

ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ФОРМИРОВАНИИ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА К SARS-CoV-2 У ПАЦИЕНТА С ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитоновна М.В.

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

Резюме. По мере накопления данных в процессе развития пандемии SARS-CoV-2 инфекции стало ясно, что к факторам риска тяжелого течения COVID-19 среди пациентов с первичными иммунодефицитами относятся нарушения, связанные с дисрегуляцией иммунного ответа. В этой связи представляет интерес выявление возможных предикторов развития выраженной воспалительной реакции при инфицировании коронавирусом у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью. С этой целью на примере случая из практики проведено изучение динамики параметров иммунной системы у пациента с CVID, перенесшего тяжелый клинический вариант COVID-19.

Пациент К., 49 лет, диагноз «CVID» верифицирован в 35 лет, получает регулярную заместительную терапию ВВИГ. Перенес COVID-19 в тяжелой форме, при лечении получал антицитокиновую терапию и дополнительный курс ВВИГ. Выписан в удовлетворительном состоянии. Методом проточной цитофлуориметрии оценивали количественные и функциональные показатели Т- и В-звеньев иммунной системы при плановом обследовании до инфицирования и через три месяца после выписки из стационара после COVID-19. Показано, что до болезни имелись изменения в параметрах В-клеток, характерные для CVID в виде снижения переключенных В-клеток памяти и плазмобластов. Также верифицированы изменения в Т-клеточном звене в виде перераспределения субпопуляционного состава в сторону Т-эффекторов с увеличением цитолитического потенциала этих клеток и ослаблением Т-клеточной супрессии за счет снижения в циркуляции Treg. После перенесенного COVID-19 у пациента сформировались специфические антитела класса М и G. Развитие иммунитета сопровождалось увеличением количества непереключенных и переключенных В-клеток памяти. В Т-клеточном звене при этом зарегистрировано увеличение Т-клеток памяти, готовых к пролиферативному ответу Т-хелперов и Treg. Исходный провоспалительный настрой Т-звена иммунной системы у нашего пациента с CVID объясним реализацией компенсаторных возможностей иммунной системы, что привело к активации цитолитических эффектов клеточного звена адаптивного ответа при ослаблении гуморальной составляющей. С другой стороны, вероятно, что именно эти изменения внесли свой вклад в клиническое течение COVID-19 в данном клиническом случае. Формирование специфического гуморального ответа к SARS-CoV-2 у пациента с CVID после перенесенной инфекции COVID-19 сопровождается увеличением доли В-клеток памяти, согласованной динамикой параметров Т-клеточной супрессии и активации.

Ключевые слова: ОВИН, специфический иммунитет, COVID-19, Т-лимфоциты, В-лимфоциты

Адрес для переписки:

Андреева Ирина Ивановна
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Россия
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону,
пер. Нахичеванский, 29.
Тел.: 8 (863) 263-44-41.
E-mail: iai3012@rambler.ru

Address for correspondence:

Andreeva Irina I.
Rostov State Medical University
344022, Russian Federation, Rostov-on-Don,
Nakhichevan lane, 29.
Phone: 7 (863) 263-44-41.
E-mail: iai3012@rambler.ru

Образец цитирования:

Л.П. Сизякина, И.И. Андреева, М.В. Харитоновна
«Динамика параметров иммунной системы при
формировании специфического иммунитета к SARS-
CoV-2 у пациента с общей вариабельной иммунной
недостаточностью» // Российский иммунологический
журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 529-534.
doi: 10.46235/1028-7221-1163-DOI

© Сизякина Л.П. и соавт., 2022

For citation:

L.P. Sizyakina, I.I. Andreeva, M.V. Kharitonova "Dynamics
of immune system parameters in development of SARS-CoV-2-
specific immunity in a patient with common variable immune
deficiency", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 529-534.
doi: 10.46235/1028-7221-1163-DOI
DOI: 10.46235/1028-7221-1163-DOI

DYNAMICS OF IMMUNE SYSTEM PARAMETERS IN DEVELOPMENT OF SARS-CoV-2-SPECIFIC IMMUNITY IN A PATIENT WITH COMMON VARIABLE IMMUNE DEFICIENCY

Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Abstract. With the accumulation of data on the evolving SARS-CoV-2 infection pandemic, it became clear that the risk factors for severe course of COVID-19 among the patients with primary immunodeficiency include disorders associated with dysregulation of the immune response. In this regard, it is of interest to identify possible predictors of the pronounced inflammatory reaction upon infection with coronavirus in the patients with general variable immune insufficiency. For this purpose, the dynamics of immune system parameters was studied in a patient with CVID who underwent a severe clinical variant of COVID-19, as an example of clinical case.

We present patient K., 49 years old, with CVID diagnosis verified at the age of 35 years who received regular replacement therapy with IVIG. He suffered from COVID-19 in severe form, received anti-cytokine therapy and an additional course of IVIG during the treatment. He was discharged in satisfactory condition. The quantitative and functional parameters of the T and B lineages of immune system were evaluated by flow cytometry during routine examinations before the infection and three months after the discharge from the hospital after COVID-19. It has been shown that, before the disease, there were changes in the parameters of B cells characteristic of CVID manifesting as a decrease in switched-memory B cells and plasmoblasts. Alterations in the T cell subsets were also revealed, as redistribution of the subpopulation composition towards T effectors with an increased cytolytic potential of these cells and a weakening of T cell suppression, due to decreased Treg in peripheral blood. After undergoing COVID-19, the patient developed specific IgM and IgG antibodies. The development of immune response was accompanied by an increase in the number of unswitched and switched memory B cells. At the same time, we have registered an increase in memory T cells ready for the proliferative response of T helper cells and Treg cells. The initial pro-inflammatory pattern of the T cell lineage system in our patient with CVID is explained by the implementation of the compensatory capabilities of the immune system, thus leading to activation of the cytolytic effects of cellular compartment in adaptive immune response, along with attenuation of the humoral component. Moreover, it is likely that these changes contributed to the clinical course of COVID-19 in this clinical case. Development of a specific humoral response to SARS-CoV-2 in a patient with CVID after a COVID-19 infection is accompanied by an increased proportion of memory B cells, coordinated dynamics of T cell suppression and activation parameters.

Keywords: CVID, specific immunity, COVID-19, T lymphocytes, B lymphocytes

Введение

Пациенты с первичными иммунодефицитами (ПИД) с момента развития пандемии SARS-CoV-2 инфекции относились к группе высокого риска и особого внимания специалистов. По мере накопления данных в прогрессии эпидемического процесса стало ясно, что летальность среди пациентов с ПИД не отличалась от таковой в общей популяции, а к факторам риска тяжелого течения COVID-19 в первую очередь относятся врожденные дефекты, связанные с дисрегуляцией иммунного ответа [3]. Так, среди ПИД с нарушением продукции антител наиболее уязвимы для тяжелого течения COVID-19 пациенты с общей вариабельной иммунной недостаточностью

(ОВИН) [5, 9]. Выявление предикторов развития выраженной воспалительной реакции при инфицировании коронавирусом у этой категории больных представляет интерес.

Цель исследования – продемонстрировать динамику изменений параметров иммунной системы у пациента с ОВИН, перенесшего COVID-19.

Материалы и методы

Пациент К., 49 лет. В 31 год диагностирована бронхоэктатическая болезнь, в 35 лет установлена гипогаммаглобулинемия (IgA – 0,01 г/л; IgM – 1,1 г/л; IG – 1,9, г/л), количество CD19⁺ лимфоцитов – 6%, специфические поствакцинальные антитела не выявлены, поставлен

диагноз ОВИН, начата заместительная терапия ВВИГ IgG. Перенес COVID-19 в тяжелой форме: поражение легких соответствовало КТ-4, сатурация 90% с необходимостью кислородной поддержки, температура 38,5-39 °С в течение 5 дней, при лечении COVID-19 получал антицитокиновую терапию и ВВИГ. Выписан в удовлетворительном состоянии через три недели стационарного лечения. Пациент состоит в регистре ПИД Минздрава РО, находится под регулярным наблюдением НИИ и кафедры клинической иммунологии и аллергологии РостГМУ, им подписано информированное согласие на участие в научных исследованиях в соответствии с протоколом, одобренным локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 17/16 от 20.10.2016). Представлены данные иммунологического обследования до болезни и через три месяца после перенесенного COVID-19.

Методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США) с использованием моноклональных антител с различным набором цветных меток (Beckman Coulter, США) оценивали общее число Т-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁻), долю Т-клеток памяти (CD3⁺CD45R0⁺), наивных Т-лимфоцитов (CD3⁺CD45RA⁺, Т-клеток, экспрессирующих активационные маркеры (CD3⁺HLA-DR⁺), общее число CD4⁺Т-лимфоцитов (CD3⁺CD4⁺), экспрессию на них рецепторов костимулирующего взаимодействия (CD4⁺CD154⁺; CD4⁺CD28⁺), количество циркулирующих Treg (CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺); общее число CD8⁺Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), их цитолитический потенциал (CD8⁺GrB⁺), общее число В-лимфоцитов (CD3⁻CD19⁺), плазмобластов (CD19⁺ CD27⁺CD38⁺), наивных В-клеток (CD19⁺CD27⁻), В-клеток памяти с переключенным (CD19⁺CD27⁺IgD⁻) и непереключенным (CD19⁺CD27⁺IgD⁺) фенотипом, Breg (CD19⁺CD24⁺CD38⁺), экспрессию костимулирующих рецепторов Т-/В-клеточного взаимодействия (CD19⁺CD40⁺ и CD19⁺CD86⁺). Уровень сывороточных иммуноглобулинов оценивали методом радиальной иммунодиффузии в геле (применяли наборы производства ФГУП НПО «Микроген»). Для определения референс-значений исследуемых параметров обследовано 20 практически здоровых доноров. Содержание в сыворотке крови специфических IgM к SARS-CoV-2 оценивали полуколичественно с определением коэффициента позитивности (КП, тест-система SARS-CoV-2-IgM-ИФА-БЕСТ). Концентрацию иммуноглобулинов класса G к Spike-белку SARS-CoV-2 оценивали с помощью тест-системы SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ с определением Binding antibody units – BAU/мл.

Результаты и обсуждение

При проведении планового иммунологического мониторинга, выполненного до контакта с больным COVID-19, в период стойкой клинической ремиссии ОВИН у пациента эффект проводимой заместительной терапии ВВИГ подтвержден претрансфузионным уровнем IgG (10,32 г/л), соответствующим требованиям клинических рекомендаций [1]. Сопоставление результатов иммунофенотипирования клеток иммунной системы с контрольными значениями группы практически здоровых документировало снижение в периферическом кровотоке доли наивных В-клеток и, в особенности, переключенных В-клеток памяти, уменьшение количества плазмобластов и В-клеток, экспрессирующих CD40 при увеличении числа В-клеток, несущих рецептор CD86 и регуляторных В-лимфоцитов (Breg). В клеточном звене адаптивного иммунитета определяются сопоставимые с контролем показатели общего количества Т-лимфоцитов, наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, однако субпопуляции перераспределены в сторону снижения CD4⁺ и увеличения CD8⁺Т-клеток. В хелперной субпопуляции отмечено уменьшение доли Treg и готовых к пролиферации CD28⁺Т-клеток, тогда как среди CD8⁺ субпопуляции увеличено число цитолитически активной формы GrB⁺Т-лимфоцитов (табл. 1).

Через 3 месяца после выписки из стационара пациент не предъявлял жалоб, клинически находился в удовлетворительном состоянии. Серологический анализ сыворотки крови детектировал специфические антитела к антигенам SARS-CoV-2 IgM: КП 3,55 и IgG: 487BAU. Сопоставительная характеристика результатов иммунофенотипирования клеток иммунной системы с исходными и нормативными показателями не показала существенной динамики параметров В-лимфоцитов. Не претерпели динамики параметры Breg (оставаясь выше контрольных значений), плазмобластов (ниже нормы), CD19⁺CD40⁺В-лимфоцитов (ниже нормативных параметров). При этом значимо возросло содержание в периферическом кровотоке В-клеток, экспрессирующих корецептор антигенной презентации: количество CD19⁺CD86⁺ клеток в еще большей степени, нежели до болезни, превышает контрольные цифры. Следует отметить существенную динамику В-клеток памяти. Отмечается рост относительного содержания непереключенных В-клеток памяти, доля этого фенотипа В-клеток превысила контрольные значения. Количество переключенных В-клеток памяти выросло до нижней границы нормативных показателей (табл. 1). В Т-клеточном звене, в сравнении с параметрами до болезни, нет дина-

ТАБЛИЦА 1. ДИНАМИКА ПАРАМЕТРОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТА С ОВИН ДО ИНФИЦИРОВАНИЯ И ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

TABLE 1. DYNAMICS OF PARAMETERS OF THE IMMUNE SYSTEM OF A PATIENT WITH CVID BEFORE INFECTION AND AFTER UNDERGOING COVID-19

Показатель Indicator	До болезни Before disease	После болезни After disease	Нормальные значения Normal values
Лейкоциты, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /л	4,8	4,7	5,6 (4-8)
Лимфоциты, % Lymphocytes, %	21,0	22,0	28 (20-36)
CD19 ⁺ , %	5,0	6,0	8,0 (5,0-10,0)
CD19 ⁺ CD27 ⁻ , %	3,6	3,0	5,7 (5,1-6,1)
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁺ , %	1,2	2,3	1,1 (1,0-1,3)
CD19 ⁺ CD27 ⁺ IgD ⁻ , %	0,2	0,8	1,1 (0,9-1,3)
CD19 ⁺ CD38 ⁺ CD24 ⁺ , %	1,2	1,2	0,8 (0,6-1,0)
CD19 ⁺ CD38 ⁺ CD27 ⁺ , %	0,6	0,6	1,1 (0,9-1,3)
CD19 ⁺ CD40 ⁺ , %	4,8	4,9	7,0 (6,6-7,5)
CD19 ⁺ CD86 ⁺ , %	0,2	1,0	0,13 (0,11-0,15)
CD3 ⁺ , %	75,0	76,0	75 (72-77)
CD3 ⁺ CD45RA ⁺ , %	26,0	25,0	25 (19-32)
CD3 ⁺ CD45R0 ⁺ , %	19,0	25,0	17 (13-21)
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	5,0	5,0	1,3 (0,9-1,8)
CD4 ⁺ , %	24,0	25,0	45 (38-47)
CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺ , %	0,5	1,6	1,8 (1,3-2,5)
CD4 ⁺ CD28 ⁺ , %	10,0	18,0	28 (21-30)
CD4 ⁺ CD154 ⁺ , %	0,5	0,6	0,5 (0,3-0,9)
CD8 ⁺ , %	49,0	51,0	24 (20-28)
CD8 ⁺ Gr ⁺ , %	30,0	31,0	14 (11-15)

мики количества Т-лимфоцитов, субпопуляционного перераспределения, экспрессии поздних активационных маркеров, наивных Т-клеток и цитолитически активной формы Т-эфффекторов. Однако регистрируется увеличение Т-клеток памяти с превышением верхней границы контрольных цифр, увеличение числа готовых к пролиферативному ответу CD4⁺CD28⁺Т-клеток, относительное количество которых, тем не менее, остается ниже контроля, рост до нормативных показателей количества циркулирующих Treg (табл. 1).

Иммунологическая характеристика пациента с ОВИН до инфицирования документировала отличия от контрольных значений, в том числе те изменения В-лимфоцитов, которые соответствуют критериям ESID [7]: снижение количества переключенных В-клеток памяти до 40% от общего числа В-клеток, двукратное уменьшение в периферическом кровотоке числа плазмбластов. Помимо этого, нами выявлены и другие

отличительные от нормальных значений параметры В-клеточного звена: усиление готовности к презентации антигена посредством повышения экспрессии CD86 при снижении доли супрессорных В reg.

Опыт нашего наблюдения за пациентами с ОВИН, другие литературные данные подтверждают факт существования дисфункции Т-клеток при этом варианте ПИД [2, 4]. Более того, сопоставление особенностей клинического течения COVID-19 у пациентов с Х-АГГ и ОВИН позволило авторам высказать предположение, что более тяжелое заболевание у некоторых пациентов с ОВИН может быть связано с дисфункцией Т-клеток [8]. В представленном клиническом наблюдении до инфицирования SARS-CoV-2 у пациента с ОВИН отмечено изменение дифференцировки субпопуляционного состава в сторону CD8⁺Т-эфффекторов с усилением их литического потенциала и ослаблением Treg супрессии. Эти изменения, вероятно, объяснимы реализаци-

ей компенсаторных возможностей иммунной системы, приведшей у пациента с ослаблением гуморальной составляющей к активации цитолитических эффектов клеточного звена адаптивного ответа. С другой стороны, вероятно, что исходный провоспалительный настрой Т-клеточного звена внес свой вклад в клиническое течение COVID-19 в данном клиническом случае.

Через 4 месяца от начала заболевания у пациента зарегистрирован факт формирования специфического гуморального ответа к вирусу SARS-CoV-2 как класса М, так и класса G. Полученные результаты не противоречат публикациям, показавшим возможность развития специфического ответа у большинства пациентов с ОВИН в ответ на инфицирование SARS-CoV-2 [6]. Формирование гуморального ответа с участием непереключенных и переключенных В-клеток памяти в нашем случае подтверждается результатами иммунофенотипирования после болезни. При этом основную часть составляют непереключенные В-клетки памяти, превышая контрольные значения вдвое. Следует отметить, что данный факт соответствует диагностическим критериям ОВИН и согласуется с выявленным в нашем случае высоким значением специфических IgM-антител к антигенам SARS-CoV-2. В то же время и число переключенных В-клеток памяти через 4 месяца от манифестации инфекционного процесса у нашего пациента выше, нежели до инфицирования,

находясь в пределах нормы. Высокие значения ВАУ подтверждают эффективность механизмов антителопродукции в данном случае.

После перенесенного COVID-19 у пациента на уровне до болезни параметры большинства исследованных показателей Т-клеточного звена, демонстрируя перераспределение субпопуляций в пользу CD8⁺Т-лимфоцитов с высоким эффекторным потенциалом. В то же время относительное количество Treg, увеличившись в ходе инфекции, достигло значений нормы, тогда как доля Т-клеток памяти стала выше, нежели в исходе и группе сравнения. Эти результаты подтверждают не только вовлеченность Т-клеточного звена иммунного ответа в формирование постинфекционного иммунитета, но и стабилизацию на фоне болезни и иммуноотропной терапии регуляторного потенциала Т-клеток.

Заключение

Исходный провоспалительный настрой Т-звена иммунной системы пациента с ОВИН имеет значение в клинической манифестации COVID-19 в данном клиническом случае. Формирование специфического гуморального ответа к SARS-CoV-2 у пациента с ОВИН после перенесенной инфекции COVID-19 сопровождается увеличением доли В-клеток памяти, согласованной динамикой параметров Т- и В-клеточной супрессии и активации.

Список литературы / References

1. Клиническая иммунология и аллергология: федеральные клинические рекомендации. Под ред. Хаитова Р.М., Ильиной Н.И. М.: Фармус Принт Медиа, 2015. 624 с. [Clinical immunology and allergology: federal clinical guidelines. Ed. Khaitov R.M., Ilyina N.I.]. Moscow: Farmus Print Media, 2015. 624 p.
2. Сизякина Л.П., Андреева И.И., Данилова Д.И. Дисрегуляторные процессы клеточного звена иммунной системы в динамике общеварибельной иммунной недостаточности // Клиническая лабораторная диагностика, 2021. Т. 6, № 3. С. 160-165. [Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Danilova D.I. Dysregulatory processes of the cellular link of the immune system in the dynamics of common variable immunodeficiency. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika = Russian Clinical Laboratory Diagnostics*, 2021, Vol. 66, no. 3, pp. 160-165. (In Russ.)]
3. Bucciol G., Tangye S.G., Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2021, Vol. 33, no. 6, pp. 648-656.
4. Fernando S.L., Jang H.S., Li J. The immune dysregulation of common variable immunodeficiency disorders. *Immunol. Lett.*, 2021, no. 230, pp. 21-26.
5. Jones J.M., Faruqi A.J., Sullivan J.K., Calabrese C., Calabrese L.H. COVID-19 outcomes in patients undergoing B cell depletion therapy and those with humoral immunodeficiency states: a scoping review. *Pathog. Immun.*, 2021, Vol. 6, no. 1, pp. 176-103.
6. Pulvirenti F., Fernandez Salinas A., Milito C., Terreri S., Mortari E. P., Quintarelli C., di Cecca S., Lagnese G., Punziano A., Guercio M., Bonanni L., Auria S., Villani F., Albano C., Locatelli F., Spadaro G., Carsetti R., Quinti I. B cell response induced by SARS-CoV-2 infection is boosted by the BNT162b2 vaccine in primary antibody deficiencies. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 11, 2915. doi:10.3390/cells10112915.
7. Seidel M.G., Kindle G., Gathmann B., Quinti I., Buckland M., van Montfrans J., Scheible R., Rusch S., Gasteiger L.M., Grimbacher B., Mahlaoui N., Ehl S., Abinun M., Albert M., Cohen S. B., Bustamante J., Cant A., Casanova J.-L., Chapel H., Dokal I., Donadieu J., Durandy A., Edgar D., Espanol T., Etzioni A., Fischer A., Gaspar B., Gatti R., Gennery A., Grigoriadou S., Holland S., Janka G., Kanariou M., Klein C., Lachmann H., Lilic D., Manson A., Martinez N., Meyts I., Moes N., Moshous D., Neven B., Ochs H., Picard C., Renner E., Rieux-Laucat F., Seger R.,

Soresina A., Stoppa-Lyonnet D., Thon V., Thrasher A., van de Veerdonk F., Villa A., Weemaes C., Warnatz K., Wolska B., Zhang S.-Y. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry Working Definitions for the Clinical Diagnosis of Inborn Errors of Immunity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2019, no. 7, pp. 1763-1770.

8. Soresina A., Moratto D., Chiarini M., Paolillo C., Baresi G., Focà E., Bezzi M., Baronio B., Giacomelli M., Badolato R. Two X-linked agammaglobulinemia patients develop pneumonia as COVID-19 manifestation but recover. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2020, Vol. 31, no. 5, pp.565-569.

9. Turriziani O., Bondioni M.P., Filippini M., Soresina A., Spadaro G., Agostini C., Carsetti R., Plebani A. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2020, Vol. 146, no. 1, pp. 1211-213.

Авторы:

Сизякина Л.П. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

Андреева И.И. — д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, НИИ клинической иммунологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

Харитоновна М.В. — к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет», г. Ростов-на-Дону, Россия

Authors:

Sizyakina L.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Andreeva I.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Kharitonova M.V., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Research Institute of Clinical Immunology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Поступила 04.07.2022
Принята к печати 28.07.2022

Received 04.07.2022
Accepted 28.07.2022