



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-92-97>
УДК 616.211-002-056.43-079.4

Дифференциальная диагностика эндотипов аллергического ринита

А.В. Климов, З.В. Салахутдинова, Н.А. Пронина, Г.А. Кузнецов

Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 634050, Российская Федерация, Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования: дифференциальная диагностика эндотипов аллергического ринита по ключевым аллергологическим показателям в смешанной группе пациентов.

Материал и методы. Обследованы 48 больных обоего пола в возрасте 18–60 лет с тремя эндотипами аллергического ринита: классическим, локальным и «двойным аллергическим». Осуществлялся сбор аллергологического анамнеза, включая информацию о наследственной отягощенности болезнями атопической природы, видеориноскопия, определение общего IgE в сыворотке крови, проведение кожных аллергопроб на предмет выявления сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам, исследование показателей эозинофильного воспаления (эозинофильный катионный белок – ЭКБ, интерлейкин-5 – IL5, содержание эозинофилов в крови и назальном секрете).

Результаты. Содержание общего IgE в крови позволило разделить общую группу больных на две подгруппы: с высоким ($n = 22$) и низким значением содержания IgE ($n = 26$). У большинства пациентов в этих подгруппах наблюдались также противоположные показатели кожных аллергопроб: положительные – в случаях высокого IgE и наоборот. Уточняющее разделение общей группы с помощью кластерного анализа дало возможность категоризировать три подгруппы больных: с классическим аллергическим ринитом ($n = 22$), с локальным аллергическим ринитом ($n = 22$) и с «двойным аллергическим ринитом» ($n = 4$). Кроме того, выявлено статистически значимое увеличение частоты сопутствующего тревожного расстройства при локальном аллергическом рините.

Заключение. Результаты проведенных исследований раскрывают перспективы нового направления в изучении эндотипов аллергического ринита – исследование нейроиммунных взаимодействий в срыве аллергенной толерантности при данной патологии.

Ключевые слова:	локальный аллергический ринит, воспаление, эозинофильный катионный белок, IL5, общий IgE, эозинофилы, кожные аллергопробы. Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 4314 от 19.10.2015 г.).
Для цитирования:	Климов А.В., Салахутдинова З.В., Пронина Н.А., Кузнецов Г.А. Дифференциальная диагностика эндотипов аллергического ринита. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(2):92–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-92-97 .

Differentiating the endotypes in allergic rhinitis

Andrew V. Klimov, Zinaida V. Salahutdinova, Natalia A. Pronina,
Gleb A. Kuznetsov

Siberian State Medical University,
2, Moskovsky tract, Tomsk, 634050, Russian Federation

Abstract

Aim. The aim of the study was to differentiate the endotypes in allergic rhinitis by key allergy markers in a mixed group of patients.

Material and Methods. The study comprised a total of 48 patients, men and women, aged 18-60 years suffering from three endotypes of allergic rhinitis including the classic, local, and dual allergic rhinitis. The standard diagnostics of allergic rhinitis included taking a history of allergies, family history of allergic disease, video rhinoscopy, serum total IgE level assessment, allergy skin tests to house dust mite and pollen allergens, and study of eosinophilic inflammation parameters (eosinophil cationic protein, interleukin-5 (IL5), and eosinophil counts in blood and nasal secretion).

Results. Based on total IgE level, the general group of patients was divided to two subgroups: subgroup 1 comprised patients with high IgE level ($n = 22$); subgroup 2 comprised patients with low IgE level ($n = 26$). Most of patients in these groups had contradictory results of allergy skin tests i.e. positive allergy skin test results in case of high IgE level (group 1) and vice versa. Cluster analysis-based examinations of general group allowed to categorize three subgroups of patients: patients with classic allergic rhinitis ($n = 22$), local allergic rhinitis ($n = 22$), and dual allergic rhinitis ($n = 4$). Besides, an increased rate of anxiety disorder was found in patients with local allergic rhinitis ($p < 0.001$).

Conclusion. The obtained data showed promise for a new research trend in studying allergic rhinitis endotypes, namely: investigation of neuroimmune relationships in allergic tolerance disruption in the presence of this pathology.

Keywords:	local allergic rhinitis, inflammation, eosinophil cationic protein, IL5, serum IgE, eosinophils, allergy skin test.
Conflict of interest:	the authors do not declare a conflict of interest.
Financial disclosure:	no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.
Adherence to ethical standards:	informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Ethics Committee of the Siberian State Medical University (protocol No. 4314 from 19.10.2015)
For citation:	Klimov A.V., Salahutdinova Z.V., Pronina N.A., Kuznetsov G.A. Differentiating the endotypes in allergic rhinitis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(2):92–97. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-2-92-97 .

Введение

В современных согласительных ринологических документах аллергическому риниту отводится особое место [1]. Это связано не только с ростом заболеваемости и распространенности данной патологии, повышением экономических затрат на диагностику и лечение, но и с описанием наряду с известным классическим аллергическим ринитом новых эндотипов (патогенетических вариантов) болезни – локального аллергического ринита и «двойного аллергического ринита» [2, 3].

До настоящего времени не известны причины формирования новых эндотипов аллергического ринита. Возможно, это связано с особенностями эозинофильного воспаления [4–6], эпигеномными нарушениями [7], отличительными чертами иннервации различных аллергических органов-мишеней [8], т. к. установлено, что своеобразные аллергические эндотипы встречаются только в пределах органов респираторного тракта и конъюнктив. С целью дифференциальной диагностики эндотипов аллергического ринита были исследованы ключевые аллергологические показатели в смешанной группе пациентов.

Материал и методы

На первом этапе в смешанной группе больных обоего пола в возрасте 18–60 лет ($n = 85$) осуществлялся сбор аллергологического анамнеза, включая информацию о наследственной отягощенности болезнями атопической природы, видеориноскопия, определение общего IgE в сыворотке крови и проведение кожных аллергопроб на предмет выявления сенсibilизации к аллергенам клещей домашней пыли и пыльцевым аллергенам [9]. На этом этапе из общей группы были исключены пациенты с неаллергическим ринитом, включая ринит с эозинофильным синдромом [10, 11]. С учетом трудности дифференциальной диагностики аллергического ринита и неаллергического ринита с эозинофильным синдромом для исключения последнего принималось во внимание сочетание выраженной anosмии, превышение в назальном секрете эозинофилов более 25% и чрезмерное повышение эозинофильного катионного белка (ЭКБ) более 100 нг/мл.

Критериями исключения были: онкопатология, клиническая психопатология, аутоиммунные болезни, острые

инфекции, хроническая обструктивная болезнь легких, беременность, отсутствие информированного согласия на проведение исследований. Отобранная группа состояла из 48 человек (19 мужчин, 29 женщин), средний возраст $39 \pm 2,0$ лет. На интуитивном уровне было понятно, что в данную группу должны были попасть пациенты с классическим и локальным аллергическим ринитом. В качестве сопутствующей патологии принималась во внимание бронхиальная астма, а также пищевая аллергия и тревожное расстройство, которое верифицировалось согласно опроснику Spitzer [12].

На втором этапе в отобранной группе было проведено исследование показателей эозинофильного воспаления: эозинофилов крови и носовой слизи, содержания интерлейкина-5 (IL5) и ЭКБ в крови. Окраска и подсчет эозинофилов осуществлялся общепринятым методом, определение концентрации IL5 – иммунохемилюминесцентным способом с использованием набора ROCHE cobas e800602 ROCHE Diagnostics (Switzerland); нижний пороговый уровень чувствительности, заявленный производителем, составлял более 1,5 пг/мл. Концентрация ЭКБ оценивалась с помощью иммунофлуоресцентного анализа с набором IMMUNOCAP AR250 Phadia SAC (Sweden); нижний пороговый уровень чувствительности – более 0,5 нг/мл.

Полученные результаты обрабатывались при помощи пакета статистических программ SPSS 26.0 (IBM SPSS STATISTICS, США). Описание количественных показателей выполнялось с указанием медианы (Me), 25-го и 75-го квартилей (Q_1 ; Q_3), а описание качественных показателей – с приведением абсолютной и относительной

частоты встречаемости. Сравнение качественных показателей проводилось с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Для внутригруппового сравнения количественных показателей двух независимых выборок применялся U -критерий Манна – Уитни. Связь между количественными показателями оценивалась с помощью непараметрического метода ранговой корреляции Спирмена. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В общей группе обследованных больных было 34 пациента с круглогодичным, 8 – с сезонным и 6 – с комбинированным аллергическим ринитом. У 15 (31,2%) больных была легкая интермиттирующая форма болезни, у 27 (56,3%) – легкая персистирующая, у 5 (10,4%) – среднетяжелая интермиттирующая, у одного (2,1%) – среднетяжелая к тяжелой. У 29 (60,4%) пациентов в анамнезе была выявлена отягощенная семейная наследственность по atopическим болезням. Видеориноскопия, проведенная квалифицированным оториноларингологом, с определением характерных признаков аллергического воспаления слизистой носа, таких как отечность и синюшность, позволила судить о всех пациентах как о страдающих аллергическим ринитом вне зависимости от эндотипа (рис. 1).

На рисунке 2 представлены результаты исследования содержания общего IgE в крови больных, которые дали возможность разделить общую группу на две подгруппы: 1-ю – с высоким содержанием IgE – 254,5 (201; 370) ЕД/мл и 2-ю – с низким содержанием IgE – 38 (20; 78,3) ЕД/мл, $p < 0,001$.

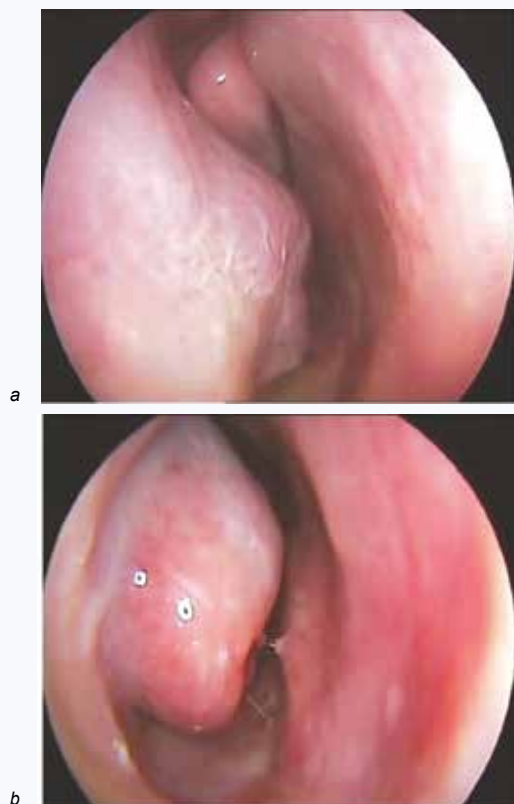


Рис. 1. Видеориноскопическая картина слизистой носа при аллергическом рините: классический ринит (а), локальный аллергический ринит (b)
Fig. 1. Rhinoscopy imaging in classic allergic rhinitis (a) and local allergic rhinitis (b)

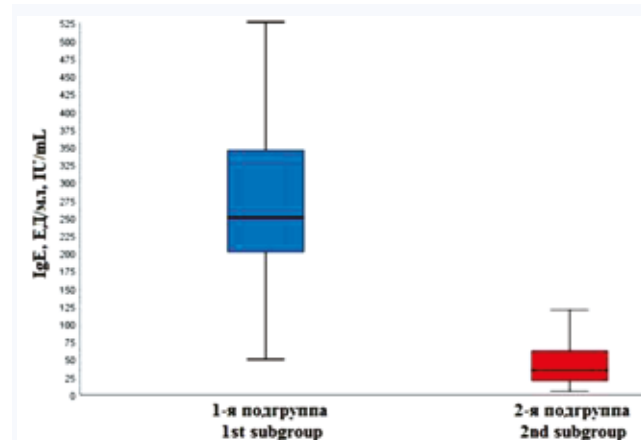


Рис. 2. Содержание общего IgE (ЕД/мл) в крови больных общей группы с аллергическим ринитом
Fig. 2. Serum IgE levels (IU/mL) in general group of patients with allergic rhinitis

У всех пациентов 1-й подгруппы (100%) и только у четырех (15,4%) 2-й подгруппы (у которых был диагностирован сезонный ринит) были положительные результаты аллергопроб. Разница была статистически значимой ($p < 0,001$). Данные о структуре сопутствующей патологии отражены в таблице 1. Как видно из таблицы 1, бронхиальная астма встречалась чаще во 2-й подгруппе, а пищевая аллергия – в 1-й. Однако оба показателя были недостаточны. Отмечено статистически значимое повышение частоты тревожного расстройства во 2-й подгруппе.

В таблице 2 отражено содержание общего IgE и показателей аллергического эозинофильного воспаления.

Таблица 1. Сопутствующая патология при аллергическом рините ($Me (Q_1; Q_3)$)

Table 1. Concomitant pathologies in allergic rhinitis ($Me (Q_1; Q_3)$)

Сопутствующая патология Accompanying pathology	Общая группа, $n = 48$ General group, $n = 48$		1-я подгруппа, $n = 22$ Subgroup 1, $n = 22$		2-я подгруппа, $n = 26$ Subgroup 2, $n = 26$		p
	n	%	n	%	n	%	
Бронхиальная астма Bronchial asthma	10	20,8	2	9,1	8	30,8	0,084
Пищевая аллергия Food allergy	8	16,7	6	27,3	2	7,7	0,119
Тревожное расстройство Anxiety disorder	22	45,8	4	18,2	18	69,2	<0,001

Таблица 2. Содержание общего IgE и показателей эозинофильного воспаления ($Me (Q_1; Q_3)$)

Table 2. Serum IgE levels and eosinophilic inflammation characteristics ($Me (Q_1; Q_3)$)

Показатели Parameters	Общая группа, $n = 48$ General group, $n = 48$	1-я подгруппа, $n = 22$ Subgroup 1, $n = 22$	2-я подгруппа, $n = 26$ Subgroup 2, $n = 26$	p
IgE, ЕД/мл IgE, IU/mL	106 (34,3; 247,5)	254,5 (201; 370)	38 (20; 78,3)	<0,001
IL5, пг/мл, pg/mL	3,35 (2,2; 4,4)	3,25 (2,3; 4,6)	3,5 (1,9; 4,4)	0,583
ЭКБ, нг/мл ECP, ng/mL	36 (28; 44)	34 (27,75; 40,5)	39 (28,5; 46,5)	0,263
Эозинофилы крови, % Blood eosinophils, %	5 (3; 6,8)	5 (3,8; 7)	5 (3; 6,3)	0,487
Эозинофилы носового секрета, % Nasal eosinophils, %	8,5 (5,3; 11)	8 (5,8; 12)	9,5 (5; 11)	0,795

Как видно из таблицы 2, за исключением содержания общего IgE, о чем было сказано выше, достоверной разницы в содержании исследованных показателей эозинофильного воспаления в подгруппах аллергического ринита не обнаружено.

При проведении корреляционного анализа в 1-й подгруппе выявлена достоверная ($p < 0,001$) связь средней силы ($r = 0,644$) между содержанием эозинофилов крови и назального секрета. Статистически значимые результаты анализа средней силы во 2-й подгруппе отражены в таблице 3.

Таблица 3. Корреляции между показателями во 2-й подгруппе

Table 3. Correlations between the parameters in subgroup 2

Показатели Parameters	IL5		ЭКБ ECP		Эозинофилы крови Blood eosinophils	
	r	p	r	p	r	p
ЭКБ ECP	0,41	0,038	–	–	–	–
Эозинофилы крови Blood eosinophils	–	–	0,427	0,029	–	–
Эозинофилы назального секрета Nasal eosinophils	–	–	–	–	0,559	0,003

Как видно из результатов проведенного корреляционного анализа, при аллергическом рините имеется достоверная связь средней силы между показателями эозинофильного воспаления.

Для уточнения распределения больных был проведен кластерный анализ – классификационный многомерный анализ, который предназначен для объединения разных переменных в кластеры (классы) таким образом, чтобы в один кластер попадали максимально схожие переменные, при этом переменные в различных кластерах максимально отличались друг от друга. Уточняющее разделение общей группы с помощью кластерного анализа дало возможность получить три подгруппы больных: с классическим аллергическим ринитом ($n = 22$), локальным аллергическим ринитом ($n = 22$) и «двойным аллергическим ринитом» ($n = 4$).

Обсуждение

Локальный аллергический ринит является новым заболеванием, актуальным для современной аллергологии, оториноларингологии и ринологии [13]. Внимание специалистов в течение последних 10 лет привлек тот факт, что у части пациентов с аллергическим ринитом не наблюдалось повышения общего IgE, положительных аллергопроб и сопутствующих атопических болезней вне респираторного тракта [14]. Эти больные долгие годы относились к группе неаллергических ринитов и получали неадекватную терапию.

В нашем исследовании пациенты 1-й подгруппы демонстрируют все черты классического аллергического ринита, пациенты 2-й подгруппы – черты локального аллергического ринита, а четверо больных – «двойного аллергического ринита». Это относится, прежде всего, к содержанию общего IgE и показателям кожных аллергопроб. Однако для дифференциальной диагностики трех эндотипов ринита проблемой является то, что при неаллергических ринитах тоже нет повышения IgE и положительных аллергопроб. Видеориноскопия с известной

вероятностью дает возможность выявлять аллергический характер воспаления слизистой нижней раковины носа, но не может служить критерием дифференциации трех эндотипов аллергического ринита. Показатели эозинофильного воспаления, по нашим данным, продемонстрировали свою идентичность при всех эндотипах, т. е. они не могут служить основой дифференциальной диагностики.

Разработан «золотой стандарт» диагностики локального аллергического ринита [2, 15] путем провокационных ингаляций с причинно-значимыми аллергенами [16]. Метод является высокочувствительным и специфичным, однако пока он не нашел своего широкого распространения.

Литература / References

1. Wise S.K., Lin S.Y., Toskala E., Orlandi R.R., Akdis A.A., Alt J.A. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2018;8(2):108–352. DOI: 10.1002/alr.22073.
2. Maoz-Segal R., Machnes-Maayan D., Veksler-Offengenden I., Frizinsky S., Hajyahia S., Agmon-Levin N.S. Local allergic rhinitis: An old story but a new entity. In book: Rhinosinusitis; by ed. B.S. Gendeh, M. Turkalj. London: IntechOpen; 2019:1–9. DOI: 10.5772/intechopen.86212.
3. Климов А.В., Калюжин О.В., Климов В.В., Свиридова В.С. Аллергический ринит и феномен энтопии. *Бюллетень сибирской медицины.* 2020;19(3):137–143. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-137-143. Klimov A.V., Kalyugin O.V., Klimov V.V., Sviridova V.S. Allergic rhinitis and the phenomenon of entopy. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2020;19(3):137–143 (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-3-137-143.
4. Chen Y., Yang M., Deng J., Wang K., Shi J., Sun Y. Elevated levels of activated and pathogenic eosinophils characterize moderate-severe house dust mite allergic rhinitis. *J. Immunol. Res.* 2020;8085615. DOI: 10.1155/2020/8085615.
5. Kirgezen T., Server E.A., Turanoğlu F.S., Yiğit Ö., Uzun H., Durmuş S. Salivary eosinophil cationic protein in allergic rhinitis. *Turk. Arch. Otorhinolaryngol.* 2019;57(2):91–94. DOI: 10.5152/tao.2019.4127.
6. Crestani E., Lohman I.C., Cuerra S., Wright A.L., Halonen M. Association of IL-5 cytokine production and in vivo IgE levels in infants and parents. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007;120(4):820–826. DOI: 10.1016/j.jaci.2007.05.033.
7. Bellanti J.A., Settiple R.A. Genetics, epigenetics, and allergic disease: A gun loaded by genetics and a trigger pulled by epigenetics. *Allergy and Asthma Proc.* 2019;40(2):73–75. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4206.
8. Voisin T., Bouvier A., Chiu I.V. Neuro-immune interactions in allergic diseases: Novel targets for therapeutics. *Int. Immunol.* 2017;29(6):247–261. DOI: 10.1093/intimm/dxx040.
9. Klimov V.V. From basic to clinical immunology. Springer Nature: Cham; 2019:377. DOI: 10.1007/978-3-030-03323-1.

Информация о вкладе авторов

Климов А.В. предложил концепцию исследования и его протокол, организовал сбор данных и проведение видеориноскопии.

Салахутдинова З.В., Пронина Н.А. провели исследование показателей эозинофильного воспаления, IgE, постановку кожных аллергопроб.

Кузнецов Г.А. осуществил исследование эозинофилов крови и назального секрета и статистическую обработку всех данных.

Все авторы участвовали в анализе результатов, написании черновика, обсуждении текста статьи и ее положений.

Сведения об авторах

Климов Андрей Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии, доцент кафедры иммунологии и аллергологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-2776-5834.

E-mail: klimov.lor@mail.ru.

Заключение

До настоящего времени не известны механизмы срыва аллергенной толерантности при локальном аллергическом рините и их отличие от классического ринита. Тот факт, что нами выявлена достоверная частота тревожного расстройства при локальном рините, может свидетельствовать о вовлеченности в патогенез этого эндотипа нейтроиммунной системы, т. е. системы нейротрансмиттеров [17, 18], что требует дальнейших углубленных исследований. Отдельные поисковые работы, проведенные в этом направлении, показали новизну и актуальность данной области исследований [19, 20].

10. Ellis A.K., Keith P.K. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2006;6(3):215–220. DOI: 10.1007/s11882-006-0037-0.
11. Kramer M.F., Burow G., Pfrogner E., Rasp G. *In vitro* diagnosis of chronic nasal inflammation. *Clin. Exp. Allergy.* 2004;34(7):1086–1092. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2004.01989.x.
12. Spitzer R.L., Kroenke K., Williams J.B.W., Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. The GAD-7. *Arch. Intern. Med.* 2006;166(10):1092–1097. DOI: 10.1001/archinte.166.10.1092.
13. Powe D.G., Bonnin A.J., Jones N.S. 'Entopy': local allergy paradigm. *Clin. Exp. Allergy.* 2010;40(7):987–997. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2010.03536.x.
14. Rondón C., Canto G., Blanca M. Local allergic rhinitis: A new entity, characterization and further studies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2010;10(1):1–7. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328334f5fb.
15. Eguluz-Gracia I., Pérez-Sánchez N., Bogas G., Campo P., Rondón C. How to diagnose and treat local allergic rhinitis: A challenge for clinicians. *J. Clin. Med.* 2019;8(7):1062. DOI: 10.3390/jcm8071062.
16. Wojas O., Samoliński B., Krzych-Falta E. Local allergic rhinitis: nasal allergen provocation testing as a good tool in the differential diagnosis. *Int. J. Occup. Environ. Health.* 2020;33(2):241–246. DOI: 10.13075/ijoh.1896.01503.
17. Hodo T.W., de Aquino M.T.P., Shimamoto A., Shanker A. Critical neurotransmitters in the neuroimmune network. *Front. Immunol.* 2020;11:1869. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01869.
18. Kabata H., Artis D. Neuro-immune crosstalk and allergic inflammation. *J. Clin. Invest.* 2019;129(4):1475–1482. DOI: 10.1172/JCI124609.
19. Gostner J.M., Becker K., Kofler H., Strasser B., Fuchs D. Tryptophan metabolism in allergic disorders. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2016;169(4):203–215. DOI: 10.1159/000445500.
20. Gotovina J., Pranger C.L., Jensen A.N., Wagner S., Kothgassner O.D., Mothes-Luksch N. et al. Elevated oxytocin and noradrenaline indicate higher stress levels in allergic rhinitis patients: Implications for the skin prick diagnosis in a pilot study. *PLoS One.* 2018;13(5):e0196879. DOI: 10.1371/journal.pone.0196879.

Information on author contributions

Klimov A.V. proposed the concept and protocol of the study, organized accumulation of data, and performed video rhinoscopy.

Salahutdinova Z.V. and Pronina N.A. performed study of eosinophilic inflammation, IgE tests, and clinical allergic skin tests.

Kuznetsov G.A. studied blood and nasal eosinophil counts and performed statistical analysis of data. All authors contributed to analysis of the results, writing the draft of the manuscript, and discussing the text and essential content of the article.

Information about the authors

Andrew V. Klimov, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Oto-Rhino-Laryngology; Associate Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-2776-5834.

E-mail: klimov.lor@mail.ru.

Салахутдинова Зинаида Владимировна, аспирант кафедры иммунологии и аллергологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0001-9087-2555.

E-mail: zina-volujko@yandex.ru.

Пронина Наталья Александровна, канд. мед. наук, ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0003-4225-0182.

E-mail: pronin1998@yandex.ru.

Кузнецов Глеб Александрович, студент 6-го курса медико-биологического факультета, Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. ORCID 0000-0002-9443-7224.

E-mail: kuznetsov.gleb199710@gmail.com.

 **Климов Андрей Владимирович**, e-mail: klimov.lor@mail.ru.

Zinaida V. Salahutdinova, Postgraduate Student, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0001-9087-2555.


E-mail: zina-volujko@yandex.ru.

Natalia A. Pronina, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Department of Immunology and Allergology, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0003-4225-0182.

E-mail: pronin1998@yandex.ru.

Gleb A. Kuznetsov, Undergraduate Student, Medico-Biological Faculty, Siberian State Medical University. ORCID 0000-0002-9443-7224.

E-mail: kuznetsov.gleb199710@gmail.com.

 **Andrew V. Klimov**, e-mail: klimov.lor@mail.ru.

Received March 15, 2021

Поступила 15.03.2021