

СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

Абрамовских О.С., Логинова Ю.В.

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Резюме. Функциональное состояние иммунитета обеспечивает поддержание иммунологической толерантности в отношении аллогенного плода и высокого уровня местной защиты от антигенной стимуляции. Повышенная функциональная активность фагоцитирующих клеток на системном и локальном уровнях может быть причиной нарушения процессов формирования полноценного фетоплацентарного комплекса, что может приводить к прерыванию беременности. Цель исследования — оценить состояние локального иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности.

В исследовании приняли участие 174 женщины репродуктивного возраста. Первую группу составили 65 пациенток (37,4%) с диагнозом «невынашивание беременности», имеющих в анамнезе до 2 прерываний беременности в сроки от зачатия до 20 недели гестации, вторую группу — 37 пациенток (21,2%) с диагнозом «привычное невынашивание беременности», имеющих в анамнезе 3 и более прерывания беременности. В группу контроля были включены 72 условно здоровые женщины (41,4%), имеющие 2 и более реализованные беременности в паре с одним и тем же партнером, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Средний возраст составил 36 ± 6 лет. В I фазу менструального цикла в цервикальной слизи обследуемых определяли общее количество лейкоцитов, их жизнеспособность, показатели функциональной активности нейтрофилов, функциональный резерв и индекс стимуляции нейтрофилов.

В I фазу менструального цикла у женщин с невынашиванием беременности и женщин с привычным невынашиванием беременности активность фагоцитоза нейтрофилов цервикальной слизи была статистически значимо выше по сравнению с группой условно здоровых женщин. Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов цервикальной слизи в группе женщин с привычным невынашиванием беременности чаще достигала более высоких значений в сравнении с группой контроля. Оценка функционального резерва нейтрофилов цервикальной слизи обследуемых с привычным невынашиванием беременности и невынашиванием беременности показала тенденцию к статистически значимым различиям: данный показатель в исследуемых группах был выше, чем в группе контроля. Анализ способности нейтрофилов цервикальной слизи к продукции активных форм кислорода (как спонтанно, так и индуцировано) не продемонстрировал статистически значимых различий. Таким образом, в группах женщин с 2 и более прерываниями беременности наблюдалась аберрантная функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов в цервикальной слизи без изменений способности клеток к продукции активных форм кислорода. Возможно, это связано с превалированием кислород-независимых механизмов внутриклеточного киллинга и может свидетельствовать об участии нейтрофилов в нарушении формирования иммунологической толерантности на локальном уровне у женщин.

Ключевые слова: местный иммунитет, невынашивание беременности, врожденный иммунитет, нейтрофилы, фагоцитоз, функциональная активность нейтрофилов

Адрес для переписки:

Абрамовских Ольга Сергеевна
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения РФ
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
Тел.: 8 (902) 868-62-23.
E-mail: abramoschel@mail.ru

Address for correspondence:

Abramovskikh Olga S.
South Ural State Medical University
454092, Russian Federation, Chelyabinsk, Vorovsky str., 64.
Phone: 7 (902) 868-62-23.
E-mail: abramoschel@mail.ru

Образец цитирования:

О.С. Абрамовских, Ю.В. Логинова «Состояние локального иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности» // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 4. С. 363-368.
doi: 10.46235/1028-7221-1200-LIS
© Абрамовских О.С., Логинова Ю.В., 2022

For citation:

O.S. Abramovskikh, Yu.V. Loginova "Local immune state in the women with miscarriage", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2022, Vol. 25, no. 4, pp. 363-368.
doi: 10.46235/1028-7221-1200-LIS
DOI: 10.46235/1028-7221-1200-LIS

LOCAL IMMUNE STATE IN THE WOMEN WITH MISCARRIAGE

Abramovskikh O.S., Loginova Yu.V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Abstract. Functional state of immunity provides maintenance of immunological tolerance for allogeneic fetus, and high level of local protection against antigenic stimulation. Increased functional activity of phagocytic cells at systemic and local levels may cause impairment of complete fetoplacental complex, thus leading to abortion. The purpose of our study was to assess the state of local immunity in women with pregnancy loss.

The study involved 174 women in their reproductive age. The first group consisted of 65 patients (37.4%) with a diagnosis of miscarriage, the history of < 2 abortions over the period from conception to the 20th week of gestation. The second group included 37 patients (21.2%) with documented recurrent pregnancy loss, with a history of > 3 miscarriages. The control group consisted of 72 conditionally healthy women (41.4%) who had 2 or more term pregnancies with the same partner, without a history of obstetric and gynecological complications. Their mean age was 36±6 years old. Total number and viability of leukocytes, the indices of functional neutrophil activity, their functional reserve and neutrophil stimulation index were determined in cervical mucosal samples over the first phase of the menstrual cycle.

In the first phase of menstrual cycle, the women with miscarriage and recurrent pregnancy loss exhibited a statistically significant increase of phagocytosis by the neutrophils from cervical mucus as compared to the group of conditionally healthy women. Intensity of neutrophil phagocytosis in cervical mucus reached higher values in the women with recurrent pregnancy loss more often, compared to the control group. Evaluation of the functional reserve of cervical mucus neutrophils in the subjects with recurrent pregnancy loss and miscarriage showed a trend towards statistically significant differences: this parameter was higher in the patients than in control group. The ability of cervical mucosal neutrophils to produce reactive oxygen species (both spontaneous and induced) did not show statistically significant differences between the patients and controls.

Hence, we have observed aberrant functional activity of neutrophilic granulocytes from cervical mucosa in the groups of women with 2 or more abortions, without changing ability of the cells to produce reactive oxygen species. This finding may be explained by prevalence of oxygen-independent mechanisms of intracellular killing, thus suggesting a role of neutrophils for impaired balance of immunological tolerance in pregnant women at the local level.

Keywords: local immunity, miscarriage, innate immunity, neutrophils, phagocytosis, functional activity of neutrophils

Введение

Успешная реализация репродуктивной функции является одним из основных показателей здоровья и качества жизни человека [5]. Репродуктивные потери на разных сроках гестации оказывают негативное влияние на демографические показатели. В Российской Федерации частота самопроизвольного прерывания беременности составляет 15-23% от всех зарегистрированных беременностей [4]. В большинстве случаев ранние репродуктивные потери не попадают в общую статистику. В 75% случаев беременности прерываются до имплантации или сразу после нее, из них только 15-20% потерь беременности проявляются клинически [1]. Распространенность невынашивания беременности (НБ) как мультифакторного заболевания варьирует от 10 до 25% от общего числа зарегистрированных беременностей [4]. Причины НБ многочисленны и включают генетические, иммунологические, эндокринные, инфекционные, метаболические, анатомические и другие факторы. Но в 50% случаев причины репродуктивных потерь остаются неизвестны [12].

Иммунная система женщины принимает непосредственное участие в процессах оплодотворения, имплантации и развития беременности [8]. С одной стороны, функциональное состояние иммунитета обеспечивает поддержание иммунологической толерантности в отношении аллогенного плода, с другой – поддержание высокого уровня местной защиты от антигенной стимуляции. Система врожденного иммунитета репродуктивного тракта включает в себя эпителиальный барьер, клеточные и гуморальные факторы. Повышенная активность фагоцитирующих клеток (микрофаги, макрофаги) на системном и локальном уровнях может быть причиной нарушения процессов формирования полноценного фетоплацентарного комплекса [3], что в итоге может приводить к прерыванию беременности. В связи с этим **цель нашего исследования** – оценить состояние локального иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск). Всего было обследовано

174 женщины репродуктивного возраста, которые сформировали три группы для дальнейшего исследования. Первую группу составили 65 пациенток (37,4%) с диагнозом «невынашивание беременности» (НБ), имеющих в анамнезе до 2 прерываний беременности в сроки от зачатия до 20-й недели гестации, вторую группу – 37 пациенток (21,2%) с диагнозом «привычное невынашивание беременности» (ПНБ), имеющих в анамнезе 3 и более прерывания беременности. Критерии включения для обеих групп исследования: репродуктивный возраст (средний возраст женщин в исследуемых группах – 30 ± 5 лет); 2 и более прерываний беременности в анамнезе в сроки от зачатия до 20-й недели гестации в паре с одним и тем же партнером; отсутствие явных этиологических факторов НБ; информированное согласие пациенток. Диагнозы «НБ» и «ПНБ» устанавливали врачи – акушеры-гинекологи на основании клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования.

В группу контроля были включены 72 условно здоровые женщины (41,4%), имеющие 2 и более реализованные беременности в паре с одним и тем же партнером, без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза. Средний возраст составил 36 ± 6 лет. Критерии исключения для всех исследуемых групп: острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания; ВИЧ-инфекция, гепатиты; онкологические заболевания; наличие экстрагенитальной патологии в стадии декомпенсации; несовместимость матери и плода по системе АВ0 и Rh в анамнезе; нарушения кариотипа у женщин и их партнеров; анатомические аномалии репродуктивных органов; прием антибактериальных, противовирусных и иммуносупрессивных препаратов на протяжении последних 3 месяцев; ментальные расстройства и психические заболевания, затрудняющие продуктивный контакт; хронический алкоголизм, наркомания; отсутствие постоянного места жительства.

Для оценки состояния локального иммунного статуса у обследуемых осуществляли взятие секрета цервикального канала в I фазу менструального цикла, в котором определяли общее количество лейкоцитов и их жизнеспособность, показатели функциональной активности нейтрофилов (оценка поглотительной функции, способность к спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода (АФК), лизосомальная активность), функциональный резерв и индекс стимуляции нейтрофилов [2].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.8.8 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро–Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова–Смирнова

(при числе исследуемых более 50). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей ($Q_{0,25}$ – $Q_{0,75}$). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела–Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма.

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p > 0,10$, в промежуточных случаях ($0,05 < p \leq 0,10$) обсуждали тенденции к различиям.

Результаты и обсуждение

Нейтрофильные гранулоциты являются самой многочисленной субпопуляцией лейкоцитов периферической крови (до 70%). Благодаря своей принадлежности к клеточным факторам врожденного иммунитета, они обладают способностью к внутриклеточному (фагоцитоз) и внеклеточному киллингу (образование нейтрофильных внеклеточных ловушек). Реализация функционального потенциала обеспечивается способностью клеток к продукции цитокинов, АФК, протеолитических ферментов, продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Нейтрофилы принимают непосредственное участие в обеспечении локального иммунного гомеостаза репродуктивного тракта женщин, выступая в роли первой линии защиты при встрече с различными антигенами. Эти клетки способствуют благополучному течению всех стадий репродуктивного процесса от зачатия до родов, а также послеродовому восстановлению [11]. Нейтрофильные гранулоциты могут рекрутировать и/или взаимодействовать с Т-лимфоцитами, модулируя их функцию, что необходимо для становления иммунологического равновесия в системе мать–плацента–плод, которое происходит во время беременности.

В настоящем исследовании проведена оценка состояния местного иммунитета в цервикальном канале у женщин с ПНБ и НБ.

Характеристика показателей локального иммунного статуса приведена в таблице 1.

ТАБЛИЦА 1. КОЛИЧЕСТВО И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ НЕЙТРОФИЛОВ В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ У ЖЕНЩИН С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ И НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ

TABLE 1. NUMBER AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF NEUTROPHILS IN CERVICAL MUCUS IN WOMEN WITH RECURRENT PREGNANCY LOSS AND MISCARRIAGE

Показатель Index	Женщины с ПНБ Women with recurrent pregnancy loss (n = 37)	Женщины с НБ Women with miscarriage (n = 65)	Условно здоровые женщины Conditionally healthy women (n = 72)	p
Общее содержание лейкоцитов, × 10 ⁹ /л Leukocytes, × 10 ⁹ /L	10 (5-18)	10 (3-25)	9 (5-25)	0,827
Жизнеспособность нейтрофилов, % Viability of neutrophils, %	47 (26-70)	50 (29-67)	43 (26-56)	0,244
Жизнеспособность нейтрофилов, × 10 ⁹ /л Viability of neutrophils, × 10 ⁹ /L	3 (1-11)	5 (1-14)	4 (1-12)	0,822
Активность фагоцитоза нейтрофилов, % Neutrophil phagocytosis activity, %	53±16 [48-59]	46±16 [42-50]	39±16 [35-43]	0,001* 0,047**
Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов, у. е. Intensity of phagocytosis of neutrophils, c. u.	1 (1-2)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,002*
Фагоцитарное число, у. е. Phagocytic number, c. u.	2 (2-2)	2 (2-2)	2 (2-2)	0,477
Активность НСТ-теста нейтрофилов спонтанного, % Activity of the spontaneous neutrophil NBT-test, %	4 (0-14)	4 (0-12)	6 (1-21)	0,312
Интенсивность НСТ-теста нейтрофилов спонтанного, у. е. Intensity of the spontaneous neutrophil NBT-test, c. u.	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,345
Активность НСТ-теста нейтрофилов индуцированного, % Activity of the NBT-test of induced neutrophils, %	10 (4-24)	14 (4-24)	10 (6-27)	0,695
Интенсивность НСТ-теста нейтрофилов индуцированного, у. е. Intensity of the NBT-test of neutrophils induced, c. u.	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,650
Функциональный резерв нейтрофилов, % Functional reserve of neutrophils, %	6 (0-10)	6 (1-10)	2 (0-8)	0,084
Индекс стимуляции нейтрофилов, у. е. Neutrophil stimulation index, c. u.	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-2)	0,655

Примечание. * – достоверность различий показателей пациенток с ПНБ от показателей группы условно здоровых женщин; ** – достоверность различий показателей пациенток с НБ от показателей группы условно здоровых женщин.

Note. *, reliability of differences in the indicators of patients with RPL from those of a group of conditionally healthy women; **, reliability of differences in the indicators of patients with miscarriage from the indicators of a group of conditionally healthy women.

Статистически значимых различий по содержанию лейкоцитов в цервикальной слизи и их жизнеспособности в исследуемых группах не выявлено. Отмечено, что в I фазу менструального цикла у женщин с НБ и ПНБ активность фагоцитоза нейтрофилов цервикальной слизи статистически значимо выше по сравнению с группой условно здоровых женщин. Интенсивность фагоцитоза нейтрофилов цервикальной слизи в группе женщин с ПНБ чаще достигала более высоких значений в сравнении с группой контроля. Оценка функционального резерва нейтрофилов цервикальной слизи обследуемых с ПНБ и НБ показала тенденцию к статистически значимым различиям: данный показатель в исследуемых группах был выше, чем в группе контроля. Анализ способности нейтрофилов цервикальной слизи к продукции АФК (как спонтанно, так и индуцировано) не продемонстрировал статистически значимых различий. Таким образом, в группах женщин с 2 и более прерываниями беременности наблюдалась aberrantная функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов в цервикальной слизи без изменений способности клеток к продукции АФК. Возможно, это связано с превалированием кислород-независимых механизмов внутриклеточного киллинга и может свидетельствовать об участии нейтрофилов в нарушении формирования иммунологической толерантности на локальном уровне у женщин. Известно, что для благоприятного наступления и течения беременности, формирования и поддер-

жания иммунологической толерантности в условиях повышенной антигенной нагрузки за счет наличия у плода антигенов отцовского происхождения необходимо ослабление функциональной активности нейтрофилов периферической крови беременных женщин [6, 7, 13], а следовательно, и репродуктивного тракта. Повышенная функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов была отмечена при осложнениях беременности (преэклампсия) [10], привычном невынашивании беременности [9], гестационном сахарном диабете [14].

Заключение

Таким образом, дальнейшие исследования механизмов, участвующих в регуляции функциональной активности нейтрофилов на разных этапах беременности, а также их взаимодействий с клетками материнского и эмбрионального происхождения, могут дать представление об участии нейтрофильных гранулоцитов в поддержании физиологического течения беременности.

Благодарности

Авторы выражают благодарность директору НИИ иммунологии, академику РАН, профессору, д.м.н. Долгушину И.И. и главному научному сотруднику НИИ иммунологии, д.м.н. Савочкиной А.Ю. за предоставленную возможность в реализации научных идей и исследовательских стремлений.

Список литературы / References

1. Антух Е.И., Смирнова И.В. Метод иммунизации лимфоцитами мужа в лечении привычного невынашивания // Охрана материнства и детства, 2011. № 1. С. 66-68. [Antukh E.I., Smirnova I.V. The method of immunization with husband's lymphocytes in the treatment of recurrent miscarriage. *Okhrana materinstva i detstva = Maternal and Child Health*, 2011, no. 1, pp. 66-68. (In Russ.)]
2. Долгушин И.И., Андреева Ю.С., Савочкина А.Ю. Нейтрофильные ловушки и методы оценки функционального статуса нейтрофилов. М.: Издательство РАМН, 2009. 208 с. [Dolgushin I.I., Andreeva Yu.S., Savochkina A.Yu. Neutrophil traps and methods for assessing the functional status of neutrophils]. Moscow: Publishing House of the Russian Academy of Medical Sciences, 2009. 208 p.
3. Покаленьева М.Ш., Нестерова А.М., Соснова Е.А., Болевич С.Б., Проскурнина Е.В. Радикалпродуцирующая функция нейтрофилов при привычном невынашивании беременности: применение метода активированной хемилюминесценции с двойной стимуляцией // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2017. Т. 16, № 5. С. 82-88. [Pokalenieva M.Sh., Nesterova A.M., Sosnova E.A., Bolevich S.B., Proskurnina E.V. Radical-producing function of neutrophils in recurrent miscarriage: application of the method of activated chemiluminescence with double stimulation. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*, 2017, Vol. 16, no. 5, pp. 82-88. (In Russ.)]
4. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога, 2007. Т. 7, № 2. С. 62-65. [Sidelnikova V.M. Miscarriage: the present view of the problem. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa = Russian Bulletin of the Obstetrician-Gynecologist*, 2007, Vol. 7, no. 2, pp. 62-65. (In Russ.)]
5. Циркин В.И., Анисимов К.Ю., Полежаева Т.В., Зайцева О.О., Худяков А.Н., Соломина О.Н., Хлыбова С.В., Дмитриева С.Л., Попова В.С. Роль нейтрофилов при физиологическом течении беременности, родов и ряде акушерских осложнений // Вестник уральской медицинской академической науки, 2015. № 4. С. 75-86. [Tsirkin V.I., Anisimov K.Yu., Polezhaeva T.V., Zaitseva O.O., Khudyakov A.N., Solomina O.N., Khlybova S.V., Dmitrieva S.L., Popova V.S. The role of neutrophils in the physiological course of pregnancy, childbirth and

a number of obstetric complications. *Vestnik uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*, 2015, no. 4, pp. 75-86. (In Russ.)]

6. Bert S., Ward E.J., Nadkarni S. Neutrophils in pregnancy: New insights into innate and adaptive immune regulation. *Immunology*, 2021, Vol. 164, no. 4, pp. 665-676.

7. Crouch S.P., Crocker I.P., Fletcher J. The effect of pregnancy on polymorphonuclear leukocyte function. *J. Immunol.*, 1995, Vol. 155, no. 11, pp. 5436-5443.

8. Ghaebi M., Nouri M., Ghasemzadeh A., Farzadi L., Jadidi-Niaragh F., Ahmadi M., Yousefi M. Immune regulatory network in successful pregnancy and reproductive failures. *Biomed. Pharmacother.*, 2017, Vol. 88, pp. 61-73.

9. Girardi G., Bulla R., Salmon J.E., Tedesco F. The complement system in the pathophysiology of pregnancy. *Mol. Immunol.*, 2006, Vol. 43, no. 1-2, pp. 68-77.

10. Gupta A.K., Hasler P., Holzgreve W., Gebhardt S., Hahn S. Induction of neutrophil extracellular DNA lattices by placental microparticles and IL-8 and their presence in preeclampsia. *Hum. Immunol.*, 2005, Vol. 66, no. 11, pp. 1146-1154.

11. Hahn S., Hasler P., Vokalova L., van Breda S.V., Lapaire O., Than N.G., Hoesli I., Rossi S.W. The role of neutrophil activation in determining the outcome of pregnancy and modulation by hormones and/or cytokines. *Clin. Exp. Immunol.*, 2019, Vol. 198, no. 1, pp. 24-36.

12. Jauniaux E., Farquharson R.G., Christiansen O.B., Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.*, 2006, Vol. 21, no. 9, pp. 2216-2222.

13. Lampé R., Kövér Á., Szűcs S., Pál L., Árnay E., Ádány R., Póka R. Phagocytic index of neutrophil granulocytes and monocytes in healthy and preeclamptic pregnancy. *J. Reprod. Immunol.*, 2015, no. 107, pp. 26-30.

14. Stoikou M., Grimolizzi F., Giaglis S., Schäfer G., van Breda S.V., Hoesli I.M., Lapaire O., Huhn E.A., Hasler P., Rossi S.W., Hahn S. Gestational diabetes mellitus is associated with altered neutrophil activity. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 702. doi: 10.3389/fimmu.2017.00702.

Авторы:

Абрамовских О.С. — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Логинова Ю.В. — младший научный сотрудник Научно-исследовательский институт иммунологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

Authors:

Abramovskikh O.S., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Clinical Laboratory Diagnostics, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Loginova Yu.V., Junior Research Associate, Research Institute of Immunology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

Поступила 15.07.2022
Принята к печати 16.08.2022

Received 15.07.2022
Accepted 16.08.2022