

DOI 10.24144/2077-6594.1.1.2021.227165
УДК 616.4-008.87:616.36-003.826:616-056.52

Коваль Т.В., Чопей І.В., Чубірко К.І., Гнепа Я.Ю.

Новий погляд на стару проблему неалкогольної хвороби печінки, як патології, що пов'язана з змінами мікробіоти

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна

t.duxowi41992@gmail.com

Коваль Т.В., Чопей І.В., Чубірко К.І., Гнепа Я.Ю.
Новый взгляд на старую проблему неалкогольной болезни печени как патологии, связанной с изменениями микробиоты
ГБУЗ «Ужгородский национальный университет», г. Ужгород, Украина

Koval T.V., Chohey I.V., Chubirko K.I., Gnepa Ya.Yu.
A new look at the old problem of non-alcoholic liver disease as a pathology associated with changes in the microbiota
SU "Uzhhorod national university", Uzhhorod, Ukraine

Вступ

В даний час неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є основною причиною хронічних захворювань печінки у всьому світі, навіть у розвинених країнах, а кількість таких хворих непинно зростає. Повідомляється, що поширеність НАЖХП у всьому світі становить 24% [28]. НАЖХП дуже поширена у Південній Америці та на Близькому Сході, за ними йдуть Азія, США та Європа (31%, 32%, 27%, 24% та 23% відповідно), тоді як в Африці менше хворих на НАЖХП (14%). Ця патологія часто має подібні симптоми з іншими метаболічними порушеннями, включаючи діабет 2 типу та ожиріння. Нещодавні дослідження підкреслили роль складу мікробіоти кишечника в патофізіології багатьох захворювань. Що стосується НАЖХП, проведені експерименти з використанням трансплантації мікробіоти кишечника на моделях тварин, що не мали схильності до даної патології, показали, що розвиток жирової хвороби печінки пов'язаний кишковими бактеріями. Більше того, у пацієнтів, які страждають на НАЖХП, спостерігалось зміни складу мікробіоти кишечника.

Мета: проаналізувати взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки та змін в кишковій мікробіоті.

Матеріали та методи

Для реалізації поставленої мети було опрацьовано та проаналізовано публікації вітчизняних та зарубіжних видань за ключовими словами теми роботи «Неалкогольна хвороба печінки», «зміни кишкової мікробіоти», «надмірна вага», «ожиріння» в базах даних United European Gastroenterology (UEG) Journal, PubMed, MEDLINE, Web of Science.

Результати дослідження та їх обговорення

Мікробіом шлунково-кишкового тракту представлений різною грамовою кількістю та співвідношенням бактерій. Найвищий показниковий рівень та різноманіття представлений у товстій кишці. Домінуючими серед яких є Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria і Bacteroidetes, співвідношення останнього виявилось корельованим з індивідуальною сприйнятливістю до хворобливих станів, у тому числі ожиріння. [12] Проте, говорити про однаковий склад мікробіоти на популяційному рівні важко і не правильно. Адже, навіть однояйцеві близнюки мають відмінний мікробіом. [9] Як відомо, в товстому кишківнику співіснують і такі, важливі для функціонування бактерії, як кишкова паличка (*E. coli*), *Campylobacter jejuni*, *Salmonella enterica*, *Vibrio cholerae* та *Bacteroides fragilis*, як правило, в дуже низьких кількостях (<0,1% кишкового мікробіому) [8,9]. Мікробіом на одному рівні кишки також відрізняється по мірі наближення до слизової оболонки кишки. Так, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Bifidobacterium*, *Enterobacteriaceae*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Ruminococcus* та *Lactobacillus* заселяють більш просвітну частину, тоді як *Clostridium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* та *Akkermansia* розміщені більш пристінково. [21] На склад мікробіому впливають багато зовнішніх факторів, такі як дієта, спосіб пологів при народженні, географічне місце проживання, генетика та ін. [2,3] Склад мікробіому є унікальний для кожної людини, проте зміни в його складі відбуваються навіть протягом життя і здатні впливати на імунні, метаболічні та фенотипові процеси господаря. [14] Повторюючи за авторами Kovacs та ін., ми можемо говорити про те, що саме генетика відіграє ключову роль в формуванні кишкового мікробіому, як показали дослідження на мишах.[11]. Проте, дослідження на людях вносять свої коректи і від так, навіть у споріднених, в генетичному плані, осіб не було знайдено значних

сходжень в структурі кишкової мікробіоти. [22,27]. Різного роду маніпуляції, що впливають на зміну кишкової мікробіоти приводять до погіршення чи покращення протікання чи навіть розвитку в людини нових захворювань. Побуває думка, що зв'язок кишкової мікробіоти та розвитком захворювань печінки спостерігається ще з моменту внутрішньоутробного розвитку, адже закладка печінки відбувається безпосередньо з передньої кишки. Цей зв'язок спостерігається і після народження, так як печінка отримує 75% кровотока з кишкового порталу. [20] Вперше зв'язок між мікробіомом людини та розвитком НАЖХП була запропонована ще у 1980 році, тоді як пацієнтам з супутньою НАЖХП було проведено хірургічне шунтування кишечника з подальшим призначенням антибактеріальних препаратів. На фоні антибактеріальної терапії перебіг НАЖХП покращувався. [7]

Озираючись на деякі дослідження на людях та тваринах, було чітко окреслено зв'язок дисбактеріозу та НАЖХП [16,29], а також важкістю протікання останньої [26]. Згідно з даними Spence та ін. було виявлено, що разом зі зменшенням рівня холіна, накопичення рівня жиру у печінці залежало від рівня *Erysipelotrichia* і *Gammaproteobacteria* в кишечнику. Так, згідно цих даних, більш високий рівень *Erysipelotrichia* спостерігався у пацієнтів з більш високим рівнем розвитку НАЖХП, а високий рівень *Gammaproteobacteria* – навпаки, був виявлений у пацієнтів з низьким рівнем розвитку даної патології. Були проведені порівняння двох груп – з надмірною вагою та худощавих пацієнтів. Виявлено, що у пацієнтів з НАЖХП було збільшення рівня грамнегативних бактерій (*Bacteroidetes* до 20%) та зменшення рівня *Firmicutes* (*SCFA*-продукуючі *Lachnospiraceae*, *Lactobacillaceae* та 7α -дегідроксилюючі *Ruminococcaceae*) до 24% в порівнянні з пацієнтами без ожиріння. Разом з цим, у пацієнтів, що страждають на НАЖХП, спостерігалось збільшення числа умовно патогенних мікроорганізмів, які продукують ліпополісахариди в порівнянні з іншою групою пацієнтів [24].

У 2017 році з'явилися дані про те, що навіть різні форми неалкогольного жирового гепатозу супроводжуються різними співвідношеннями балансу кишкової мікробіоти. Так, згідно з авторами Loomba та ін. в пацієнтів, що страждають легкою та середньої важкості формами НАЖХП спостерігалось більш високий рівень *Firmicutes* в порівнянні з пацієнтами з важким фіброзом. В той час, говорячи про *Proteobacteria* навпаки – більш високий рівень виявлений у пацієнтів, що мали важкі форми фіброзу. В свою чергу *Eubacterium* спостерігалась в більш високій кількості в пацієнтів з легкими формами фіброзу, тоді як підвищений рівень *E. Coli* супутньо виявлявся при більш пізніх ступенях НАЖХП, разом з цим в даній групі пацієнтів спостерігався знижений рівень *Ruminococcus obeum* і *E. Rectale* [13] Також були і інші підтвердження залежності дисбалансу кишкової мікробіоти та розвитком НАЖХП. Дослідження з включенням інших представників кишкової мікробіоти, таких як *Allisonella* та *Parabacteroides*, а також *Anaerosporeobacter* та *Faecalibacterium* показали, що перші

більш часто зустрічалися в пацієнтів з супутнім діагнозом НАЖХП ніж наступні [25].

Згідно з даними Mouzaki та ін. також спостерігався більш низький рівень *Bacteroidetes* в пацієнтів з неалкогольним гепатозом ніж в пацієнтів без фіброзу. Причому, за цими даними виражених відмінних значень в складі кишкової мікробіоти в пацієнтів з легкою формою фіброзу та здоровими пацієнтами виявлено не було. [16]

Попри дані щодо впливу генетичних факторів на склад мікробіоти кишечника хазяїна відомо, що зміни в співвідношенні різних видів бактеріального ряду також залежать від способу життя, включаючи неправильне харчування, урбанізація, знижена фізична активність, погіршення умов проживання, широке призначення антибіотиків і поліпшення гігієнічних норм, вплинули на склад нашої мікробіоти, а також на виникнення так званих хвороб сучасної цивілізації, що і сприяє зміні мікробіоти і захворюваності. [1] Дієта вважається одним з найпотужніших аспектів, які формують мікробні спільноти [5,17] Деякі дослідження показали, що при порушення дієти з включенням високого рівня цукру і жирів посилюється вплив на мікробіоту кишечника людей, ці ефекти характеризувалися різким зниженням бактеріального різноманітності і співвідношення *Firmicutes* до *Bacteroidetes* [19,23].

Останні дані показують, що призначення антибактеріальних препаратів, як основного методу лікування багатьох захворювань сьогодення, приводить до значного зменшення, важливих для правильного функціонування організму, мікроорганізмів, а інколи і взагалі їх зникнення із переліку мікробіому пацієнта. [6] Натомість, в літературі описані і протилежні дані, про позитивний вплив призначення антибактеріальних препаратів, зокрема в лікуванні НАЖХП. Описані моделі, коли лікування антибактеріальними препаратами, які призначалися протягом останніх 6 місяців, це почергове використання норфлоксацину та неоміцину, приводили до зменшення бактеріального росту мікробіоти в просвіті кишківника, чим і покращували протікання НЕЖХП, а також покращували функцію печінки при цирозі [15]. Проте, за останніми повідомленнями у всьому світі збільшується тенденція до антибіотикорезистентності, тому широке призначення антибіотиків на даний момент супроводжується великим негативним відгуком для здоров'я.

За останні роки з'явилися дані і про позитивний ефект надмірного росту деяких мікроорганізмів для стану здоров'я людини, а саме було виявлено, що *Akkermansia muciniphila* бере участь у деструкції муцину, а це, в свою чергу, позитивно корелює з зменшення ваги пацієнтів, та зниженні ризику НАЖХП. [4]

Попри всі чинники на даний момент дієта залишається одним із універсальних методів впливу на склад мікробіоти. Відомо, що весь мікробіом людини активно бере участь в траленні, а саме розщепленні та всмоктуванні речовин з їжі, а речовини, що проникають через епітеліальний бар'єр, впливають навіть на найвіддаленіші клітини організму, використовуючи кров'яне русло, як метод транспортування [18].

В підтвердження цього описані процеси метаболізму L-карнітину, що міститься основною мірою в червоному м'ясі, під дією мікроорганізмів та печінки перетворюється на триметиланін N-оксид, останній приводить до розвитку атеросклерозу. Так, за даними R.A. Koeth, у вегетеріанців склад мікробіоти спиричинює значно менше утворення триметиланін N-оксиду в порівнянні з особами, що включають в раціон м'ясо [10].

Перспективи подальших досліджень

Планується більш глибоко вивчити залежність між зміною в кишковому мікріобіомі людини та розвитком метаболічних захворювань, зокрема НАЖХП.

Висновки

Таким чином, мікробіота кишечника може бути пов'язана зі згубним впливом на НАЖХП і зміна складу мікробіоти кишечника за допомогою дієти може бути

ефективною стратегією для поліпшення патології печінки. Основними завданнями в лікуванні стеатозу печінки є зменшення його ступеня, зниження інсулінорезистентності, попередження прогресування стеатозу та зменшення оксидативного стресу. Наріжним каменем лікування НАЖХП, безумовно, є зміна способу життя. При цьому дотримання дієти з обмеженням енергетичної цінності раціону та зменшення споживання продуктів і напоїв із високим умістом фруктози поряд зі зниженням маси тіла та зменшенням стеатозу печінки досить швидко забезпечують зміни в мікріобіомі кишечника. Метою дієтотерапії є поступове зниження маси тіла на 1,5-2 кг на місяць (до 7% і більше) – на тлі цього можливий зворотний розвиток стеатозу печінки. При НАСГ, однак, зниження маси тіла має становити $\geq 10\%$ від початкової.

Опираючись на вище сказане, залишається гостра потреба в проведенні подальших досліджень для виявлення зв'язку між кишковим мікріобіомом та розвитком і прогресуванням НАЖХП.

References

1. Broussard, J.L.; Devkota, S. The changing microbial landscape of Western society: Diet, dwellings and discordance. *Mol. Metab.* 2016, 5, 737–742, doi:10.1016/j.molmet.2016.07.007.
2. Brown CT, Sharon I, Thomas BC, Castelle CJ, Morowitz MJ, Banfield JF (2013) Genome resolved analysis of a premature infant gut microbial community reveals a *Varibaculum cambriense* genome and a shift towards fermentation-based metabolism during the third week of life. *Microbiome* 1(1):30. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-30>.
3. Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R (2012) The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 148(6):1258–1270.
4. Dao M.C., Everard A., Aron-Wisniewsky J., Sokolovska N., Prifti E., Verger E.O. et al. (2016). *Akkermansia muciniphila* and improved metabolic health during a dietary intervention in obesity: relationship with gut microbiome richness and ecology. *Gut.*, vol. 65, pp. 426–436, DOI 10.1136/gutjnl-2014-308778.
5. David, L.A.; Maurice, C.F.; Carmody, R.N.; Gootenberg, D.; Button, J.E.; Wolfe, B.E.; Ling, A.V.; Devlin, A.S.; Varma, Y.; Fischbach, M.A.; et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature* 2014, 505, 559–563, doi:10.1038/nature12820.
6. Dethlefsen L, Huse S, Sogin ML, Relman DA (2008) The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol* 6(11):e280.
7. Drenick EJ, Fisler J, Johnson D (1982) Hepatic steatosis after intestinal bypass-prevention and reversal by metronidazole, irrespective of protein-calorie malnutrition. *Gastroenterology* 82(3):535–548.
8. Gillespie JJ, Wattam AR, Cammer SA, Gabbard JL, Shukla MP, Dalay O, Driscoll T, Hix D, Mane SP, Mao C, Nordberg EK, Scott M, Schulman JR, Snyder EE, Sullivan DE, Wang C, Warren A, Williams KP, Xue T, Yoo HS, Zhang C, Zhang Y, Will R, Kenyon RW, Sobral BW (2011) PATRIC: the comprehensive bacterial bioinformatics resource with a focus on human pathogenic species. *Infect Immun* 79(11):4286–4298.
9. Huttenhower C, Gevers D, Knight R, Abubucker S, Badger JH, Chinwalla AT, Creasy HH, Earl AM, FitzGerald MG, Fulton RS, Giglio MG (2012) Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature* 486(7402):207–214. <https://doi.org/10.1038/nature11234>.
10. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. et al. (2013). Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat. Med.*, vol. 19, pp. 576–585, DOI 10.1038/nm.3145.
11. Kovacs A, Ben-Jacob N, Tayem H, Halperin E, Iraqi FA, Gophna U (2011) Genotype is a stronger determinant than sex of the mouse gut microbiota. *Microb Ecol* 61(2):423–428.
12. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI (2006) Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 444(7122):1022–1023.
13. Loomba R, Seguritan V, Li W, Long T, Klitgord N, Bhatt A, Dulai PS, Caussy C, Bettencourt R, Highlander SK, Jones MB, Sirlin CB, Schnabl B, Brinkac L, Schork N, Chen CH, Brenner DA, Biggs W, Yooseph S, Venter JC, Nelson KE (2017) Gut microbiome-based metagenomic signature for non-invasive detection of advanced fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *Cell Metab* 25(5):1054–1062.e1055.

14. Macpherson AJ, de Agüero MG, Ganal-Vonarburg SC (2017) How nutrition and the maternal microbiota shape the neonatal immune system. *Nat Rev Immunol* 17(8):508–517.
15. Madrid AM, Hurtado C, Venegas M, Cumsille F, Deflippi C (2001) Long-Term treatment with cisapride and antibiotics in liver cirrhosis: effect on small intestinal motility, bacterial overgrowth, and liver function. *Am J Gastroenterol* 96(4):1251–1255.
16. Mouzaki M, Comelli EM, Arendt BM, Bonengel J, Fung SK, Fischer SE, McGilvray ID, Allard JP (2013) Intestinal microbiota in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* (Baltimore, MD) 58(1):120–127.
17. Muegge, B.D.; Kuczynski, J.; Knights, D.; Clemente, J.C.; González, A.; Fontana, L.; Henrissat, B.; Knight, R.; Gordon, J.I. Diet drives convergence in gut microbiome functions across mammalian phylogeny and within humans. *Science* 2011, 332, 970–974, doi:10.1126/science.1198719.
18. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, vol. 341 (6150), pp. 1241214, DOI 10.1126/science.1241214.
19. Shankar, V.; Gouda, M.; Moncivaiz, J.; Gordon, A.; Reo, N.V.; Hussein, L.; Paliy, O. Differences in gut metabolites and microbial composition and functions between Egyptian and U.S. children are consistent with their diets. *mSystems* 2017, 2, e00169-16.
20. Sleisenger MH, Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2010.
21. Swidsinski A, Loening-Baucke V, Lochs H, Hale LP (2005) Spatial organization of bacterial flora in normal and infamed intestine: a fluorescence in situ hybridization study in mice. *World J Gastroenterol* 11(8):1131–1140.
22. Turnbaugh PJ, Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Knight R, Gordon JI (2009) The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med* 1(6):6ra14. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>.
23. Voigt, R.M.; Summa, K.C.; Forsyth, C.B.; Green, S.J.; Engen, P.; Naqib, A.; Vitaterna, M.H.; Turek, F.W.; Keshavarzian, A. The circadian clock mutation promotes intestinal dysbiosis. *Alcohol.-Clin. Exp. Res.* 2016, 40, 335–347.
24. Wang B, Jiang X, Cao M, Ge J, Bao Q, Tang L, Chen Y, Li L (2016) Altered fecal microbiota correlates with liver biochemistry in nonobese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Sci Rep* 6:32002.
25. Wong VW, Tse CH, Lam TT, Wong GL, Chim AM, Chu WC, Yeung DK, Law PT, Kwan HS, Yu J, Sung JJ, Chan HL (2013) Molecular characterization of the fecal microbiota in patients with nonalcoholic steatohepatitis – a longitudinal study. *PLoS One* 8(4):e62885.
26. Yari Z, Rahimlou M, Eslamparast T, Ebrahimi-Daryani N, Poustchi H, Hekmatdoost A (2016) Flaxseed supplementation in non-alcoholic fatty liver disease: a pilot randomized, open labeled, controlled study. *Int J Food Sci Nutr* 67(4):461–469.
27. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, DominguezBello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI (2012) Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 486(7402): 222–227.
28. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M (2016) Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology* (Baltimore, MD) 64(1):73–84.
29. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhoury R, Baker RD, Gill SR (2013) Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology* (Baltimore, MD) 57(2):601–609.

Дата надходження рукопису до редакції: 12.01.2021 р.

Мета. Проаналізувати взаємозв'язок неалкогольної жирової хвороби печінки та змін в кишковій мікробіоті.

Матеріали та методи. Було опрацьовано та проаналізовано публікації вітчизняних та зарубіжних видань в базах даних United European Gastroenterology (UEG) Journal, PubMed, MEDLINE, Web of Science.

Результати. Неалкогольна жирова хвороба печінки за останні роки посіла вагоме місце серед захворювань в гастроентерології. За цей час з'являються все більше даних, щодо взаємозалежності зміни кишкового мікробіому людини та розвитку метаболічних захворювань, включаючи і НАЖХП. Багато сучасних досліджень дійсно виявили деякий взаємозв'язок, проте до кінця питання залишається не вивченим.

Висновки. Для кращого розуміння стратегій лікування патологій необхідно заглиблюватись у вивчення етіологічних чинників, від так, НАЖХП не можна вважати патологією, що достатньо вивчена зі сторони, як лікування, та і етіології.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, кишкова мікробіота, мікробіом людини.

Цель. Проанализировать взаимосвязь неалкогольной жировой болезни печени и изменений в кишечной микробиоте.

Матеріали і методи. Были оброблені і проаналізовані публікації вітчизняних і зарубіжних видань в базах даних United European Gastroenterology (UEG) Journal, PubMed, MEDLINE, Web of Science.

Результати. Неалкогольна жирова хвороба печінки за останні роки зайняла важке місце серед захворювань в гастроентерології. За це час з'являється все більше даних, по взаємозалежності зміни кишкового мікріоіому людини і розвитку метаболічних захворювань, включаючи і НАЖБП. Багато сучасних досліджень дійсно відкрили деяку взаємозв'язь, однак до кінця питання залишається не дослідженим.

Висновки. Для кращого розуміння стратегій лікування патологій необхідно углублятися в вивчення етіологічних факторів, від того, НАЖБП не можна вважати патологією, достатньо вивченою з боку, як лікування, так і етіології.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, кишечна мікріоіота, мікріоіом людини.

Purpose. To analyze the relationship between non-alcoholic fatty liver disease and changes in the intestinal microbiota.

Materials and methods. The publications of domestic and foreign editions in the databases of the United European Gastroenterology (UEG) Journal, PubMed, MEDLINE, Web of Science were processed and analyzed.

Results. In recent years, non-alcoholic fatty liver disease has taken an important place among diseases in gastroenterology. During this time, more and more data appear on the interdependence of changes in the human intestinal microbiome and the development of metabolic diseases, including NAFLD. Many modern studies have indeed found some relationship, but the issue remains unclear.

Conclusions. To better understand the strategies for treating pathologies, it is necessary to delve into the study of etiological factors, from the fact that NAFLD cannot be considered a pathology that has been sufficiently studied from the outside, both treatment and etiology.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, intestinal microbiota, human microbiome.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflicts of interest.

Відомості про авторів

Коваль Тетяна Володимирівна – асистент кафедри терапії та сімейної медицини, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.
t.duxowi41992@gmail.com.

Чопей Іван Васильович – д.мед.н., проф., професор кафедри терапії та сімейної медицини, декан факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Чубірко Ксенія Іванівна – к.м.н., доцент кафедри терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.

Гнепа Яна Юрівна – асистент кафедри терапії та сімейної медицини, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки ДВНЗ «Ужгородський національний університет»; пл. Народна, 3, м. Ужгород, Закарпатська обл., 88000, Україна.