

ИССЛЕДОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ КУРКУМИНОМ И МЕТИОНИНОМ, ВХОДЯЩИХ В СОСТАВ РАЗРАБАТЫВАЕМЫХ КАПСУЛ

Хисамова А.А.¹, Гизингер О.А.¹, Корнова Н.В.², Зырянова К.С.²,
Коркмазов А.М.², Белошангин А.С.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Куркумин является основным компонентом растения корневищ куркумы длинной (*Curcuma longa*), который относится к полифенольным соединениям. В последнее время растет интерес исследователей к изучению новых, недорогих и безопасных веществ, которые могут использоваться для лечения различных заболеваний. Куркумин нашел широкое применение в медицине благодаря своей терапевтической эффективности и безопасности. Использование в терапевтической практике в виде биологически активной добавки, показало, что куркумин обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими эффектами. Анализ данных проведенных клинических исследований показал его фармакокинетический, фармакодинамический профиль и потенциальное использование куркумина у людей при терапии различных заболеваний, даже на ранних стадиях лечения. Цель исследования: анализ иммуномодулирующих и микробиологических свойств, при использовании компонентов разрабатываемой лекарственной формы гранулы, содержащей куркумин и метионин. Была сделана гипотеза о том, что он может оказывать регулирующее действие, модулируя микробное богатство, разнообразие и состав микрофлоры кишечника. Выполнен анализ иммуномодулирующей и микробиологической активности компонентов разрабатываемой лекарственной формы капсулы, содержащей куркумин и метионин в условиях *in vitro* и *in vivo*. Определены функционально-метаболические свойства нейтрофилов при добавлении компонентов лекарственной формы – куркумина и метионина. Проведен анализ интенсивности и активности нейтрофилов с использованием НСТ-теста. Проведенный анализ показал, что одновременная инкубация нейтрофилов периферической крови мышей ICR (CD-1) с компонентами лекарственной формы – куркумином и метионином приводит к увеличению спонтанной и индуцированной НСТ-редуцирующей активности, увеличению функционального резерва и фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови мышей. Проведено исследование модулирующих эффектов перорального приема куркумина и метионина, входящих в состав лекарственной формы на микробиоту кишечника мышей ICR (CD-1) и обнаружено, что куркумин совместно с метионином влияет на численность некоторых репрезентативных

Адрес для переписки:

Хисамова Анна Александровна
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
117049, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
Тел.: 8 (905) 837-47-55.
E-mail: Khisamova.ann@gmail.com

Address for correspondence:

Khisamova Anna A.
Peoples' Friendship University of Russia
117049, Russian Federation, Moscow,
Miklukho-Maclay str., 8.
Phone: 7 (905) 837-47-55.
E-mail: Khisamova.ann@gmail.com

Образец цитирования:

А.А. Хисамова, О.А. Гизингер, Н.В. Корнова,
К.С. Зырянова, А.М. Коркмазов, А.С. Белошангин
«Исследование иммунологической и микробиологической
эффективности терапии куркумином и метионином,
входящих в состав разрабатываемых капсул»
// Российский иммунологический журнал, 2021. Т. 24,
№ 2. С. 305-310. doi: 10.46235/1028-7221-1001-SOI
© Хисамова А.А. и соавт., 2021

For citation:

A.A. Khisamova, O.A. Gizinger, N.V. Kornova,
K.S. Zyryanova, A.M. Korkmazov, A.S. Beloshangin
“Studies of immunological and microbiological efficiency of the therapy
of curcumin and methionine in the developed capsules”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 2, pp. 305-310.
doi: 10.46235/1028-7221-1001-SOI
DOI: 10.46235/1028-7221-1001-SOI

семейств кишечных микробных сообществ: всего было 640 общих операционных таксономических единиц между куркумин-метиониновой и контрольной группами, 65 были уникальными в группе куркумин-метионин и 93 в контрольной группе. Учитывая прямую связь между микробиотой кишечника и некоторыми заболеваниями, данные результаты могут помочь интерпретировать терапевтические преимущества куркумина с метионином. Результаты проведенного исследования показали, что разрабатываемая лекарственная форма, которая содержит куркумин и метионин, обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими эффектами, что в терапевтической практике может использоваться для терапии заболеваний, связанных с воздействием окислительного стресса на организм.

Ключевые слова: куркумин, метионин, НСТ-тест, кишечная микробиота

STUDIES OF IMMUNOLOGICAL AND MICROBIOLOGICAL EFFICIENCY OF THE THERAPY OF CURCUMIN AND METHIONINE IN THE DEVELOPED CAPSULES

Khisamova A.A.^a, Gizinger O.A.^a, Kornova N.V.^b, Zyryanova K.S.^b, Korkmazov A.M.^b, Beloshangin A.S.^b

^a Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

^b South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Curcumin is a polyphenolic compound, the main component of the *Curcuma longa* rhizome. Recently, there is growing interest to studies of this new, inexpensive and safe substance that may be used to treat various diseases. Curcumin is widely used in medicine due to its therapeutic efficacy and safety. Its usage in therapeutic practice as a dietary supplement has shown that curcumin exhibits antioxidant and immunomodulatory effects. Data from clinical studies have shown its pharmacokinetic, pharmacodynamic profile and potential use of curcumin in humans for treatment of various diseases, even at the early stages of treatment. Purpose of the study: analysis of immunomodulatory and microbiological properties when using the original grained preparation containing curcumin and methionine. It is suggested to have a regulatory effect by modulating microbial richness, diversity and composition of intestinal microflora. Analysis of immunomodulatory and microbiological activity of the components in the developed dosage form of the capsules with curcumin and methionine was carried out *in vitro* and *in vivo*. Functional and metabolic properties of neutrophils were determined with addition of its components, i.e., curcumin and methionine. The analysis of intensity and activity of neutrophils was carried out using the NBT-test. The analysis showed that simultaneous incubation of peripheral blood neutrophils from ICR (CD-1) mice with curcumin and methionine leads to an increase in spontaneous and induced NBT-reducing activity, an increase in the functional reserve and phagocytic activity of peripheral blood neutrophils in mice. A study of the modulating effects of oral intake of curcumin and methionine, which are part of the dosage form, on the intestinal microbiota of ICR (CD-1) mice was carried out. It was found that curcumin, together with methionine, affects the number of some representative families of intestinal microbial communities: in total, there were 640 common operating taxonomic units. between the curcumin-methionine and control groups, 65 were unique in the curcumin-methionine group and 93 in the control group. Given the direct link between gut microbiota and certain diseases, these results may help to interpret therapeutic benefits of curcumin with methionine. The results of the study showed that the developed dosage form, which contains curcumin and methionine, shows antioxidant and immunomodulatory effects, which can be potentially used to treat diseases associated with the effects of oxidative stress on the organism.

Keywords: curcumin, methionine, NBT test, gut microbiota

Введение

Многие компоненты растений обладают фармакологической или биологической активностью, которая может быть использована при

разработке фармацевтических препаратов. Например, полифенолы, которые содержатся в растениях в качестве вторичных метаболитов, являются наиболее распространенными антиоксидантами в рационе человека. В последние годы

большое количество исследований продемонстрировало благотворное влияние на организм человека при включении их в рацион питания [8, 10, 18]. К таким растениям относится куркума длинная (*Curcuma longa*), содержащая активный компонент куркумин, также известная как «индийский шафран» из-за ее ярко-желтого цвета, является пряным растением, принадлежащим к семейству имбирных (*Zingiberaceae*), произрастающим на Индийском субконтиненте и в Юго-Восточной Азии, имеющим более чем двухвековую историю научных исследований [22].

Широкое использование в терапевтической практике в виде биологически активной добавки, доказали, что куркумин обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими эффектами. Проведенные клинические исследования определили его фармакокинетический, фармакодинамический профиль и потенциальное использование куркумина у людей при терапии различных заболеваний [16]. Иммуномодулирующие эффекты куркумина опосредованы в результате его взаимодействия с клеточными мишенями, такими как дендритные клетки, макрофаги, а также В- и Т-лимфоциты, и молекулярными мишенями, участвующими в воспалительных процессах, такие как цитокины и различные факторы транскрипции [17].

Ряд исследований показали, что метионин является важным клеточным антиоксидантом, стабилизируют структуру белков, участвует в независимом от последовательности распознавании поверхностей белков и может работать как регуляторный переключатель посредством обратимого окисления и восстановления [7]. Метионин может регулировать метаболические процессы, врожденную иммунную систему и работу пищеварительной системы у млекопитающих. Он также участвует в метаболизме липидов, активации эндогенных антиоксидантных ферментов, для противодействия окислительному стрессу [13].

Ввиду того, что куркумин преимущественно накапливается в желудочно-кишечном тракте после перорального или внутрибрюшинного введения, поэтому можно предположить, что этот полифенол может оказывать регулирующее действие, модулируя микробное богатство, разнообразие и состав микрофлоры кишечника [20].

Исследования подтверждают, что пероральный прием куркумина заметно изменяет соотношение между полезными и вредными бактериями в сообществе кишечной микробиоты в пользу штаммов полезных бактерий, таких как бифидобактерии, лактобациллы и бактерии, продуцирующие бутират, и уменьшить количество патогенных, которые часто связаны с патогенезом заболеваний [12, 15, 21].

Основываясь на данные зарубежной литературы, химические и фармакологические свойства, было принято решение создания комбинированной лекарственной формы, содержащей куркумин и метионин, которая обладает антиоксидантными, иммуномодулирующими и пробиотическими свойствами за счет синергизма активных компонентов, для снижения последствий оксидативного стресса и модуляции работы иммунной системы.

Цель исследования – анализ иммуномодулирующих и микробиологических свойств при использовании компонентов разрабатываемой лекарственной формы гранулы, содержащей куркумин и метионин.

Материалы и методы

Для получения лекарственной формы отщипывали 0,1 г метионина (Sigma, США) и 0,08 г куркумина (Supleco, Германия) и вспомогательные вещества, и изготавливали гранулы, которые затем заключали в капсулы [3, 4]. Для анализа высвобождения активных веществ (метионин) применяли метод спектрофотометрии по реакции с раствором нингидрина [6], и реакции образования розоцианина для куркумина [5].

В исследования были использованы фагоцитирующие клетки (нейтрофильные гранулоциты), выделенные из периферической крови мышей ICR (CD-1) (полученных в виварии РУДН). При выделении нейтрофильных гранулоцитов из периферической крови был использован двойной градиент фиколл-урографин с $\rho = 1,077$ г/см³ и с $\rho = 1,119$ г/см³. Образцы гепаринизированной крови мышей ICR (CD-1) наносили на двойной градиент фиколл-урографина, затем подвергали центрифугированию при 300 об/мин в течении 45 минут, после получения двух колец, верхнее из мононуклеарных клеток удаляли. После удаления кольца, состоящих из мононуклеаров, нижнее кольцо, содержащее нейтрофилы переносили в сухую пробирку с питательной средой Хенкса при 37 °С. Нейтрофилы дважды промывали при помощи центрифугирования при 1500 об/мин 10 минут. Количество нейтрофилов в клеточной суспензии подсчитывали в камере Горяева с применением окрашивания раствором трипанового синего, который растворяли в 3%-ной уксусной кислоте. Для достижения концентрации нейтрофилов 5×10^6 клеточную суспензию разбавляли раствором Хенкса. Из 30 проб нейтрофилов были сформированы 2 группы: 1-я группа – интактные нейтрофильные клетки (15 проб по 100 мкл), 2-я группа – нейтрофилы + компоненты лекарственной формы (куркумин и метионин) (15 проб по 100 мкл) [2].

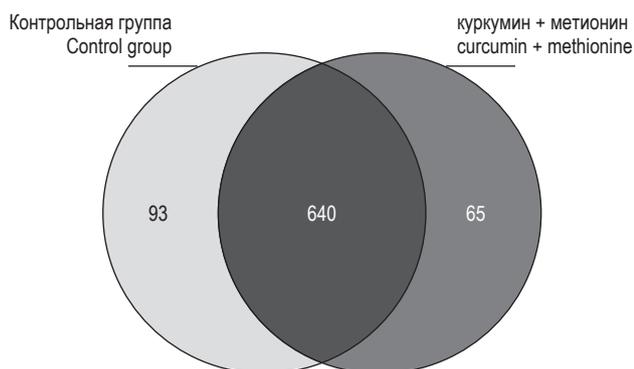


Рисунок 1. Диаграмма Венна общих операционных таксономических единиц в группе, получавшей куркумин + метионин, и в контрольной группе

Figure 1. Venn diagram of the total operating taxonomic units in the curcumin + methionine-treated and control groups

Применяя метод иммерсионной микроскопии, изучали активность фагоцитоза — % клеток, захвативших по крайней мере одну частицу латекса, интенсивность фагоцитоза — число клеток, которые смогли поглотить микросферы латекса (100 подсчитанных клеток). Кислород-зависимый метаболизм нейтрофилов изучался при использовании восстановительной реакции нитросинего тетразолия [1]. Статистический анализ, полученных результатов, проводили с использованием Statistica 8.0. Обработка полученных данных, включала в себя расчет средних арифметических величин и ошибок средних. Статистически значимые отличия считали при $p < 0,05$.

Тридцать мышей ICR (CD-1) в возрасте 12 месяцев (полученных в виварии РУДН) рандомным образом разделили на две группы и поместили в условиях, свободных от специфических патогенов. Мышей кормили стандартной пищей 1 раз в сутки. Основная группа ($n = 15$) получала корм и гранулы с куркумином с помощью принудительного кормления пинцетом в дозе 100 мг/кг массы тела 1 раз в сутки в течение 20 суток. Контрольная группа ($n = 15$) получала такой же корм, но без добавления в рацион гранул с куркумином и метионином.

Свежие образцы кала собирали в стерильные пробирки Эппендорфа и немедленно замораживали при -80°C до экстракции ДНК. Экстрагированную ДНК из каждого образца фекалий использовали в качестве матрицы для амплификации областей V3 и V4 бактериального гена рибосомной РНК 16S. Библиотеки секвенирования ампликонов секвенировали на платформе Illumina Miseq для считывания парных концов длиной 300 нм.

Исследования на животных были одобрены комитетом по этике МИ РУДН.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты проведенного исследования показали, что разрабатываемая лекарственная форма, которая содержит куркумин и метионин, обладает антиоксидантными и иммуномодулирующими эффектами, что в терапевтической практике может использоваться для терапии заболеваний, связанных с воздействием окислительного стресса на организм.

Были отмечены изменения показателей кислородзависимого метаболизма нейтрофильных клеток с использованием НСТ-теста и фагоцитарной активности в группе, где нейтрофильные клетки инкубировались с активными компонентами лекарственной формы — куркумином и метионином, $p < 0,05$.

На 30 образцах было выполнено парное секвенирование участков V3 и V4 16S рибосомной ДНК. Всего было получено 667872 используемых считываний (69570 на образец, длина считывания = 220-500 нм) из 30 образцов. В целом 687 операционных таксономических единиц были отображены на уровне сходства 97%. На основании полученных результатов была составлена диаграмма Венна, которая показывает общие таксономические единицы между группой, принимающей куркумин и метионин, и контрольной группой (рис. 1). Всего было 640 общих операционных таксономических единиц между куркумин-метиониновой и контрольной группами, 65 были уникальными в группе куркумин-метионин и 93 — в контрольной группе.

Куркумин — натуральное вещество группы полифенолов, которое содержится в растении куркума длинная (*Curcuma longa*), обладает многими фармакологическими свойствами.

Совместное инкубирование нейтрофилов периферической крови мышей с активными компонентами лекарственной формы куркумином и метионином оказывает увеличение спонтанной и индуцированной НСТ-регулирующей активности, повышению функционального резерва и фагоцитарную активность данных клеток. Доказано, что в комплексе куркумин и метионин способны обеспечивать двукратное повышение антиоксидантного резерва фагоцитов.

Принимая во внимание тот факт, что куркумин начинает всасываться в кишечнике и создавать высокую концентрацию куркумина в желудочно-кишечном тракте после перорального приема, он может оказывать регулирующее действие на микрофлору кишечника. Поэтому было решено провести сравнительный анализ микробиоты кишечника мышей ($n = 15$), кото-

рые принимали гранулы, содержащие куркумин + метионин, и контрольной группы (n = 15) путем секвенирования областей V3 и V4 бактериальных генов рибосомной РНК S16. Несмотря на отсутствие значительных отличий, пероральный прием куркумина с метионином имел тенденцию к снижению микробного богатства и разнообразия, что было описано в результатах исследования, в котором описано модулирующее действие куркумина на микробиоту кишечника на крысиной модели неалкогольной болезни печени [11].

Выводы

Исходя из результатов многих проведенных исследований и заключений, которые подтверждают патогенез между микробиотой кишечника и многими заболеваниями в последние годы, особенно значительные изменения численности определенных видов бактерий при этих заболеваниях [9, 14, 19], куркумин и метионин обладают регулирующими эффектами на микробиоту кишечника.

Список литературы / References

1. Виксман М.Е., Маянский А.Н. Способ оценки функциональной активности нейтрофилов человека по реакции восстановления нитросинего тетразолия: Методические рекомендации. Казань, 1979. 14 с. [Viksman M.E., Mayansky A.N. Method for assessing the functional activity of human neutrophils by the reaction of nitroblue tetrazolium reduction: Methodical recommendations]. Kazan, 1979. 14 p.
2. Гизингер О.А., Долгушин И.И., Летяева О.И. Исследование дегрануляционных возможностей нейтрофилов при их облучении лазером низкой плотности *in vitro* // Вестник уральской медицинской академической науки, 2010. Т. 4, № 32. С. 23-26. [Gizinger O.A., Dolgushin I.I., Letyaeva O.I. *In vitro* study of the degranulation capabilities of neutrophils when they are irradiated with a low-density laser. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2010, Vol. 4, no. 32, pp. 23-26. (In Russ.)]
3. Гизингер О.А., Хисамова А.А. Биофармацевтические исследования при разработке лекарственной формы с метионином и экстрактом куркумы длинной (*Curcuma longa*) // Разработка и регистрация лекарственных средств, 2021, Т. 10, № 2. С. 24-30. [Gizinger O.A., Khisamova A.A. Biopharmaceutical trials of a dosage form, which contain methionine and turmeric extract (*Curcuma longa*). *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*, 2021, Vol. 10, no. 2, pp. 24-30. (In Russ.)]
4. Гизингер О.А., Симонян Е.В., Хисамова А.А. Способ получения лекарственного средства с метионином и экстрактом куркумы в виде гранул с кишечнорастворимым покрытием системного действия. RU 2 684 111 C1 от 07.02.2018. [Gizinger O.A., Simonyan E.V., Khisamova A.A. Method of obtaining a medicinal product with methionine and turmeric extract in the form of granules with an enteric coating of systemic action. RU 2 684 111 C1 07.02.2018.
5. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1. Общие методы анализа. М.: Медицина, 1987. 336 с. [State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Issue 1. General methods of analysis]. Moscow: Meditsina, 1987. 336 p.
6. Симонян А.В., Саламатов А.А., Покровская Ю.С., Аванесян А.А. Использование нингидриновой реакции для количественного определения α -аминокислот в различных объектах: методические рекомендации. Волгоград, 2007. 106 с. [Simonyan A.V., Salamatov A.A., Pokrovskaya Yu.S., Avanesyan A.A. The use of ninhydrin reaction for quantitative determination of α -amino acids in various objects: Methodical recommendations]. Volgograd, 2007. 106 p.
7. Aledo J.C. Methionine in proteins: The Cinderella of the proteinogenic amino acids. *Protein Sci.*, 2019, Vol. 28, no. 10, pp. 1785-1796.
8. Annuzzi G., Bozzetto L., Costabile G., Giacco R., Mangione A., Anniballi G., Vitale M., Vetrani C., Cipriano P., Della Corte G., Pasanisi F., Riccardi G., Rivellese A.A. Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014, Vol. 99, pp. 463-471.
9. Arora T., Bäckhed F. The gut microbiota and metabolic disease: current understanding and future perspectives. *J. Intern. Med.*, 2016, Vol. 280, pp. 339-349.
10. Estrela J.M., Mena S., Obrador E., Benlloch M., Castellano G., Salvador R., Dellinger R.W. Polyphenolic phytochemicals in cancer prevention and therapy: bioavailability versus bioefficacy. *J. Med. Chem.*, 2017, Vol. 60, pp. 9413-9436.
11. Feng W., Wang H., Zhang P., Gao C., Tao J., Ge Z., Zhu D., Bi Y. Modulation of gut microbiota contributes to curcumin-mediated attenuation of hepatic steatosis in rats. *Biochim. Biophys. Acta*, 2017, Vol. 1861, pp. 1801-1812.
12. le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G., Almeida M., Arumugam M., Batto J.M., Kennedy S., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 2013, Vol. 500, pp. 541-546.
13. Martínez Y., Li X., Liu G., Bin P., Yan W., Más D., Valdiviá M., Hu C.A., Ren W., Yin Y. The role of methionine on metabolism, oxidative stress, and diseases. *Amino Acids*, 2017, Vol. 49, no. 12, pp. 2091-2098.

14. Massier L., Blüher M., Kovacs P., Chakaroun R.M. Impaired intestinal barrier and tissue bacteria: pathomechanisms for metabolic diseases. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, 2021, Vol. 9, no. 12, 616506. doi: 10.3389/fendo.2021.616506.
15. McFadden R.M., Larmonier C.B., Shehab K.W., Midura-Kiela M., Ramalingam R., Harrison C.A., Besselsen D.G., Chase J.H., Caporaso J.G., Jobin C., et al. The role of curcumin in modulating colonic microbiota during colitis and colon cancer prevention. *Inflamm. Bowel Dis.*, 2015, Vol. 21, pp. 2483-2494.
16. Mohammed A., Islam M.S. Spice-derived bioactive ingredients: potential agents or food adjuvant in the management of diabetes mellitus. *Front. Pharmacol.*, 2018, Vol. 22, no. 9, 893. doi: 10.3389/fphar.2018.00893.
17. Momtazi-Borojeni A.A., Haftcheshmeh S.M., Esmaeili S.-A., Johnston T.P., Abdollahi E., Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun. Rev.*, 2018, Vol. 17, pp. 125-135.
18. Nilius B., Appendino G. Spices: the savory and beneficial science of pungency. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 2013, Vol. 64, pp. 1-76.
19. Oniszczyk A., Oniszczyk T., Gancarz M., Szymańska J. Role of gut microbiota, probiotics and prebiotics in the cardiovascular diseases. *Molecules*, 2021, Vol. 26, no. 4, 1172. doi: 10.3390/molecules26041172.
20. Shen L., Ji H.F. Intestinal microbiota and metabolic diseases: pharmacological implications. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2016, Vol. 37, pp. 169-171.
21. Shen L., Liu L., Ji H.F. Regulative effects of curcumin spice administration on gut microbiota and its pharmacological implications. *Food Nutr. Res.*, 2017, Vol. 61, 1361780. doi: 10.1080/16546628.2017.1361780.
22. Vogel H.A., Pelletier J. Curcumin-biological and medicinal properties. *J. Pharm.*, 1815, Vol. 2, 50. doi: 10.3390/molecules24162930.

Авторы:

Хисамова А.А. — соискатель кафедры микробиологии и вирусологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Гизингер О.А. — д.б.н., профессор кафедры микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Корнова Н.В. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Зырянова К.С. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Коркмазов А.М. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Белощангин А.С. — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Khisamova A.A., Doctoral Student, Department of Microbiology and Virology, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Gizinger O.A., PhD, MD (Biology), Professor, Department of Microbiology and Virology, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

Kornova N.V., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Zyryanova K.S., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Korkmazov A.M., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Beloshangin A.S., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation