

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2024.4.79>

Уровень ДНК ТТV как маркер напряженности клеточного иммунного ответа у пациентов с генерализованной бактериальной инфекцией

**В.М. Семенов¹, Т.И. Дмитраченко¹, С.К. Егоров¹, А.Н. Кизименко¹, И.А. Лятос¹,
С.К. Зенькова¹, К.М. Кубраков¹, Е.А. Матусевич², А.М. Каштанов²**

¹Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г. Витебск, Республика Беларусь

²Витебская областная клиническая больница, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2024. – Том 23, №4. – С. 79-86.

TTV DNA level as a marker of cellular immune intensity response in patients with generalized bacterial infection

**V.M. Semenov¹, T.I. Dmitrachenko¹, S.K. Yahorau¹, A.N. Kizimenka¹, I.A. Lyatos¹,
S.K. Ziankova¹, K.M. Kubrakou¹, E.A. Matusevich², A.M. Kashtanov²**

¹Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

²Vitebsk Regional Clinical Hospital, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2024;23(4):79-86.

Резюме.

ДНК ТТV определяется у подавляющей части здоровых лиц и пациентов с инфекционной патологией независимо от тяжести инфекции, и составляет 85,4% у пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией.

Цель исследования – оценить напряженность клеточного иммунного ответа у пациентов с бактериемией при различных уровнях ДНК ТТV в плазме крови. Средний уровень вирусной нагрузки (М) у пациентов с бактериемией составил 28748 копий/мл (ДИ 95%; 3620; 53876 копий/мл), что значительно превышает аналогичные показатели у здоровых лиц. При этом у здоровых лиц уровень вирусной нагрузки не превышает 18475 копий/мл. У пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией функциональная активность Т- и В- клеточных звеньев иммунитета в ответ на активацию митогенами достоверно ниже по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Уровень ДНК ТТV в плазме крови пациентов с генерализованной бактериальной инфекцией отражает напряженность иммунного ответа на митогены в РБТЛ и может быть использован в качестве дополнительного маркера оценки иммунного статуса. Уровень ДНК ТТV, превышающий 2300 копий/мл, может служить достаточно специфичным дополнительным критерием снижения напряженности иммунного ответа и риска более тяжелого течения заболевания. Определение уровня ДНК ТТV может быть использовано в качестве маркера оценки иммунного статуса, наличия иммуносупрессии у пациентов с бактериемией.

Ключевые слова: клеточный иммунный ответ, возбудители бактериальных инфекций (K. pneumoniae, P. aeruginosa, A. baumannii), ДНК ТТV.

Abstract.

TTV DNA is detected in the vast majority of healthy individuals as well as in patients with infectious pathology, regardless of its severity, and makes up 85.4% in patients with severe bacterial infection.

Objectives. To evaluate the intensity of the cellular immune response in patients with bacteremia at different levels of TTV DNA in the blood plasma. The average level of viral load (M) in patients with bacteremia was 28,748 copies/ml (CI 95%; 3620; 53876 copies/ml), which significantly exceeds similar values in healthy individuals. At the same time, in healthy individuals the level of viral load does not exceed 18,475 copies/ml. In patients with severe bacterial infection, the functional activity of T- and B-cell immunity in response to activation by mitogens is significantly lower compared to healthy individuals ($p < 0.001$). The level of TTV DNA in the blood plasma of patients with generalized bacterial infection reflects the intensity of the immune response to mitogens in the RBTL and can be used as an additional marker

for assessing the immune status. A TTV DNA level exceeding 2300 copies/ml can serve as a fairly specific additional criterion for reducing the intensity of the immune response and the risk of a more severe course of the disease. The determination of the TTV DNA level can be used as a marker for assessing the immune status and the presence of immunosuppression in patients with bacteremia.

Keywords: cellular immune response, pathogens of bacterial infections (K. pneumoniae, P. aeruginosa, A. baumannii), TTV DNA.

Введение

Обнаружение TTV (torque teno virus) в 1997 году и семейства Anelloviridae в целом создало предпосылки для проведения широких исследований во всем мире по оценке его роли в патогенезе заболеваний человека [1, 2]. Несмотря на то, что в последние годы изучено строение вируса, созданы методы качественного и количественного определения его ДНК [2], установлена частота его распространения в различных регионах мира, пути передачи, возможность самостоятельной элиминации вируса, способность находиться в различных тканях и жидкостях человека [3], окончательно роль вируса в патологии человека не установлена. В настоящее время выделено более 30 видов TTV и их число постоянно пополняется [4]. Учитывая широкую распространенность вируса в популяции, большинство исследователей считают TTV частью человеческого вирома [5]. В таком случае можно предположить, что система иммунитета поддерживает иммунный баланс для защиты человека от патогенного воздействия вируса. Однако, как и при других вирусных инфекциях, персистенция TTV, несомненно, вызывает в организме человека реакцию системы иммунитета на чужеродный агент. Установлено, что TTV синтезирует белки, обладающие иммуногенностью и необходимые для длительной персистенции в тканях и органах человека [6, 7]. Существует мнение, что при инфицировании TTV возможны два варианта его персистирования. Первый – непатогенный, когда вирус персистирует в составе вирома человека. При втором варианте, в случаях возникновения в организме человека неблагоприятных ситуаций, возможно участие TTV в инфекционном процессе с повреждением восприимчивых клеток.

Рядом исследователей показано, что репликация TTV отражает нарушение иммунной системы и эту группу вирусов можно отнести к маркерам иммунодефицита [8, 9]. Повышенные уровни вирусемии TTV были обнаружены у людей с ВИЧ-инфекцией [10,11], у детей с воспалительными

заболеваниями органов дыхательной системы [12], а также у людей с подавленным иммунитетом, при трансплантации стволовых клеток и органов [13]. Высокий уровень ДНК TTV установлен у пациентов с сепсисом [14]. Однако, несмотря на то, что исследователями установлена роль TTV как эндогенного маркера иммунного статуса человека, многие вопросы остаются не изученными. Проведение исследований в этом направлении могут быть полезны для практического здравоохранения [15].

Цель работы – оценить напряженность клеточного иммунного ответа у пациентов с генерализованной бактериальной инфекцией при различном уровне ДНК TTV в плазме крови.

Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 24 до 87 лет обоего пола с генерализованной бактериальной инфекцией, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) учреждений здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» и «Витебская областная инфекционная клиническая больница». Все пациенты были госпитализированы в 2022-2023 гг., что исключало ошибку «временного сдвига». В исследование включались пациенты методом сплошного последовательного отбора до достижения требуемого размера выборки. Учитывалось наличие госпитализации в (ОРИТ), клинические признаки генерализованной бактериальной инфекции, а также развившаяся полиорганная дисфункция (ПОД). Критериями исключения являлись наличие иммуносупрессии, обусловленной трансплантацией солидных органов или костного мозга, системных заболеваний соединительной ткани, ВИЧ-инфекции, а также беременность.

Среди включенных в исследование были 31 женщина и 69 мужчин. Первоначальной причиной госпитализации явилась тяжелая внебольничная пневмония у 46 пациентов, в том числе 16 пациентов с диагнозом COVID-19. Причи-

ной госпитализации 16 пациентов служила неврологическая патология, в том числе закрытая черепно-мозговая травма (ЗЧМТ), осложненная субарахноидальным кровоизлиянием и развитием гнойного менингита; 15 пациентов были госпитализированы с хирургической патологией (деструктивный панкреатит, абсцесс печени); 16 пациентов первоначально были госпитализированы в отделение кардиохирургии; причиной госпитализации 7 остальных пациентов явились обширные ожоги, цирроз печени в стадии декомпенсации, отравление суррогатами алкоголя, травмы грудной клетки.

В контрольную группу были включены 100 здоровых лиц в возрасте от 18 до 60 лет, среди них 58 мужчин, 42 – женщины.

Лабораторная часть работы выполнялась на базе лаборатории молекулярно-генетических и биотехнологических исследований кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет»; микробиологической лаборатории кафедры клинической микробиологии учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет».

Все биологические образцы крови подвергались стандартным бактериологическим методам исследования. Микробиологический анализ проводили в бактериологическом отделе клинико-диагностической лаборатории учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» на микробиологическом автоматическом анализаторе «BD Phoenix M50» (Becton Dickinson, США) тест-системами.

Подтверждение наличия бактерий в исследуемых образцах плазмы крови проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Для обнаружения и количественной оценки уровня ДНК *K.pneumoniae*, *A.baumannii*, *P.aeruginosa* использовали разработанную нами и зарегистрированную в Республике Беларусь тест-систему (Тест-система «МУЛЬТИБАК» для диагностики инвазивных бактериальных инфекций методом мультиплексной ПЦР в режиме реального времени, ТУ ВУ 391360704.021-2021).

Для обнаружения ДНК TTV в плазме крови нами была разработана методика на основе ПЦР с флюоресцентной детекцией в режиме реального времени. Конструирование и подбор оптимальных праймеров и зондов с учетом размера (длины) ампликона, температуры отжига, нукле-

отидного состава, распределения нуклеотидов по длине праймера, длины праймеров, возможности образования праймерами шпилек и димеров выполняли с помощью программ Primer-BLAST/Primer3, FastPCR.

Для оценки напряженности клеточного иммунного ответа на фитогемагглютинин (ФГА), липополисахарид (ЛПС) применяли реакцию бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) [14]. При анализе принимались в расчет установленные нами точки диагностического разделения тяжелого патологического процесса и его отсутствия по результатам проведенного ROC-анализа значений РБТЛ.

Статистическая обработка результатов исследования была выполнена при использовании пакета прикладных программ Excel (Microsoft), STATISTICA 10.0 (StatSoft), MedCalc 15.8. Применялись методы дескриптивной, непараметрической статистики, ROC-анализ.

Результаты

Оценка функциональной активности клеточного звена иммунитета, осуществляемого Т-лимфоцитами в ответ на активацию ФГА, позволила выявить ее снижение у пациентов с бактериемией по сравнению со здоровыми лицами. У здоровых лиц среднее значение доли бластных клеток в ответ на стимуляцию ФГА было равным 70% (ДИ 95%; 68,0.....76,4). У пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией функциональная активность Т-лимфоцитов, оцениваемая как процент бластных клеток под воздействием ФГА, оказалась достоверно ниже ($p < 0,001$) и составила в среднем 52,6% (ДИ 95%; 28,7..... 57,4).

Проведенный ROC-анализ в качестве точки диагностического разделения тяжелого патологического процесса и его отсутствия предложил считать ответ лимфоцитов, способных к бласттрансформации под действием ФГА, менее 60%, чувствительность и специфичность при этом составили 84% и 91% соответственно (рис. 1). Площадь поля под кривой ROC-анализа составила 0,871, что позволяет считать результаты ответа на ФГА в РБТЛ хорошим маркером оценки напряженности Т-клеточного звена иммунного ответа.

Доля бластных клеток у пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией в ответ на стимуляцию липополисахаридом составила 27,6% (ДИ 95%; 16,2..... 30,2). Аналогичные показатели у здоровых лиц достигли 32,0% (ДИ 95%; 26,2.....35,8).

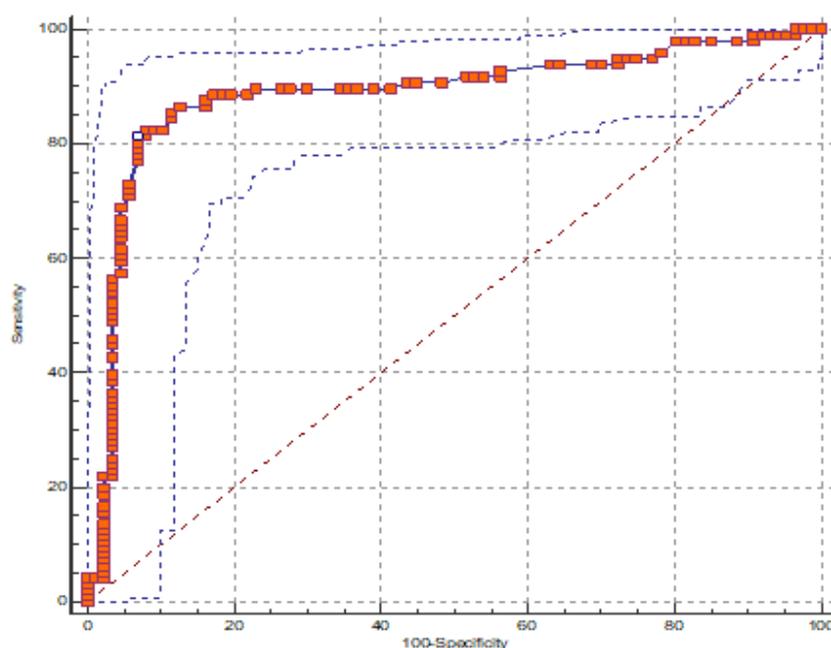


Рисунок 1 – Кривая ROC-анализа для оценки функциональной активности клеточного звена иммунитета, осуществляемой Т-лимфоцитами в ответ на активацию ФГА (площадь поля под кривой = 0,871; 95% ДИ от 0,798 до 0,925; P= 0,0001)

Проведенный ROC-анализ в качестве точки диагностического разделения тяжелого патологического процесса и его отсутствия позволил считать ответ лимфоцитов, способных к бласттрансформации под действием ЛПС, менее 30%, чувствительность и специфичность при этом составили 75% и 60,7% соответственно (рис. 2). Площадь поля под кривой ROC-анализа была равна 0,702, что позволяет считать результаты ответа на ЛПС в РБТЛ маркером оценки напряженности Т-клеточного звена иммунного ответа.

Проведенный нами анализ показал, что ответ на ФГА в РБТЛ менее 60% имели 80,2% включенных в исследование пациентов. У этой группы пациентов средний уровень ДНК ТТV в плазме крови достигал 32197 копий/мл, напротив, у пациентов, ответ на ФГА у которых превышает указанную выше диагностическую точку, средний уровень ДНК ТТV в плазме крови составил 17798 копий/мл. У пациентов с ответом в РБТЛ на ЛПС менее 30%, что наблюдалось у 51,6% пациентов с бактериемией, средний уровень ДНК ТТV в плазме крови достигал 19845 копий/мл. Для пациентов с ответом на ЛПС, превышающим 30%, средний уровень ДНК ТТV в плазме крови составил 11295 копий/мл. Проведенный ROC-анализ в качестве точки диагностического разделения тяжелого патологического процесса,

сопровождающегося бактериемией, и его отсутствия позволил считать уровень ДНК ТТV, превышающий 2310 копий/мл, чувствительность и специфичность при этом составили 38,04% и 87,4% соответственно (рис. 3). Площадь поля под кривой ROC-анализа равна 0,65, что позволяет считать уровень ДНК ТТV возможным маркером риска генерализации бактериальной инфекции, что, в свою очередь, подтверждается соответствием найденного значения уровня вирусной нагрузки ТТV значению, определенному при оценке напряженности клеточного звена иммунного ответа в РБТЛ с высокой долей специфичности.

Обращает на себя внимание и тот факт, что у пациентов с высокой вирусной нагрузкой достоверно чаще, чем при меньшей нагрузке регистрировались выраженная дыхательная недостаточность и необходимость проведения вспомогательной респираторной поддержки (ИВЛ), наблюдался летальный исход.

Заключение

Реакция бластной трансформации лимфоцитов (РБТЛ) является одним из признанных методов оценки клеточного звена иммунитета и была выбрана нами как метод сравнения с целью определения возможности использования уровня

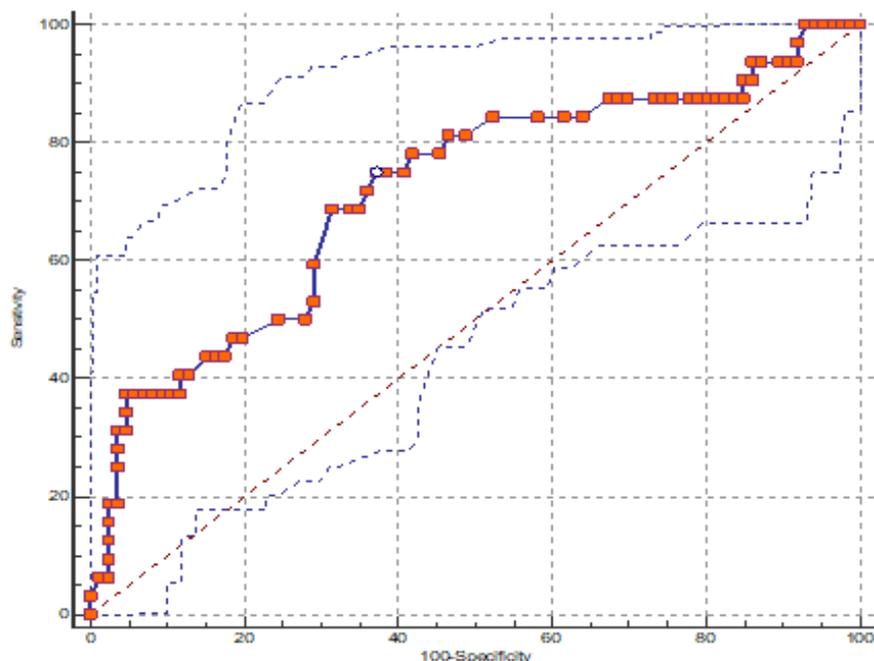


Рисунок 2 – Кривая ROC-анализа для оценки функциональной активности клеточного звена иммунитета, осуществляемой В-лимфоцитами в ответ на активацию липополисахаридами Гр-отрицательных бактерий (площадь поля под кривой = 0,702; 95% ДИ от 0,798 до 0,925; P= 0,0004)

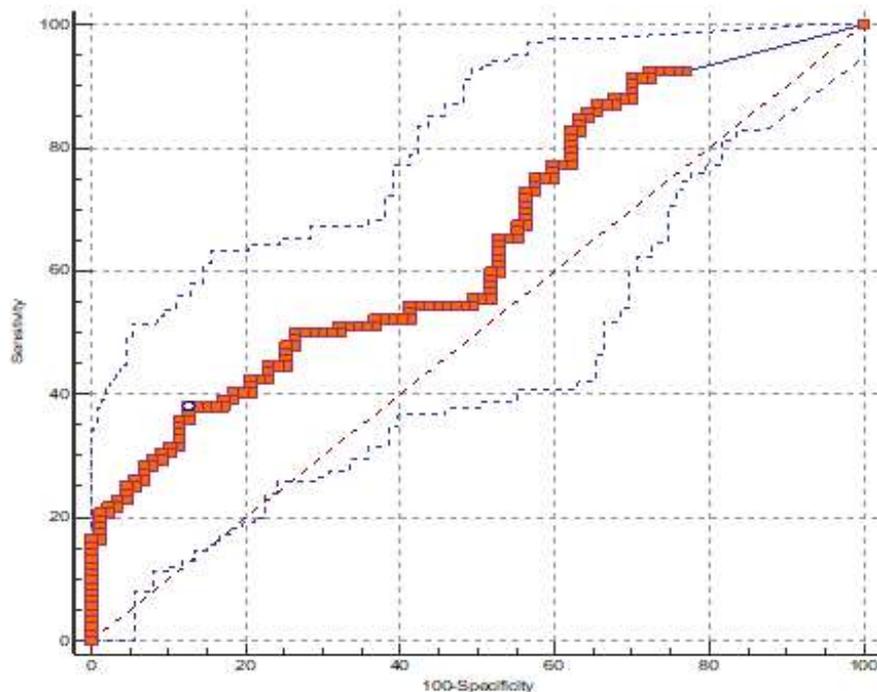


Рисунок 3 – Кривая ROC-анализа для порогового значения уровня ДНК ТТV у здоровых лиц и пациентов с бактериемией (площадь поля под кривой = 0,649; 95% ДИ от 0,575 до 0,719; p<0,001)

ДНК ТТV в качестве эндогенного маркера иммунного статуса. Полученные нами результаты при количественном определении ДНК ТТV в

крови позволили обнаружить более высокий уровень вирусной нагрузки у пациентов с генерализованной бактериальной инфекцией, имеющих

сниженный по сравнению со здоровыми лицами ответ лимфоцитов на митогены в РБТЛ. Таким образом, полученные нами результаты позволяют считать, что количественное определение ДНК ТТV может быть дополнительным маркером наличия иммуносупрессии у пациентов в критическом состоянии. Пороговым значением ДНК ТТV как эндогенного маркера иммуносупрессии можно считать уровень, превышающий 2300 копий/мл, что может указывать на существующий риск присоединения бактериальной инфекции и более тяжелого течения заболевания.

Измерение вирусной нагрузки ТТV в крови в качестве оценки иммунного статуса имеет свои преимущества перед другими лабораторными технологиями, поскольку ПЦР является достаточно быстрым лабораторным тестом, требующим временных затрат в течение нескольких часов, она доступна по цене и проста в исполнении. Кроме того, исследованию могут быть подвергнуты хранящиеся образцы крови, что позволяет провести ретроспективное измерение вирусной нагрузки ТТV. Тем не менее, необходимо дальнейшее исследование возможности клинического использования динамики изменения уровня ТТV-нагрузки для определения характера, прогнозирования течения патологического процесса и его исходов у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Литература

1. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology / T. Nishizawa [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997 Dec. Vol. 241, N 8. P. 92–97.
2. Kinetics of Torque Teno virus DNA in stools may predict occurrence of acute intestinal graft versus host disease early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / F. Bueno [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2021 Jun. Vol. 23, N 3. Art. e13507.
3. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker / E. J. Gore [et al.] // *Front Med. (Lausanne)*. 2023 Jul. Vol. 10. Art. 1168400.

References

1. Nishizawa T, Okamoto H, Konishi K, Yoshizawa H, Miyakawa Y, Mayumi M. A novel DNA virus (TTV) associated with elevated transaminase levels in posttransfusion hepatitis of unknown etiology. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997 Dec;241(1):92-7. doi: 10.1006/bbrc.1997.7765
2. Bueno F, Albert E, Piñana JL, Pérez A, Úbeda C, Gómez

4. Human Anelloviruses: Influence of Demographic Factors, Recombination, and Worldwide Diversity / M. Cebriá-Mendoza [et al.] // *Microbiol. Spectr.* 2023 Jun. Vol. 11, N 3. Art. e0492822.
5. Viral reactivation in the lungs of patients with severe pneumonia is associated with increased mortality, a multicenter, retrospective study / L.Huang [et al.] // *J. Med. Virol.* 2023 Jan. Vol. 95, N 1. Art. e28337.
6. Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors / D. Focosi [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020 Oct. Vol. 26, N 10. P. 1406–1410.
7. Viruses, friends, and foes: the case of Torque teno virus and the net state of immunosuppression / N. Redondo [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2022 Apr. Vol. 24, N 2. Art. e13778.
8. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) / J. Schmitz [et al.] // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2020 Art. Vol. 26, N 4. P. 643–650.
9. Thom, K. Progression towards AIDS leads to increased Torque teno virus and Torque tenominivirus titers in tissues of HIV infected individuals / K. Thom, J. Petrik // *J. Med. Virol.* 2007 Jan. Vol. 79, N 1. P. 1–7.
10. Torque teno virus primary infection kinetics in early childhood / E. Väisänen [et al.] // *Viruses.* 2022 Jun. Vol. 14, N 6. P. 1277.
11. D-Лактат, С-реактивный белок, прокальцитонин в дифференциальной диагностике инфекционных поражений центральной нервной системы / В. М. Семенов [и др.] // *Клин. инфектология и паразитология.* 2018. Т. 7, № 1. С. 27–38.
12. Kinetics of Torque Teno virus DNA in stools may predict occurrence of acute intestinal graft versus host disease early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / F. Bueno [et al.] // *Transpl. Infect. Dis.* 2021 Jun. Vol. 23, N 3. Art. e13507.
13. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis / A. H. Walton [et al.] // *PloS One.* 2014 Jun. Vol. 9, N 2. Art. e98819.
14. Ройт, А. Основы иммунологии : пер. с англ. / А. Ройт ; под ред.: Р. Г. Василова, А. Ф. Киркина. Москва : Мир, 1991. 328 с.
15. Напряженность клеточного иммунного ответа в реакции бласттрансформации лимфоцитов у здоровых лиц и пациентов с тяжелой бактериальной инфекцией / Т. И. Дмитриченко [и др.] // *Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации [Электронный ресурс] : материалы 78-й науч. сес. ВГМУ, Витебск, 25-26 янв. 2023 г. / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Витебский гос. мед. ун-т ; редкол.: Е. Г. Асирян [и др.]. Витебск : ВГМУ, 2023. 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Загл. с экрана.*

Поступила 04.03.2024 г.

Принята в печать 28.08.2024 г.

MD, et al. Kinetics of Torque Teno virus DNA in stools may predict occurrence of acute intestinal graft versus host disease early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2021 Jun;23(3):e13507. doi: 10.1111/tid.13507

3. Gore EJ, Gard L, Niesters HGM, Van Leer Buter CC. Understanding torquetenovirus (TTV) as an immune marker. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jun;10:1168400. doi: 10.3389/

- fmed.2023.1168400
4. Cebriá-Mendoza M, Beamud B, Andreu-Moreno I, Arbona C, Larrea L, Díaz W, et al. Human Anelloviruses: Influence of Demographic Factors, Recombination, and Worldwide Diversit. *Microbiol Spectr*. 2023 Jun;11(3):e0492822. doi: 10.1128/spectrum.04928-22
 5. Huang L, Zhang X, Pang L, Sheng P, Wang Y, Yang F, et al. Viral reactivation in the lungs of patients with severe pneumonia is associated with increased mortality, a multicenter, retrospective study. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28337. doi: 10.1002/jmv.28337
 6. Focosi D, Spezia PG, Macera L, Salvadori S, Navarro D, Lanza M, et al. Assessment of prevalence and load of torquetenovirus viraemia in a large cohort of healthy blood donors. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Oct;26(10):1406-10. doi: 10.1016/j.cmi.2020.01.011
 7. Redondo N, Navarro D, Aguado JM, Fernández-Ruiz M. Viruses, friends, and foes: the case of Torque teno virus and the net state of immunosuppression. *Transpl Infect Dis*. 2022 Apr;24(2):e13778. doi: 10.1111/tid.13778
 8. Schmitz J, Kobbe G, Kondakci M, Schuler E, Magorsch M, Adams O. The Value of Torque Teno Virus (TTV) as a Marker for the Degree of Immunosuppression in Adult Patients after Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Apr;26(4):643-50. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.11.002
 9. Thom K, Petrik J. Progression towards AIDS leads to increased Torque teno virus and Torque teno minivirus titers in tissues of HIV infected individuals. *J Med Virol*. 2007 Jan;79(1):1-7. doi: 10.1002/jmv.20756
 10. Väisänen E, Kuisma I, Mäkinen M, Ilonen J, Veijola R, Toppari J, et al. Torque teno virus primary infection kinetics in early childhood. *Viruses*. 2022 Jun;14(6):1277. doi: 10.3390/v14061277
 11. Semenov VM, Zenkova SK, Kubrakov KM, Vasilva MA, Veremey IS. D-Lactate, C-reactive protein, and procalcitonin in the differential diagnosis of infectious lesions of the central nervous system. *Klin Infektologiya Parazitologiya*. 2018;7(1):27-38. (In Russ.)
 12. Bueno F, Albert E, Piñana JL, Pérez A, Úbeda C, Gómez MD, et al. Kinetics of Torque Teno virus DNA in stools may predict occurrence of acute intestinal graft versus host disease early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2021 Jun;23(3):e13507. doi: 10.1111/tid.13507
 13. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014 Jun;9(2):e98819. doi: 10.1371/journal.pone.0098819
 14. Royt A; Vasilov RG, Kirkin AF, red. *Fundamentals of immunology: per s angl*. Moscow, RF: Mir, 1991. 328 p. (In Russ.)
 15. Dmitrachenko TI, Semenov VM, Lyatos IA, Egorov SK, Zenkova SK, Kizimenko AN. Tension of cellular immune response in lymphocyte blast transformation reaction in healthy individuals and patients with severe bacterial infection. V: *M-vo zdravookhraneniya Respubliki Belarus', Vitebskii gos med un-t; Asiryan EG, i dr, redkol. Dostizheniya fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [Elektronnyi resurs]: materialy 78-i nauch ses VGMU, Vitebsk, 25-26 yanv 2023 g. Vitebsk, RB: VGMU; 2023. 1 elektron opt disk (CD-ROM). Zagl s ekrana*. (In Russ.)

Submitted 04.03.2024

Accepted 28.08.2024

Сведения об авторах:

В.М. Семенов – д.м.н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>;

Т.И. Дмитриченко – д.м.н., профессор, декан ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-5537-3459>;

С.К. Егоров – к.м.н., доцент, докторант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-7352-9368>;

А.Н. Кизименко – к.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет;

И.А. Лятос – к.м.н., доцент, начальник военной кафедры, докторант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0009-0008-9011-2028>;

e-mail: ialjatos@gmail.com – Лятос Игорь Александрович;

С.К. Зенькова – к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-7446-2684>;

К.М. Кубраков – д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

Е.А. Матусевич – к.м.н., главный врач Витебской областной клинической больницы;

А.М. Каштанов – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК, Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, зам. главного врача (по медицинской части), Витебская областная клиническая больница.

Information about authors:

V.M. Semenov – Doctor of Medical Sciences, professor, head of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7029-9226>;

T.I. Dmitrachenko – Doctor of Medical Sciences, professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University; <https://orcid.org/0000-0002-5537-3459>;

S.K. Yahorau – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-7352-9368>;

A.N. Kizimenka – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Anesthesiology and Resuscitation with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;

I.A. Lyatos – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Military Chair, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0009-0008-9011-2028>;

e-mail: ialjatos@gmail.com – Igor A. Lyatos;

S.K. Ziankova – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-7446-2684>;

K.M. Kubrakou – Doctor of Medical Sciences, associate professor, professor of the Chair of Neurology & Neurosurgery, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-6723-0589>;

E.A. Matusevich – Candidate of Medical Sciences, chief physician, Vitebsk Regional Clinical Hospital;

A.M. Kashtanov – postgraduate of the Chair of Infectious Diseases with the course of the Faculty for Advanced Training & Retraining, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, deputy chief physician for medical affairs, Vitebsk Regional Clinical Hospital.