

Оценка эффективности применения дексаметазона при экспериментальном моделировании кокцидиоидомикоза

Н.В. Половец, А.А. Муругова, А.В. Липницкий, Т.Н. Шаров, Н.Г. Плеханова, И.А. Хабарова
Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Волгоград

Estimation of the effectiveness of dexamethasone use in experimental modeling of coccidioidomycosis

N.V. Polovets, A.A. Murugova, A.V. Lipnitsky, T.N. Sharov, N.G. Plekhanova, I.A. Khabarova

Volgograd Plague Control Research Institute of the Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Volgograd

Аннотация

Неотъемлемой частью фундаментальных исследований в отношении возбудителей кокцидиоидомикоза являются эксперименты, связанные с моделированием инфекционного процесса на биологической модели. Показано, что введение животного в состояние иммуносупрессии позволяет повысить его восприимчивость к патогенам и воспроизвести генерализацию процесса в более короткие сроки. Для моделирования иммуносупрессии у экспериментальных животных широкое применение получило использование синтетического глюкокортикостероида – дексаметазона.

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования дексаметазона в моделировании иммуносупрессии у животных при экспериментальном кокцидиоидомикозе.

Материалы и методы. Инфекционный процесс моделировали путём однократного внутрибрюшинного введения взвеси гриба беспородным мышам с искусственной иммуносупрессией, вызванной применением дексаметазона, и линии BALB/c. Вскрытие и оценку патологоанатомических изменений павших и умерщвлённых мышей осуществляли в тот же день. Видовую идентификацию выделенных культур проводили с помощью методов световой, люминесцентной и электронной микроскопии.

Результаты. Инфицирование мышей штаммами возбудителей кокцидиоидомикоза сопровождалось развитием клинических симптомов, а в ряде случаев и гибелью животных. У павших особей наблюдались характерные патологоанатомические изменения. Четырёхкратное введение дексаметазона внутрибрюшинно приводило к достоверным различиям в показателях продолжительности жизни животных при сравнении с группами мышей без иммуносупрессии ($p < 0,05$).

Выводы. В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность применения дексаметазона при моделировании острого кокцидиоидомикоза. Показано, что ежедневное внутрибрюшинное введение дексаметазона по 0,04 мг/мышь в течение 4 дней до заражения приводит к повышению восприимчивости животного и, как следствие, развитию острой формы заболевания.

Summary

An integral part of fundamental research regarding the causative agents of coccidioidomycosis are experiments related to modeling the infectious process on a biological model. It has been shown that introducing an animal into a state of immunosuppression makes it possible to increase its susceptibility to pathogens and reproduce the generalization of the process in a shorter time. To model immunosuppression in experimental animals, the use of a synthetic glucocorticosteroid, dexamethasone, has become widespread.

The purpose of our work was to study the effectiveness of the use of dexamethasone in modeling immunosuppression in animals with experimental coccidioidomycosis.

Materials and methods. The infectious process was modeled by a single intraperitoneal injection of a fungal suspension into BALB/c mice and outbred mice with artificial immunosuppression caused by dexamethasone. Pathoanatomical dissection of dead and sacrificed mice was performed on the same day. Species identification of the isolated cultures was carried out using light, fluorescence and electron microscopy.

Results. Infection of mice with strains of coccidioidomycosis pathogens was accompanied by the development of clinical symptoms, and in some cases, the death of animals. Characteristic pathological-anatomical changes were observed in the fallen individuals. Quadruple intraperitoneal administration of dexamethasone led to significant differences in the life expectancy of animals when compared with groups of mice without immunosuppression ($p < 0.05$).

Conclusions. This study demonstrated the effectiveness of dexamethasone in modeling acute coccidioidomycosis. It has been shown that intraperitoneal administration of dexamethasone at a concentration of 0.04 mg/mouse for 4 days before infection leads to increased susceptibility of the animal and, as a consequence, the development of an acute form of the disease.

Ключевые слова

Coccidioides, острый кокцидиоидомикоз, моделирование, биологическая модель, иммуносупрессия, дексаметазон.

Введение

Coccidioides immitis и *C. posadasii* – диморфные микромицеты, обитающие в почве преимущественно аридных регионов Америки. При аэрогенном инфицировании эти грибы в 40% случаев вызывают заболевание – кокцидиоидомикоз (синонимы: болезнь Посадас-Вернике, лихорадка Сан-Иоахима, кокцидиоидная гранулёма, долинная лихорадка, пустынный ревматизм, кокцидиоидоз). Клиническая картина, как правило, варьирует от острой до хронической респираторной инфекции. В 1-5% случаев происходит диссеминация возбудителя из первичного очага инфекции в лёгких в другие паренхиматозные органы, при этом прогноз течения заболевания неблагоприятный [1,2].

В 2022 г. возбудители кокцидиоидомикоза включены в перечень ВОЗ как патогены, приоритетные для изучения и разработки мер, направленных на снижение риска заболевания микозами [3,4]. Учитывая расширение территорий, потенциально пригодных для существования *Coccidioides* spp., и тенденцию к увеличению случаев заболевания кокцидиоидомикозом в эндемичных ареалах [5], возрастает риск его завоза на территорию Российской Федерации. В связи с этим возникает необходимость проведения масштабных исследований, направленных на изучение биологии диморфных микромицетов, а также разработку алгоритма диагностики и стратегии антифунгальной терапии кокцидиоидомикоза.

Одним из необходимых этапов проведения вышеперечисленных исследований являются эксперименты, связанные с моделированием кокцидиоидомикоза на биологической модели. Наиболее часто для этих целей используют лабораторных мышей как аутбредных, так и инбредных линий с различной восприимчивостью к возбудителям заболевания [6–11]. При заражении мышей вирулентными штаммами развивается преимущественно острая летальная форма кокцидиоидомикоза, хотя описано моделирование хронического течения заболевания или его возможной реактивации. Показано, что введение животного в состояние иммуносупрессии позволяет повысить его восприимчивость к патогенам и воспроизвести генерализацию процесса в более короткие сроки [12,13].

Для моделирования иммуносупрессии у экспериментальных животных широкое применение

Keywords

Coccidioides, acute coccidioidomycosis, modeling, biological model, immunosuppression, dexamethasone.

получило использование синтетических глюкокортикостероидов, в частности дексаметазона (dexamethasone). Рядом авторов показана способность лекарственного препарата влиять на показатели клеточного иммунитета у биологической модели за счёт уменьшения абсолютного и относительного количества в крови Т-лимфоцитов (преимущественно Т-хелперов) и снижения фагоцитарной активности нейтрофилов [14–16].

Целью нашего исследования явилось изучение эффективности использования дексаметазона в моделировании иммуносупрессии у животных при экспериментальном кокцидиоидомикозе.

Материалы и методы

Экспериментальная работа выполнена с использованием половозрелых мышей (беспородных и линии BALB/c) возрастом 6-8 недель и массой 18-22 г. Протокол исследований согласован комиссией по биоэтике ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (Протокол № 2 от 15.03.2023 г.). Животные содержались согласно общим требованиям¹ [17–19].

Для моделирования состояния иммуносупрессии у беспородных мышей параллельно использовали два способа введения дексаметазона: пероральный и внутрибрюшинный. В первом случае мышей в течение всего срока наблюдения поили водой² с добавлением в поилки дексаметазона (Elfa Laboratories, Индия) в конечной концентрации 40 мг/л. Во втором – животным его вводили ежедневно внутрибрюшинно по 0,04 мг/мышь в течение 4 дней до заражения.

Штаммы возбудителей кокцидиоидомикоза (*C. posadasii* 36 Silveira, *C. posadasii* M-11, *C. posadasii* 51, *C. posadasii* 22, *C. posadasii* 442) культивировали на плотной питательной среде Сабуро с глюкозой (Himedia, Индия) при температуре 25°C в течение 45 суток, после чего грибницу смывали 0,15 М раствором натрия хлорида. Крупные фрагменты мицелия удаляли путём фильтрования взвеси через стерильный двухслойный марлевый фильтр. Исходную концентрацию определяли подсчётом грибных

¹ ГОСТ 33216-2014. Межгосударственный стандарт Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

² ГОСТ 51232-98. Вода питьевая. Общие требования к организации и методы контроля качества.

элементов в камере Горяева. Жизнеспособность микромицета оценивали по количеству выросших колоний на чашках Петри с агаром Сабуро в течение 4-5 суток. Все работы с культурами микромицетов проводили с соблюдением санитарно-эпидемиологических требований к обеспечению безопасности при работе с патогенными биологическими агентами³.

Инфекционный процесс моделировали путём однократного внутрибрюшинного введения взвеси гриба в концентрации $0,5 \times 10^6$ КОЕ/мышь. Контрольным группам мышей вводили 0,9% раствор хлорида натрия (Гротекс ООО, Россия) в объёме 0,5 мл/мышь.

Вскрытие и оценку патологоанатомической картины павших мышей проводили в тот же день. Выжившие животные были умерщвлены на 40 суток. Из внутренних органов (печень, селезёнка, лёгкие и место инъекции) делали мазки-отпечатки, посев на пробирки с агаром Сабуро, а также кусочки органов помещали в пробирки типа эппендорф с 0,1% раствором мертиолята натрия.

Посевы инкубировали при температуре 25°C в течение 30 суток, отмечая наличие или отсутствие роста. Видовую идентификацию выделенных культур проводили с помощью методов световой, люминесцентной и электронной микроскопии. Если у павших животных возбудитель не обнаруживали, то считали, что их гибель не связана с заболеванием и этих мышей из опыта исключали.

Значимость различий между выборками оценивали с помощью критерия Манна-Уитни U или Крускала-Уоллиса в зависимости от количества групп сравнения. При $p \leq 0,05$ различия считали статистически значимыми.

Результаты

На первом этапе исследования все эксперименты по воспроизведению кокцидиоидомикоза проводили с использованием штамма *C. posadasii* 36 Silveira. На агаре Сабуро гриб растёт в мицелиальной фазе и образует белые, пушистые колонии. При микроскопии визуализируются тонкие, септированные гифы около 2 мкм в диаметре и бочонкообразные артроконидии – инфицирующие элементы (рис. 1).

В работе использовали мышей линии BALB/c как наиболее подходящую и распространённую биологическую модель для возбудителей особо опасных микозов, а также беспородных мышей с иммуносупрессией, вызванной введением дексаметазона (таблица 1).

Группа 1. Показано, что внутрибрюшинное введение штамма *C. posadasii* 36 Silveira в концентрации $0,5 \times 10^6$ КОЕ/мышь не приводило к гибели животных линии BALB/c в течение всего срока наблюдения. Визуально обнаружены патологоанатомические изменения в органах и тканях умерщвлённых на 40 суток животных. При микроскопии обеззараженного материала хорошо визуализировались клетки тканевой фазы – сферулы – крупные клетки с толстой оболочкой, внутри которых находятся эндоспоры (рис. 2). На питательных средах рост колоний гриба из органов наблюдали у 7 из 10 мышей, причём наибольшее количество

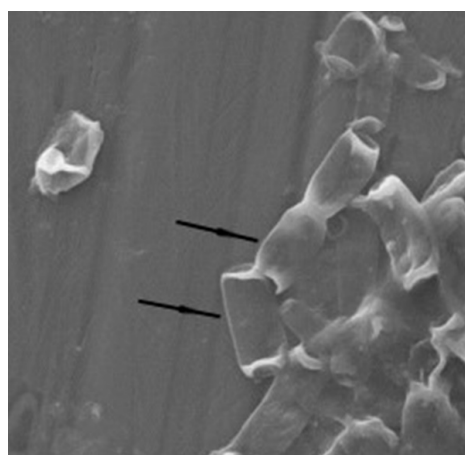


Рис. 1. Микрофотография мазка мицелиальной фазы культуры штамма *C. posadasii* 36 Silveira

Стрелками обозначены артроконидии. Без окрашивания. Увеличение $\times 2500$

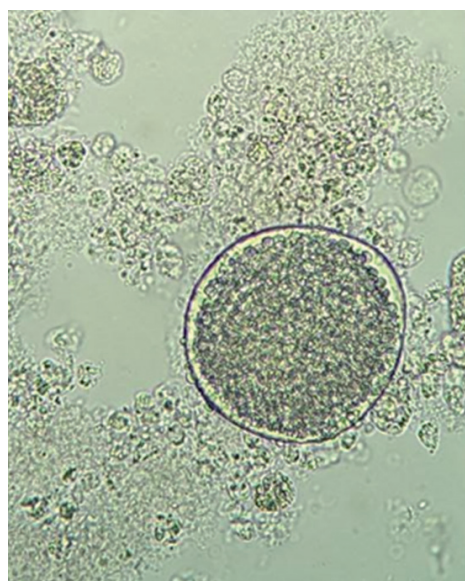


Рис. 2. Микрофотография мазка из гнойно-некротического очага

Стрелкой обозначена зрелая сферула штамма *C. posadasii* 36 Silveira. Без окрашивания. Увеличение $\times 100$

³ СанПин 3.3686-21. Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней.

Таблица 1. Чувствительность животных к *C. posadasii* 36 Silveira

| Группы мышей, подлежащих сравнению | Наличие иммуносупрессии | Количество заражённых/павших животных, шт. | Средняя продолжительность жизни павших животных, сут | Достоверность различий между группами сравнения |
|--|--|--|--|---|
| 1 группа Линия BALB/c + <i>C. posadasii</i> 36 Silveira | без иммуносупрессии | 10/0 | умерщвлены на 40 сутки | $p_1 \geq p_2$ |
| 2 группа Беспородные мыши + <i>C. posadasii</i> 36 Silveira | без иммуносупрессии | 10/3 | 19,3 | $p_2 \leq p_4$ |
| 3 группа Беспородные мыши + <i>C. posadasii</i> 36 Silveira | введение дексаметазона перорально | 10/10 | 11,9 | исключена из эксперимента $p_3 \geq p_7$ |
| 4 группа Беспородные мыши + <i>C. posadasii</i> 36 Silveira | введение дексаметазона внутривентриально | 10/10 | 15,1 | $p_1 \leq p_4$ |
| Контрольные группы мышей | | | | |
| 5 группа Линия BALB/c + 0,9% раствор хлорида натрия | без иммуносупрессии | 10/0 | умерщвлены на 40 сутки | $p_1 \geq p_5$ |
| 6 группа Беспородные мыши + 0,9% раствор хлорида натрия | без иммуносупрессии | 10/0 | умерщвлены на 40 сутки | $p_2 \geq p_6$ |
| 7 группа Беспородные мыши + 0,9% раствор хлорида натрия | введение дексаметазона перорально | 10/10 | 13,0 | исключена из эксперимента |
| 8 группа Беспородные мыши + 0,9% раствор хлорида натрия | введение дексаметазона внутривентриально | 10/0 | умерщвлены на 40 сутки | $p_8 \leq p_4$ |

положительных результатов (89%) получено из образцов печени и селезёнки. В контрольной группе 5 все животные выжили.

Группа 2. В группе беспородных мышей без иммуносупрессии из 10 пали только 3 особи. Гибель животных произошла на 7, 22 и 29 суток с момента заражения. Выживших мышей умертвили на 40 сутки. Как у павших, так и у умерщвлённых животных отмечены характерные патологоанатомические изменения различной тяжести – от единичных узелков на отдельных органах до множественных абсцессов во всех внутренних органах. От 7 из 10 животных выделили культуру *C. posadasii*. При исследовании образцов органов методами световой и люминесцентной микроскопии в большинстве проб обнаружены типичные сферулы. Как и в случае с

группой мышей линии BALB/c, после заражения развивается инфекционный процесс, который в течение длительного времени (более месяца) приводит к диссеминации возбудителя и, возможно, последующей гибели животных. В контрольной группе 6 все животные выжили. При сравнении показателей средней продолжительности жизни животных в группах 2 и 6 статистически значимых различий не обнаружено.

Группа 3. Первоначально для повышения восприимчивости к возбудителю кокцидиозомикоза у беспородных мышей предполагалось применять дексаметазон перорально согласно методике Shubitz et al. [11]. Однако в контрольной (группа 7) и опытной (группа 3) группах мышей, получавших препарат с питьевой водой, в одни и те же сроки (с 8 по 24 сутки) произошёл массовый

падёж животных ($p \geq 0,05$). Можно предположить, что гибель особей вызвана длительным токсическим действием дексаметазона, так как препарат поступал в организм животных без ограничения в течение всего времени эксперимента. На основании полученных результатов эта группа животных исключена из дальнейших исследований.

Группа 4. В группе мышей, получавших дексаметазон внутривентриально, гибель животных наступила между 10 и 24 сутками. Средняя продолжительность жизни составила 15,1 суток. У павших особей наблюдались характерные патологоанатомические изменения. В области введения культуры у всех особей обнаружили гнойно-некротические очаги округлой формы, с чёткими границами, диаметром около 5 мм (в ряде случаев до 1 см). При их разрезе выделялось желтовато-серое содержимое сметанообразной консистенции. Отмечены увеличение селезёнки, гнойные узелки на селезёнке, печени, в единичных случаях в почках. У 3 животных выявлены изменения в тканях лёгких в виде некроза. В мазках-отпечатках из органов при световой и люминесцентной микроскопии обнаружены морфологические элементы тканевой фазы возбудителя кокцидиоидомикоза. От 9 животных получены культуры возбудителя. В контрольной группе 8 все животные выжили. Обнаружение сферул не только в гнойно-некротических очагах, образующихся в месте введения возбудителя, но и в образцах печени, селезёнки и лёгких свидетельствует о генерализации инфекционного процесса.

После определения оптимального способа иммуносупрессии у белых мышей перечень используемых в работе штаммов был расширен. В экспериментах по заражению штаммами *C. posadasii* M-11, *C. posadasii* 51, *C. posadasii* 22, *C. posadasii* 442 были получены результаты, подтверждающие эффективность использования дексаметазона. Гибель животных происходила с 7 по 15 сутки. Кокцидиоидомикоз подтверждён характерной патологоанатомической картиной, положительными результатами микроскопии и культурального метода.

Обсуждение

Задачей исследования являлся поиск экспериментальной модели с повышенной инфекционной чувствительностью к развитию кокцидиоидомикоза. В работе использовали аутбредных и инбредных мышей линии BALB/c. На основании публикаций последних лет [11,15] в качестве препарата для введения мышам в состояние иммуносупрессии был выбран дексаметазон.

Инфицирование мышам возбудителями кокцидиоидомикоза сопровождалось развитием клинических симптомов, а в ряде случаев и гибелью животных. Так, в 1 и 2 группах результаты микроскопии и культурального метода свидетельствовали о произошедшей конверсии гриба и персистенции возбудителя в организме биомодели. Отсутствие гибели мышам в период наблюдения можно объяснить вялотекущим инфекционным процессом с высокой вероятностью летального исхода в более поздние сроки.

В группе 4 все животные пали в течение 24 суток после заражения. Патологоанатомические изменения были ярко выражены. В печени, селезёнке и лёгких также обнаружены единичные мелкоочаговые гнойно-некротические очаги. У мышам в лёгких отмечены множественные абсцессы. Культура микромицета выделена из органов всех мышам. Принимая во внимание патологоанатомическую картину изменений внутренних органов, а также результаты микроскопии и культурального метода, можно с уверенностью утверждать, что гибель животных произошла в результате развития кокцидиоидомикоза. При сравнении показателей продолжительности жизни животных (табл. 1) в группах 1, 2 и 4 выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$), что подтверждает целесообразность использования дексаметазона. Полученные данные свидетельствуют об эффективности применяемого способа моделирования состояния иммуносупрессии для воспроизведения острой формы кокцидиоидомикоза.

Результаты нашего исследования согласуются с данными авторов [11,13,15], доказавших, что использование дексаметазона повышает восприимчивость аутбредных мышам к развитию инфекционных заболеваний.

Заключение

В настоящем исследовании продемонстрирована эффективность применения дексаметазона при моделировании острого кокцидиоидомикоза. Показано, что ежедневное внутривентриальное введение дексаметазона по 0,04 мг/мышь в течение 4 дней до заражения приводит к повышению восприимчивости животного и, как следствие, развитию острой формы заболевания.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

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

Литература

1. Williams S.L., Chiller T. Update on the Epidemiology, Diagnosis, and Treatment of Coccidioidomycosis. *J. Fungi (Basel)*. 2022; 8(7):666. doi:10.3390/jof8070666
2. Van Dyke M.C.C., Thompson G.R., Galgiani J.N., et al. The Rise of Coccidioides: Forces Against the Dust Devil Unleashed. *Front. Immunol.* 2019; 10:2188. doi:10.3389/fimmu.2019.02188
3. WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.who.int/publications/item/9789240060241>. Дата обращения: 1.09.2023 г.
4. Parums D.V. Editorial: The World Health Organization (WHO) Fungal Priority Pathogens List in Response to Emerging Fungal Pathogens During the COVID-19 Pandemic. *Med. Sci. Monit.* 2022; 28:e939088. doi:10.12659/MSM.939088
5. Crum N.F. Coccidioidomycosis: A Contemporary Review. *Infect. Dis. Ther.* 2022; 11(2):713-742. doi:10.1007/s40121-022-00606-y
6. Shubitz L.F., Butkiewicz C.D., Trinh H.T. Modeling Chronic Coccidioidomycosis in Mice. *Methods. Mol. Biol.* 2023; 2667:139-158. doi:10.1007/978-1-0716-3199-7_11
7. Sass G., Larwood D.J., Martinez M., et al. Nikkomycin Z against Disseminated Coccidioidomycosis in a Murine Model of Sustained-Release Dosing. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2021; 65(10):e0028521. doi:10.1128/AAC.00285-21
8. Carlin A.F., Viriyakosol S., Okamoto S., et al. Interleukin-8 Receptor 2 (IL-8R2)-Deficient Mice Are More Resistant to Pulmonary Coccidioidomycosis than Control Mice. *Infect Immun.* 2020; 89(1):e00883-19. doi:10.1128/IAI.00883-19
9. Lewis E.R., David V.R., Doyle A.L., et al. Differences in Host Innate Responses among Coccidioides Isolates in a Murine Model of Pulmonary Coccidioidomycosis. *Eukaryot Cell.* 2015; 14(10):1043-53. doi:10.1128/EC.00122-15
10. Powell D.A., Hsu A.P., Shubitz L.F., et al. Mouse Model of a Human STAT4 Point Mutation That Predisposes to Disseminated Coccidiomycosis. *Immunohorizons.* 2022; 6(2):130-143. doi:10.4049/immunohorizons.2200007
11. Viriyakosol S., Kapoor M., Okamoto S., et al. APX001 and Other Gwt1 Inhibitor Prodrugs Are Effective in Experimental Coccidioides immitis Pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2019; 63(2):e01715-18. doi:10.1128/AAC.01715-18
12. Shubitz L.F., Powell D.A., Dial S.M., et al. Reactivation of Coccidioidomycosis in a Mouse Model of Asymptomatic Controlled Disease. *J. Fungi (Basel)*. 2022;8(10):991. doi:10.3390/jof8100991
13. Shubitz L.F., Powell D.A., Butkiewicz C.D., et al. A Chronic Murine Disease Model of Coccidioidomycosis Using Coccidioides posadasii, Strain 1038. *J. Infect. Dis.* 2021;223(1):166-173. doi:10.1093/infdis/jiaa419
14. Богачева Н.В., Тунева Н.А., Смирнов А.А. и др. Разработка биологической модели иммуносупрессии при помощи дексаметазона. *Вятский медицинский вестник.* 2018; 4(60):39-43.
15. Богачева Н.В., Попова С.В., Коротаева К.Н., Исаева Н.В. Патент № 2748123 С1 Российская Федерация, МПК G09B 23/28. Способ расчёта дозы дексаметазона для разработки биологической модели иммуносупрессии на мышах: № 2020126327: заявл. 04.08.2020; опубл. 19.05.2021; заявитель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кировский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
16. Богачева Н.В., Колевых Е.П., Попова С.В. и др. Теоретическое и экспериментальное обоснование дозы дексаметазона для создания биологической модели иммуносупрессии. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2021; 84(6):21-27. doi:10.30906/0869-2092-2021-84-6-21-27
17. Бондарева Е.Д., Макарова М.Н., Ковалева М.А. Нормативно-правовое регулирование деятельности питомников и экспериментально-биологических клиник (вивариев). *Лабораторные животные для научных исследований.* 2018; 4:100-115. doi:10.29296/2618723X-2018-04-08
18. Германчук В.Г., Семакова А.П., Шавина Н.Ю. Этические принципы при обращении с лабораторными животными в эксперименте с патогенными биологическими агентами I-II групп. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2018; 4:33-38. doi:10.21055/0370-1069-2018-4-33-38
19. Германчук В.Г., Морозов К.М., Семакова А.П. и др. Обеспечение биологической безопасности в лаборатории для работы с зараженными животными. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО.* 2016; 12(285):44-48.

Сведения об авторах

Половец Надежда Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, 400066, г. Волгоград, Россия, ул. Голубинская, 7. E-mail: vyu-nadezhda@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7823-2301.

Муругова Анастасия Александровна – научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: anastasiyamurugova@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7744-4441.

Липницкий Анатолий Васильевич – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории особо опасных микозов ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: microgrib.lab@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-7249-1820.

Шаров Тимур Николаевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории протеомного анализа ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: timursharov@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7906-1708.

Плеханова Наталья Геннадьевна – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории экспериментальных биомоделей ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: plخانова.n@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2471-8776.

Хабарова Ирина Андреевна – научный сотрудник лаборатории экспериментальных биомоделей ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора. E-mail: irina.lebedeva2009@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-1767-7790.

Поступила 25.10.2023.