

Оригинальная статья

УДК 616-097: 615.371/372:616.155.32

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2023-14-2-116-120>

Особенности функционирования В-2 лимфоцитов у больных общей вариабельной иммунной недостаточностью в поствакцинальном иммунитете к SARS-CoV-2

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

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Ирина Ивановна Андреева, iai3012@rambler.ru.

Аннотация. Цель: характеристика В-2 лимфоцитов пациентов с ОБИН в процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2. **Материалы и методы:** в группу исследования вошли 10 человек с диагнозом «ОБИН» из числа когорты пациентов с первичными иммунодефицитами, находящихся под наблюдением НИИ и кафедры клинической иммунологии и аллергологии РостГМУ. Для иммунопрофилактики COVID-19 использовали рекомбинантную пептидную вакцину, которую вводили в внутримышечно в дозе 0,5 мл двукратно с интервалом в 21 день. Параметры иммунной системы оценивали до вакцинации, через 21 день после введения первой и второй доз и 72 дня после первой инъекции. Фенотипическую характеристику В-клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии. **Результаты:** до вакцинации у пациентов с ОБИН количество В-клеток памяти с фенотипическим вариантом переключённых и непереключённых к синтезу антител ниже контрольных параметров практически здоровых доноров. Через 21 день после введения первой дозы по отношению к исходным значениям отмечено увеличение непереключённых и переключённых В-клеток памяти, плазмбластов, снижении доли В-регуляторных лимфоцитов. Через 21 день после второй инъекции выявлено увеличение общего пула В-2 лимфоцитов, наивных В-клеток, переключённых В-клеток памяти, плазмбластов. Через месяц указанная тенденция сохранялась. **Заключение:** в процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2 у пациентов с ОБИН выявлена трансформация субпопуляционного состава В-лимфоцитов, в том числе в виде увеличения количества В2-лимфоцитов памяти.

Ключевые слова: В-лимфоциты памяти, ОБИН, SARS-CoV-2, поствакцинальный иммунитет.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Сизякина Л.П., Андреева И.И., Харитонов М.В. Особенности функционирования В-2 лимфоцитов у больных общей вариабельной иммунной недостаточностью в поствакцинальном иммунитете к SARS-CoV-2. *Медицинский вестник Юга России*. 2023;14(2):116-120. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-116-120

Features of the functioning of B-2 lymphocytes in patients with common variable immune deficiency in post-vaccination immunity to SARS-CoV-2

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

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Corresponding author: Irina I. Andreeva, iai3012@rambler.ru.

Annotation. Objective: B-2 lymphocytes characteristic of patients with CVID in the process of forming a post-vaccination response to the peptide vaccine against SARS-CoV-2. **Materials and methods:** 10 people with CVID diagnosis were included in the study among a cohort of patients with primary immunodeficiency under the supervision of the Research Institute and the Department of Clinical Immunology and allergology of Rostov State Medical University. For the immunoprophylaxis of COVID-19, a recombinant peptide vaccine was used, which was administered intramuscularly at a dose of 0.5 ml twice with an interval of 21 days. The parameters of the immune system were evaluated before vaccination, then 21 days after the first and second doses and 72 days after the first injection. Phenotypic characteristic of peripheral blood B cells was performed by cytofluorimetry flow method. **Results:** before vaccination, the number of memory B cells with a phenotypic option of switched and un-switched to antibody synthesis at the patients with CVID was lower than the control parameters of practically healthy donors. 21 days after the administration of the first dose, an increase in un-switched and switched memory B cells, plasma blasts, and a decrease in the proportion of B-regulatory lymphocytes were noted in relation to the initial values. 21 days after the second injection, an increase in the total pool of B-2 lymphocytes, naive B cells, switched memory B cells, plasma blasts were revealed. A month later, this tendency continued. **Conclusion:** in the process of forming a post-vaccination response to the peptide vaccine

against SARS-CoV-2 in patients with CVID, a transformation of the subpopulation composition of B lymphocytes was revealed, as well as in the form of an increase in the number of memory B2 lymphocytes.

Keywords: memory B-lymphocytes, CVID, SARS-CoV-2, post-vaccination immunity.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Sizyakina L.P., Andreeva I.I., Kharitonova M.V. Features of the functioning of B-2 lymphocytes in patients with common variable immune deficiency in post-vaccination immunity to SARS-CoV-2. *Medical Herald of the South of Russia*. 2023;14(2):116-120. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-2-116-120

Введение

Одной из важных проблем современной клинической иммунологии являются врождённые ошибки иммунной системы (первичные иммунодефициты (ПИД)) — генетически обусловленная неполноценность иммунной системы [1,2]. Более половины всех ПИД приходится на дефекты антителообразования, среди которых доминирует общая варибельная иммунная недостаточность (ОВИН) [3,4,5]. В период пандемии SARS-CoV-2 проблемы контроля течения инфекционного процесса при ПИД приобрели особую актуальность [6]. В частности, пациенты с ОВИН (ПИД, связанного с нарушением формирования полноценного гуморального иммунного ответа и высокой восприимчивостью к инфекциям) требуют повышенного внимания при выборе тактики лечения для сведения к минимуму последствий инфицирования [7]. Между тем, по мере прогрессии пандемии стало ясно, что летальность среди пациентов с ПИД не отличалась от таковой в общей популяции, а фактором риска тяжёлого течения COVID-19 служат врождённые дефекты, обусловленные дисрегуляцией иммунного ответа. Среди ПИД гуморального звена наиболее уязвимой именно с этих позиций оказалась ОВИН: при этом варианте первичного иммунодефицита основной причиной смертности является нарушение регуляции иммунитета, а не инфекция [8,9,10]. Кроме того, отмечается, что при другом варианте ПИД гуморального звена (X-сцепленной агаммаглобулинемии) вероятность тяжёлого клинического течения COVID-19 ниже, чем при ОВИН, из-за отсутствия В-лимфоцитов и, соответственно, вклада этой клеточной популяции в развитие «цитокинового шторма» [11]. В этой связи особую актуальность приобрёл вопрос вакцинопрофилактики COVID-19 в когорте пациентов с ОВИН.

Цель исследования — характеристика В-2 лимфоцитов пациентов с ОВИН в процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2.

Материалы и методы

Под наблюдением состояли 10 пациентов с ОВИН (средний возраст — 42 ± 17 лет), диагноз верифицирован в соответствии с критериями ESID и федеральными клиническими рекомендациями по диагностике пациентов с первичными иммунодефицитами гуморального звена. Все пациенты находились на поддерживающей терапии ВВИГ в дозе 0,4 г/кг массы тела, ежемесячно. Для иммунопрофилактики COVID-19 использовали рекомбинантную пептидную вакцину «ЭпиВак-Корона», состоящую из консервативных эпитопов S-белка, конъюгированных с носителем (фрагмент N-белка) SARS-CoV-2, адсорбированных на гидроксиде алюминия (регистрационный номер ЛП-006504). Вакцину вводили в соответствии с

инструкцией внутримышечно в дозе 0,5 мл двукратно с интервалом в 21 день. Параметры иммунной системы пациентов оценивали до вакцинации, через 21 день после введения первой дозы, через 21 день после второй инъекции и через 30 дней после этого срока. Фенотипическую характеристику В-клеток клеток периферической крови проводили методом проточной цитофлуориметрии (Cytomics FC 500, США). При анализе параметров В-лимфоцитов оценивали относительное (по отношению к общему числу лимфоцитов периферического кровотока) содержание В-2 лимфоцитов ($CD3^+CD19^+CD5^-$) и их субпопуляций: наивных В-лимфоцитов ($CD19^+CD27^-$), переключённых В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+IgD^-IgM^-$), непереключённых В-клеток памяти ($CD19^+CD27^+IgD^+IgM^+$), регуляторных В-клеток ($CD19^+CD24^+CD38^+$), плазмобластов ($CD19^+CD27^+CD38^+$). Использовали соответствующие моноклональные антитела с различным набором цветных меток производства Beckman Coulter (США). Для оценки содержания в сыворотке крови специфических антител к SARS-CoV-2 использовали иммуноферментный анализ и тест-системы SARS-CoV-2-IgG, количественный-ИФА-БЕСТ (АО «Вектор-Бест»), тест-системы N-CoV-2-IgG PS (ФБУН НИИЭМ им. Пастера), тест-системы SARS-CoV-2-IgG-Вектор (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор»). Непосредственно перед вакцинацией и при каждом последующем визите при динамическом наблюдении за пациентами проводили исследование биологического материала верхних дыхательных путей (мазок из зева и носа) с использованием набора реагентов для выявления РНК коронавируса SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции в реальном времени COVID-2019 Amp. Для определения контрольных значений все перечисленные параметры иммунной системы оценивали при обследовании 10 практически здоровых доноров крови. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы STATISTICA 10.0 (США). Описание полученных результатов осуществляли с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха значений в виде 25 и 75 перцентилей, что в тексте представлено как Me [LQ; UQ]. Анализируемые показатели не имели нормального распределения (применяли критерий Шапиро-Уилко). Сравнительный анализ групп оценивали по критерию Вилкоксона. Достоверно значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ данных по характеристике специфического гуморального иммунного ответа у пациентов группы наблюдения показал, что ни один из параметров оценки специфических антител (к пептидным антигенам вакцины, к N и S белкам SARS-CoV-2) не дал положительных результатов. В то же время нами была зафиксирована ди-

намика параметров функционирования В2-лимфоцитов в ответ на введение пептидных антигенов (табл.).

Следует отметить, что у пациентов с ОВИН до иммунизации при сопоставлении результатов иммунофенотипирования В-лимфоцитов в сравнении с соответствующими параметрами группы здоровых выявлено снижение относительного содержания В-2 лимфоцитов с фенотипами как непереключенных, так и переключенных В-клеток памяти, а также практически четырёхкратное снижение циркулирующих плазмбластов. Данные изменения служат одним из диагностических критериев ОВИН. При этом у наблюдаемой группы пациентов относительное число общего пула В-2 лимфоцитов, также как и наивных В-клеток находилось в пределах референсных значений, однако доля В-регуляторных клеток существенно превышала соответствующий параметр группы сравнения (табл.).

В ответ на введение первой дозы вакцины через 21 день у пациентов с ОВИН отмечалось статистически значимое в сравнении с исходным состоянием увеличение циркулирующих непереключенных В-клетки памяти и в большей степени переключенных В-клеток памяти,

а также плазмбластов при двукратном снижении доли В-регуляторных лимфоцитов (табл.).

Спектр изменений субпопуляционного состава В2-лимфоцитов через три недели после второй инъекции вакцины более разнообразен и состоял в увеличении относительного количества общего пула В-2 лимфоцитов, наивных В-клеток, В-клеток памяти с переключением синтеза иммуноглобулинов и плазмбластов при прогрессирующем снижении доли В-регуляторных клеток (табл.). Через месяц после данного срока наблюдения (72 дня после инициации поствакцинального иммунного ответа) отличия в сопоставлении с исходными параметрами состояли в увеличении числа переключенных В-клеток памяти, плазмбластов и уменьшении числа В-регуляторных клеток. Сравнение данных субпопуляционного состава В-2 лимфоцитов пациентов с ОВИН в этот период с контрольными значениями практически здоровых демонстрирует различия в виде снижения относительного количества непереключенных В-клеток памяти, как и в период до вакцинации. В то же время содержание В-клеток памяти с переключенным фенотипом превышает соответствующий показатель

Таблица / Table

Динамика иммунофенотипических показателей В-2 лимфоцитов периферической крови в процессе формирования поствакцинального иммунитета у пациентов с ОВИН
Dynamics of immunophenotypic parameters of B-2 lymphocytes in peripheral blood during the formation of post-vaccination immunity in patients with CVID

Показатели <i>Indicators</i>	Результат <i>Result</i>				Контрольные значения <i>Control</i>
	До вакцинации <i>Before vaccination</i>	Через 21 день после первой дозы <i>21 days after first dose</i>	Через 21 день после второй дозы <i>21 days after second dose</i>	Через 72 дня после первой дозы <i>72 days after first dose</i>	
CD19+ CD5-, % (В-2 лимфоциты) <i>B-2 lymphocytes</i>	7,6 [2,9;10,6]	8,1 [2,5;12,9]	11,3** [2,5;12,9]	7,8 [2,1;11,6]	7,7 [4,5;9,5]
CD19+CD27-, % (наивные В-лимфоциты) <i>Naive B-lymphocytes</i>	4,3 [2,2;11,4]	6,6 [3,6;11,3]	8,6** [2,6;11,9]	4,7 [2,0;11,4]	5,7 [5,1;6,1]
CD19+CD27+IgD+IgM+ % (В-клетки памяти, непереключенные) <i>Un-switched memory B cells</i>	*0,7 [0,5;1,1]	1,1** [0,6;1,7]	0,9 [0,4;1,1]	*0,7 [0,4;1,0]	1,15 [1,04;1,31]
CD19+CD27+IgD-IgM-, % В-клетки памяти переключенные <i>Switched memory B cells</i>	*0,17 [0,15;0,70]	*2,2** [1,1;3,70]	*3,7** [1,9;7,70]	*2,07** [1,26;3,29]	1,07 [0,86;1,29]
CD19+CD38+CD24+, % В-клетки регуляторные <i>Regulatory B cells</i>	*4,40 [2,8;5,52]	*2,12** [1,1;3,52]	*1,25** [0,9;2,92]	0,98** [0,72;1,54]	0,82 [0,60;1,04]
CD19+CD38+CD27+, % Плазмбласты <i>Plasmablasts</i>	*0,7 [0,5;2,4]	4,7 ** [2,1;5,9]	*7,7** [2,5;9,1]	5,1** [2,1;5,9]	5,7 [5,1;6,1]

Примечание: *различия статистически значимы при $p < 0,05$, согласно критерию U-Манна-Уитни по сравнению с данными контрольной группы; **различия статистически значимы при $p < 0,05$ согласно критерию U-Манна-Уитни по сравнению с данными до вакцинации.

Note: *differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to the U-Mann-Whitney test compared with the data of the control group; **differences are statistically significant at $p < 0.05$ according to the Mann-Whitney U-test compared with pre-vaccination data.

контрольной группы, а число плазмбластов и регуляторных В-клеток соответствует контрольным критериям.

Следует отметить, что, за исключением одного пациента, участники исследования, получившие полный курс вакцинации ЭпиВакКорона, не имели клинической манифестации респираторных инфекций в течение года наблюдения. Один человек перенес новую коронавирусную инфекцию после тесного внутрисемейного контакта через неделю после введения второй дозы вакцины. Через 6 недель от манифестации клинической картины COVID-19 у пациента были детектированы специфические антитела к антигенам SARS-CoV-2 класса М в значениях КП 4,73, а также специфические IgG в количестве 43 BAU. Через 4 месяца соответствующие параметры составили 3,55 (КП IgM) и 487 BAU (IgG).

Обсуждение

Наши данные перекликаются с опубликованными исследованиями, подтверждающими целесообразность попыток воздействия на иммунную систему пациентов с ОВИН посредством РНК-вакцин [12]. В отличие от приведённых примеров в нашей работе для профилактики COVID-19 была использована рекомбинантная вакцина, содержащая в том числе пептидный компонент N-белка, предполагающий вовлечение в развитие поствакцинального иммунитета клеточного звена, что принципиально в случае формирования противовирусного иммунитета в условиях генетического дефекта антителогенеза. ИФА-диагностика специфических антител в поствакцинальном иммунном ответе в нашем исследовании показала отрицательные результаты. Эти данные не противостоят литературным, описывающим возможность специфического ответа у пациентов с ОВИН в ответ на инфицирование SARS-CoV-2, в отличие от поствакцинального гуморального иммунитета [13]. Между тем, нам удалось проследить динамику вовлечённости В2-лимфоцитов в ответ на пептидную вакцину. Реакция В-клеток на вакцинацию проявлялась увеличением количества циркулирующих В2-лимфоцитов памяти, в том числе с фенотипическим вариантом переключённых для синтеза различных

изотипов иммуноглобулинов. Также продемонстрирована вероятность увеличения плазмбластов — непосредственных предшественников антителопродукции в ответ на введение вакцины. Ещё одним результатом проведённого анализа данных служит демонстрация того факта, что процент переключённых В-клеток памяти у пациентов с течением времени может меняться. Наши выводы совпадают с рекомендациями ряда авторов о необходимости уже после установления диагноза ОВИН продолжать оценивать иммунофенотипические характеристики В-клеток в силу возможной вариативности переключения клеток памяти [14, 15]. Логично предположить, что предварительная стимуляция пептидными антигенами в период вакцинации участника исследования, заболевшего COVID-19, имела значение в направленности дифференцировки В-2 лимфоцитов в условиях последующего контакта с вирусом, обеспечила возможность развития специфического иммунного ответа по гуморальному типу у пациента с ОВИН. Наши выводы перекликаются с мнением Quinti I., Locatelli F., Carsetti R. о том, что вовлечённость факторов врожденного иммунного ответа на вирусную экспансию приводит к инициации регуляторных механизмов, индуцирующих полноценный ответ даже в условиях исходной дисфункции иммунной системы. То обстоятельство, что уровень специфических антител у переболевших после вакцинации значимо возрастает, по мнению авторов, доказывает факт созревания В-клеток памяти у пациентов с ОВИН и в процессе поствакцинального ответа [16].

Заключение

В процессе формирования поствакцинального ответа на пептидную вакцину против SARS-CoV-2 у пациентов с первичным иммунодефицитом гуморального звена (общевариативной иммунной недостаточностью) происходит трансформация субпопуляционного состава В-лимфоцитов в виде увеличения количества циркулирующих В2-лимфоцитов памяти, в том числе с фенотипическим вариантом переключённых к синтезу различных классов иммуноглобулинов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cansever M, Patiroglu T. Retrospective evaluation of patients with humoral immune deficiency. *Journal of Turgut Ozal Medical Center*. 2018;25(1):0115–0121.
2. Picard C, Bobby Gaspar H, Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova JL, et al. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee Report on Inborn Errors of Immunity. *J Clin Immunol*. 2018;38(1):96–128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>
3. Ameratunga R, Woon ST, Gillis D, Koopmans W, Steele R. New diagnostic criteria for CVID. *Expert Rev Clin Immunol*. 2014;10(2):183–6. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2014.875274>
4. Abbott JK, Gelfand EW. Common Variable Immunodeficiency: Diagnosis, Management, and Treatment. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(4):637–58. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.009>
5. Bonilla FA, Barlan I, Chapel H, Costa-Carvalho BT, Cunningham-Rundles C, et al. International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):38–59. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
6. Shields AM, Burns SO, Savic S, Richter AG; UK PIN COVID-19 Consortium. COVID-19 in patients with primary and secondary immunodeficiency: The United Kingdom experience. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(3):870–875.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.620>
7. Ballegaard V, Permin H, Katzenstein TL, Marquart HV, Schejbel L. Long-term follow-up on affinity maturation and memory B-cell generation in patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol*. 2013;33(6):1067–77. <https://doi.org/10.1007/s10875-013-9893-2>
8. Bucciol G, Tangye SG, Meyts I. Coronavirus disease 2019 in patients with inborn errors of immunity: lessons learned. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(6):648–656. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001062>
9. Jones JM, Faruqi AJ, Sullivan JK, Calabrese C, Calabrese LH. COVID-19 Outcomes in Patients Undergoing B Cell Depletion Therapy and Those with Humoral Immunodeficiency

- States: A Scoping Review. *Pathog Immun.* 2021;6(1):76-103.
<https://doi.org/10.20411/pai.v6i1.435>
10. Long A, Kleiner A, Looney RJ. Immune dysregulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):70-80.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.11.001>
11. Quinti I, Lougaris V, Milito C, Cinetto F, Pecoraro A, et al. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(1):211-213.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.013>
12. Goudouris ES, Pinto-Mariz F, Mendonça LO, Aranda CS, Guimarães RR, et al. Outcome of SARS-CoV-2 Infection in 121 Patients with Inborn Errors of Immunity: A Cross-Sectional Study. *J Clin Immunol.* 2021;41(7):1479-1489.
<https://doi.org/10.1007/s10875-021-01066-8>
13. Pulvirenti F, Fernandez Salinas A, Milito C, Terreri S, Piano Mortari E, et al. B Cell Response Induced by SARS-CoV-2 Infection Is Boosted by the BNT162b2 Vaccine in Primary Antibody Deficiencies. *Cells.* 2021;10(11):2915.
<https://doi.org/10.3390/cells10112915>
14. Barbosa RR, Silva SL, Silva SP, Melo AC, Pereira-Santos MC, et al. Reduced BAFF-R and increased TACI expression in common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol.* 2014;34(5):573-83.
<https://doi.org/10.1007/s10875-014-0047-y>
15. Kraljevic K, Wong S, Fulcher DA. Circulating phenotypic B-1 cells are decreased in common variable immunodeficiency and correlate with immunoglobulin M levels. *Clin Exp Immunol.* 2013;171(3):278-82.
<https://doi.org/10.1111/cei.12008>
16. Quinti I, Locatelli F, Carsetti R. The Immune Response to SARS-CoV-2 Vaccination: Insights Learned From Adult Patients With Common Variable Immune Deficiency. *Front Immunol.* 2022;12:815404.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.815404>

Информация об авторах

Сизякина Людмила Петровна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; msiziakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Андреева Ирина Ивановна, д.м.н., профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Харитоновна Мария Владимировна, к.м.н., заведующая лабораторией клинической иммунологии и аллергологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия; mari.kharitonova.80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Вклад авторов

Л.П. Сизякина — разработка концепции и дизайна исследования;

М.В. Харитоновна — получение и обработка данных;

И.И. Андреева — анализ данных и написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Lyudmila P. Siziakina, Dr. Sci. (Med.), professor, head of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; msiziakina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5716-4397>

Irina I. Andreeva, Dr. Sci. (Med.), professor of the department of clinical immunology and allergology. Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; iai3012@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7735-4275>

Maria V. Kharitonova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Immunology and Allergology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mari.kharitonova.80@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0806-6437>

Authors' contribution

L.P. Siziakina — development of the concept and design of the study;

M.V. Kharitonova — obtaining and analysis of the data;

I.I. Andreeva — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / *Received*: 15.04.2023

Доработана после рецензирования / *Revised*: 11.05.2023

Принята к публикации / *Accepted*: 16.05.2023