

БРОНХООБСТРУКТИВНЫЙ СИНДРОМ И ФЕРМЕНТЫ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ



Н.И. Косякова¹, М.В. Акуленко²

¹ ФГБАУЗ Больница Пушчинского научного центра РАН, г. Пушкино, Россия

² Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пушкино, Россия

Резюме. Бронхообструктивный синдром (БОС) после перенесенной коронавирусной инфекции характеризуется длительным, сухим, мучительным кашлем, трудным для лечения, существенно снижающим качество жизни пациентов. Цель: изучить особенности клинических проявлений впервые диагностированного БОС у пациентов разных возрастных групп в постковидном периоде и оценить степень митохондриальной дисфункции по дисбалансу ферментов энергетического обмена клеток. *Материалы и методы.* Наблюдались в динамике, в течение 2-х лет, 298 пациентов с впервые диагностированным бронхообструктивным синдромом, в возрасте 18–78 лет. Проводилось стандартное клинико-лабораторное и функциональное обследование, для оценки качества жизни использовался опросник святого Георгия (SGRQ). Митохондриальную дисфункцию определяли по соотношению ферментов энергетического обмена в лимфоцитах периферической крови — лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и сукцинатдегидрогеназы (СДГ). Для статистического анализа использовали программное обеспечение STATISTICA 10.1. *Результаты.* Продолжительность и тяжесть проявления БОС возрастала с возрастом и была наиболее выраженной в возрастной группе 60 лет и старше. Диагноз бронхиальной астмы впервые был установлен у 85 пациентов, преимущественно в возрасте 18–25 лет. Коэффициент SGRQ более 50% был у всех пациентов с БОС, коморбидность была установлена у 82,4%. В группе 60 лет и старше (n = 86) отмечена самая длительная продолжительность БОС (49,4±3,5 дней). Соотношение ЛДГ/СДГ снизилось с 6 до 4,8–5,2 усл.ед. во всех возрастных группах. Такие изменения важно учитывать у пациентов молодого возраста. *Заключение.* Установленные низкие показатели соотношения ЛДГ/СДГ ранее в доступной литературе не встречались, что указывает на вторичную митохондриальную дисфункцию в постковидном периоде, как у молодых, так и у лиц старших возрастных групп, особенно у пациентов с более тяжелым течением БОС. Оценка этого показателя позволяет получить персонализированную характеристику для каждого пациента, что важно для оценки эффективности и продолжительности проводимой антиоксидантной терапии.

Ключевые слова: постковидный синдром, бронхообструктивный синдром, ферменты энергетического обмена клеток.

BRONCHO-OBSTRUCTIVE SYNDROME AND THE ENZYMES OF CELLULAR ENERGY METABOLISM AFTER CORONAVIRUS INFECTION

Kosyakova N.I.^a, Akulenko M.V.^b

^a Hospital of the Pushchinsky Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

^b Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation

Abstract. Broncho-obstructive syndrome (BOS) after coronavirus infection is characterized by long-term, dry and painful cough which is hard for treatment, significantly reducing the quality of life of the patients. The goal of the

Адрес для переписки:

Косякова Нинель Ивановна
142290, Россия, Московская область, г. Пушкино,
ул. Институтская, 1, ФГБАУЗ Больница Пушчинского
научного центра РАН.
Тел.: 8 (916) 469-69-19. E-mail: nelia_kosyakova@mail.ru

Contacts:

Ninel I. Kosyakova
142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino,
Institutskaya str., 1, Hospital of the Pushchinsky Scientific Center.
Phone: +7 (916) 469-69-19. E-mail: nelia_kosyakova@mail.ru

Для цитирования:

Косякова Н.И., Акуленко М.В. Бронхообструктивный синдром и ферменты энергетического обмена в постковидном периоде // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 495–499. doi: 10.15789/2220-7619-BSA-16895

Citation:

Kosyakova N.I., Akulenko M.V. Broncho-obstructive syndrome and the enzymes of cellular energy metabolism after coronavirus infection // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 495–499. doi: 10.15789/2220-7619-BSA-16895

© Косякова Н.И., Акуленко М.В., 2024

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/2220-7619-BSA-16895>

study: to investigate the specific features of clinical manifestations of BOS diagnosed for the first time in patients belonging to different age groups in post-COVID-19 period and to estimate the degree of mitochondrial dysfunction by the imbalance of the enzymes of cellular energy metabolism. *Materials and methods.* 298 patients with BOS (age 18–78) were observed continuously for 2 years. Standard clinical, biochemical and functional examination was carried out, Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) was used. Mitochondrial dysfunction was determined by the ratio of levels of two enzymes, lactate dehydrogenase (LDH) and succinate dehydrogenase (SDH), in peripheral blood lymphocytes. Statistical data processing was performed in STATISTICA 10.1 program package. *Results.* The duration and severity of BOS manifestations increased with age, they were the most prominent in the age group older than 60 y/o. Bronchial asthma was diagnosed for the first time in 85 patients, most of them belonging to the group 18–25 y/o. In all the patients with BOS, the SGRQ coefficient was above 50, and comorbidity was established in 82.4% of the patients. The longest duration of BOS (49.4 ± 3.5 days) was established in the group older than 60 y/o ($n = 86$). LDH/SDH ratio decreased from 6 to 4.8–5.2 a.u. in all the age groups. Such changes should be taken into account in the patients from young age groups. *Conclusion.* The revealed low values of LDH/SDH ratio have not been shown in the available literature earlier. These values demonstrate the development of secondary mitochondrial dysfunction in post-COVID-19 period in both younger and older age groups, particularly, in patients with more severe progression of BOS. Estimation of this parameter would allow to reveal the personified characteristics for each patients, which is important for quantifying the efficacy and duration of the required antioxidant therapy.

Key words: *post-COVID-19 syndrome, broncho-obstructive syndrome, enzymes of cellular energy metabolism.*

Введение

В постковидном периоде у переболевших возникают проблемы с органами дыхания, сердечно-сосудистой, эндокринной, нервной системами, метаболические нарушения и другие осложнения [4]. Все чаще стал регистрироваться бронхообструктивный синдром (БОС), в основе которого лежит бронхиальная гиперреактивность на фоне диффузного повреждения эпителия и повышенной чувствительности кашлевых рецепторов трахеобронхиального дерева [11, 12]. В патологический процесс вовлекается эндотелий сосудов, запускается воспалительный каскад, развивается коагулопатия с микротромбообразованием, ангиопатия и гипоксия тканей [8]. Вирус повреждает так же внутреннюю мембрану митохондрий, нарушается функция ферментов дыхательной цепи, повышается выработка активных форм кислорода со вторичным повреждением митохондриальных мембран, гиперстимуляцией иммунного ответа [5, 6, 10]. Известно, что митохондриальная дисфункция так же приводит к продукции и накоплению активных форм кислорода (АФК), которые оказывают влияние на процессы, происходящие в клетке. Кроме того, в митохондриях NO-синтазой продуцируется оксид азота, который, вместе с АФК, повреждает сами митохондрии и другие клеточные структуры [14]. Наиболее информативным ферментом, определяющим функциональную активность митохондрий, является сукцинатдегидрогеназа (СДГ), которая участвует в формировании электронно-транспортной цепи и цикле Кребса, прочно связана с внутренней мембраной митохондрий [15]. В энергетическом обмене клеток участвует также и лактатдегидрогеназа (ЛДГ), которая катализирует

окисление молочной кислоты в пируват и содержится практически во всех клетках организма. При заболеваниях, сопровождающихся повреждением тканей и разрушением клеток, уровень ЛДГ в крови повышается, что дает основание считать ЛДГ важным маркером тканевой деструкции [9]. Дальнейшее изучение звеньев патогенеза постковидного синдрома позволит более дифференцированно проводить иммунореабилитацию в постковидном периоде. Цель: изучить особенности клинических проявлений впервые диагностированного БОС у пациентов разных возрастных групп в постковидном периоде, ранее не имевших заболеваний респираторного тракта, и оценить степень митохондриальной дисфункции по дисбалансу ферментов энергетического обмена клеток (ЛДГ и СДГ).

Материалы и методы

Наблюдались в динамике, в течение 2-х лет, 298 пациентов с клиническими проявлениями БОС, ранее не имевших заболевания респираторного тракта, в возрасте 18–78 лет. Все пациенты подписывали информированное согласие. Исследование было одобрено ЛЭК БПНЦ РАН, протокол № 24 от 30.11.2021 г. Работа выполнялась в рамках Госзадания FNSZ-2023-006. Пациенты с клиническими признаками постковидного синдрома для продолжения курса реабилитации поступали в отделение иммунологии и аллергологии Б ПНЦ РАН через 3 месяца после острых проявлений вирусной инфекции SARS-CoV-2, с 3-кратным отрицательным результатом ПЦР ДНК(–). Для оценки клинических проявлений БОС в возрастных группах пациенты были распределены на 3 группы: 1 группа в возрасте 18–39 лет ($n = 46$),

2 группа в возрасте 40–59 лет ($n = 121$) и в возрасте 60 лет и старше ($n = 131$). Во всех возрастных группах преобладали лица женского пола: мужчин — 30%, женщин — 70%. Проводилось стандартное клинико-лабораторное и функциональное обследование, в динамике КТ исследование органов грудной клетки, использовался опросник святого Георгия (SGRQ) [1]. Митохондриальную дисфункцию определяли по соотношению ферментов энергетического обмена в лимфоцитах периферической крови: ЛДГ/СДГ [3].

Для статистического анализа использовали программное обеспечение Statistica 10.1.

Результаты и обсуждение

БОС как у молодых, так и у пожилых пациентов, характеризовался длительным сухим, мучительным кашлем, торпидным к стандартной терапии. Продолжительность и тяжесть проявления БОС возрастала с возрастом и была наиболее выраженная в возрастной группе 60 лет и старше ($49,4 \pm 3,5$ дней). Диагноз бронхиальной астмы впервые установлен у 85 пациентов, преимущественно в возрасте 18–25 лет. Показатели ОФВ₁ у пациентов 1 группы были снижены незначительно ($78 \pm 4\%D$), в этой же группе был выше процент курящих — 68% по сравнению с группой 2 — 54% и 3 группы — 46%. Во 2 группе ОФВ₁ был ниже — $69 \pm 9\%D$ и в 3 группе — $54 \pm 7\%D$. Несмотря на то, что у большинства пациентов клиническая картина острого периода коронавирусной инфекции была осложнена изменениями в легких (86%), половина обследуемых перенесли заболевание в легкой форме (49%) и лечились амбулаторно. Обращает на себя внимание высокая распространенность сопутствующей патологии у пациентов старше 40 лет: артериальная гипертензия — АГ (81%), ожирение — 70%, сахарный диабет 2-го типа — СД₂ (26%), ишемическая болезнь сердца — ИБС (23%), что соответствует данным различных исследований о высокой частоте сопутствующей патологией у лиц разных возрастных групп [2, 7]. Клинически у пациентов с БОС в постковидном периоде так же отмечается учащенное дыхание (тахипноэ) после малейшей нагрузки (21%), дискомфорт или боли в грудной клетке (16%), апноэ сна (8%) и угроза развития легочного фиброза (5%) [13]. Общий балл качества жизни по опроснику святого Георгия (SG RQ) на момент поступления был более 50 у всех пациентов с БОС. Через год в 1 группе наблюдения показатель снизился на $21 \pm 6,4$, во 2 группе — на $16 \pm 7,9$ и в 3 группе на $11,3 \pm 4,4$, что указывало на сохраняющееся воспаление в респираторном тракте. Наиболее низкие показатели физического компонента

здоровья зарегистрированы у пациентов 3 группы. У пациентов 2 и 1 групп наблюдения низкие показатели физического компонента здоровья оказывались сниженными соответственно у 68 и 52%. Более 50% пациентов старше 40 лет испытывали определенные трудности в выполнении ежедневных задач, в отличие от более молодых пациентов. У 46,2% пациентов в анализах крови наблюдалась лейкопения ($2,5 \pm 0,9$ г/л) и стойкая лимфоцитопения ($0,93 \pm 1,02$ кл/мкл), у 12,6% отмечена умеренно выраженная анемия ($106 \pm 12,9$ г/л). Выявлялись повышенными значения СРБ — $5,82 \pm 1,02$ мг/дл и АЛТ/АСТ — $48,63 \pm 9,6/37 \pm 6,4$ мМоль/л. Активность ферментов в лимфоцитах крови пациентов и группы контроля, измеряли разработанным авторами ЦБХ методом путем определения количества продукта реакции восстановления нитросинего тетразолия (НСТ). В качестве биомаркеров процессов переключения путей окисления в клетке использовали два фермента: сукцинатдегидрогеназа (СДГ) — как показатель активности митохондриального дыхания, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) — как показатель одного из восстановительных путей поддержания биосинтезов — гликолиза и его динамического фонда взаимопревращений молочных и пировиноградной кислот. Одновременное определение активности СДГ и ЛДГ дает большую полноту картины окислительного обмена в клетке, которая недоступна в исследованиях выделенных митохондрий [3]. Группу контроля составили 22 условно здоровых пациентов без клинико-лабораторного подтверждения патологии со стороны респираторного тракта и тяжелых сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний.

Результаты измерения активностей сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы у вышеперечисленных групп пациентов представлены на рис. 1.

В 1 группе активности СДГ и ЛДГ практически не изменились и имели близкие значения при обследовании в 2023 и в 2024 гг., кроме того, их активность приближена к ранее установленному диапазону, характерному для контрольных групп условно здоровых людей. Гиперактивация активности СДГ, которая наблюдалась у пациентов 2 группы в течение 2023 г., показала в 2024 г. тенденцию к снижению (на 18%), но статистически не достоверную. Сниженные значения активности ЛДГ, наблюдаемые в 2023 г в этой группе возросли статистически достоверно в 2024 г. на 29%, что настораживает и требует более тщательного наблюдения и контрольного КТ органов дыхания. В группе 3 у пациентов 60 лет и старше, наблюдаемое в 2023 г. значительное снижение активностей как СДГ, так и ЛДГ, в течение года

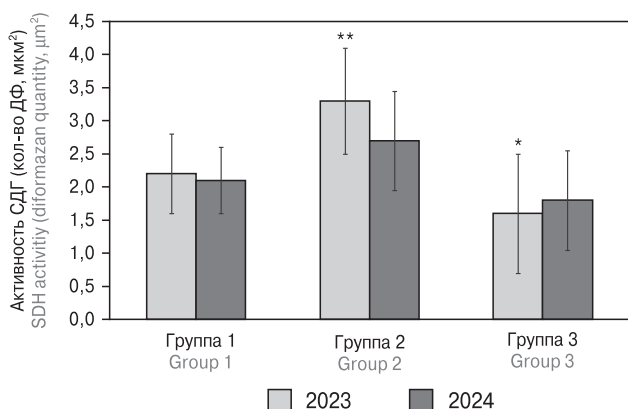


Рисунок 1. Средние значения активностей СДГ в обследуемых группах в 2023 и 2024 гг.

Figure 1. The average values of SDH and LDH activities in the surveyed groups in 2023 and 2024

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, * — отличия достоверны от группы № 1 $p < 0,05$, ** — отличия достоверны от группы № 1 $p < 0,005$

Note. The data are presented in the form of $M \pm SD$, * — the differences are significant from group No. 1 $p < 0.05$, ** — the differences are significant from group No. 1 $p < 0.005$.

увеличились лишь на 13 и 10% соответственно и статистически эти изменения не достоверны. Сохранение такого дефицита внутриклеточной энергии в организме требует дополнительного внимания.

Заключение

Бронхообструктивный синдром в постковидном периоде регистрируется более чем у 30% пациентов и протекает длительно, сопровождается мучительным, сухим кашлем. У пациентов старших возрастных групп БОС имеет тенденцию к более тяжелому течению, сопровождается снижением функции дыхания. Качества жизни и показатели ОФВ1 в постковидном периоде у пациентов всех возрастных групп существенно снижаются и медленно возвращаются к исходным показателям через 4–8 недель. Особенно важно это учитывать у лиц молодого возраста. Анализ ферментов энергетического

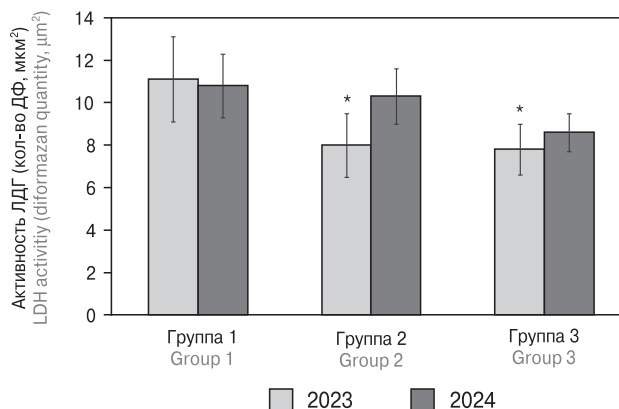


Рисунок 2. Средние значения активностей ЛДГ в обследуемых группах в 2023 и 2024 гг.

Figure 2. The average values of SDH and LDH activities in the surveyed groups in 2023 and 2024

Примечание. Данные представлены в виде $M \pm SD$, * — отличия достоверны от группы № 1 $p < 0,05$, ** — отличия достоверны от группы № 1 $p < 0,005$.

Note. The data are presented in the form of $M \pm SD$, * — the differences are significant from group No. 1 $p < 0.05$, ** — the differences are significant from group No. 1 $p < 0.005$.

обмена клеток показал, что снижение гиперактивной СДГ и снятие ее ингибирования на фоне проводимой терапии можно считать благоприятным показателем. Нормализация процессов гликолиза (активность ЛДГ), отвечающего за поддержание восстановительных процессов и являющегося маркером разрушения тканей, является залогом восстановления механизмов энергообеспечения в организме. Выявленные нарушения в балансе ферментов энергетического обеспечения клеток указывает на вторичную митохондриальную дисфункцию в постковидном периоде, как у молодых, так и у лиц старших возрастных групп, особенно у пациентов с более тяжелым течением БОС. Оценка этих показателей позволяет получить персонализированную характеристику для каждого пациента, что важно для оценки эффективности и продолжительности проводимой терапии, комплекса реабилитационных мероприятий и выбора антиоксидантной терапии.

Список литературы/References

- Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В., Антонова О.А., Ермишкин В.В. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19 // *Consilium Medicum*. 2021. Т. 23, № 6. С. 469–476. [Buryachkovskaya L.I., Melkumyants A.M., Lomakin N.V., Antonova O.A., Ermishkin V.V. Damage to vascular endothelium and erythrocytes in patients with COVID-19. *Consilium Medicum*, 2021, vol. 23, no 6, pp. 469–476. (In Russ.)] doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939
- Косякова Н.И., Захарченко М.В., Шварцбург П.М., Кондрашова М.Н., Исследование ферментов лимфоцитов крови с целью разработки чувствительного метода диагностики и коррекции патологии энергетического обмена при хронической обструктивной болезни легких у пожилых больных // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018. № 11 (часть 2). С. 277–282. [Kosyakova N.I., Zakharchenko M.V., Shvartsburg P.M., Kondrashova M.N., Study of blood lymphocyte enzymes in order to develop a sensitive method for diagnosing and correcting the pathology of energy metabolism in chronic obstructive pulmonary disease in elderly patients. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy = International Journal of Applied and Fundamental Research*, 2018, no. 11 (part 2), pp. 277–282. (In Russ.)] doi: 10.17513/mjpf.12490

3. Никифорова О.Л., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В. Оценка качества жизни пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. 2023. № 1. С. 75–81. [Nikiforova O.L., Galinovskaya N.V., Voropaev E.V. Assessment of the quality of life of patients who have suffered from COVID-19 infection in mild and moderate forms. *Mediko-biologicheskie problemy zhiznedeyatel'nosti = Medical and Biological Problems of Vital Activity*, 2023, no. 1, pp. 75–81. (In Russ.)] doi: 10.58708/2074-2088.2023-1(29)-75-81
4. Новиков В.Е., Левченкова О.С., Пожилова Е.В. Митохондриальная синтаза оксида азота и ее роль в механизмах адаптации клетки к гипоксии // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016. Т. 14, № 2. С. 38–46. [Novikov V.E., Levchenkova O.S., Pozhilova E.V. Mitochondrial nitric oxide synthase and its role in the mechanisms of cell adaptation to hypoxia. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii = Reviews of Clinical Pharmacology and Drug Therapy*, 2016, vol. 14, no. 2, pp. 38–46. (In Russ.)] doi: 10.17816/RCF14238-46
5. Северин С.Е. Биологическая химия с упражнениями и задачами / Под ред. С.Е. Северина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 624 с. [Severin S.E. Biological chemistry with exercises and tasks / Ed. S.E. Severi. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 624 p. (In Russ.)]
6. Burtcher J., Cappellano G., Omori A., Koshiba T., Millet G.P. Mitochondria: In the Cross Fire of SARS-CoV-2 and Immunity. *iScience*, 2020, vol. 23, no. 10: 101631. doi: 10.1016/j.isci.2020.101631
7. Gibellini L., De Biasi S., Paolini A., Borella R., Boraldi F., Mattioli M., Lo Tartaro D., Fidanza L., Caro-Maldonado A., Meschiari M., Iadisernia V., Vacca E., Riva G., Cicchetti L., Quaglino D., Guaraldi G., Busani S., Girardis M., Mussini C., Cossarizza A. Altered bioenergetics and mitochondrial dysfunction of monocytes in patients with COVID-19 pneumonia. *EMBO Mol. Med.*, 2020, vol. 12, no. 12: e13001. doi: 10.15252/emmm.202013001
8. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Kursat Azkur A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L., Fu W., Li W., Liang H.L., Cao Y.Y., Yan Q., Cao C., Gao H.Y., Brüggem M.C., van de Veen W., Sokolowska M., Akdis M., Akdis C.A. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Allergy*, 2021, vol. 76, no. 2, pp. 428–455. doi: 10.1111/all.14657
9. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., Rebolledo P.A., Cuapio A., Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*, 2021: 2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
10. Salivonchik D., Salivonchik E. Energy COVID-19 collapse: new diagnostic markers, treatment aspects. *Journal of Cardiorespiratory Research*, 2021, vol. 2, iss. 2, pp. 68–76. doi: 10.26739/2181-0974-2021-2-12
11. Shi H., Han X., Jiang N., Cao Y., Alwalid O., Gu J., Fan Y., Zheng C. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 4, pp. 425–434. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4
12. Song W.J., Hui C.K.M., Hull J.H., Birring S.S., McGarvey L., Mazzone S.B., Chung K.F. Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir. Med.*, 2021, vol. 9, no. 5, pp. 533–544. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00125-9
13. Woodruff P.G., Fahy J.V. Asthma: prevalence, pathogenesis, and prospects for novel therapies. *JAMA*, 2001, vol. 286, no. 4, pp. 395–398. doi: 10.1001/jama.286.4.395
14. Wood E., Hall K.H., Tate W. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 “long-haulers”? *Chronic Dis. Transl. Med.*, 2021, vol. 7, no. 1, pp. 14–26. doi: 10.1016/j.cdtm.2020.11.002
15. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 2020, vol. 323, no. 13, pp. 1239–1242. doi: 10.1001/jama.2020.2648

Авторы:

Косякова Н.И., д.м.н., зам. главного врача по науке, зав. отделением иммунологии и аллергологии ФГБАУЗ Больница Пушкинского научного центра РАН, г. Пушкино, Россия;
Акуленко М.В., к.б.н., ведущий научный сотрудник Института теоретической и экспериментальной биофизики РАН, г. Пушкино, Россия

Authors:

Kosyakova N.I., DSc (Medicine), Deputy Chief Medical Officer for Science, Head of the Department of Immunology and Allergology, Hospital of the Pushchinsky Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation;
Akulenko M.V., PhD (Biology), Leading Researcher, Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, Pushchino, Russian Federation.

Поступила в редакцию 03.04.2024
 Принята к печати 05.04.2024

Received 03.04.2024
 Accepted 05.04.2024