

Влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, на антибиотикорезистентность и тяжесть инфекционного процесса

В.Ю. Земко, В.К. Окулич

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет
Республика Беларусь, 210009, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27

Резюме

Цель исследования – изучить влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, на формирование антибиотикорезистентности и тяжесть инфекционного процесса. **Материал и методы.** Проведен сравнительный анализ массы биопленки, толщины капсулы *K. pneumoniae*, выделенной у 26 пациентов с сепсисом и у 8 больных хронической обструктивной болезнью легких. Исследовано влияние толщины капсулы на тяжесть инфекционного процесса и антибиотикорезистентность. **Результаты и их обсуждение.** Масса биопленки *K. pneumoniae*, выделенной у пациентов с сепсисом, составила 28,2 [16,5; 41,3] мкг/лунку (медиана [нижний квартиль; верхний квартиль]), отличалась устойчивостью к большинству используемых антибактериальных лекарственных средств и была больше массы биопленки, выделенной при хронической обструктивной болезни легких (24,3 [20,0; 28,2] мкг/лунку, $p = 0,04$), сохранявшей чувствительность к используемым препаратам. Проведена идентификация капсулы бактерий *K. pneumoniae* как видового признака или свойства патогенности по разработанному методу с использованием альцианового синего. Панрезистентные изоляты *K. pneumoniae* имели наиболее толстую капсулу (0,44 [0,32; 0,53] мкм), карбапенемрезистентные изоляты, чувствительные к колистину и тигециклину, – более тонкую капсулу (0,38 [0,35; 0,41] мкм). Толщина капсулы клебсиеллы, сохранившей чувствительность к карбапенемам, была в 4 и 3,5 раза тоньше капсулы панрезистентных ($p = 0,031$) и карбапенемрезистентных, но чувствительных к колистину и тигециклину изолятов ($p = 0,044$) соответственно, и составила 0,11 [0,08; 0,16] мкм. Выявлена положительная корреляция между толщиной бактериальной капсулы, массой микробной биопленки и общей длительностью пребывания в стационаре. **Заключение.** Патогенность бактерий и тяжесть заболевания объясняется толщиной капсулы *K. pneumoniae*, которая вносит определенный вклад в формирование антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Ключевые слова: капсула бактерий, *Klebsiella pneumoniae*, антибиотикорезистентность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках темы НИР «Разработка нового метода диагностики и интенсивной терапии сепсиса» (№ ГР20190090 от 05.02.2019).

Автор для переписки. Земко В.Ю., e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Для цитирования. Земко В.Ю., Окулич В.К. Влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *Klebsiella pneumoniae*, на антибиотикорезистентность и тяжесть инфекционного процесса. *Сиб. науч. мед. ж.* 2025;45(2):88–93. doi: 10.18699/SSMJ20250209

Influence of microbiological characteristics of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* on antibiotic resistance and severity of the infection process

V.Yu. Zemko, V.K. Okulich

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University
Republic of Belarus, 210009, Vitebsk, Frunze ave., 27

Abstract

The aim of the study was to investigate influence of microbiological characteristics of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* on formation of antibiotic resistance and severity of infectious process. **Material and methods.** A comparative analysis of biofilm mass, thickness of capsule of *K. pneumoniae* isolated from 26 patients with sepsis and from 8 patients with chronic obstructive pulmonary disease was carried out. The influence of capsule thickness on severity of infectious process and antibiotic resistance was studied. **Results and discussion.** The mass of *K. pneumoniae* biofilm isolated from patients with sepsis was 28.2 [16.5; 41.3] µg/well (median [lower quartile; upper quartile]), exhibited resistance to most of the antibacterial drugs used, and was greater than the biofilm mass isolated from patients with chronic obstructive pulmonary disease (24.3 [20.0; 28.2] µg/well, $p = 0.04$), which remained susceptible to the drugs used. *K. pneumoniae* bacterial capsule was identified as a species characteristic or pathogenicity property using developed method with alcian blue. Panresistant *K. pneumoniae* isolates had the thickest capsule (0.44 [0.32; 0.53] µm), carbapenem-resistant isolates sensitive to colistin and tigecycline had thinner capsule (0.38; 0.35–0.41 µm). Thickness of capsule of *Klebsiella* that retained sensitivity to carbapenems was 4 and 3.5 times thinner than thickness of panresistant ($p = 0.031$) and carbapenem-resistant isolates sensitive to colistin and tigecycline isolates ($p = 0.044$), respectively and was 0.11 [0.08; 0.16] µm. A positive correlation was revealed between thickness of capsule, mass of microbial biofilm and length of hospital stay. **Conclusions.** The pathogenicity of bacteria and severity of disease are explained by thickness of *K. pneumoniae* capsule that makes a certain contribution to formation of antibiotic resistance in microorganisms.

Key words: bacteria capsule, *Klebsiella pneumoniae*, antibiotic resistance.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The work was performed as a part of the research topic «Development of a new method for diagnosing and intensive care of sepsis» (state registration No 20190090 from 02.05.2019)

Correspondence author. Zemko V.Yu., e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Citation. Zemko V.Yu., Okulich V.K. Influence of microbiological characteristics of infections caused by *Klebsiella pneumoniae* on antibiotic resistance and severity of the infection process. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal* = *Siberian Scientific Medical Journal*. 2025;45(2):88–93. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20250209

Введение

Использование антимикробных лекарственных средств широкого спектра действия, в особенности при лечении пациентов в реанимационных отделениях, повлекло за собой появление большого количества устойчивых штаммов. Устойчивая к карбапенемам *Klebsiella pneumoniae* стала серьезной угрозой общественному здравоохранению во многих промышленно развитых странах мира, в том числе России и Беларуси. Инфекции, вызванные *K. pneumoniae*, трудно поддаются лечению, поскольку эти микроорганизмы, как правило, устойчивы к нескольким антибиотикам, а у пациентов имеются серьезные сопутствующие заболевания. *K. pneumoniae* на фоне снижения иммунитета и приобретения антибиотикорезистентности способна вызывать тяжелые инфекции, что нередко становится причиной смерти пациентов в отделениях анестезиологии и реанимации. Образование биопленки является одним из факторов вирулентности для широкого спектра микроорганизмов, вызывающих хронические инфекции, в том числе клебсиеллы [1, 2]. Микроорганизмы внутри биопленки заключены в матрицу внеклеточных полимерных веществ, которые могут выступать в качестве барьера для

различных агрессивных воздействий (дезинфицирующих средств, антибиотиков и других).

K. pneumoniae, образующая биопленку, является важным патогеном с множественной лекарственной устойчивостью, поражающим человека, и основным источником госпитальных инфекций, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью из-за ограниченных возможностей лечения [3, 4]. Как сообщили A.D. Verderosa et al., биопленка устойчива к антибиотикотерапии и служит основной причиной персистирующих и рецидивирующих инфекций во всем мире [5]; образование биопленок и последующее заключение бактериальных клеток в сложную матрицу повышают их устойчивость к противомикробным препаратам и стерилизующим агентам, что затрудняет эрадикацию и контроль над микроорганизмами [5–7]. Матрица внеклеточных полимерных веществ защищает бактерии от антибиотиков, предотвращая проникновение лекарственных препаратов в бактерицидных концентрациях. Бактерии внутри биопленки на несколько порядков более устойчивы к антибиотикам по сравнению с планктонными. Например, биопленки могут переносить антимикробные препараты в концентрациях, в 10–1000 раз больше необходимых доз для инак-

тивации генетически эквивалентных планктонных бактерий. С учетом существенного влияния образуемого изолятами внеклеточного матрикса на способность антибактериальных лекарственных средств проникать через биопленки ее масса играет важную роль в их составе [8].

Значительную роль в формировании резистентности к антимикробной терапии у больничных штаммов играет еще один фактор вирулентности – капсула, которая рассматривается как защитная структура против врожденного иммунитета хозяина. Вирулентность *K. pneumoniae* приписывается полисахаридной капсуле, липополисахариду, пилиям и сидерофорам, которые присутствуют практически во всех вирулентных штаммах. Капсульный полисахарид *K. pneumoniae* долгое время рассматривался как важный фактор вирулентности, который способствует устойчивости к фагоцитозу и бактерицидной активности сыворотки. Свойство гипервирулентности штаммов связано с перепроизводством капсулы, дополнительными сидерофорами, устойчивостью к теллуриду и гипермуковязкостью [9]. Увеличение ее толщины препятствует проникновению антибиотиков в микробную клетку и, соответственно, ее гибели [10–12]. Внеклеточная капсула присутствует во многих факультативных патогенах, но ее роль в устойчивости к противомикробным препаратам остается спорной. Известно более чем 80 серотипов капсулы, которые часто идентифицируются при инвазивных инфекциях, ее тип также определяет вирулентность *K. pneumoniae* путем дифференциального ускользания от иммунного надзора в печени. В то время как типы с низкой вирулентностью захватываются клетками Купфера, типы с высокой вирулентностью обходят антибактериальный механизм. Изменчивость типа, состава и толщины капсулы напрямую влияет на фенотипы вирулентности [13]. В этой связи применение простых методов определения массы биопленки и толщины капсулы позволит прогнозировать ее устойчивость к антимикробным средствам и эффективно корректировать схемы лечения, ускорит выздоровление и снизит смертность среди пациентов с тяжелыми инфекциями, вызванными *K. pneumoniae*. Таким образом, изучение некоторых микробиологических аспектов инфекций, вызванных биопленкообразующей клебсиеллой, представляет собой актуальное научное направление в клинической медицине.

Цель исследования – изучить влияние микробиологических особенностей инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, на формирование антибиотикорезистентности и тяжесть инфекционного процесса.

Материал и методы

В исследование включено 34 пациента за период с 2022 по 2024 г., из них 26 человек с диагнозом сепсис (возраст $51,7 \pm 18,2$ года), находившихся на лечении в отделении анестезиологии и реанимации в учреждении здравоохранения «Витебская областная клиническая больница», и 8 больных с диагнозом хроническая обструктивная болезнь легких (возраст $40,9 \pm 8,4$ года), получавших лечение амбулаторно. Длительность пребывания в стационаре при сепсисе составила $34,6 \pm 17,1$ койко-дня. Для исследования влияния толщины капсулы на тяжесть инфекционного процесса пациенты реанимационного профиля были разделены на две группы в зависимости от исхода заболевания: умершие ($n = 7$) и выписанные ($n = 19$). Для анализа взаимосвязи толщины капсулы клебсиеллы и антибиотикорезистентности изолятов *K. pneumoniae* больных разделили на три группы: *K. pneumoniae*, выделенная от лиц первой группы, была чувствительна к карбапенемам ($n = 9$), во второй группе – резистентна к карбапенемам, но чувствительна к тигециклину и колистину ($n = 12$), в третьей группе изоляты были панрезистентными (устойчивыми ко всем классам антибактериальных лекарственных средств, доступных на момент проведения исследования) ($n = 7$).

Способность микроорганизмов к образованию биопленки определяли, высевая их в 96-луночные культуральные планшеты, индикацию биопленки проводили спектрофотометрически, ее массу в лунке (X) рассчитывали по формуле:

$$X = 226,28 \times E_{\text{оп}} \cdot 1,28,$$

где $E_{\text{оп}}$ – оптическая плотность [14].

Проведен анализ толщины капсулы выделенных из мокроты изолятов *K. pneumoniae* по разработанной методике. Выращивали суточную культуру бактерий на любой питательной среде, на которой может расти данный микроорганизм. Предметное стекло обезжиривали спиртом, наносили каплю 10%-го водного раствора гиалуроновой кислоты и переносили в него петлей небольшое количество культуры бактерий. Готовили мазок, который высушивали естественным путем и фиксировали над пламенем горелки или аэрозольным фиксатором, после чего окрашивали 1%-м раствором альцианового синего, приготовленным на ацетатном буферном растворе pH 2,5. Через 5 минут ополаскивали водой в течение минуты и высушивали фильтровальной бумагой. После полного высыхания результат оценивали на микроскопе с использованием иммерсионного объектива с увеличением $\times 90$ или $\times 100$. Толщину измеряли с применением программы Measure

Pixels (Andrew West Software), формировали базу данных в пакете Microsoft Excel. Капсула бактерий, содержащая кислые полисахариды, окрашивалась в светло-голубой, а остальная часть микроорганизма и фон препарата – в синий цвет. Для создания фона и усиления контрастности капсулы добавляли гиалуроновую кислоту, которая окрашивалась более интенсивно, чем капсула, и создавала более насыщенный фон объекта, что позволяло улучшить визуализацию капсулы [15].

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием аналитического пакета Statistica 12.0 (TIBCO Software, США). Перед применением методов описательной статистики определяли тип распределения количественных признаков на основе критерия Шапиро – Уилка. Учитывая отличие распределения признака от нормального, оценку статистической значимости различий между независимыми группами проводили с помощью критерия Краскелла – Уолиса. Результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Me [LQ; UQ]). Корреляционный анализ выполняли непараметрическим методом Спирмена. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

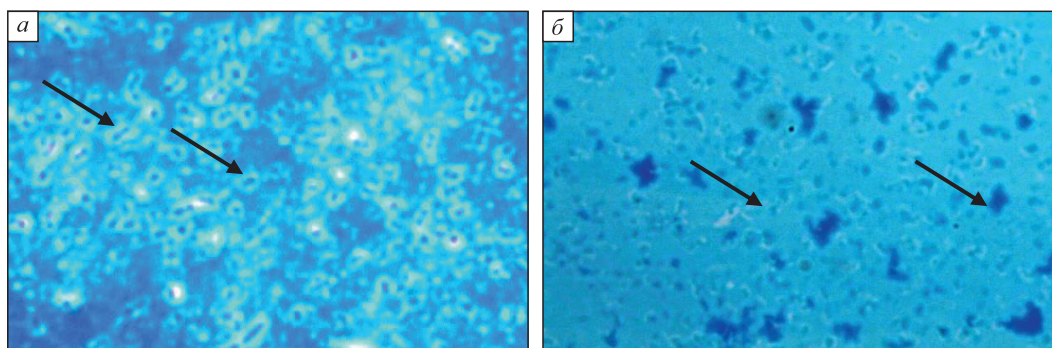
Результаты и их обсуждение

K. pneumoniae, выделенная у пациентов в реанимационном отделении, отличалась устойчивостью к большинству используемых антибактериальных лекарственных средств, масса ее биопленки составила 28,2 [16,5; 41,3] мкг/лунку, будучи больше величины данного показателя *K. pneumoniae*, выделенной у пациентов на амбулаторном лечении (24,3 [20,0;

28,2] мкг/лунку, $p = 0,04$), отличавшейся сохранением чувствительности к используемым препаратам. G.N. Selasi et al. также демонстрируют более высокую способность к образованию биопленок и биомассу среди карбапенемрезистентных изолятов бактерий, вызывающих более тяжелые инфекции, чем спорадические клоны [16].

Проведена идентификация капсулы бактерий *K. pneumoniae* как видового признака или свойства патогенности по разработанному методу с использованием альцианового синего [17]; капсула бактерий окрашивалась в светло-голубой, а остальная часть микроорганизма и фон препарата – в синий цвет (рисунок). Толщина капсулы *K. pneumoniae* у умерших, выписанных и амбулаторных пациентов составила 0,403 [0,345; 0,451], 0,456 [0,362; 0,516] и 0,097 [0,070; 0,132] мкм соответственно. В случае более тяжелого течения заболевания, т.е. у пациентов, находившихся на лечении в реанимационном отделении, как умерших, так и выписанных, *K. pneumoniae* имела более толстую капсулу по сравнению с изолятами, выделенными у больных, имевших нетяжелое течение заболевания и лечившихся амбулаторно ($p = 0,000$). При этом между группой умерших и выживших пациентов значимого различия не установлено ($p = 0,590$), что указывает на отсутствие влияния толщины капсулы на прогноз и исход заболевания.

При определении зависимости между толщиной образуемой капсулы и резистентностью к антибактериальным лекарственным средствам получены следующие результаты: панрезистентные изоляты *K. pneumoniae* имели наиболее толстую капсулу (0,44 [0,32; 0,53] мкм), по величине данного параметра карбапенемрезистентные, но чувствительные к колистину и тигециклину изоляты от них не отличались (0,38 [0,35–0,41]



K. pneumoniae, выделенная у пациента из реанимационного отделения с сепсисом (а) и у амбулаторного пациента с хронической обструктивной болезнью легких (б); стрелками указаны капсулы

K. pneumoniae, isolated from a patient from the intensive care unit with sepsis (a) and from an outpatient with chronic obstructive pulmonary disease (b); arrows indicate capsules

мкм, $p = 0,884$). Толщина капсулы клебсиеллы, сохранившей чувствительность к карбапенемам, была в 4 раза тоньше капсулы панрезистентных изолятов ($p = 0,031$) и в 3,5 раза тоньше капсулы карбапенемрезистентных, но чувствительных к колистину и тигециклину ($0,11 [0,08; 0,16]$ мкм, $p = 0,044$). Толщина капсулы клебсиеллы, сохранившей чувствительность к карбапенемам, была в 4 и 3,5 раза тоньше капсулы панрезистентных ($p = 0,031$) и карбапенемрезистентных, но чувствительных к колистину и тигециклину изолятов соответственно ($p = 0,044$), и составила $0,11 [0,08; 0,16]$ мкм].

При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь между толщиной бактериальной капсулы, с одной стороны, и продолжительностью пребывания в стационаре ($r = 0,58$, $p < 0,05$) и количеством лейкоцитов ($r = 0,61$, $p < 0,05$), с другой, а также отрицательная зависимость между pCO_2 и толщиной капсулы ($r = -0,66$, $p < 0,05$), положительная корреляция массы микробной биопленки с толщиной капсулы ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

Капсула, которая представляет собой полисахаридную матрицу, покрывающую клетку, является одним из важнейших факторов вирулентности, используемых *K. pneumoniae*. В работе F. D'Angelo et al. некапсулированные штаммы клебсиеллы продемонстрировали повышенную толерантность к полимиксинам, но не к другим антибиотикам, что определено путем измерения минимальной подавляющей концентрации, однако среди исследованных антибактериальных лекарственных средств не было ни карбапенемов, ни тигециклина [18].

Мутанты с гиперкапсулой, тесно связанные с инфекциями кровотока, обладают устойчивостью к фагоцитозу и способностью к усиленному распространению. Однако они не могут эффективно образовывать биопленку или внедряться в эпителиальные клетки органов [19, 20]. Тем не менее в нашем исследовании установлена взаимосвязь между толщиной капсулы и массой микробной биопленки.

Заключение

Разработан и применен метод окраски капсулы микроорганизмов, определена зависимость между толщиной капсулы, антибиотикорезистентностью и длительностью пребывания пациентов в стационаре, а также взаимосвязь с лейкоцитозом и ростом pCO_2 . Метод показал свою эффективность и простоту в сравнении с существующими способами окраски и может быть использован для выявления фармакорезистентной

микрофлоры стационаров. Патогенность бактерий и тяжесть заболевания объясняется толщиной капсулы *K. pneumoniae*, которая вносит определенный вклад в формирование антибиотикорезистентности микроорганизмов.

Список литературы / References

1. Voora S., Adey D.B. Management of Kidney transplant recipients by general nephrologists: core curriculum 2019. *Am. J. Kidney Dis.* 2019;73(6):866–879. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.01.031
2. Koo H., Allan R.N., Howlin R.P., Stoodley P., Hall-Stoodley L. Targeting microbial biofilms: current and prospective therapeutic strategies. *Nat. Rev. Microbiol.* 2017;15(12):740–755. doi: 10.1038/nrmi-cro.2017.99
3. Pinto R.M., Soares F.A., Reis S., Nunes C., van Dijk P. Innovative strategies toward the disassembly of the EPS matrix in bacterial biofilms. *Front. Microbiol.* 2020;11:952. doi: 10.3389/fmicb.2020.00952
4. Navon-Venezia S., Kondratyeva K., Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol. Rev.* 2017;41(3):252–275. doi: 10.1093/femsre/fux013
5. Verderosa A.D., Totsika M., Fairfull-Smith K.E. Bacterial biofilm eradication agents: a current review. *Front. Chem.* 2019;7:824. doi: 10.3389/fchem.2019.00824
6. Khatoun Z., McTiernan C.D., Suuronen E.J., Mah T.F., Alarcon E.I. Bacterial biofilm formation on implantable devices and approaches to its treatment and prevention. *Heliyon.* 2018;4(12):e01067. doi: 10.1016/j.heliyon.2018.e01067
7. Satpathy S., Sen S.K., Pattanaik S., Raut S. Review on bacterial biofilm: an universal cause of contamination. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2016;7:56–66. doi: 10.1016/j.bcab.2016.05.002
8. Lajhar S.A., Brownlie J., Barlow R. Characterization of biofilm-forming capacity and resistance to sanitizers of a range of *E. coli* O26 pathotypes from clinical cases and cattle in Australia. *BMC Microbiol.* 2018;18(1):41. doi: 10.1186/s12866-018-1182-z
9. Rabin N., Zheng Y., Opoku-Temeng C., Du Y., Bonsu E., Sintim H.O. Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. *Future Med. Chem.* 2015;7(4):493–512. doi: 10.4155/fmc.15.6
10. Russo T.A., Marr C.M. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019;32(3):e00001-19. doi: 10.1128/CMR.00001-19
11. Gharrah M.M., El-Mahdy A.M., Barwa R.F. Association between virulence factors and extended spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae* compared to nonproducing isolates. *Interdiscip. Perspect. Infect. Dis.* 2017;2017:7279830. doi: 10.1155/2017/7279830
12. Follador R., Heinz E., Wyres K.L., Ellington M.J., Kowarik M., Holt K.E., Thomson N.R. The

diversity of *Klebsiella pneumoniae* surface polysaccharides. *Microb. Genom.* 2016;2(8):e000073. doi: 10.1099/mgen.0.000073

13. Paczosa M.K., Mecsas J. *Klebsiella pneumoniae*: going on the offense with a strong defense. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2016;80(3):629–661. doi: 10.1128/MMBR.00078-15

14. Sharma D., Misba L., Khan A.U. Antibiotics versus biofilm: an emerging battleground in microbial communities. *Antimicrob. Resist. Infect. Control.* 2019;8:76. doi: 10.1186/s13756-019-0533-3

15. Celec P., Vlkova B., Laukova L., Babickova J., Boor P. Cell-free DNA: the role in pathophysiology and as a biomarker in kidney diseases. *Expert. Rev. Mol. Med.* 2018;20:e1. doi: 10.1017/erm.2017.12

16. Selasi G.N., Nicholas A., Jeon H., Na S.H., Kwon H.I., Kim Y.J., Heo S.T., Oh M.H., Lee J.C. Differences in biofilm mass, expression of biofilm-associated genes, and resistance to desiccation between epidemic and sporadic clones of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* sequence type 191. *PLoS One.* 2016;11(9):e0162576. doi: 10.1371/journal.pone.0162576

17. Земко В.Ю., Окулич В.К., Бонцевич С.В. Метод идентификации капсулы микроорганизмов

с использованием альцианового синего: рац. предложение № 6 от 10.06.2022, утв. Витебским ГМУ.

Zemko V.Yu., Okulich V.K., Bontsevich S.V. Method for identifying meeting capsules using Alcian blue: rationalization proposal No. 6 dated June 10, 2022, approved by Vitebsk State Medical University. [In Russian].

18. D'Angelo F., Rocha E.P.C., Rendueles O. The capsule increases susceptibility to last-resort polymyxins, but not to other antibiotics, in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2023;67(4):e00127–23. doi: 10.1128/aac.00127-23

19. Ernst C.M., Braxton J.R., Rodriguez-Oso-rio C.A., Zagieboylo A.P., Li L., Pironti A., Manson A.L., Nair A.V., Benson M., Cummins K. ... Hung D.T. Adaptive evolution of virulence and persistence in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat. Med.* 2020;26(5):705–711. doi: 10.1038/s41591-020-0825-4

20. Chen T., Ying L., Xiong L., Wang X., Lu P., Wang Y., Shen P., Xiao Y. Understanding carbapenem-resistant hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*: Key virulence factors and evolutionary convergence. *hLife.* 2024;12(2):611–624. doi: 10.1016/j.hlife.2024.06.005

Сведения об авторах:

Земко Виктория Юрьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Окулич Виталий Константинович, к.м.н., ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Information about authors:

Viktoryia Yu. Zemko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-6753-2074, e-mail: viktoryiazia@gmail.com

Vitaly K. Okulich, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-8226-6405, e-mail: vokul@mail.ru

Поступила в редакцию 09.11.2024

После доработки 30.11.2024

Принята к публикации 14.02.2025

Received 09.11.2024

Revision received 30.11.2024

Accepted 14.02.2025