно реже высеиваются *Klebsiella* spp., *Proteus mirabilis* и др. [11]. *Enterobacteriaceae* являются классом грамотрицательных бактерий, и в пределах этого семейства все виды в той или иной степени вовлечены в развитие внутрибрюшных инфекций и инфекций органов малого таза. К сожалению, возникающая в последние годы антибиотикорезистентность остается серьезной проблемой в борьбе с инфекциями *Enterobacteriaceae* и угрожает созданием полностью устойчивых штаммов. В связи с этим существует острая необходимость в поиске альтернативных способов борьбы с инфекциями, и одним из наиболее эффективных и перспективных методов является терапия бактериофагами. Нарастание интереса к фаготерапии в XXI в. подтверждает увеличение числа статей по медицинскому применению бактериофагов последние годы (рис. 1).

Темпы создания новых антибактериальных препаратов значительно отстают от скорости появления новых устойчивых бактериальных штаммов. Учитывая, что среди всех инфекционных осложнений госпитального этапа лечения пациентов инфекции органов мочевыводятельной систе-

мы являются наиболее распространенными и составляют почти 1/3 от всех инфекционных осложнений, данный факт побудил нас к проведению собственного исследования по разработке и изучению эффективности бактериофагов. В настоящее время на кафедре урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» проводится исследование по использованию бактериофагов в качестве альтернативного метода профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний органов мочевыводятельной системы (в том числе катетерассоциированной инфекции), вызванных штаммами III–IV группы патогенности. Настоящее исследование является проспективным и предусматривает использование уникального бактериофагосодержащего препарата, разработанного совместно с ООО НПЦ «Микромир».

Механизм действия

Терапия бактериофагами подразумевает их использование для лизиса условно патогенных бактерий из тех локусов макроорганизма, где в норме их быть не должно. После адсорбции бактериофага на поверхности бактерии, запускается процесс разрушения бактериальной клетки. Бактериофаги регулируют численность бактериальных клеток, участвуют в обновлении их генетической информации, «убирают» стареющие клетки.

Вирион (фаговая частица) состоит из головки (капсид) и хвостового отростка (рис. 2). В головке содержится генетическая информация – одно- или двуцепочечная ДНК или РНК, которая окружена белковой оболочкой – капсидом. На хвосте находится базальная пластинка, которая отвечает за прецизионное распознавание микроорганизма [12].

По типу взаимодействия с бактерией различают два вида бактериофагов. Вирулентный бактериофаг практически всегда взаимодействует с бактерией по продуктивному типу, таких бактериофагов в природе около 15% от общей популяции, именно они используются в терапевтических целях. Вирулентные фаги, проникая в бактерию, подчиняют себе клеточный аппарат синтеза белка, под действием ферментов бактерия лопаются, высвобождается несколько сотен новых фагов, готовых инфицировать бактерии. Поведение умеренного бактериофага спрогнозировать несколько сложнее, его взаимодействие с бактериальной клеткой зависит от множества условий, некоторые исследования показывают, что определяющим является численность бактерий, когда бактерий мало, преобладает лизогенный путь. Проникая в микроорганизм, бактериофаг не сразу убивает бактерию, а только встраивается в её ДНК, проходя иногда по несколько циклов деления хромосомы. Это состояние называется профаг. Переход от лизогенного цикла к литическому называется лизогенной индукцией или индукцией профага.

Фаги с холин-эндолизинной системой лизиса не продуцируют холинов или лизинов. Эти фаги кодируют белки или пептиды для инактивации ферментов путей синтеза клеточной стенки хозяина, поэтому они функционируют только на клетках в стадии роста. Напротив, фаги с лизоцим-зависимой системой лизиса используют комбинацию холинов и лизинов для расщепления клеток-хозяина на любой стадии роста, причем клетки-хозяина полностью лизируются; эта система часто встречается у фагов dsДНК.

Применение бактериофагов в лечении инфекций, вызванных *Enterobacteriaceae*

Escherichia coli

Благодаря высокой частоте изменчивости своего генома кишечная палочка обладает одним из самых широких спектров вызываемых заболеваний среди всех видов бактерий. *E. coli* штамма O157, который недавно стал основным пищевым патогеном, является живым примером. Кроме того, на

данный момент отсутствует эффективное лечение всех инфекций, вызываемых кишечной палочкой. Использование антибиотиков представляет сомнительную ценность, поскольку устойчивость к ним приобретает все более и более значимый характер. *E. coli* является сильным уропатогеном, с действием этого микроорганизма связаны основные инфекционные заболевания в урологии [12, 13]. В исследовании, проведенном в Грузии, бактериофаги применены у пациентов после трансуретральной резекции предстательной железы в качестве монотерапии. Чувствительность до адаптации Пиобактериофага-41%, после – 75%. Препарат состоял из коктейля бактериофагов, специфичных к *S. aureus*, *E. coli*, *Streptococcus* spp., *P. aeruginosa*, *P. mirabilis*. Чувствительность *in vitro* определена у 118 пациентов, *in vivo* – у 9. У одного пациента отмечалась лихорадка, что потребовало применения антибактериальных средств, позже выяснилось, что резкое повышение температуры связано, вероятнее всего, с выделением токсинов *P. aeruginosa* после гибели микроорганизма, что является его отличительной особенностью. Непатогенная микрофлора не подверглась воздействию бактериофагов, другие нежелательные реакции не возникли [3, 14].

Salmonella enterica

S. enterica также обитает в желудочно-кишечном тракте птиц и млекопитающих и может долгое время выживать в таких средах, как вода или почва. В литературе также описаны случаи возникновения инфекций нижних мочевыводящих путей, вызванных бактериями семейства *Salmonella* [15]. Фактически в настоящее время известно более 2300 сероваров *S. enterica*, и они демонстрируют большие различия в вирулентности. Из-за широко распространенной устойчивости к антибиотикам среди изолятов *S. enterica* единственными доступными антибиотиками являются фторхинолоны и цефалоспорины III поколения, поэтому существует ярко выраженная потребность в альтернативных противомикробных препаратах. Бактериофаг был впервые использован в классификации бактерий *S. enterica* по его специфичности для видов бактерий или сероваров. Ряд проведенных исследований [16–18] показал, что ключевыми факторами успешного фагоопосредованного контроля сальмонелл являются соответствующие фаги оптимизация времени, кратности и метода доставки фага.

Klebsiella pneumoniae

K. pneumoniae является грамотрицательным оппортунистическим патогеном, который часто ассоциируется с пневмонией, инфекциями мочевыводящих путей и внутрибрюшными инфекциями. Вызванная *K. pneumoniae* бактериемия обычно приводит к значительной заболеваемости и смертности среди населения в целом. В настоящее время отмечается большое разнообразие спектров антибиотикорезистентности [19]. Препараты бактериофагов можно рассматривать как возможную альтернативу антибиотикам для лечения местных форм инфекций, вызванных экстремально антибиотикорезистентными изолятами *K. pneumoniae*, однако обязательным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагочувствительности возбудителя в случае использования монокомпонентного препарата, состоящего из одного вида бактериофагов [20]. Эмпирически допустимо использование поливалентных бактериальных комплексов с широким спектром действия.

Заключение

В терапии бактериофагами множество плюсов. Наиболее значимым стоит отметить отсутствие побочных явлений при применении бактериофагов; нежелательные реакции могут быть связаны с наличием примесей в препарате или при так называемом эффекте Герксхаймера – воздействие

токсинов, освобождаемых при массовой гибели бактерий. Возможно применение для профилактики инфекционных заболеваний и осложнений, что особенно важно для ослабленных и пожилых пациентов. Отличительной особенностью бактериофаговых препаратов является возможность воздействовать на биопленки. Терапия бактериофагами является эффективным способом борьбы с бактериальными инфекциями, также она превосходит лечение антибиотиками в определенных аспектах. Фаги способны увеличиваться в количестве в процессе уничтожения бактерий, тем самым усиливая антибактериальный эффект и, кроме того, стоимость производства фагов-агентов является относительно низкой. Большинство фагов имеют специфический спектр хозяев, что дает возможность создавать комплексы бактериофагов способные воздействовать на определенные патогенные бактерии, не нарушая нормальную микрофлору. В свою очередь синтетические антибиотики обладают более широким спектром активности, который может вызывать дисбиотические состояния, за счет действия на нормальную микрофлору. В отличие от антибиотиков, которые могут быть токсичными, фаги не токсичны для клеток макроорганизма и для окружающей среды. Однако, на данный момент терапия бактериофагами имеет свои ограничения, в большей степени связанные с отсутствием большого опыта клинического применения и изученности бактериофагов используемых для создания лекарственных препаратов. Каждый бактериофаг должен быть соответствующим образом охарактеризован и лицензирован, прежде чем его можно будет использовать в широкой клинической практике. К счастью, быстрое совершенствование технологий секвенирования генома облегчают характеристику фагов, используемых в терапевтических подходах. Следующая проблема – узкий диапазон применения; однако этому ограничению можно противодействовать путем использования недавно разработанных и улучшенных комплексов из нескольких фагов. Третье ограничение – нестабильность фаговой частицы в процессе хранения; необходимы дальнейшие исследования, чтобы исключить этот фактор. Четвертое ограничение-проблема – фаговой резистентности, решена самой природой, т.к. бактериофаги внутри своей популяции, так же разнообразны, как бактерии внутри своей, используя эту особенность можно создавать комплексы, резистентность к которым бактериальной популяции маловероятна. На данном этапе развития медицины основные споры ведутся о том, возможно ли полностью избавиться от проблемы резистентности, столь явно выраженную у современных антибактериальных препаратов. Это важная проблема и требует дальнейшего изучения.

В настоящее время на кафедре урологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» совместно с ООО НПЦ «Микромир» ведется активная работа по разработке и внедрению в клиническую практику нового антибактериального и обезболивающего препарата в гелевой форме на основе бактериофагов для профилактики инфекции органов мочевыделительной системы при проведении лечебных и диагностических манипуляций. Принципиальным отличием разрабатываемого препарата перед уже существующими является то, что в его состав будут входить 56 видов бактериофагов (титры по Аппельману 10^5 – 10^6 , т.е. фаги с доказанной высокой активностью в отношении условно-патогенных бактерий), активных против 20 наиболее часто встречающихся видов патогенных бактерий, что снизит вероятность смены возбудителя инфекций мочевыводящих путей при его наличии. При этом, благодаря использованию нескольких видов бактериальных вирусов с литической активностью по отношению к конкретному патогенному микроорганизму и существенно отличающихся друг от друга по специфике взаимодействия с чувствительной клеткой, будет сведено к минимуму формирование фагорезистентных штаммов возбудителей ин-

фекций мочевыводящих путей. В ходе клинического исследования планируется проведение комплексной оценки эффективности и безопасности применения разработанного антибактериального обезболивающего геля с бактериофагами у пациентов, которым будут проводиться инструментальные диагностические вмешательства.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, соглашение №19-15-00379.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

- Rubinstein E, Ronald AR. Toronto declaration to combat antimicrobial resistance. Proceedings of the Global Resistance Day, 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada.
- Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Bio-Med Res Int* 2016; p. 1–8.
- Chanishvili, A. A Literature Review of the Practical Application of Bacteriophages. New York City: Nova Science Publishers, 2012.
- Каверин В.А. Открытая книга. Ч. III. М., 1956. [Kaverin V.A. Open book. Part III. M., 1956 (in Russian).]
- Martin, SA, Haren MT. Prevalence and factors associated with uncomplicated storage and voiding lower urinary tract symptoms in community-dwelling Australian men. *World J Urol* 2011; 29: 179–84.
- Abrams P, Cardozo L, Fall M. The standardisation of terminology of lower urinary tract function: report from the standardisation sub-committee of the international continence society. *Neurourol Urodyn* 2002; 21: 167–78.
- Kupelian V, Wei JT, O'leary. Prevalence of lower urinary tract symptoms and effect on quality of life in a racially and ethnically diverse random sample: the boston area community health (BACH) survey. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2381–7.
- Cornu JN, Ahayi S, Bachmann A. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update. *Eur Urol* 2015; 67: 1066–96.
- Schneidewind L, Kranz J, Schlager D. Multicenter study on antibiotic prophylaxis, infectious complications and risk assessment in TUR-P. *Cent Eur J Urol* 2017; 70: 112–7.
- Eriksen HM, Iversen BG, Aavitsland P. Prevalence of nosocomial infections in hospitals in Norway. *J Hosp Infect* 2005; 60: 40–5.
- Gould CV, Umscheid CA, Agarwal RK et al. Guideline for prevention of catheter-associated urinary tract infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31 (4): 319–26.
- Поздеев О.К., Федорова Е.Р., Валеева Ю.В. Микробиология. Методическое пособие. Бактериофаги. Учебно-методическое пособие для студентов медицинских вузов. Казань, 2012. [Pozdeev O.K., Fedorova E.R., Valeeva Yu.V. Microbiology. Toolkit. Bacteriophages. Uchebno-metodicheskoe posobie dlia studentov meditsinskikh vuzov. Kazan', 2012 (in Russian).]
- Xu Y, Liu Y, Liu Y et al. Bacteriophage therapy against Enterobacteriaceae. *Viroi Sinica* 2015; 30 (1): 11–8.
- Leitner L, Sybesma W, Chanishvili N et al. Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urol* 2017; 17 (1): 90.
- Paterson DL. Resistance in gram-negative bacteria: Enterobacteriaceae. *Am J Med* 2006; 119: S20–28.
- Leverentz B, Conway WS, Alavidze Z et al. Examination of bacteriophage as a biocontrol method for Salmonella on fresh-cut fruit: a model study. *J Food Prot* 2001; 64: 1116–21.
- Abedon ST, Thomas-Abedon C. Phage therapy pharmacology. *Curr Pharm Biotech* 2010; 11: 28–47.
- Atterbury RJ, Van Bergen MA, Ortiz F et al. Bacteriophage therapy to reduce Salmonella colonization of broiler chickens. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 4543–9.
- Malik R, Chhibber S. Protection with bacteriophage KØ1 against fatal Klebsiella pneumoniae-induced burn wound infection in mice. *J Microbiol Immunol Infect* 2009; 42: 134–40.
- Tsay RW, Siu LK, Fung CP, Chang FY. Characteristics of bacteremia between community-acquired and nosocomial Klebsiella pneumoniae infection: risk factor for mortality and the impact of capsular serotypes as a herald for community-acquired infection. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1021–7.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Васильев Александр Олегович – канд. мед. наук, ассистент, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Зайцев Андрей Владимирович – д-р мед. наук, проф., ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

Калинина Наталья Алексеевна – клинический ординатор ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: alinatalia06@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-1089>

Ширяев Арсений Александрович – аспирант, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-9460>

Ким Юрий Александрович – аспирант, ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6390-3408>

Пушкарь Дмитрий Юрьевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Aleksandr O. Vasilyev – Cand. Sci. (Med.), Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5468-0011>

Andrei V. Zaitsev – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

Natalia A. Kalinina – Clinical Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: alinatalia06@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1673-1089>

Arsenii A. Shiriaev – Graduate Student, Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0680-9460>

Yurii A. Kim – Graduate Student, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6390-3408>

Dmitrii IYu. Pushkar – Corr. Memb. RAS, D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-5723>

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: