

МАРКЕРЫ ЭОЗИНОФИЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МИКОГЕННОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИЕЙ

Васильев Н.Ю., Козлова Я.И., Фролова Е.В., Учеваткина А.Е.,
Филиппова Л.В., Аак О.В., Соболев А.В., Васильева Н.В.

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Иммунологические характеристики воспаления дыхательных путей у больных БА с сенсibilизацией к различным грибковым аллергенам изучены недостаточно, поиск новых маркеров необходим для установления будущих мишеней таргетной терапии.

Цель — оценить уровень маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных тяжелой бронхиальной астмой и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом в зависимости от спектра микогенной сенсibilизации.

В исследование включили 31 больного тяжелой бронхиальной астмой (БА) с микогенной сенсibilизацией и 29 больных аллергическим бронхолегочным аспергиллезом (АБЛА). В сыворотке крови методом иммуноферментного анализа определяли уровни общего, специфических IgE к грибковым аллергенам и периостина. Изучение активации базофилов проводили методом проточной цитометрии.

У больных тяжелой БА с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и *Alternaria* spp. по сравнению с группой больных БА с сенсibilизацией только к *Aspergillus* spp. установили значимо более высокие уровни эозинофилов, периостина, показателя ИС к *Alternaria* spp. в тесте активации базофилов. У больных АБЛА с сочетанной сенсibilизацией также зарегистрировали значимо более высокие уровни эозинофилов, периостина, показателя ИС к *Alternaria* spp.

Установленный выраженный эозинофильный тип воспаления у больных бронхиальной астмой с сочетанной сенсibilизацией к термотолерантным и термолабильным грибам может быть следствием агрессивного воздействия грибковых аллергенов на барьерные функции эпителия бронхиального дерева, что необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики и назначении иммунологической терапии.

Ключевые слова: бронхиальная астма, микогенная сенсibilизация, *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp., периостин, эозинофилы

Адрес для переписки:

Васильев Николай Юрьевич
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет имени И.И. Мечникова»
194291, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Сантьяго-де-Куба, 1, кв. 28.
Тел.: 8 (812) 303-51-40.
Факс: 8 (812) 510-62-77.
E-mail: wwjd2000@mail.ru

Address for correspondence:

Nikolay Yu. Vasiliev
North-Western State I. Mechnikov Medical University
1 Santjago-de Cuba St, Apt 28
St. Petersburg
194291 Russian Federation
Phone: +7 (812) 303-51-40.
Fax: +7 (812) 510-62-77.
E-mail: wwjd2000@mail.ru

Образец цитирования:

Н.Ю. Васильев, Я.И. Козлова, Е.В. Фролова,
А.Е. Учеваткина, Л.В. Филиппова, О.В. Аак,
А.В. Соболев, Н.В. Васильева «Маркеры эозинофильного
воспаления дыхательных путей у пациентов
с микогенной сенсibilизацией» // Российский
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 547-552.
doi: 10.46235/1028-7221-13616-MOE

© Васильев Н.Ю. и соавт., 2023

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

N.Yu. Vasiliev, Ya.I. Kozlova, E.V. Frolova, A.E. Uchevatkina,
L.V. Filippova, O.V. Aak, A.V. Sobolev, N.V. Vasilieva
“Markers of eosinophilic inflammation of airways in patients
with fungal sensitization”, Russian Journal of Immunology/
Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 4,
pp. 547-552.
doi: 10.46235/1028-7221-13616-MOE

© Vasiliev N. Yu. et al., 2023

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-13616-MOE

MARKERS OF EOSINOPHILIC INFLAMMATION OF AIRWAYS IN PATIENTS WITH FUNGAL SENSITIZATION

Vasiliev N.Yu., Kozlova Ya.I., Frolova E.V., Uchevatkina A.E.,
Filippova L.V., Aak O.V., Sobolev A.V., Vasilyeva N.V.

North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Immunological characteristics of airway inflammation in asthma patients with sensitization to various fungal allergens are not well understood, and the search for new markers is necessary to establish future targets for targeted therapy. The purpose of our study was to assess the levels of eosinophilic inflammation markers of the respiratory tract in patients with severe asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis, depending on the spectrum of fungal sensitization.

The study included 31 patients with severe asthma with fungal sensitization and 29 patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA). The levels of total, specific IgE to fungal allergens and periostin in blood serum were determined by enzyme immunoassay. The study of basophil activation was performed by flow cytometry.

The patients with severe asthma and sensitization to *Aspergillus* spp. and *Alternaria* spp. had significantly higher levels of eosinophils, periostin, and stimulation index to *Alternaria* spp. in the basophil activation test when compared with the group of asthma patients with sensitization to *Aspergillus* spp. only. In patients with ABPA with combined sensitization, we have found significantly higher levels of eosinophils, periostin, and stimulation index to *Alternaria* spp.

The finding of pronounced eosinophilic type of inflammation in patients with asthma and combined sensitization to thermotolerant and thermolabile fungi may result from aggressive effect of fungal allergens on the barrier functions of bronchial epithelium, which should be taken into account when choosing therapeutic strategy and administration of immunobiological therapy.

Keywords: asthma, fungal sensitization, *Aspergillus* spp., *Alternaria* spp., periostin, eosinophils

Введение

На современном этапе отмечено увеличение доли пациентов с тяжелым течением бронхиальной астмы (БА), для которых характерны высокая частота жизнеугрожающих обострений, значительное снижение функции легких и резистентность к стандартной терапии [4, 6]. Несмотря на достигнутый прогресс в лечении БА, изучение факторов способных влиять на контроль и развитие тяжелого течения заболевания, остается одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины [9]. В последние годы растет внимание к этиопатогенетической роли различных микроскопических грибов, особое место среди которых, занимают *Aspergillus* spp. и *Alternaria* spp. [1].

Термотолерантные нитевидные грибы *Aspergillus* spp. способны размножаться при температуре человеческого тела. Благодаря этому *Aspergillus* spp. не только сенсибилизируют пациентов с атопией, но и колонизируют дыхательные пути, что может приводить к развитию аллергического бронхолегочного аспергиллеза (АБЛА) [1]. Термолабильные грибы *Alternaria* spp. выступают только в роли аэроаллергенов. Иммунологические характеристики воспаления дыхательных

путей у больных БА с сенсибилизацией к различным грибковым аллергенам изучены недостаточно, поиск новых маркеров необходим для установления будущих мишеней таргетной терапии [8].

Цель — оценить уровень маркеров эозинофильного воспаления дыхательных путей у больных тяжелой бронхиальной астмой и аллергическим бронхолегочным аспергиллезом в зависимости от спектра микогенной сенсибилизации.

Материалы и методы

В исследование включили 31 больного тяжелой БА с микогенной сенсибилизацией (средний возраст — $50,8 \pm 2,6$ года, 77,4% женщин) и 29 больных АБЛА (средний возраст — $45,9 \pm 3,0$ года, 64,0% женщин), которые проходили стационарное или амбулаторное лечение в ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Уровни общего и специфических IgE к аэроаллергенам («Алкор Био», Россия), содержание периостина (R&D Systems, США) определяли в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа. Изучение активации базофилов проводили методом проточной цитометрии с исполь-

зованием набора Allergenicity kit (Cellular Analysis of Allergy, Beckman Coulter). Идентификацию базофилов осуществляли с помощью маркеров CD3-CRTH2⁺ (CRTH2-хемоаттрактантный рецептор, который присутствует как на Th2, так и на базофилах), а выявление активации базофилов – по увеличению содержания клеток с высокой экспрессией CD203c. Индекс стимуляции (ИС) рассчитывали как отношение процента активированных базофилов в пробе с аллергеном к проценту их спонтанной активации в отрицательном контроле.

Микогенную сенсibilизацию и аллергический бронхолегочный аспергиллез (АБЛА) устанавливали согласно рекомендациям рабочей группы ISHAM (International Society for Human and Animal Mycology, 2013). Критериями микогенной сенсibilизации было выявление в сыворотке крови уровня специфического IgE к *Aspergillus* spp. или *Alternaria* spp., соответствующего классу 1 и выше ($\geq 0,35$ МЕ/мл) [2].

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью программной системы STATISTICA 10 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Больные тяжелой БА были разделены на группы: первую группу составили 15 больных с сочетанной сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и *Alternaria* spp., во вторую группу включили 16 больных с сенсibilизацией только к *Aspergillus* spp. (табл. 1). По возрасту и полу группы были сопоставимы. У больных БА в группе 1 по сравнению с группой 2 установили значимо более высокие уровни эозинофилов ($0,47 (0,39-0,72) 10^9/л$ vs $0,23 (0,17-0,41) 10^9/л$, $p = 0,003$) и периостина ($37,7 (25,5-51,9)$ нг/мл vs $20,0 (11,0-27,5)$ нг/мл, $p = 0,016$). Анализ показателей теста активации базофилов выявил значимое увеличение ИС *Alternaria* spp. в группе с сочетанной сенсibilизацией ($1,72 (1,60-1,86)$ vs $1,10 (0,88-1,62)$, $p = 0,031$). Уровень общего IgE и показатель ИС *Aspergillus* spp. в группах значимо не различались ($p = 0,385$ и $p = 0,62$ соответственно).

ТАБЛИЦА 1. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СЕНСIBILИЗАЦИИ К ASPERGILLUS SPP. И ALTERNARIA SPP., n = 31

TABLE 1. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INFLAMMATION MARKERS IN PATIENTS WITH SEVERE ASTHMA, DEPENDING ON THE PRESENCE OF SENSITIZATION TO ASPERGILLUS SPP. AND ALTERNARIA SPP., n = 31

Показатель Parameter	Группа 1 <i>Aspergillus</i> spp. (+) <i>Alternaria</i> spp. (+) Group 1 <i>Alternaria</i> spp. (+) <i>Aspergillus</i> spp. (+) (n = 15)	Группа 2 <i>Aspergillus</i> spp. (+) Group 2 <i>Aspergillus</i> spp. (+) (n = 16)	p*
slgE к <i>Aspergillus</i> spp., МЕ/мл slgE to <i>Aspergillus</i> spp., IU/mL	0,98 (0,75-1,25)	0,89 (0,60-1,52)	0,721
slgE к <i>Alternaria</i> spp., МЕ/мл slgE to <i>Alternaria</i> spp., IU/mL	0,37 (0,36-0,65)	0,03 (0,01-0,08)	0,000
IgE общий, МЕ/мл IgE total, IU/mL	369,0 (61,0-866,0)	192,0 (52,0-788,0)	0,385
Эозинофилы, $\times 10^9/л$ Eosinophils, $\times 10^9/L$	0,47 (0,39-0,72)	0,23 (0,17-0,41)	0,003
Периостин, нг/мл Periostin, ng/mL	37,7 (25,5-51,9)	20,0 (11,0-27,5)	0,016
ИС <i>Aspergillus</i> spp. IS <i>Aspergillus</i> spp.	2,06 (1,29-4,40)	2,37 (1,58-10,45)	0,620
ИС <i>Alternaria</i> spp. IS <i>Alternaria</i> spp.	1,72 (1,60-1,86)	1,10 (0,88-1,62)	0,031

Примечание. * – значимость критерия Манна–Уитни при попарных сравнениях.

Note. *, significance of the Mann–Whitney test in pairwise comparisons.

ТАБЛИЦА 2. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АБЛА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ К *ASPERGILLUS* SPP. И *ALTERNARIA* SPP., n = 29

TABLE 2. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INFLAMMATION MARKERS IN ABPA PATIENTS DEPENDING ON THE PRESENCE OF SENSITIZATION TO *ASPERGILLUS* SPP. AND *ALTERNARIA* SPP., n = 29

Показатель Parameter	Группа 1 <i>Aspergillus</i> spp. (+) <i>Alternaria</i> spp. (+) Group 1 <i>Alternaria</i> spp. (+) <i>Aspergillus</i> spp. (+) (n = 15)	Группа 2 <i>Aspergillus</i> spp. (+) Group 2 <i>Aspergillus</i> spp. (+) (n = 14)	p*
slgE к <i>Aspergillus</i> spp., МЕ/мл slgE to <i>Aspergillus</i> spp., IU/mL	13,68 (3,58-20,90)	1,63 (0,69-7,61)	0,013
slgE к <i>Alternaria</i> spp., МЕ/мл slgE to <i>Alternaria</i> spp., IU/mL	0,40 (0,38-4,75)	0,01 (0,01-0,04)	0,000
IgE общий, МЕ/мл IgE total, IU/mL	2090,0 (1150,0-3000,0)	1123,5 (518,0-1870,0)	0,064
Эозинофилы, × 10 ⁹ /л Eosinophils, × 10 ⁹ /L	0,73 (0,51-1,39)	0,35 (0,32-0,47)	0,002
Периостин, нг/мл Periostin, ng/mL	39,1 (33,3-64,6)	30,1 (23,2-32,4)	0,003
ИС <i>Aspergillus</i> spp. IS <i>Aspergillus</i> spp.	19,80 (17,14-54,22)	21,11 (14,95-29,14)	0,433
ИС <i>Alternaria</i> spp. IS <i>Alternaria</i> spp.	16,50 (4,81-17,70)	1,03 (0,90-1,75)	0,011

Примечание. * – значимость критерия Манна–Уитни при попарных сравнениях.

Note. *, significance of the Mann–Whitney test in pairwise comparisons.

Больные АБЛА также были разделены на группы в зависимости от спектра микогенной сенсibilизации: первую группу составили 15 больных с сенсibilизацией к *Aspergillus* spp. и *Alternaria* spp., во вторую группу включили 14 больных с сенсibilизацией только к *Aspergillus* spp. (табл. 2). По демографическим показателям группы не различались. У больных АБЛА в группе 1 по сравнению с группой 2 зарегистрировали значимо более высокие уровни эозинофилов (0,73 (0,51-1,39) 10⁹/л vs 0,35 (0,32-0,47) 10⁹/л, p = 0,002) и периостина (39,1 (33,3-64,6) нг/мл vs 30,1 (23,2-32,4) нг/мл, p = 0,003). В группе АБЛА с сочетанной сенсibilизацией ИС *Alternaria* spp. был значимо выше, медианный показатель составил (16,50 (4,81-17,70) vs 1,03 (0,90-1,75), p = 0,011). Уровень общего IgE, а также ИС *Aspergillus* spp. в группах значимо не различались (p = 0,064 и p = 0,433 соответственно).

Признанными и наиболее доступными в рутинной практике маркерами воспаления дыхательных путей при БА являются эозинофилы периферической крови [5]. Эозинофилы могут вносить свой вклад в патофизиологию грибко-

вой астмы, увеличивая гиперреактивность дыхательных путей, активируя Th2-клетки и вызывая ремоделирование дыхательных путей [9]. В группах БА и АБЛА с сочетанной сенсibilизацией к термотолерантным и термолабильным микроорганизмам продемонстрирована гиперпродукция IgE, рекрутирование эозинофилов и выработка аномального воспалительного ответа в дыхательных путях, вызванная стимуляцией *Aspergillus* spp. и *Alternaria* spp. Известно, что у данной категории пациентов это может сопровождаться избыточной продукцией муцина, инфильтрацией муцина бронхов эозинофилами и приводить к более тяжелому течению заболевания. Таким образом, полученные нами данные соответствуют сформированным ранее представлениям о доминировании эозинофильного воспаления, развивающегося в дыхательных путях больных БА с микогенной сенсibilизацией [10]. Значимые повышения показателя ИС в исследуемых группах свидетельствуют о возможности использования теста активации базофилов в диагностике микогенной аллергии.

В настоящее время периостин рассматривают не только как универсальный маркер эозинофильного воспаления и уровня контроля БА, но и предиктор нестабильного течения заболевания [3]. Динамические изменения уровня периостина позволяют оценить эффективность объема стероидной терапии, а также периостин применяют как предиктор эффективности моноклональных антител к IL-13 [7]. Китайские ученые выявили взаимосвязь уровней периостина, общего IgE и sIgE к *Aspergillus fumigatus* с уровнями IL-5 и количеством эозинофилов периферической крови [11]. Полученные в ходе нашей работы данные также свидетельствуют о перспектив-

ности дальнейшего исследования периостина в качестве дополнительного маркера у больных с микогенной сенсibilизацией.

Заключение

Установленный выраженный эозинофильный тип воспаления у больных БА с сочетанной сенсibilизацией к термотолерантным и термолабильным грибам может быть следствием агрессивного воздействия грибковых аллергенов на барьерные функции эпителия бронхиального дерева, что необходимо учитывать при выборе терапевтической тактики и назначении иммунобиологической терапии.

Список литературы / References

1. Agarwal R. Severe asthma with fungal sensitization. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2011, Vol. 11, no. 5, pp. 403-413.
2. Agarwal R., Chakrabarti A., Shah A., Gupta D., Meis J.F., Guleria R., Moss R., Denning D.W. Allergic bronchopulmonary aspergillosis: review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria. *Clin. Exp. Allergy*, 2013, Vol. 43, no. 8, pp. 850-873.
3. Corren J., Pham T.H., Garcia Gil E., Sařapa K., Ren P., Parnes J.R., Colice G., Griffiths J.M. Baseline type 2 biomarker levels and response to tezepelumab in severe asthma. *Allergy*, 2022, Vol. 77, no. 6, pp. 1786-1796.
4. Goh K.J., Yii A.C.A., Lapperre T.S., Chan A.K., Chew F.T., Chotirmall S.H., Koh M.S. Sensitization to *Aspergillus* species is associated with frequent exacerbations in severe asthma. *J. Asthma Allergy*, 2017, Vol. 10, pp. 131-140.
5. Johansson M.W. Activation states of blood eosinophils in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 2014, Vol. 44, no. 4, pp. 482-498.
6. Kao C.C., Hanania N.A., Parulekar A.D. The impact of fungal allergic sensitization on asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2021, Vol. 27, no. 1, pp. 3-8.
7. Liu Y., Zhang S., Chen R., Wei J., Guan G., Zhou M., Dong N., Cao Y. Meta-analysis of randomized controlled trials for the efficacy and safety of anti-interleukin-13 therapy with lebrikizumab in patients with uncontrolled asthma. *Allergy Asthma Proc.*, 2018, Vol. 39, no. 5, pp. 332-337.
8. Rapeport W.G., Ito K., Denning D.W. The role of antifungals in the management of patients with severe asthma. *Clin. Transl. Allergy*, 2020, Vol. 10, 46. doi: 10.1186/s13601-020-00353-8.
9. Tiwary M., Samarasinghe A.E. Initiation and pathogenesis of severe asthma with fungal sensitization. *Cells*, 2021, Vol. 10, no. 4, 913. doi: 10.3390/cells10040913.
10. Wardlaw A.J., Rick E.-M., Ozyigit L., Pur., Scadding A., Gaillard E.A., Pashley C.H. New perspectives in the diagnosis and management of allergic fungal airway disease. *J. Asthma Allergy*, 2021, Vol. 14, pp. 557-573.
11. Wu G., Meng X., Zheng P., Zhang X.D., Li L., Hu H., Sun B. Elevated serum levels of periostin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mycoses*, 2019, Vol. 62, no. 9, pp. 780-789.

Авторы:

Васильев Н.Ю. — аспирант кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Козлова Я.И. — к.м.н., доцент кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Фролова Е.В. — к.м.н., заведующая НИЛ иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Vasiliev N. Yu., Postgraduate Student, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Kozlova Ya. I., PhD (Medicine), Associate Professor, Research Laboratory of Immunology and Allergology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Frolova E. V., PhD (Medicine), Head, Research Laboratory of Immunology and Allergology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Учеваткина А.Е. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Филиппова Л.В. — к.м.н., старший научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Аак О.В. — к.х.н., ведущий научный сотрудник НИЛ иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Соболев А.В. — д.м.н., профессор кафедры клинической микологии, аллергологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Васильева Н.В. — д.б.н., профессор, директор НИИ медицинской микологии имени П.Н. Кашкина ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Uchevatkina A.E., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology and Allergology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Filippova L.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate, Research Laboratory of Immunology and Allergology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Aak O.V., PhD (Chemistry), Leading Research Associate, Research Laboratory of Immunology and Allergology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Sobolev A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Clinical Mycology, Allergology and Immunology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Vasilieva N.V., PhD, MD (Biology), Professor, Director, P. Kashkin Research Institute of Medical Mycology, North-Western State I. Mechnikov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 08.07.2023
Принята к печати 12.07.2023

Received 08.07.2023
Accepted 12.07.2023