

ОСОБЕННОСТИ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С СОТряСЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Норка А.О.^{1,3}, Воробьев С.В.^{1,6}, Кузнецова Р.Н.^{3,4}, Серебрякова М.К.²,
Кудрявцев И.В.^{2,3}, Коваленко С.Н.⁵

¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика
И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени
Пастера», Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-
Петербург, Россия

⁶ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства
здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Черепно-мозговая травма (ЧМТ) – одна из наиболее часто встречаемых патологий нервной системы в мире, при этом применение методов нейровизуализации не позволяет оценить тяжесть и прогноз течения заболевания. Это предопределяет необходимость поиска новых методов дифференциальной диагностики степени тяжести и прогнозирования риска последствий. В настоящее время многими авторами показана связь нарушений иммунной системы, которая проявляется снижением общего иммунного статуса и развитием клеточно-гуморальной нейросенсибилизации с прогредиентным исходом травмы мозга. Данное положение предопределяет необходимость поиска новых приемов дифференциальной диагностики тяжести ЧМТ и прогнозирования риска развития последствий. При этом роль гуморальных механизмов в патогенезе черепно-мозговой травмы, в частности сотрясения головного мозга, является менее изученной по сравнению с клеточно-опосредованными механизмами. Это предопределяет необходимость изучения роли активации или, напротив, анергии гуморального звена иммунитета при легкой черепно-мозговой травме. Целью данного исследования является изучение особенностей субпопуляций В-лимфоцитов в периферической крови больных с сотрясением головного мозга (n = 22). Контролем служили образцы периферической крови, полученные от 52 условно здоровых добровольцев. Диагноз устанавливался в соответствии с установленными международными критериями. При этом критерием исключения для набора в группу являлись тяжелые сопутствующие повреждения органов или соматические патологии, а также наличие интоксикации. В свою очередь, обследование включало сбор жалоб, анамнеза заболевания, оценку

Адрес для переписки:

Норка Анна Олеговна
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства
здравоохранения РФ
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6-8.
Тел.: 8 (911) 218-85-00.
E-mail: norka-anna@mail.ru

Address for correspondence:

Norka Anna O.
First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University
197022, Russian Federation, St. Petersburg,
L. Tolstoy str., 6-8.
Phone: 7 (911) 218-85-00.
E-mail: norka-anna@mail.ru

Образец цитирования:

А.О. Норка, С.В. Воробьев, Р.Н. Кузнецова,
М.К. Серебрякова, И.В. Кудрявцев, С.Н. Коваленко
«Особенности гуморального иммунитета у пациентов
с сотрясением головного мозга в остром периоде
заболевания» // Российский иммунологический журнал,
2021. Т. 24, № 4. С. 525-530.
doi: 10.46235/1028-7221-1049-PFO

© Норка А.О. и соавт., 2021

For citation:

A.O. Norka, S.V. Vorobyev, R.N. Kuznetsova,
M.K. Serebriakova, I.V. Kudryavtsev, S.N. Kovalenko
“Particular features of humoral immunity in patients with acute
brain concussion”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2021, Vol. 24, no. 4, pp. 525-530.
doi: 10.46235/1028-7221-1049-PFO
DOI: 10.46235/1028-7221-1049-PFO

соматического и неврологического статуса. С использованием многоцветной проточной цитометрии определялись В-лимфоциты на основе двух подходов: экспрессии IgD/CD38 (“Bm1-Bm5” классификация) и IgD/CD27. Было выявлено, что у пациентов с сотрясением головного мозга было достоверно выше относительное число наивных Bm1 (IgD⁺CD38⁻), чем у условно здоровых лиц ($p < 0,001$). Относительное содержание активированных наивных Bm2-клеток (IgD⁺CD38⁺) было достоверно ниже в группе пациентов с сотрясением головного мозга относительно группы контроля ($p < 0,05$). Число наивных клеток В-лимфоцитов IgD⁺CD27⁻ было также достоверно снижено в группе пациентов с сотрясением головного мозга в сравнении с группой контроля. Полученные данные свидетельствуют о возможной важной роли В-клеточного иммунного ответа в патогенезе течения сотрясения головного мозга и что дает оценить возможность особенностей гуморального ответа.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга, В-лимфоциты, гуморальное звено системы иммунитета, воспаление, проточная цитометрия, многоцветный анализ

PARTICULAR FEATURES OF HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH ACUTE BRAIN CONCUSSION

Norka A.O.^{a, c}, Vorobyev S.V.^{a, f}, Kuznetsova R.N.^{c, d}, Serebriakova M.K.^b, Kudryavtsev I.V.^{b, c}, Kovalenko S.N.^e

^a St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^b Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

^c First St. Petersburg I. Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

^d St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

^e S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

^f V. Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Traumatic brain injury (TBI) is one of the most common neurological disorders in the world. Meanwhile, usage of neuroimaging methods does not allow precise assessment of its severity and clinical prognosis. This predetermines for searching new techniques of differential diagnosis of the TBI severity and predicting the risk of consequences. Currently, many authors have shown an association between disorders of the immune system manifesting as a decrease in general immune status, and development of cellular/humoral neurosensitization with progredient outcome of the brain injury. At the same time, the role of humoral mechanisms in pathogenesis of TBI, in particular, brain commotion, is less studied in comparison with cell-mediated mechanisms, thus suggesting a need to studying the role of activation or, vice versa, anergy of the humoral immunity in mild traumatic brain injury. The aim of this work was to study characteristics of B-lymphocyte subpopulations in peripheral blood of the patients with brain concussion ($n = 22$). Peripheral blood samples obtained from 52 apparently healthy volunteers served as controls. The diagnosis was made in accordance with established international criteria. In this case, the exclusion criterion were as follows: severe concomitant organ damage or somatic pathologies, as well as presence of intoxication. General examination included the collection of complaints, medical history, assessment of the somatic and neurological status. B-lymphocytes were determined using multicolor flow cytometry based on two approaches: IgD/CD38 expression (“Bm1-Bm5” classification), and IgD/CD27. We have found that the relative number of naive Bm1 (IgD⁺CD38⁻) was significantly higher in patients with brain concussion than in conventionally healthy individuals ($p < 0.001$). The relative content of activated naive Bm2-cells (IgD⁺CD38⁺) was significantly lower in the group of TBI patients than in controls ($p < 0.05$). The number of naive cells (IgD⁺CD27⁻) was also significantly reduced in the brain concussion group compared to the control group. The data obtained indicate a possible significant role of B-cell immune response in pathogenesis of clinical course following the brain concussion, thus enabling assessment of possible features of humoral immune response.

Keywords: traumatic brain injury, concussion, B-cells, humoral immune status, inflammatory, flow cytometry, multicolor immunophenotyping

Введение

Черепно-мозговая травма является одной из главных причин инвалидности и смерти в настоящее время, тем самым представляя значимую

проблему для общественного здравоохранения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предполагает, что к 2025 году травма головы станет ведущей по значимости причиной смерти и инвалидности [7].

Несмотря на то, что черепно-мозговая травма (ЧМТ) обычно рассматривается как единый клинический синдром, она представляет собой сложную и разнородную патологию с различными патогенетическими путями. При этом необходимо учитывать, что степень повреждения головного мозга также различна и зависит от механизма травмы [8]. Всестороннее изучение клеточных и молекулярных событий, развивающихся после травмы, является целью клинических исследований с надеждой, что эти знания будут стимулировать создание новых терапевтических методов для лечения как острой травмы, так и ранних осложнений.

Этиологическая и патофизиологическая гетерогенность ЧМТ — два основных фактора, которые приводят к противоречивым результатам различных исследований, поэтому важно определить точные механизмы первичных и вторичных повреждений. После травмы головы запускается клеточно-опосредованный и гуморальный каскад воспаления, который может иметь положительные эффекты [6]. Однако если воспаление слишком интенсивное, продолжительное и непрекращающееся, оно оказывает негативное воздействие на дальнейшее течение процесса. Вторичное повреждение прогрессирует медленнее, может занимать от минут до нескольких лет после механического повреждения и вызвано несколькими путями, которая включают активацию как клеток иммунной системы, так и клеток центральной нервной системы (ЦНС) [10]. Было высказано предположение, что активация клеток иммунной системы может значительно изменить клиническое и функциональное течение ЧМТ [5]. Травма запускает последовательность реакций, приводящих к высвобождению молекулярных паттернов, связанных с повреждением клеток, называемых DAMP (damage-associated molecular patterns). DAMP в свою очередь стимулируют окружающие клетки к высвобождению медиаторов воспаления, таких как цитокины и хемокины. Эти медиаторы привлекают миелоидные клетки, в частности нейтрофилы, которые фагоцитируют поврежденные клетки, способствуя ограничению места повреждения. Когда количество нейтрофилов начинает снижаться, моноциты и глиальные клетки активируются и накапливаются вокруг места повреждения, чтобы выполнять дальнейшие фагоцитарные или восстановительные функции. В зависимости от тяжести травмы головного мозга, миелоидные клетки могут рекрутировать в очаг повреждения Т- и В-клетки, сохраняясь от недель до месяцев [9].

Основные методы диагностики нередко не могут одновременно дать оценить прогноз травмы мозга и тяжесть, так микроскопический уровень повреждения свойственен для травмы легкой степени тяжести, и при этом может вовлекаться мозолистое тело, ретикулярная формация, ствол головного мозга, т.е. жизненно важные

структуры головного мозга. Так при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с тяжелой травмой головы структурные изменения могут быть не выявлены и, наоборот, при обширных признаках повреждения мозга может наблюдаться полное восстановление функций [2, 3].

Целью настоящего исследования явилось оценка гуморального иммунитета и специфика распределения субпопуляций В-лимфоцитов у пациентов с сотрясением головного мозга в остром периоде заболевания в периферической крови.

Материалы и методы

Для изучения гуморального иммунитета в контексте нашего исследования нами обследовано 22 пациента, проходивших стационарное лечение и которым был поставлен диагноз сотрясение головного мозга, при этом в анамнезе не было травмы головы или любого другого заболевания, которое могло бы привести к изменению показателей иммунного статуса. Диагноз устанавливался в соответствии с установленными международными критериями. Также критерием исключения для набора в группу являлись тяжелые сопутствующие повреждения органов или любая другая соматическая патология. Контрольную группу при этом составили 52 относительно здоровых добровольца (29 мужчин и 23 женщины).

При поступлении пациента обследование состояло из сбора жалоб и анамнеза заболевания, проведения неврологического и соматического осмотра с последующей оценкой по описанной стандартной методике. Для исключения структурного поражения головного мозга применялись компьютерная томография или магнитно-резонансная томография.

В соответствии с рекомендациями, которые изложены Хайдуковым С.В. и соавт. [4], был произведен сбор периферической крови и настраивание проточного цитофлуориметра.

Поверхностные моноклональные антитела IgD, CD38 и CD27, которые соответствующе связаны с FITS, PE и PC7, были нами использованы для оценки распределения В-клеток. Используемые антитела были получены от Beckman Coulter Inc. (США). Антитела окрашивали согласно рекомендациям производителя. Разрушение эритроцитов лизирующим раствором VersaLyse (Beckman Coulter, США) проводили путем инкубации 25 мкл фиксирующего раствора IOTest 3 с 975 мкл этого раствора. После разрушения эритроцитов образец один раз промывали физиологическим раствором для того, чтобы удалить несвязавшиеся антитела, а с полученным осадком клеток был повторно проведено суспендирование с 200 мкл забуференного фосфатами физио-

логическим раствором (PBS), содержащем 2% параформальдегида.

Основные этапы дифференцировки В-лимфоцитов были основаны на анализе экспрессии IgD и CD38, IgD и CD27 [1]. Окрашивание антителами против CD38 и IgD позволило идентифицировать следующие популяции: Vm1 IgD⁺CD38⁻ наивные клетки с фенотипом; наивные активированные клетки Vm2 (IgD⁺CD38⁺); Vm3+Vm4-клетки (IgD⁻CD38⁺⁺): представляют собой общую популяцию, включая центробласты и центроциты, клетки ранней памяти eVm5 (IgD⁻CD38⁺) и покоящиеся клетки памяти Vm5 (IgD⁻CD38⁻). Кроме того, на основе комбинированной экспрессии IgD и CD27 были идентифицированы следующие популяции: наивные В-клетки с фенотипом IgD⁺CD27 (“naive”), клетки памяти с непрерывным классом синтезируемых антител (“unswitched memory”, IgD⁺CD27⁺) и клетки памяти дважды негативные (“double negative memory”, IgD⁻CD27⁻).

Далее на проточном цитофлуориметре (Beckman Coulter Navios, США) образцы анализировали. Он оборудован тремя диодными лазерами с длиной волны 405, 488 и 638 нм. Дан-

ные цитофлуориметра обрабатывали с помощью программ Navios v. 1.2 и Kaluza™ v. 1.2 (Beckman Coulter, США). В каждом образце тестировали не менее 5000 CD19⁺В-клеток периферической крови. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения для MAC GraphPad Prism 8.00 (GraphPad Prism Software, США). Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$. Результаты выражали как процент (%) положительных клеток в целевой популяции с их средними значениями и средними ошибками ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Было показано, что у пациентов с сотрясением головного мозга достоверно выше относительное содержание наивных Vm1-клеток (IgD⁺CD38⁻), по отношению к результатам группы контроля ($p < 0,001$). Относительное количество активированных наивных Vm2-клеток (IgD⁺CD38⁺) было достоверно ниже в группе пациентов с сотрясением головного мозга относительно группы контроля. ($p < 0,05$). Что касается популяций Vm3+Vm4-клетки (IgD⁻CD38⁺⁺), клеток ранней памяти eVm5 (IgD⁻CD38⁺) и покоящихся клеток

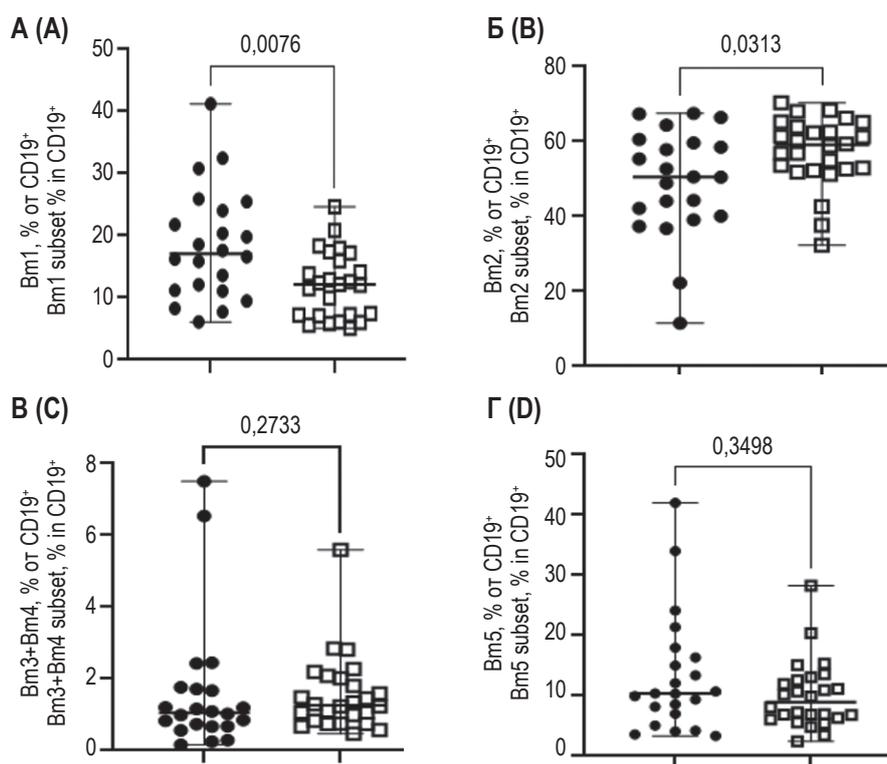


Рисунок 1. Распределение относительного содержания различных субпопуляций В-клеток на основе экспрессии IgD и CD38 (“Vm1-Vm5” классификация)

Примечание. Черный круг – пациенты с сотрясением головного мозга, белый квадрат – условно здоровые добровольцы. Статистический анализ проводился с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Figure 1. Distribution of the relative abundance of different B-cell subpopulations based on IgD and CD38 expression (“Bm1-Bm5” classification)

Note. Black circle, patients with brain concussion; white square, conditionally healthy volunteers. Statistical analysis was performed using the Mann–Whitney U test.

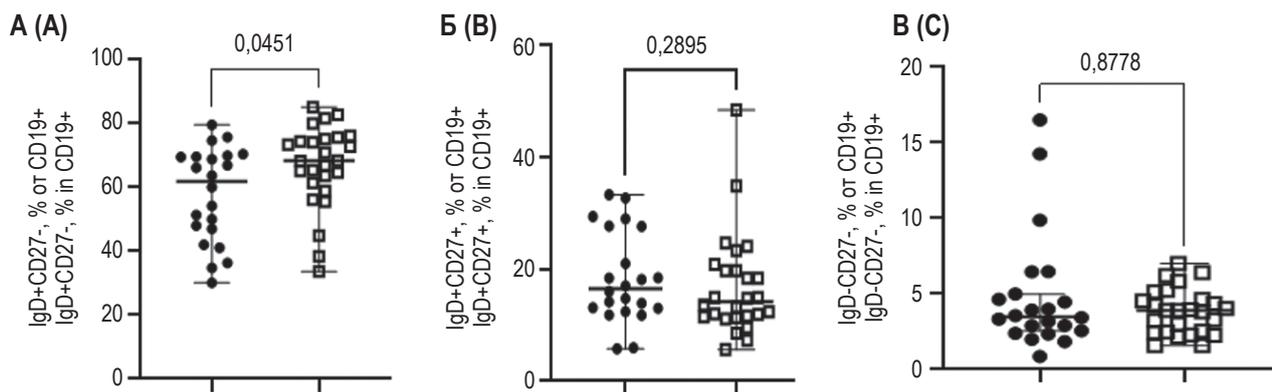


Рисунок 2. Распределение относительного содержания разных субпопуляций В-лимфоцитов, выделяемых на основании экспрессии IgD и CD27

Примечание. См. примечание к рисунку 1.

Figure 2. Distribution of relative content of different subpopulations of B lymphocytes isolated on the basis of IgD and CD27 expression

Note. As for Figure 1.

памяти Vm5 (IgD⁻CD38⁻) статистически достоверных изменений в сравнении с группой контроля обнаружено не было (рис. 1). Число наивных В-клеток (“naive” IgD⁺CD27⁻) было также достоверно снижено в группе пациентов с сотрясением головного мозга. При этом относительное содержание клеток памяти с непереключенным классом синтезируемых антител (“unswitched memory”, IgD⁺CD27⁺) и дважды негативных клеток памяти (“double negative memory”, IgD⁻CD27⁻) достоверно не изменено (рис. 2).

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о важном значении гуморального звена иммунной системы в патогенезе течения сотрясения головного мозга. Стоит обратить внимание на то, что наблюдается достоверное снижение относитель-

ного содержания наивных В-лимфоцитов с фенотипом IgD⁺CD27⁻ и активированных наивных Vm2-клеток (IgD⁺CD38⁺), что дает непосредственно отметить то, что есть перераспределение клеток гуморального звена из периферической крови в место повреждения и при этом показывает важную роль В-клеточного иммунитета в патогенезе травмы. Данные о повышении наивных Vm1 (“naive” IgD⁺CD38⁻) косвенно указывают на выраженную активацию гуморального иммунитета.

В результате можно отметить, что исследование особенностей активации гуморального звена иммунитета может способствовать более полному пониманию механизмов иммунопатогенеза сотрясения головного мозга, возможной причины развития осложнений, но определения и роли гуморального звена иммунитета.

Список литературы / References

- Будкова А.И., Лапин С.В., Серебрякова М.К., Кудрявцев И.В., Тришина И.Н., Маслянский А.Л., Тотолян А.А. Субпопуляционный состав В-клеток периферической крови у больных системной красной волчанкой // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 2. С. 175-184. [Budkova A.I., Lapin S.V., Serebriakova M.K., Kudryavtsev I.V., Trishina I.N., Maslyansky A.L., Totolian A.A. B-cell subpopulations of peripheral blood in systemic lupus erythematosus. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 175-184. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-175-184.
- Лихтерман Л.Б. Черепно-мозговая травма. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 488 с. [Likhterman L.B. Traumatic brain injury. Diagnostics and treatment]. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 488 p.
- Потапов А.А., Лихтерман Л.Б., Кравчук А.Д., Корниенко В.Н., Захарова Н.Е., Ошоров А.В., Филатова М.М. Современные подходы к изучению и лечению черепно-мозговой травмы // Анналы клинической и экспериментальной неврологии, 2010. Т. 4, № 1. С. 4-12. [Potapov, A.A., Likhterman L.B., Kravchuk A.D., Kornienko V.N., Zakharova N.E., Oshorov A.V., Filatova M.M. Modern approaches to the management of traumatic brain injury. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*, 2010, Vol. 4, no. 1, pp. 4-12. (In Russ.)]
- Хайдуков С.В., Байдун Л.А., Зурочка А.В., Тотолян Арег А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлуориметров-анализаторов» (проект) // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 3. С. 255-268. [Khaidukov S.V., Baydun L.A., Zurochka A.V., Totolian Areg A. Standardized technology “Study of the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes using flow cytofluorimeters-analyzers” (project). *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 3, pp. 255-268. (In Russ.)] doi:10.15789/1563-0625-2012-3-255-268.

5. Bergold P.J. Treatment of traumatic brain injury with anti-inflammatory drugs. *Exp. Neurol.*, 2016, Vol. 275, Pt. 3, pp. 367-380.
6. Burda J.E., Sofroniew M.V. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. *Neuron*, 2014, Vol. 81, no. 2, pp. 229-248.
7. Dewan M.C., Rattani A., Gupta S., Baticulon R.E., Hung Y.C., Punchak M., Agrawal A., Adeleye A.O., Shrivastava M.G., Rubiano A.M., Rosenfeld J.V., Park K.B. Estimating the global incidence of traumatic brain injury. *J. Neurosurg.*, 2018, pp. 1-18.
8. Fehily B., Fitzgerald M. Repeated mild traumatic brain injury: potential mechanisms of damage. *Cell Transplant.*, 2017, Vol. 26, no. 7, pp. 1131-1155.
9. Jarrahi A., Braun M., Ahluwalia M., Gupta R.V., Wilson M., Munie S. Revisiting traumatic brain injury: from molecular mechanisms to therapeutic interventions. *Biomedicines*, 2020, Vol. 8, 389. doi: 10.3390/biomedicines8100389.
10. Simon D.W., McGeachy M.J., Bayir H., Clark R.S., Loane D.J., Kochanek P.M. The far-reaching scope of neuroinflammation after traumatic brain injury. *Nat. Rev. Neurol.*, 2017, Vol. 13, no. 3, pp. 171-191.
11. Schwartz M., Raposo C. Protective autoimmunity: a unifying model for the immune network involved in CNS repair. *Neuroscientist*, 2014, Vol. 20, no. 4, pp. 343-358.

Авторы:

Норка А.О. – старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; ординатор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Воробьев С.В. – д.м.н., главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения РФ; профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Кузнецова Р.Н. – к.м.н., доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ; врач – аллерголог-иммунолог Медицинского центра ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Серебрякова М.К. – аспирант, научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

Кудрявцев И.В. – к.б.н., старший научный сотрудник отдела иммунологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Коваленко С.Н. – преподаватель кафедры нейрохирургии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Norka A.O., Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Resident, Department of Neonatology with courses of Neurology and Obstetrics/Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Vorobyev S.V., PhD, MD (Medicine), Chief Research Associate, Research Laboratory of Neurology and Neurorehabilitation, V. Almazov National Medical Research Centre; Professor, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kuznetsova R.N., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University; Allergist-Immunologist, Medical Centre, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Serebriakova M.K., Postgraduate Student, Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation

Kudryavtsev I.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Department of Immunology, Institute of Experimental Medicine; Associate Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kovalenko S.N., Lecturer, Department of Neurosurgery, S. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation