

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.9-022-092:612.017.1]-078.33

Шмойлов Д.К., Одинец Т.Н., Каримов И.З., Мидикари А.С., Горovenko М.В.

ПОКАЗАТЕЛИ ГУМОРАЛЬНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА ПРИ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВИРУСНОЙ И БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», 295006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Республика Крым, Российская Федерация

В статье представлены данные собственных исследований изменений гуморального антиэндотоксического иммунитета при некоторых инфекциях бактериального и вирусного происхождения – кишечных инфекциях (ротавирусная инфекция, локализованные формы сальмонеллеза, гастроэнтериты, вызванные условно патогенной флорой) и гриппе А. Методом твердофазного иммуноферментного анализа был определен уровень антител к липополисахариду Escherichia coli K235 (Sigma Chem. Co., США) в сыворотке крови 81 больного острыми кишечными инфекциями средней степени тяжести и в сыворотке крови 62 больных гриппом А/H1N1/Калифорния/2009/ в разные периоды заболевания. Выявлено, что исследуемые иммуноглобулины класса М существенно повышались при заболеваниях вирусно-бактериальной этиологии. Более значительная выраженность изменений показателей гуморального антиэндотоксического иммунитета отмечалась при острой инфекционной патологии, протекающей с поражением кишечника. Полученные нами данные могут свидетельствовать о стимуляции антиэндотоксического иммунитета в начальный период гриппа и компенсированности этого процесса при неосложненных формах заболевания. Существенное изменение показателей гуморального антиэндотоксического иммунитета в случаях бактериального, вирусно-бактериального заболевания обычно указывало на более тяжелую или осложненную форму болезни. Проведенное исследование подчеркивает важную роль различных вирусно-бактериальных ассоциаций и способности таких ассоциаций к системному, а не локальному патогенетическому воздействию на организм человека, в частности на систему антиэндотоксического иммунитета.

Ключевые слова: антиэндотоксический иммунитет; грипп А; кишечные инфекции.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2015, 20 (5): 32–36.

Shmoylov D.K., Odinets T.N., Karimov I.Z., Midikari A.S., Gorovenko M.V.

HUMORAL ANTIENDOTOXIC IMMUNITY IN SOME INFECTIOUS DISEASES OF VIRAL AND BACTERIAL ETIOLOGY

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of the Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, 5/7, Lenina Avenue, Simferopol, Russian Federation, 295006

In the article there are presented the data of own investigations of changes of antiendotoxic humoral immunity in some infections of bacterial and viral origin - intestinal infections (rotaviral infection, localized forms of salmonellosis, gastroenteritis caused by opportunistic flora) and influenza A. The levels of antibodies to the lipopolysaccharide of Escherichia coli K235 (Sigma Chem. Co., USA) were determined in the serum of 81 patients with acute intestinal moderate infections and in the serum of 62 patients with influenza A /H1N1/California/09/ in various periods of the disease with the use of ELISA method. Studied immunoglobulin M was revealed to rise significantly in diseases of viral and bacterial etiology. More pronounced evidence of such changes of humoral antiendotoxic immunity was observed in acute infectious pathology proceeding with the involvement of the intestine. Obtained by ourselves data may attest to the stimulation of antiendotoxic immunity in the initial period of influenza and compensateness for this process in uncomplicated forms of the disease. The pronounced change in indices of humoral antiendotoxic immunity in cases of bacterial, viral-bacterial disease usually indicated to a more severe or complicated form of the disease. The performed study emphasizes the important role of various viral and bacterial associations and the ability of these associations to the system rather than the local pathogenetic impact on the human organism, in particular on the system of antiendotoxic immunity.

Key words: antiendotoxic immunity; influenza A; intestinal infections.

For citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2015; 20(5): 32–36. (In Russ.)

В настоящее время не вызывает сомнений представление о том, что эндотоксины (ЭТ) грамотрицательных бактерий могут быть причинным или отягощающим фактором при целом ряде патологических состояний. Наиболее часто действие ЭТ связывают с сепсисом и эндотоксиновым шоком, что является наиболее яркой иллюстрацией их негативного системного воздействия. Это определяет

необходимость проведения дальнейших исследований механизмов «эндотоксиновой агрессии» и защитной роли антиэндотоксиновых систем организма. Согласно предложенному М.Ю. Яковлевым [1] и принятому на сегодняшний день определению, под «эндотоксиновой агрессией» подразумевается патологический процесс, обусловленный избытком ЭТ в системном кровотоке на фоне относительной или абсолютной недостаточности антиэндотоксического иммунитета (АЭТИ), который имеет стереотипную клиническую и лабораторную манифестацию и может трансформироваться в то или иное заболевание при наличии генетической и/или приобретенной

Для корреспонденции: Шмойлов Дмитрий Константинович, e-mail: shmoylov_dk@mail.ru

For correspondence: Shmoylov D.K., e-mail: shmoylov_dk@mail.ru

предрасположенности. «Эндотоксиновая агрессия» рассматривается как особое состояние (предболезнь), универсальная патогенетическая роль которого верифицирована для широкого спектра заболеваний человека и животных [1–4].

Роль кишечной (эндогенной) бактериальной транслокации и транзиторной эндотоксемии в патогенезе целого ряда заболеваний в настоящее время активно исследуется в самых разных аспектах. В физиологических условиях в кровоток проникает относительно небольшое количество ЭТ, которые в системе воротной вены связываются клетками Купфера, макрофагами, эритроцитами, липопротеинами и другими белками плазмы крови с последующей детоксикацией в гепатоцитах [3–5]. Учитывая сложности диагностического использования концентрации циркулирующих ЭТ, параметры состояния АЭТИ, в частности гуморального звена, могут быть весьма информативными для клинико-патогенетического прогноза течения ряда заболеваний и осложнений [6].

Цель исследования – проведение сравнительного анализа изменений гуморального АЭТИ при некоторых инфекциях бактериального и вирусного происхождения – кишечных инфекциях (ротавирусная (РВ) инфекция – РВИ, локализованные формы сальмонеллеза (Сл), гастроэнтериты, вызванные условно патогенной флорой) и гриппе А.

Задачи исследования: 1) исследовать изменения гуморального звена АЭТИ при острых кишечных инфекциях (ОКИ) ротавирусной и смешанной этиологии в зависимости от периода заболевания; 2) исследовать состояние АЭТИ при гриппе А и его осложнениях; 3) сравнить изменения исследованных показателей гуморального АЭТИ при ОКИ и гриппе А средней степени тяжести.

Материалы и методы

Для оценки АЭТИ уровень антител к ЭТ определяли в сыворотке крови 81 больного ОКИ средней степени тяжести. Среди пациентов с острыми ОКИ средней степени тяжести было 19 (23,4%) больных Сл, 28 (34,6%) – ОКИ, вызванными условно-патогенной бактериальной флорой (УПБ), 10 (12,3%) – РВИ и гастроэнтериты (ГЭ), вызванными РВИ в комбинации с сальмонеллами и УПБ – 7 (9,9%) и 16 (19,8%) соответственно.

Помимо этого обследовано 62 больных гриппом А H1N1/Калифорния 2009/ средней степени тяжести. Возраст больных составил от 17 до 57 лет, при этом 88,7% были в возрасте до 45 лет. Распределение больных гриппом по полу было следующим: 53,3% (33 человека) составили мужчины, 46,7% (29 человек) – женщины. Исследованные больные находились на стационарном лечении в 1-м, 2-м инфекционном и пульмонологическом отделениях 7-й городской клинической больницы Симферополя с 2009 по 2013 г.

Для оценки АЭТИ на базе центральной научно-исследовательской лаборатории клинической имму-

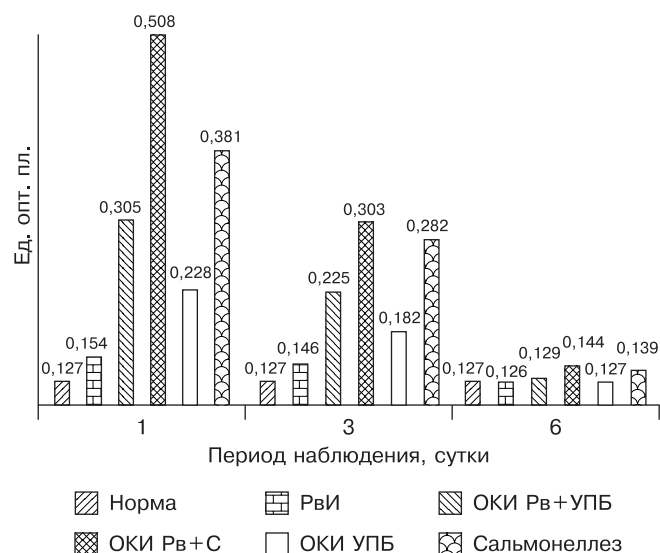


Рис. 1. Уровень анти-ЭТ-АТ IgM в сыворотке крови больных ОКИ средней степени тяжести.

нологии ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского» определяли уровень анти-ЭТ-антител (АТ) классов М и G в сыворотке крови больных ОКИ и гриппом А методом твердофазного иммуноферментного анализа. В качестве антигена использовали коммерческий препарат – липополисахарид *Escherichia coli* K235 (Sigma Chem. Co., США).

Забор периферической крови для биохимических и иммунологических исследований проводили в динамике заболевания одновременно: 1-е исследование осуществляли в острый период заболевания – на 1-е сутки госпитализации до начала терапии; 2-е исследование – в разгар заболевания (на 3–4-е сутки пребывания в стационаре); 3-е исследование – в период ранней реконвалесценции, что соответствовало 6–7-му дню лечения. Контрольную группу составили 15 клинически здоровых доноров городского центра переливания крови в возрасте от 18 до 55 лет.

Результаты и обсуждение

Анализ показателей АЭТИ у больных ОКИ средней степени тяжести позволил выявить снижение уровня анти-ЭТ-АТ IgM в период разгара при диареях бактериальной и ротавирусно-бактериальной этиологии. Так, показатель анти-ЭТ-АТ IgM на 3-и сутки госпитализации при ГЭ, ассоциированных с УПБ, был ниже на 20%, чем в начале заболевания, при Сл и РВ-микстинфекции – на 26%, но оставался выше нормы в среднем в 1,4–2,2 раза. Следует отметить, что у больных РВ+Сл-микстинфекцией отмечалось наиболее существенное изменение показателей АЭТИ: только в этой группе концентрация анти-ЭТ-АТ IgM в период разгара была на 40% ниже, чем при поступлении, но превышала норму в 2,4 раза.

Содержание анти-ЭТ-АТ IgM при РВИ в динамике заболевания было на 15% ($0,146 \pm 0,014$ ед. опт. пл.)

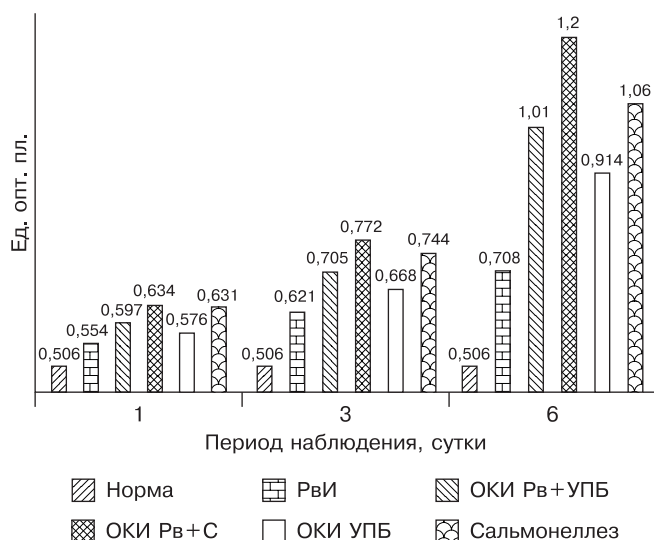


Рис. 2. Уровень анти-ЭТ-АТ IgG в сыворотке крови больных ОКИ средней степени тяжести.

выше физиологического уровня и восстанавливалось до нормы к моменту выписки (рис. 1). В период ранней реконвалесценции показатель уровня анти-ЭТ-АТ IgM при РВИ, ГЭ, вызванных УПБ и РВИ+УПБ средней степени тяжести, соответствовал физиологической норме, при Сл превышал ее на 10%.

У больных с РВ+Сл-микстинфекцией в период ранней реконвалесценции концентрация анти-ЭТ-АТ IgM восстанавливалась медленнее и оставалась на 10% выше нормальной при легкой форме заболевания и на 14% – при средней степени тяжести.

Снижение уровня анти-ЭТ-АТ IgM у больных ОКИ средней степени тяжести, за исключением РВИ, в период разгара заболевания, с одной стороны, свидетельствует об их активном потреблении, связанном с возможным увеличением ЭТ в сыворотке крови, с другой стороны, недостаток продукции анти-ЭТ-АТ IgM указывает на возможное истощение антиэндотоксиновых механизмов защиты. Относительная стабильность показателей анти-ЭТ-АТ IgM при РВИ может быть обусловлена незначительным изменением концентрации бактериальных ЭТ при ОКИ вирусной этиологии.

Анализ проведенных исследований показал, что уровень анти-ЭТ-АТ IgG в сыворотке крови больных ОКИ на момент поступления в стационар повышался в среднем в 1,2 раза при заболевании средней степени тяжести.

В динамике заболевания на 3-и сутки госпитализации содержание анти-ЭТ-АТ IgG у больных РВ+Сл-микстинфекцией при среднетяжелом течении было в 1,5 раза выше нормы (рис. 2). В период разгара Сл и ОКИ РВ+УПБ-этиологии средней степени тяжести уровень анти-ЭТ-АТ IgG увеличивался лишь на 18% по сравнению с началом заболевания. Содержание специфических IgG в сыворотке крови на 3-и сутки пребывания в стационаре было на 16% выше, чем при поступлении, у

больных ОКИ УПБ-этиологии средней степени тяжести.

Следует отметить, что при РВИ в случаях моноинфекции показатели анти-ЭТ-АТ IgG в период разгара превышали норму в среднем на 13,6%. При выписке из стационара содержание анти-ЭТ-АТ IgG было достоверно выше нормы во всех группах больных, особенно у пациентов с РВ+Сл-микстинфекцией средней степени тяжести ($1,214 \pm 0,018$ ед. опт. пл.).

Анализ динамики показателей анти-ЭТ-АТ IgG при поступлении и в период разгара ОКИ средней степени тяжести показал, что увеличение уровня сывороточного IgG на 3-и сутки госпитализации независимо от этиологии с последующим его нарастанием в период выписки из стационара отражает естественный процесс активизации синтеза этого класса антител с 5–7-го дня заболевания и соответствует данным, описанным в литературе [7–9].

Показатели гуморального АЭТИ при гриппе существенно отличались от таковых при типичных кишечных инфекциях. Так, показано, что уровень анти-ЭТ-АТ IgM (рис. 3) в остром периоде (при госпитализации) превышал норму в 3 раза ($0,369 \pm 0,015$ ед. опт. пл. при неосложненном течении и $0,357 \pm 0,023$ ед. опт. пл. при осложненном течении; норма $0,111 \pm 0,012$ ед. опт. пл.). На фоне лечения уровень анти-ЭТ-АТ IgM снижался в 2 раза ($0,125 \pm 0,014$ ед. опт. пл.) у больных с неосложненным течением гриппа, а в случае развития бактериальных осложнений уменьшался на 17%, по-прежнему оставаясь высоким ($p < 0,05$). При оценке изменений содержания анти-ЭТ-АТ IgM при гриппе отмечается отсутствие нормализации показателя в острый период даже при клиническом улучшении состояния больного (рис. 3).

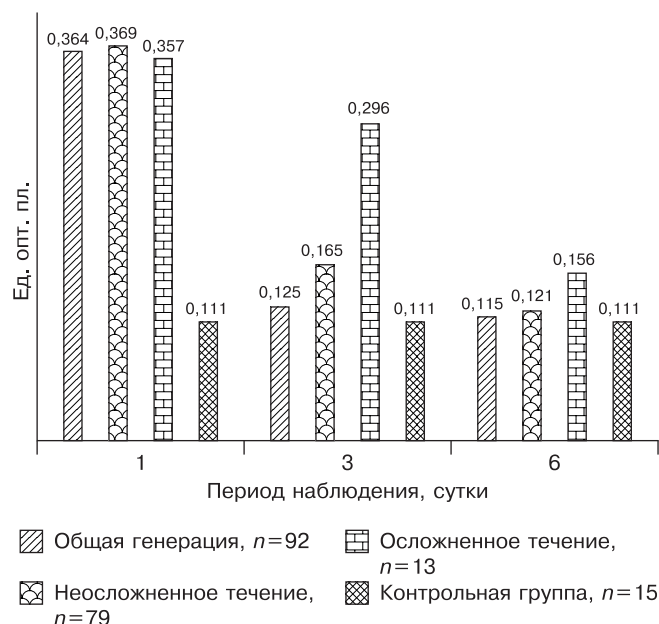


Рис. 3. Концентрация анти-ЭТ-АТ IgM у больных гриппом А при неосложненном и осложненном течении.

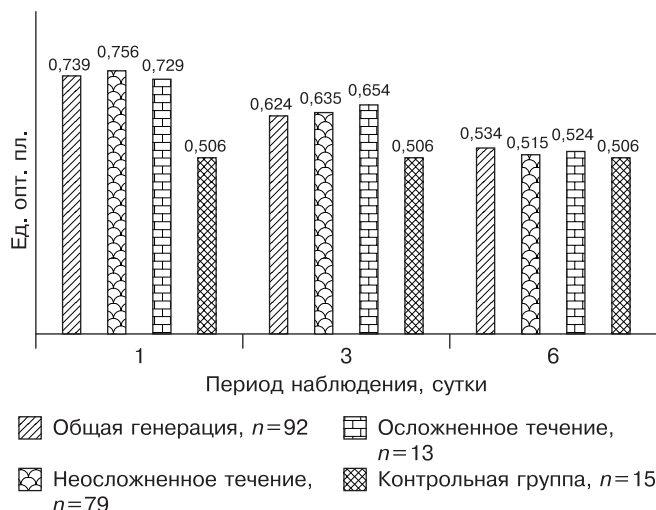


Рис. 4. Концентрация анти-ЭТ-АТ IgG у больных гриппом А при неосложненном и осложненном течении.

Изменение концентрации анти-ЭТ-АТ IgG было менее показательным. Обращает на себя внимание повышенный при госпитализации уровень анти-ЭТ-АТ IgG (в среднем на 46%). На фоне терапии происходило снижение данного показателя до субнормальных величин (рис. 4).

Резюмируя вышеизложенное, обращает на себя внимание более значительная выраженность изменений показателей АЭТИ при острой инфекционной патологии, протекающей с поражением кишечника. Полученные данные в целом соответствуют данным литературы [7, 8], нашими исследованиями показано, что наиболее выраженные изменения наблюдаются в группе больных с ГЭ, вызванными вирусно-микробной ассоциацией возбудителей (РВИ+Сл), в то время как при изолированной РВИ изменения были менее выражены по сравнению с ОКИ бактериальной этиологии. Таким образом, можно предположить, что РВИ в случаях ко- или суперинфицирования способствует усугублению интоксикационного синдрома с развитием более тяжелых клинических форм при типичных кишечных инфекциях за счет усиления уровня анти-ЭТ-АТ IgM и нарастания титров анти-ЭТ-АТ IgG.

Изменения показателей гуморального АЭТИ при гриппе А в целом предсказуемы, исходя из данных литературы о возможной тропности вируса гриппа А H1N1/Калифорния 2009/ [9] к энтероцитам кишечника и данным некоторых исследователей об эффективности применения сорбентов в комплексном лечении гриппа [10]. Полученные нами данные могут свидетельствовать о стимуляции АЭТИ в начальный период гриппа и компенсированности этого процесса при неосложненных формах заболевания, что подтверждается повышенным содержанием анти-ЭТ-АТ IgM и отсутствием нарастания титра анти-ЭТ-АТ IgG. Тем не менее на фоне развития бактериальных осложнений гриппа титр анти-ЭТ-АТ IgM изменялся незначительно, что, с одной стороны,

заставляет думать о дальнейшей антигенной стимуляции АЭТИ, с другой – как и при кишечных инфекциях, свидетельствует о важной роли различных вирусно-бактериальных ассоциаций и способности таких ассоциаций к системному, а не локальному патогенетическому воздействию на организм человека, в частности на систему АЭТИ. На наш взгляд, изменение концентрации АЭТИ указывает на возможность развития транзиторной эндотоксинемии кишечного происхождения у больных острыми инфекционными заболеваниями, протекающими без непосредственного повреждения кишечной стенки, что еще раз подтверждает универсальность этого патогенетического механизма [11, 12]. Нельзя также исключить вероятность проявления бактериальной транслокации из верхних дыхательных путей в связи с повреждением их эпителия при гриппе, что требует дальнейшего проведения более глубоких исследований.

Выводы

1. Установлена патогенетическая значимость изменений показателей гуморального звена АЭТИ при ОКИ. В остром периоде при ОКИ РВ+Сл-этиологии уровень анти-ЭТ-АТ IgM повышался в 4 раза, при РВ+УПБ-микстинфекции – в 1,8 раза, в динамике снижается на 39 и 20% соответственно, превышая норму на 13% при диареях РВ+Сл-генеза в период ранней реконвалесценции. Выявлена прогностическая роль показателей АЭТИ (анти-ЭТ-АТ IgM) у больных ОКИ – при значительном повышении (в 4,7 раза) титра анти-ЭТ-АТ IgM в остром периоде в дальнейшем развивалось более тяжелое течение заболевания.

2. При гриппе установлено значительное повышение уровня анти-ЭТ-АТ IgM в начальном периоде заболевания ($0,369 \pm 0,015$ ед. опт. пл.; норма $0,111 \pm 0,012$ ед. опт. пл., $p < 0,001$), в динамике этот показатель снижался и имел почти нормальные значения в период выздоровления. При развитии бактериальных осложнений в разгар заболевания (3-и сутки) уровень анти-ЭТ-АТ IgM превышал норму в 2 раза и более (пороговая величина $0,165 \pm 0,012$ ед. опт. пл.). Повышение показателей анти-ЭТ-АТ IgM может свидетельствовать о негативном влиянии эндотоксинемии при гриппе А и угрозе развития осложнений. Динамика уровня иммуноглобулинов класса G была слабовыраженной.

3. Сравнение изменений показателей АЭТИ при ОКИ вирусно-бактериальной этиологии и гриппе А средней степени тяжести выявило значительное (в 3–4 раза) повышение уровня анти-ЭТ-АТ IgM в начальном периоде заболевания. В более поздние периоды наблюдения у больных с ОКИ падала концентрация анти-ЭТ-АТ IgM и нарастала – анти-ЭТ-АТ IgG. При гриппе в осложненных случаях отсутствовало существенное снижение анти-ЭТ-АТ IgM на 3-и сутки стационарного лечения при развитии бактериальных осложнений. Изменение уровня

анти-ЭТ-АТ IgM у больных средней степени тяжести при различных вирусно-бактериальных инфекциях (РВ+Сл, осложненный грипп А) показало схожую тенденцию в начальный период заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яковлев М.Ю. «Эндотоксиновая агрессия» как предболезнь или универсальный фактор патогенеза заболеваний человека и животных. *Успехи современной биологии*. 2003; 1: 31–40.
2. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Роль эндотоксина кишечной микрофлоры в физиологии и патологии человека. *Бюллетень Оренбургского научного центра УРО РАН*. 2012; 3: 1–6.
3. Хасанова Г.Р., Биккина О.И., Анохин В.А., Халлиулина С.В., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как вероятный индуктор системного воспалительного ответа при ВИЧ-инфекции. *Практическая медицина*. 2012; 1(56): 52–5.
4. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б. Эндотоксин (ЛПС) в патогенезе атеросклероза. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2011; 11: 15–26.
5. Diks S.H., van Deventer S.J., Peppelenbosch M.P. Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects. *J. Endotoxin Res.* 2001; 7: 335–48.
6. Гордієнко А.І., Білоглазов В.О. Спосіб визначення антитіл до ліпополісахаридів грамнегативних бактерій. *Патент 70193 А*, 2003.
7. Потапов А.Л. Системная воспалительная реакция, антиэндотоксиновый иммунитет и полиорганная недостаточность у пациентов отделений интенсивной терапии. *Клінічна хірургія*. 2008; 9: 54–6.
8. Пругуло Л.Ф. Механизмы эндотоксинзависимого иммунного ответа как критерии патогенетической коррекции гнойно-септических состояний у детей на этапе госпитализации. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*. 2009; 8 (2): 42–7.
9. Дондурей Е.А., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Суховецкая В.Ф. Грипп с желудочно-кишечными симптомами: причины развития, принципы терапии. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы*. 2013; 2: 61–7.
10. Иоанниди Е.А., Попов С.Ф., Александров О.В. Опыт применения энтеросорбентов в комплексной терапии гриппа. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2011; 2(30): 33–5.
11. Бондаренко В.М., Лиходед В.Г. Диагностика, лечение и профилактика эндотоксинеми. *Лечение и профилактика*. 2012; 2(3): 70–6.

Поступила 04.02.15

REFERENCES

1. Yakovlev M.Yu. «Endotoxin Aggression» as a premorbid state or universal pathogenesis factor of human and animal diseases. *Uspekhi sovremennoy biologii*. 2003; 1: 31–40. (in Russian)

2. Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Role of intestinal microflora endotoxin in human physiology and pathology. *Byulleten' Orenburgskogo nauchnogo tsentra URO RAN*. 2012; 3: 1–6. (in Russian)
3. Khasanova G.R., Bikkinina O.I., Anokhin V.A., Khallilulina S.V., Yakovlev M.Yu. Intestinal endotoxin as probable inducer of systemic inflammatory response syndrome in HIV-infection. *Prakticheskaya meditsina*. 2012; 1(56): 52–5. (in Russian)
4. Konev Yu.V., Lazebnik L.B. Endotoxin (LPS) in the pathogenesis of atherosclerosis. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2011; 11: 15–26. (in Russian)
5. Diks S.H., van Deventer S.J., Peppelenbosch M.P. Lipopolysaccharide recognition, internalisation, signalling and other cellular effects. *J. Endotoxin Res.* 2001; 7: 335–48.
6. Gordienko A.I., Biloglazov V.O. Method for determination of antibodies to lipopolysaccharide of Gram-negative bacteria. *Patent 70193 A*, 2003. (in Ukrainian)
7. Potapov A.L. Systemic inflammatory response, endotoxin immunity and multiple organ failure in patients in intensive care units. *Klinichna khirurgiya*. 2008; 9: 54–6. (in Russian)
8. Pritulo L.F. Endotoxin-independent mechanisms of immune response as the criteria of pathogenetic correction of septic conditions in children at the stage of admission. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2009; 8 (2): 42–7. (in Russian)
9. Dondurey E.A., Osidak L.V., Golovacheva E.G., Sukhovetskaya V.F. Influenza with gastrointestinal symptoms: causes of development, principles of therapy. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy*. 2013; 2: 61–7. (in Russian)
10. Ioannidi E.A., Popov S.F., Alexandrov O.V. Experience of administration of enterosorbents in combination therapy of influenza. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2011; 2(30): 33–5. (in Russian)
11. Bondarenko V.M., Likhoded V.G. Diagnosis, treatment and prevention of endotoxemia. *Lechenie i profilaktika*. 2012; 2 (3): 70–6. (in Russian)

Received 04.02.15

Сведения об авторах:

Одинец Татьяна Николаевна, ассистент каф. инфекционных болезней ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; **Каримов Искандер Загитович**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; **Мидикари Александр Сергеевич**, ассистент каф. инфекционных болезней ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского»; **Горovenko Максим Вячеславович**, ассистент каф. инфекционных болезней ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского».