

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID321328>

Строение и механизм действия нейротоксинов ботулизма и столбняка: научный обзор

А.А. Скрыбина¹, Е.С. Голенок¹, М.М. Собх¹, В.В. Никифоров^{1, 2}¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация² Академия постдипломного образования ФНКЦ, Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

Ботулинические нейротоксины и столбнячный нейротоксин являются самыми сильными из известных токсинов и вызывают развитие нейропаралитических синдромов при ботулизме и столбняке. Данная статья систематизирует научные данные о строении и механизме действия ботулинических и столбнячного нейротоксинов. Установлено, что нейротоксины ботулизма и столбняка представляют собой белки, содержащие функциональные домены, которые отвечают за связывание с рецептором, трансмембранную транслокацию и протеолитическое расщепление белков, необходимых для экзоцитоза синаптических везикул и высвобождения нейромедиаторов в синаптическую щель. Описаны основные этапы действия ботулинических и столбнячного нейротоксинов: связывание с пресинаптической мембраной, интернализация связанного токсина в цитозоль посредством эндоцитоза, транслокация L-цепи в цитозоль с помощью домена HN, разрушение межцепочечной дисульфидной связи с высвобождением L-цепи для экспрессии её каталитической активности (как металлопротеазы) в цитозоле и избирательное расщепление одного или более белков комплекса SNARE (soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment receptor; рецептор связывания растворимых N-этилмалеимид-чувствительных белков) с последующей блокадой высвобождения нейромедиатора.

Ключевые слова: столбняк; ботулизм; нейротоксины; клостридии.

Как цитировать

Скрыбина А.А., Голенок Е.С., Собх М.М., Никифоров В.В. Строение и механизм действия нейротоксинов ботулизма и столбняка: научный обзор // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2023. Т. 28, № 2. С. 118–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID321328>

DOI: <https://doi.org/10.17816/EID321328>

Structure and mechanism of action of botulinum and tetanus neurotoxins: A review

Anna A. Skryabina¹, Ekaterina S. Golenok¹, Maxim M. Sobkh¹, Vladimir V. Nikiforov^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

² Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Botulinum neurotoxins and tetanus neurotoxins are the strongest known toxins that cause neuroparalytic syndromes in botulism and tetanus. This review aimed to systematize scientific data on the structures and mechanism of actions of botulinum and tetanus neurotoxins. Botulinum and tetanus neurotoxins are proteins containing functional domains responsible for receptor binding, transmembrane translocation, and proteolytic cleavage of proteins required for exocytosis of synaptic vesicles and release of neurotransmitters into the synaptic cleft. The main stages of the botulinum neurotoxins and tetanus neurotoxin action include binding to the presynaptic membrane, internalization of bound toxin into the cytosol via endocytosis, translocation of the L-chain into the cytosol via the HN domain, disruption of the interchain disulfide bond with the release of the L-chain to express its catalytic activity (as a metalloprotease) in the cytosol, and selective cleavage of one or more soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment receptor complex proteins with subsequent blockade of neurotransmitter release.

Keywords: botulism; Clostridium; neurotoxins; tetanus.

To cite this article

Skryabina AA, Golenok ES, Sobkh MM, Nikiforov VV. Structure and mechanism of action of botulinum and tetanus neurotoxins: A review. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2023;28(2):118–127. DOI: <https://doi.org/10.17816/EID321328>

Received: 13.03.2023

Accepted: 30.03.2023

Published: 04.04.2023

ВВЕДЕНИЕ

История изучения бактериальных токсинов началась с выделения дифтерийного токсина в 1888 году бактериологами Эмилем Ру и Александром Йерсенем [1]. В настоящее время известно, что бактериальные токсины прицельно воздействуют на определённые физиологические функции животных и человека, нарушая их. Многие из токсинов достигают цитозоля клеток-мишеней и изменяют специфические клеточные компоненты [2]. Эти токсины, действующие внутриклеточно, развивались как многодоменные белки с различными механизмами действия и разнообразными клеточными мишенями. Выделение и описание бактериальных токсинов привели к разработке анатоксинов, что стало одним из главных триумфов медицины в XX в. [3].

Наиболее сильные токсины воздействуют на нервную систему и называются нейротоксинами. В данном обзоре литературы рассматриваются ботулинические нейротоксины (БНТ) и столбнячный нейротоксин (СтН), занимающие лидирующие позиции в перечне самых сильных из известных на сегодняшний день токсинов [4]. В частности, установлено, что БНТ примерно в 100 млрд раз более токсичен, чем цианид [5]. Столбняк и ботулизм представляют собой заболевания, патогенез которых связан с воздействием белковых нейротоксинов, выделяемых спорообразующими бактериями рода *Clostridium*. Клостридии существуют в анаэробной окружающей среде и кишечнике животных, преимущественно в виде спор. При благоприятных условиях споры прорастают, и бактерии могут вырабатывать нейротоксины [6]. Известно несколько изоформ СтН и множество изоформ БНТ, которые сгруппированы в один серотип СтН и семь серотипов БНТ (обозначены буквами А, В, С, D, E, F и G) [7]. Серотипы включают множество изотипов, отличающихся друг от друга последовательностью аминокислот, влияющей на их нейротоксичность [8]. Изотипы обозначаются арабскими цифрами, следующими за заглавной буквой серотипа. У человека заболевание вызывают преимущественно три серотипа БНТ — А, В и Е. Бактерии *C. botulinum* фенотипической группы III, помимо нейротоксинов С и D, продуцируют также токсины C/D и D/C, которые представляют собой мозаичные токсины, возникающие, как считается, в результате генетической рекомбинации между генами синтеза токсинов С и D. К мозаичным токсинам относится и недавно описанный нейротоксин Н, представляющий собой гибридоподобную структуру, содержащую области двух токсинов — А1 и F5 [9]. Иммуитет после перенесённого заболевания типоспецифический, поэтому возможно повторное заражение человека [10].

Несколько изоформ СтН и множество изоформ БНТ, известных в настоящее время, очень похожи с точки зрения аминокислотной последовательности, трёхмерной структуры и биохимического механизма действия в нейронах. Тем не менее СтН и БНТ вызывают две разные формы нейропаралича (спастический и вялый соответственно), поскольку воздействуют на разные типы нейронов: СтН парализует

центральные тормозные интернейроны спинного мозга, в то время как БНТ парализуют периферические и влияют на центральные холинергические нейроны [11].

Столбняк был описан ещё Гиппократом, который впервые определил основные симптомы спастического паралича при данном заболевании [12]. Симптомы ботулизма начинаются с паралича черепно-мозговых нервов, птоза и диплопии, за которыми следует нарушение глотания. Затем паралич постепенно распространяется на скелетные и дыхательные мышцы, включая диафрагму, что приводит к нарушению дыхания и смерти [10]. Паралич дыхательных путей и скелетных мышц сопровождается поражением холинергических нейронов вегетативной нервной системы с сопутствующими симптомами [13]. Воздействие БНТ и СтН не сопровождается анатомическим повреждением и некрозом нейронов, что делает возможным их восстановление при нейтрализации токсина [10]. Фактически нейротоксины, попадая внутрь нейронов, имеют ограниченный жизненный цикл, который зависит от ряда факторов, включая чувствительность нейронов и восприимчивость нейротоксинов к механизмам внутриклеточной деградации белка [14].

СТРОЕНИЕ И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СТОЛБНЯЧНОГО И БОТУЛИНИЧЕСКИХ НЕЙРОТОКСИНОВ

Столбнячный нейротоксин и БНТ представляют собой белки, которые состоят из лёгкой (L, молекулярная масса 50 кДа) и тяжёлой цепей (H, молекулярная масса 100 кДа), соединённых между собой дисульфидным мостиком и свёрнутых в четыре домена, каждый из которых играет определённую роль в воздействии на нервные окончания [15]. Лёгкая цепь сворачивается в N-концевой домен и представляет собой цинк-зависимую эндопептидазу, специфичную по отношению к одному или трём белкам-компонентам комплекса SNARE (soluble N-ethylmaleimide sensitive factor attachment receptor; рецептор связывания растворимых N-этилмалеимид-чувствительных белков) [VAMP (vesicle associated membrane protein; везикуло-ассоциированный мембранный белок), SNAP-25 (synaptosomal-associated protein, 25-kDa; синапсосомально-ассоциированный белок, 25 кДа), синтаксин]. Мембранные белки SNARE опосредуют нейроэксцитоз и высвобождение нейромедиаторов в синаптическую щель [3, 8].

L-цепь окружена пептидным поясом, образованным доменом HN (N-концевая часть тяжёлой цепи, 50 кДа). Этот домен характеризуется двумя длинными α -спиралями и дополнительными более короткими спиралями, расположенными вокруг межпептидной дисульфидной связи [11]. Домен HN, способствующий транслокации L-цепи в цитозоль, связан с карбоксильным концом тяжёлой цепи H массой 50 кДа, которая, в свою очередь, состоит из двух доменов, называемых HC-N (молекулярная масса 25 кДа) и HC-C (молекулярная масса 25 кДа).

НС-N опосредует нейротоксичность, хотя его точная роль до конца не выяснена и может отличаться для разных серотипов СтН и БНТ [16]. Имеются свидетельства в пользу того, что НС-N участвует в связывании токсина путём взаимодействия с отрицательно заряженными липидными микродоменами [17]. В свою очередь, НС-С отвечает за нейроселективность СтН и БНТ и за их внутринейронный транспорт, который обуславливает периферическую активность БНТ и центральную активность СтН после его периферического захвата и ретроградного аксонального транспорта в спинной мозг [14, 18, 19].

Разные пути транспорта СтН и БНТ внутри нейронов не являются взаимоисключающими, поскольку СтН может вызывать локальный периферический паралич, а БНТ могут ретроградно мигрировать внутри нейронов и высвобождаться в ЦНС на различных уровнях [14, 20]. И СтН, и БНТ воздействуют на свои специфические мишени — пресинаптические нервные окончания — посредством аналогичного механизма, связанного с их модульной структурой и состоящего из пяти основных этапов: связывание с пресинаптической мембраной, интернализация связанного токсина в цитозоль посредством эндоцитоза, транслокация L-цепи в цитозоль с помощью домена HN, разрушение межцепочечной дисульфидной связи с высвобождением L-цепи для экспрессии её каталитической активности (как металлопротеазы) в цитозоле и избирательное расщепление одного или более белков комплекса SNARE с последующей блокадой высвобождения нейромедиатора.

Рассмотрим каждый из пяти перечисленных этапов подробнее.

Этап 1. Нейроселективное связывание с периферическими нервными окончаниями

Столбнячный нейротоксин и БНТ связываются с высокими уровнями селективности и аффинности с пресинаптической плазматической мембраной посредством взаимодействия с полисиалоганглиозидами, которыми богаты нервные окончания и белковые рецепторы [18, 21]. Полисиалоганглиозиды содержат олигосахаридную часть, включающую несколько отрицательно заряженных сиаловых кислотных остатков, которые выступают над немиелинизированными поверхностями пресинаптической мембраны нейронов, что облегчает связывание крупных белков, таких как нейротоксины или иммуноглобулины, специфичные для олигосахаридов [7, 22]. Этому способствует тот факт, что полисиалоганглиозиды заряжены отрицательно и встроены в мембранные участки, содержащие анионные липиды [23, 24], в то время как белки СтН и БНТ представляют собой диполи, в которых домен связывания заряжен положительно. Это позволяет переориентировать молекулу БНТ по мере его продвижения к мембране, увеличивая вероятность связывания с рецептором [22, 25].

Этап 2. Интернализация связанного токсина

Связывание СтН и БНТ с полисиалоганглиозидами позволяет токсинам осуществлять диффузию через липидную пресинаптическую мембрану, что значительно увеличивает вероятность их связывания со вторым рецептором. Доступные данные свидетельствуют, что БНТ связываются с люминальным доменом интегрального белка, присутствующим на мембране синаптических везикул [11]. Этот белок представляет собой либо синаптоагмин-1/2 для БНТ типов В, D/C и G, либо синаптический везикулярный гликопротеин 2 (SV2) для БНТ типов А и Е, а также СтН [26]. В дальнейшем нейротоксины проникают внутрь просвета синаптических везикул [11].

Синаптоагмин представлен 13 изоформами белка (*Syt1–Syt13*). Молекула синаптоагмина включает N-концевой трансмембранный фрагмент, связывающий элемент и два домена C2 (C2A и C2B), связывающих кальций. Домен C2A связывает три иона кальция, в то время как C2B связывает два иона. Синаптоагмин является кальциевым сенсором, который участвует в последних стадиях выброса нейромедиатора в синаптическую щель. Он связывается с нейрексином и SNAP-25, осуществляя удержание секреторной везикулы у пресинаптической мембраны, и участвует в выбросе нейромедиатора за счёт регуляции белков комплекса SNARE при увеличении содержания кальция [27]. Кальций не связывается напрямую и не модифицирует комплекс SNARE, однако кальций-связывающие белки, о которых известно, что они расположены вблизи активных зон, действуют как посредники. В нейронах изоформы синаптоагмина 1 и 2 являются основными чувствительными к кальцию белками, которые регулируют образование ядер SNARE, а также стыковку, праймирование и слияние везикул. Также известно, что домены C2 связывают фосфолипиды, такие как фосфосерин и фосфоинозитол-фосфаты, и облегчают слияние везикул и плазматической мембраны. Фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PIP2) является важным компонентом плазматической мембраны, необходимым для SNARE-опосредованного слияния мембран. Показано, что синаптоагмин-1 взаимодействует непосредственно с PIP2, облегчая восприятие кальция доменом C2 [28].

SV2 представляют собой трансмембранные белки, присутствующие на каждом секреторном пузырьке (включая синаптические пузырьки) и имеющие решающее значение для нейротрансмиссии. Результаты проведённых структурных и функциональных исследований позволяют предполагать, что белки SV2 могут играть несколько ролей в обеспечении правильной везикулярной функции. Среди этих ролей — их способность стабилизировать содержание медиатора в везикулах, поддерживать и ориентировать высвобождаемый пул везикул, а также регулировать чувствительность везикул к кальцию для обеспечения эффективного и скоординированного высвобождения медиатора [29].

У млекопитающих SV2 включает три изоформы (SV2A, SV2B и SV2C). Изоформа SV2A селективно экспрессируется в субпопуляции двигательных нервных терминалей медленных мышечных волокон, в то время как изоформы SV2B и SV2C экспрессируются в двигательных нервных терминалях [30]. SV2 содержит 12 трансмембранных спиралей. Его N- и C-концы находятся на цитозольной стороне. Ботулинический нейротоксин типа А распознаёт четвёртый люминальный домен SV2 (SV2-L4) и может использовать все три гомолога в качестве своих рецепторов [26]. В исследованиях установлено, что БНТ типа Е использует SV2 в качестве своего функционального рецептора, поскольку доказано, что связывание и проникновение БНТ типа Е в нейроны, лишённые всех SV2, блокируется [31]. Исследования, проведённые на культивируемых нейронах гиппокампа и коры головного мозга, показали, что СтН использует SV2 в качестве своих функциональных рецепторов [32]. На сегодняшний день остаётся доподлинно неизвестным, имеют ли БНТ типов F и C свои собственные белковые рецепторы [26].

Хотя по своей структуре СтН и БНТ очень похожи, столбняк, вызываемый СтН, резко отличается от ботулизма и характеризуется спастическим параличом. Столбнячный нейротоксин продуцируется *C. tetani*, у которой способность к токсинообразованию закодирована в плазмиде. Характерно, что возбудитель столбняка приобретает патогенные свойства только при попадании на повреждённые ткани живого организма, лишённые доступа кислорода.

И СтН, и БНТ нацелены на периферические двигательные нервные терминали, в которые они попадают, но важное различие между ними заключается в том, что L-цепи БНТ высвобождаются в цитозоль двигательных нейронов, а СтН преимущественно транспортируется ретроградно вдоль по аксону двигательного нейрона к соме [18]. Затем СтН высвобождается из двигательных нейронов и вновь попадает в соединительные тормозные нейроны, где L-цепь СтН окончательно высвобождается в цитозоль и блокирует высвобождение нейромедиатора. Потеря тормозного входа приводит к гиперактивности двигательных нейронов, что, в свою очередь, вызывает спастический паралич [26].

Белковый рецептор, ответственный за ретроградный аксональный транспорт СтН, долгое время оставался неизвестным. Результаты ранних исследований описывали проникновение СтН внутрь пула эндоцитарных везикул, называемых сигнальными эндосомами. При этом в качестве ключевого механизма приводился клатрин-зависимый эндоцитоз с последовательной активацией ГТФаз (гуанозинтрифосфат гидролаз) Rab5 и Rab7 для передачи нейротрофических сигналов от периферии к соме периферических нейронов [33]. Недавно полученные экспериментальные данные показали, что белки нидоген-1 и нидоген-2, обратимо взаимодействующие с базальной пластинкой, являются белковыми рецепторами, которые,

наряду с полисиалоганглиозидами, отвечают за направление СтН в сигнальные эндосомы [19, 34]. Эти органеллы перемещаются посредством ретроградного аксонального транспорта до сомы и высвобождают СтН в цереброспинальную жидкость вблизи пресинаптической мембраны тормозных интернейронов, которые впоследствии связывают и эндоцитозуют токсин внутри синаптических везикул, аналогично БНТ [26].

Этап 3. Транслокация L-цепи в цитозоль

После высвобождения нейромедиатора синаптические везикулы извлекаются из плазматической мембраны и пополняются нейромедиаторами. Последний процесс происходит под влиянием трансмембранного градиента pH, создаваемого протонным насосом везикулярной аденозинтрифосфатазы, который закисляет просвет синаптических везикул. Низкий уровень pH в просвете используется СтН и БНТ для транслокации их L-цепей в цитозоль посредством конформационного изменения молекулы токсина. В этом процессе участвует домен HN, который вставляется в мембрану синаптической везикулы, образует ионный канал и способствует транслокации L-цепи на цитозольную сторону мембраны [8]. Как именно это происходит, пока точно не установлено. Были предложены две модели, которые различаются в зависимости от предполагаемой функции, которую играет трансмембранный канал HN. Согласно первой модели, формирование канала HN является предварительным условием для транслокации L-цепи, т.е. L-цепь проходит через предварительно сформированный канал HN [35]. Другая модель предполагает, что канал образуется во время прохождения L-цепи через мембрану (или сразу после него), т.е. появление канала HN является следствием транслокации L-цепи [8].

Этап 4. Разрушение межцепочечной дисульфидной связи с высвобождением L-цепи для экспрессии её каталитической активности в цитозоле

Во время транслокации и после неё L-цепь должна претерпеть конформационные изменения, и было установлено, что в этом процессе участвует Hsp90 — основной цитозольный белок-шаперон, участвующий в фолдинге белков. Соответственно, специфические ингибиторы Hsp90 предотвращают интоксикацию нервных терминалей, вызванную СтН и БНТ [36, 37]. На цитозольной поверхности синаптических везикул L-цепь остаётся дисульфидно связанной с H-цепью. В завершение процесса транслокации дисульфидная связь разрушается под действием внутриклеточной редокс-системы тиоредоксинредуктазы (TrxR)—тиоредоксин (Trx), которая была обнаружена на цитозольной стороне мембраны синаптических везикул [38]. Система TrxR—Trx взаимодействует с Hsp90 и высвобождает L-цепь для экспрессии её каталитической

активности в цитозоле [37]. Специфические ингибиторы этой редокс-системы предотвращают развитие столбняка и ботулизма в экспериментах на мышах и действуют на все серотипы БНТ [39–41].

Этап 5. Избирательное расщепление белков комплекса SNARE с последующей блокадой высвобождения нейромедиатора

После высвобождения в цитозоль нейрона L-цепь действует как металлопротеаза и расщепляет один или несколько белков комплекса SNARE: VAMP является интегральным белком мембраны синаптической везикулы, в то время как SNAP-25 и синтаксин находятся на цитозольной поверхности пресинаптической мембраны. Они образуют гетеротримерный комплекс, который служит основным механизмом для слияния мембран, обеспечивая высвобождение нейромедиатора в межсинаптическое пространство [42]. Открытие того, что СтН и БНТ расщепляют белки комплекса SNARE, предотвращая нейроэксцитоз медиаторов, стало наиболее убедительным экспериментальным доказательством существенной роли, которую играет комплекс SNARE в нейроэксцитозе [43]. Установлено, что синаптическая активность чрезвычайно чувствительна к расщеплению даже минимального количества SNAP-25. Эксперименты показывают, что расщепление 10–15% общего внутриклеточного пула SNAP-25 достаточно для полной блокады высвобождения нейромедиатора [22].

ТОКСИКОЛОГИЯ СТОЛБНЯЧНОГО НЕЙРОТОКСИНА И БОТУЛИНИЧЕСКИХ НЕЙРОТОКСИНОВ

Оба изучаемых нейротоксина воздействуют на различные части нервной системы, нормальное функционирование которых необходимо для выживания. Во всех случаях они доставляют внутрь нейронов-мишеней металлопротеазу, которая специфически расщепляет один за другим белки, необходимые для осуществления нормальной нейротрансмиссии. Сочетание нейроспецифичности, ферментативной активности и важности нейронов-мишеней для выживания делает СтН и БНТ самыми сильными ядами для млекопитающих [11]. Их токсичность варьирует в зависимости от рассматриваемой изоформы БНТ и пути проникновения. Пероральный и респираторный пути менее эффективны, чем внутримышечный, внутривенный или внутрибрюшинный. В настоящее время известен только один серотип СтН, а наименьшее значение полулетальной дозы при внутрибрюшинном введении у мышей составляет около 0,2 нг/кг, что соответствует фемтомолярной концентрации при

условии равномерного распределения в циркулирующих жидкостях [44].

Недавно проведенный анализ доступной литературы показал, что для БНТ значения полулетальной дозы у мышей составляли от 0,02 до 5 нг/кг [44]. Полулетальная доза рекомбинантного БНТ типа D для мышей составляет 0,02 нг/кг при внутрибрюшинном введении, тогда как для людей БНТ типа D имеет низкую токсичность [45], что иллюстрирует зависимость токсичности СтН и БНТ от вида животных. Ранее этот вопрос широко изучался для СтН [44], но сопоставимый набор данных по БНТ на сегодняшний день всё ещё отсутствует. Фактически лишь немногие из многих десятков изоформ БНТ были изучены с точки зрения токсичности для различных животных, в том числе потому, что многие из них были идентифицированы только с помощью достижений компьютерной геномики [46]. Эволюция разных изоформ БНТ, вероятно, связана с особенностями физиологии и экологии каждого вида животных, включая беспозвоночных [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Токсический потенциал СтН и БНТ является результатом направленного воздействия на физиологическую функцию, которая необходима для жизни всех позвоночных. Проведенные на сегодняшний день исследования раскрыли молекулярную основу действия СтН и БНТ, включая нейроспецифическое связывание и механизмы, опосредующие каталитическое расщепление белков нейроэксцитоза. Тем не менее несколько вопросов остаются нерешёнными, в частности, касающиеся деталей эндоцитоза токсина в синаптические везикулы, а также процесса транслокации L-цепи через мембрану синаптической везикулы и её последующего высвобождения в цитозоль.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: А.А. Скрябина — разработка концепции и идеи научной работы, написание текста, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Е.С. Голенок, М.М. Собх — написание текста рукописи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; В.В. Никифоров — научное руководство, редактирование текста статьи, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

ADDITIONAL INFORMATION

Funding source. This article was not supported by any external sources of funding.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval

of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.A. Skryabina — development of the concept and ideas of scientific work, text writing, analysis of scientific work, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript; E.S. Golenok, M.M. Sobkh — writing the manuscript, final approval of the published version of the manuscript; V.V. Nikiforov — scientific advice, editing the article, final approval of the published version of the manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Магазов Р.Ш., Степанов А.В., Чепур С.В., Савельев А.П. Токсины биологического происхождения (природа, структура, биологические функции и диагностика). Уфа, 2019. 348 с.
- Williams J.M., Tsai B. Intracellular trafficking of bacterial toxins // *Curr Opin Cell Biol.* 2016. Т. 41. С. 51–56. doi: 10.1016/j.ceb.2016.03.019
- Dong M., Masuyer G., Stenmark P. Botulinum and Tetanus Neurotoxins // *Annu Rev Biochem.* 2019. Vol. 88:811–837. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111654
- Forbes J.D. Clinically Important Toxins in Bacterial Infection: Utility of Laboratory Detection // *Clin Microbiol Newsl.* 2020. Vol. 42, N 20. P. 163–170. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2020.09.003
- Никифоров В.В. Ботулинический нейротоксин: и яд, и лекарство. Ботулинотерапия и ятрогенный ботулизм // *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2022. Т. 27, № 6. С. 341–359. doi: 10.17816/EID192525
- Johnson E.A., Montecucco C. Botulism // *Handb Clin Neurol.* 2008. Vol. 91. P. 333–368. doi: 10.1016/S0072-9752(07)01511-4
- Rossetto O., Pirazzini M., Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights // *Nat Rev Microbiol.* 2014. Vol. 12, N 8. P. 535–549. doi: 10.1038/nrmicro3295
- Pirazzini M., Rossetto O., Eleopra R., Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology // *Pharmacol Rev.* 2017. Vol. 69, N 2. P. 200–235. doi: 10.1124/pr.116.012658
- Ерусланов Б.В., Светоч Э.А., Мицевич И.П., Фурсова Н.К., Дятлов И.А. Ботулизм: характеристика возбудителя и лабораторные методы его диагностики // *Бактериология.* 2018. Т. 3, № 4. С. 47–59. doi: 10.20953/2500-1027-2018-4-47-59
- Никифоров В.В., Томилин Ю.Н., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Трудности ранней диагностики и лечения ботулизма // *Архивъ внутренней медицины.* 2019. Т. 9, № 4. С. 253–259. doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259
- Pirazzini M., Montecucco C., Rossetto O. Toxicology and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins: an update // *Arch Toxicol.* 2022. Vol. 96, N 6. P. 1521–1539. doi: 10.1007/s00204-022-03271-9
- Pappas G., Kiriaze I.J., Falagas M.E. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates // *Int J Infect Dis.* 2008. Vol. 12. P. 347–350. doi: 10.1016/j.ijid.2007.11.003
- Rao A.K., Sobel J., Chatham-Stephens K., Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021 // *MMWR Recomm Rep.* 2021. Vol. 70, N 2. P. 1–30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1
- Megighian A., Pirazzini M., Fabris F., Rossetto O., Montecucco C. Tetanus and Tetanus neurotoxin: from peripheral uptake to central nervous tissue targets // *J Neurochem.* 2021. Vol. 158. P. 1244–1253. doi: 10.1111/jnc.15330
- Pirazzini M., Azarnia Tehran D., Leka O., et al. On the translocation of botulinum and tetanus neurotoxins across the membrane of acidic intracellular compartments // *Biochim Biophys Acta.* 2016. Vol. 1858, N 3. P. 467–474. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.08.014
- Deppe J., Weisemann J., Mahrhold S., Rummel A. The 25 kDa HC-N domain of clostridial neurotoxins is indispensable for their neurotoxicity // *Toxins.* 2020. Vol. 12. P. 743. doi: 10.3390/toxins12120743
- Zhang Y., Varnum S.M. The receptor binding domain of botulinum neurotoxin serotype C binds phosphoinositides // *Biochimie.* 2012. Vol. 94. P. 920–923. doi: 10.1016/j.biochi.2011.11.004
- Surana S., Tosolini A.P., Meyer I.F.G., et al. The travel diaries of tetanus and botulinum neurotoxins // *Toxicon.* 2018. Vol. 147. P. 58–67. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.10.008
- Sleigh J.N., Tosolini A.P., Schiavo G. In vivo imaging of anterograde and retrograde axonal transport in rodent peripheral nerves // *Methods Mol Biol.* 2020. Vol. 2143. P. 271–292. doi: 10.1007/978-1-0716-0585-1_20
- Caleo M., Spinelli M., Colosimo F., et al. Transsynaptic action of botulinum neurotoxin type A at central cholinergic boutons // *J Neurosci.* 2018. Vol. 38. P. 10329–10337. doi: 10.1523/jneurosci.0294-18.2018
- Rummel A. The long journey of botulinum neurotoxins into the synapse // *Toxicon.* 2015. Vol. 107. P. 9–24. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.09.009
- Резник А.В. Спорные вопросы фармакологии ботулотоксина типа А // *Пластическая хирургия и эстетическая медицина.* 2021. N 1. P. 77–84. doi: 10.17116/plast.hirurgia202101177
- Simons K., Toomre D. Lipid rafts and signal transduction // *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000. Vol. 1. P. 31–39. doi: 10.1038/35036052
- Prinetti A., Loberto N., Chigorno V., Sonnino S. Glycosphingolipid behaviour in complex membranes // *Biochim Biophys Acta.* 2009. Vol. 1788, N 1. P. 184–193. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.09.001
- Fogolari F., Tosatto S.C., Muraro L., Montecucco C. Electric dipole reorientation in the interaction of botulinum neurotoxins with neuronal membranes // *FEBS Lett.* 2009. Vol. 583, N 14. P. 2321–2325. doi: 10.1016/j.febslet.2009.06.046
- Dong M., Masuyer G., Stenmark P. Botulinum and tetanus neurotoxins // *Annu Rev Biochem.* 2019. Vol. 88. P. 811–837. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111654
- Lang T., Jahn R. Core proteins of the secretory machinery // *Handb Exp Pharmacol.* 2008. N 184. P. 107–127. doi: 10.1007/978-3-540-74805-2_5

- 28.** Ramakrishnan N.A., Drescher M.J., Drescher D.G. The SNARE complex in neuronal and sensory cells // *Mol Cell Neurosci*. 2012. Vol. 50, N 1. P. 58–69. doi: 10.1016/j.mcn.2012.03.009
- 29.** Mendoza-Torrealblanca J.G., Vanoye-Carlo A., Phillips-Farfán B.V., Carmona-Aparicio L., Gómez-Lira G. Synaptic vesicle protein 2A: Basic facts and role in synaptic function // *Eur J Neurosci*. 2013. Vol. 38, N 11. P. 3529–3539. doi: 10.1111/ejn.12360
- 30.** Chakkalakal J.V., Nishimune H., Ruas J.L., Spiegelman B.M., Sanes J.R. Retrograde influence of muscle fibers on their innervation revealed by a novel marker for slow motoneurons // *Development*. 2010. Vol. 137, N 20. P. 3489–3499. doi: 10.1242/dev.053348
- 31.** Dong M., Liu H., Tepp W.H., et al. Glycosylated SV2A and SV2B mediate the entry of botulinum neurotoxin E into neurons // *Mol Biol Cell*. 2008. Vol. 19, N 12. P. 5226–5237. doi: 10.1091/mbc.e08-07-0765
- 32.** Yeh F.L., Dong M., Yao J., et al. SV2 mediates entry of tetanus neurotoxin into central neurons // *PLoS Pathog*. 2010. Vol. 6, N 11. P. e1001207. doi: 10.1371/journal.ppat.1001207
- 33.** Deinhardt K., Salinas S., Verastegui C., et al. Rab5 and Rab7 control endocytic sorting along the axonal retrograde transport pathway // *Neuron*. 2006. Vol. 52. P. 293–305. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.018
- 34.** Sleigh J.N., Rossor A.M., Fellows A.D., Tosolini A.P., Schiavo G. Axonal transport and neurological disease // *Nat Rev Neurol*. 2019. Vol. 15. P. 691–703. doi: 10.1038/s41582-019-0257-2
- 35.** Montal M. Redox regulation of botulinum neurotoxin toxicity: therapeutic implications // *Trends Mol Med*. 2014. Vol. 20. P. 602–603. doi: 10.1016/j.molmed.2014.09.005
- 36.** Pirazzini M., Azarnia Tehran D., Zanetti G., Rossetto O., Montecucco C. Hsp90 and thioredoxin-thioredoxin Reductase enable the catalytic activity of Clostridial neurotoxins inside nerve terminals // *Toxicon*. 2018. Vol. 147. P. 32–37. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.10.028
- 37.** Azarnia Tehran D., Pirazzini M., Leka O., et al. Hsp90 is involved in the entry of clostridial neurotoxins into the cytosol of nerve terminals // *Cell Microbiol*. 2017. Vol. 19, N 2. doi: 10.1111/cmi.12647
- 38.** Pirazzini M., Azarnia Tehran D., Zanetti G., et al. The thioredoxin reductase — Thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles // *Toxicon*. 2015. Vol. 107. P. 32–36. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.06.019
- 39.** Pirazzini M., Azarnia Tehran D., Zanetti G., et al. Thioredoxin and its reductase are present on synaptic vesicles, and their inhibition prevents the paralysis induced by botulinum neurotoxins // *Cell Rep*. 2014. Vol. 8. P. 1870–1878. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.017
- 40.** Zanetti G., Mattarei A., Lista F., et al. Novel small molecule inhibitors that prevent the neuroparalysis of tetanus neurotoxin // *Pharmaceuticals*. 2021. Vol. 14, N 11 P. 1134. doi: 10.3390/ph14111134
- 41.** Rossetto O., Pirazzini M., Lista F., Montecucco C. The role of the single interchains disulfide bond in tetanus and botulinum neurotoxins and the development of antitetanus and antibotulism drugs // *Cell Microbiol*. 2019. Vol. 21, N 11. P. e13037. doi: 10.1111/cmi.13037
- 42.** Jahn R., Scheller R.H. SNAREs—engines for membrane fusion // *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006. Vol. 7. P. 631–643. doi: 10.1038/nrm2002
- 43.** Pantano S., Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins // *Cell Mol Life Sci*. 2014. Vol. 71. P. 793–811. doi: 10.1007/s00018-013-1380-7
- 44.** Rossetto O., Montecucco C. Tables of toxicity of botulinum and tetanus neurotoxins // *Toxins (Basel)*. 2019. Vol. 11, N 12. P. 686. doi: 10.3390/toxins11120686
- 45.** Eleopra R., Montecucco C., Devigili G., et al. Botulinum neurotoxin serotype D is poorly effective in humans: an in vivo electrophysiological study // *Clin Neurophysiol*. 2013. Vol. 124. P. 999–1004. doi: 10.1016/j.clinph.2012.11.004
- 46.** Doxey A.C., Mansfield M.J., Montecucco C. Discovery of novel bacterial toxins by genomics and computational biology // *Toxicon*. 2018. Vol. 147. P. 2–12. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.02.002
- 47.** Montecucco C., Rasotto M.B. On Botulinum neurotoxin variability // *Mbio*. 2015. Vol. 6, N 1. P. e02131–e2214. doi: 10.1128/mBio.02131-14

REFERENCES

- 1.** Magazov RSh, Stepanov AV, Chepur SV, Savel'ev AP. *Toksiny biologicheskogo proiskhozhdeniya (priroda, struktura, biologicheskie funktsii i diagnostika)*. Ufa; 2019. (In Russ). 348 p.
- 2.** Williams JM, Tsai B. Intracellular trafficking of bacterial toxins. *Curr Opin Cell Biol*. 2016;41:51–56. doi: 10.1016/j.ceb.2016.03.019
- 3.** Dong M, Masuyer G, Stenmark P. Botulinum and Tetanus Neurotoxins. *Annu Rev Biochem*. 2019;88:811–837. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111654
- 4.** Forbes JD. Clinically Important Toxins in Bacterial Infection: Utility of Laboratory Detection. *Clin Microbiol Newsl*. 2020;42(20):163–170. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2020.09.003
- 5.** Nikiforov VV. Botulinum neurotoxin is both poison and medicine: botulinum therapy and iatrogenic botulism. *Epidemiology and Infectious Diseases*. 2022;27(6):341–359. (In Russ). doi: 10.17816/EID192525
- 6.** Johnson EA, Montecucco C. Botulism. *Handb Clin Neurol*. 2008;91:333–368. doi: 10.1016/S0072-9752(07)01511-4
- 7.** Rossetto O, Pirazzini M, Montecucco C. Botulinum neurotoxins: genetic, structural and mechanistic insights. *Nat. Rev. Microbiol*. 2014;12(8):535–549. doi: 10.1038/nrmicro3295
- 8.** Pirazzini M, Rossetto O, Eleopra R, Montecucco C. Botulinum Neurotoxins: Biology, Pharmacology, and Toxicology. *Pharmacol Rev*. 2017;69(2):200–235. doi: 10.1124/pr.116.012658
- 9.** Eruslanov BV, Svetoch EA, Mitsevich IP, Fursova NK, Dyatlov IA. Botulism: characterization of the pathogen and the laboratory diagnostic methods. *Bacteriology*. 2018;3(4):47–59. (In Russ). doi: 10.20953/2500-1027-2018-4-47-59.
- 10.** Nikiforov VV, Tomilin YuN, Chernobrovkina TYa, Yankovskaya YaD, Burova SV. The difficulties of early diagnosis and treatment of botulism. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(4): 253–259. (In Russ). doi: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-253-259
- 11.** Pirazzini M, Montecucco C, Rossetto O. Toxicology and pharmacology of botulinum and tetanus neurotoxins: an update. *Arch Toxicol*. 2022;96(6):1521–1539. doi: 10.1007/s00204-022-03271-9

12. Pappas G, Kiriaze IJ, Falagas ME. Insights into infectious disease in the era of Hippocrates. *Int J Infect Dis.* 2008;12:347–350. doi: 10.1016/j.ijid.2007.11.003
13. Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(2):1–30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1
14. Megighian A, Pirazzini M, Fabris F, Rossetto O, Montecucco C. Tetanus and Tetanus neurotoxin: from peripheral uptake to central nervous tissue targets. *J Neurochem.* 2021;158:1244–1253. doi: 10.1111/jnc.15330
15. Pirazzini M, Azarnia Tehran D, Leka O, et al. On the translocation of botulinum and tetanus neurotoxins across the membrane of acidic intracellular compartments. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(3):467–474. doi: 10.1016/j.bbamem.2015.08.014
16. Deppe J, Weisemann J, Mahrhold S, Rummel A. The 25 kDa HC-N domain of clostridial neurotoxins is indispensable for their neurotoxicity. *Toxins.* 2020;12:743. doi: 10.3390/toxins12120743
17. Zhang Y, Varnum SM. The receptor binding domain of botulinum neurotoxin serotype C binds phosphoinositides. *Biochimie.* 2012;94:920–923. doi: 10.1016/j.biochi.2011.11.004
18. Surana S, Tosolini AP, Meyer IFG, et al. The travel diaries of tetanus and botulinum neurotoxins. *Toxicon.* 2018;147:58–67. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.10.008
19. Sleigh JN, Tosolini AP, Schiavo G. In vivo imaging of anterograde and retrograde axonal transport in rodent peripheral nerves. *Methods Mol Biol.* 2020;2143:271–292. doi: 10.1007/978-1-0716-0585-1_20
20. Caleo M, Spinelli M, Colosimo F, et al. Transsynaptic action of botulinum neurotoxin type A at central cholinergic boutons. *J Neurosci.* 2018;38:10329–10337. doi: 10.1523/jneurosci.0294-18.2018
21. Rummel A. The long journey of botulinum neurotoxins into the synapse. *Toxicon.* 2015;107:9–24. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.09.009
22. Reznik AV. Controversial issues of pharmacology of botulinum toxin type A. *Plastic Surgery and Aesthetic Medicine.* 2021;1:77–84. (In Russ.). doi: 10.17116/plast.hirurgia202101177
23. Simons K, Toomre D. Lipid rafts and signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000;1:31–39. doi: 10.1038/35036052
24. Prinetti A, Loberto N, Chigorno V, Sonnino S. Glycosphingolipid behaviour in complex membranes. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1788(1):184–193. doi: 10.1016/j.bbamem.2008.09.001
25. Fogolari F, Tosatto SC, Muraro L, Montecucco C. Electric dipole reorientation in the interaction of botulinum neurotoxins with neuronal membranes. *FEBS Lett.* 2009;583(14):2321–2325. doi: 10.1016/j.febslet.2009.06.046
26. Dong M, Masuyer G, Stenmark P. Botulinum and tetanus neurotoxins. *Annu Rev Biochem.* 2019;88:811–837. doi: 10.1146/annurev-biochem-013118-111654
27. Lang T, Jahn R. Core proteins of the secretory machinery. *Handb Exp Pharmacol.* 2008;(184):107–127. doi: 10.1007/978-3-540-74805-2_5
28. Ramakrishnan NA, Drescher MJ, Drescher DG. The SNARE complex in neuronal and sensory cells. *Mol Cell Neurosci.* 2012 May; 50(1):58–69. doi: 10.1016/j.mcn.2012.03.009
29. Mendoza-Torrealblanca JG, Vanoye-Carlo A, Phillips-Farfán BV, Carmona-Aparicio L, Gómez-Lira G. Synaptic vesicle protein 2A: Basic facts and role in synaptic function. *Eur J Neurosci.* 2013;38(11): 3529–3539. doi: 10.1111/ejn.12360
30. Chakkalakal JV, Nishimune H, Ruas JL, Spiegelman BM, Sanes JR. Retrograde influence of muscle fibers on their innervation revealed by a novel marker for slow motoneurons. *Development.* 2010;137(20):3489–3499. doi: 10.1242/dev.053348
31. Dong M, Liu H, Tepp WH, et al. Glycosylated SV2A and SV2B mediate the entry of botulinum neurotoxin E into neurons. *Mol Biol Cell.* 2008;19(12):5226–5237. doi: 10.1091/mbc.e08-07-0765
32. Yeh FL, Dong M, Yao J, et al. SV2 mediates entry of tetanus neurotoxin into central neurons. *PLoS Pathog.* 2010;6(11):e1001207. doi: 10.1371/journal.ppat.1001207
33. Deinhardt K, Salinas S, Verastegui C, et al. Rab5 and Rab7 control endocytic sorting along the axonal retrograde transport pathway. *Neuron.* 2006;52:293–305. doi: 10.1016/j.neuron.2006.08.018
34. Sleigh JN, Rossor AM, Fellows AD, Tosolini AP, Schiavo G. Axonal transport and neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15: 691–703. doi: 10.1038/s41582-019-0257-2
35. Montal M. Redox regulation of botulinum neurotoxin toxicity: therapeutic implications. *Trends Mol Med.* 2014;20:602–603. doi: 10.1016/j.molmed.2014.09.005
36. Pirazzini M, Azarnia Tehran D, Zanetti G, Rossetto O, Montecucco C. Hsp90 and thioredoxin-thioredoxin Reductase enable the catalytic activity of Clostridial neurotoxins inside nerve terminals. *Toxicon.* 2018;147:32–37. doi: 10.1016/j.toxicon.2017.10.028
37. Azarnia Tehran D, Pirazzini M, Leka O, et al. Hsp90 is involved in the entry of clostridial neurotoxins into the cytosol of nerve terminals. *Cell Microbiol.* 2017. 2017;19(2). doi: 10.1111/cmi.12647
38. Pirazzini M, Azarnia Tehran D, Zanetti G, et al. The thioredoxin reductase — Thioredoxin redox system cleaves the interchain disulphide bond of botulinum neurotoxins on the cytosolic surface of synaptic vesicles. *Toxicon.* 2015;107:32–36. doi: 10.1016/j.toxicon.2015.06.019
39. Pirazzini M, Azarnia Tehran D, Zanetti G, et al. Thioredoxin and its reductase are present on synaptic vesicles, and their inhibition prevents the paralysis induced by botulinum neurotoxins. *Cell Rep.* 2014;8:1870–1878. doi: 10.1016/j.celrep.2014.08.017
40. Zanetti G, Mattarei A, Lista F, et al. Novel small molecule inhibitors that prevent the neuroparalysis of tetanus neurotoxin. *Pharmaceuticals.* 2021;14(11):1134. doi: 10.3390/ph14111134
41. Rossetto O, Pirazzini M, Lista F, Montecucco C. The role of the single interchains disulfide bond in tetanus and botulinum neurotoxins and the development of antitetanus and antibotulism drugs. *Cell Microbiol.* 2019;21(11):e13037. doi: 10.1111/cmi.13037
42. Jahn R, Scheller RH. SNAREs—engines for membrane fusion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:631–643. doi: 10.1038/nrm2002
43. Pantano S, Montecucco C. The blockade of the neurotransmitter release apparatus by botulinum neurotoxins. *Cell Mol Life Sci.* 2014;71:793–811. doi: 10.1007/s00018-013-1380-7
44. Rossetto O, Montecucco C. Tables of toxicity of botulinum and tetanus neurotoxins. *Toxins (Basel).* 2019;11(12):686. doi: 10.3390/toxins11120686
45. Eleopra R, Montecucco C, Devigili G, et al. Botulinum neurotoxin serotype D is poorly effective in humans: an in vivo electrophysiological study. *Clin Neurophysiol.* 2013;124:999–1004. doi: 10.1016/j.clinph.2012.11.004
46. Doxey AC, Mansfield MJ, Montecucco C. Discovery of novel bacterial toxins by genomics and computational biology. *Toxicon.* 2018;147:2–12. doi: 10.1016/j.toxicon.2018.02.002
47. Montecucco C, Rasotto MB. On Botulinum neurotoxin variability. *Mbio.* 2015;6(1):e02131–e2214. doi: 10.1128/mBio.02131-14

ОБ АВТОРАХ

* **Никифоров Владимир Владимирович**, д.м.н., профессор;
адрес: Россия, 125284, Москва, ул. Беговая 13, кв. 11;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>;
eLibrary SPIN: 9044-5289; e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Скрябина Анна Александровна;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2098-222X>;
eLibrary SPIN: 3692-6818; e-mail: anna.skryabina.85@mail.ru

Голенок Екатерина Сергеевна;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8645-6071>;
e-mail: katrinmoroz2012@yandex.ru

Собх Максим Мунсефович;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7346-2796>;
e-mail: maxsobh@gmail.com

AUTHORS' INFO

* **Vladimir V. Nikiforov**, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;
address: 13, apt 11 Begovaya street, 125284 Moscow, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2205-9674>;
eLibrary SPIN: 9044-5289; e-mail: v.v.nikiforov@gmail.com

Anna A. Skryabina;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2098-222X>;
eLibrary SPIN: 3692-6818; e-mail: anna.skryabina.85@mail.ru

Ekaterina S. Golenok;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-8645-6071>;
e-mail: katrinmoroz2012@yandex.ru

Maxim M. Sobkh;
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7346-2796>;
e-mail: maxsobh@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author