

ЭКСПРЕССИЯ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (IL-18, IL-33) НА УРОВНЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВХОДНЫХ ВОРОТ ИНФЕКЦИИ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19



Н.Д. Рассказова¹, Н.Д. Абрамова¹, Т.Д. Сощенко^{1,3}, Н.О. Калюжная¹,
Е.А. Меремьянина^{1,2}, М.Н. Шатохин², Т.А. Зайцева³

¹ ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

² ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия

³ ФGAOУ ВО Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Введение. Слизистая оболочка верхних дыхательных путей является входными воротами для большого количества инфекций, в том числе и для вируса SARS-CoV-2. Именно поэтому главной задачей иммунной системы слизистых оболочек входных ворот инфекции является поддержание респираторной функции. Однако при длительном воздействии вируса SARS-CoV-2 действие защитных механизмов становится чрезмерным, способствуя нарушению баланса и развитию гипервоспалительной реакции. Высокая продукция провоспалительных цитокинов, играющих ключевую роль в развитии тяжелого течения инфекции COVID-19, приводит к пагубным последствиям для всех систем организма. Их длительное влияние способно не только усугублять хронические патологии, но и значительно увеличивать период восстановления, приводя к снижению качества жизни пациентов. Исследование экспрессионного профиля молекул провоспалительных цитокинов на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции позволит лучше понять патогенез заболевания COVID-19. Целью данной работы является изучение экспрессии генов IL-18 и IL-33 на уровне слизистых оболочек верхних дыхательных путей у пациентов, перенесших заболевание COVID-19. **Материалы и методы.** В настоящем исследовании принимали участие пациенты, переболевшие COVID-19 в среднетяжелой или тяжелой форме. Контрольную группу составили условно здоровые лица. Уровни экспрессии IL-18 и IL-33 выявляли с помощью ОТ ПЦР-РВ. **Результаты.** В течение всего периода реабилитации после перенесенного заболевания COVID-19 у пациентов наблюдалась тенденция к увеличению уровня экспрессии IL-18 на уровне слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки. Уровень продукции IL-33 также повышался, однако варьировался в зависимости от локализации и периода сбора образца. Так на уровне слизистой оболочки ротоглотки увеличение наблюдалось на 6 и 8 месяц. На слизистой оболочке носоглотки повышение уровня экспрессии IL-33 происходило с различной интенсивностью на 4, 6 и 8 месяц. **Выводы.** Такое повышение уровня IL-18 в период реабилитации пациентов после COVID-19 может объясняться тем, что вирус посредством активации глии через нейроны обонятельных рецепторов запускает мощный иммунный ответ и способствует выработке большого количества провоспалительных цитокинов. Напротив, гиперэкспрессия IL-33 на поздних этапах

Адрес для переписки:

Рассказова Надежда Дмитриевна
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (903) 560-09-52.
E-mail: neonovita@mail.ru

Contacts:

Nadezhda D. Rasskazova
105064, Russian Federation, Moscow, Maly Kazenny lane, 5a,
I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (903) 560-09-52.
E-mail: neonovita@mail.ru

Для цитирования:

Рассказова Н.Д., Абрамова Н.Д., Сощенко Т.Д., Калюжная Н.О., Меремьянина Е.А., Шатохин М.Н., Зайцева Т.А. Экспрессия провоспалительных цитокинов (IL-18, IL-33) на уровне слизистой оболочки входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19 // Инфекция и иммунитет. 2024. Т. 14, № 3. С. 423–428. doi: 10.15789/2220-7619-EOP-16804

Citation:

Rasskazova N.D., Abramova N.D., Soshchenko T.D., Kalyuzhnaya N.O., Meremyanina E.A., Shatokhin M.N., Zaitseva T.A. Expression of pro-inflammatory cytokines (IL-18, IL-33) at the level of the mucous membrane, the entry point of infection, in persons who have experienced COVID-19 disease // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2024, vol. 14, no. 3, pp. 423–428. doi: 10.15789/2220-7619-EOP-16804

реабилитации вероятнее всего связана с его способностью восстанавливать барьерные ткани слизистых оболочек верхних дыхательных путей. Таким образом, можно сделать вывод, что вирус способствует чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов, чье количество максимально увеличивается на 6 месяц реабилитации после перенесенного заболевания COVID-19.

Ключевые слова: IL-18, IL-33, экспрессия, COVID-19, цитокиновый шторм, мукозальный иммунитет, провоспалительные цитокины.

EXPRESSION OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES (IL-18, IL-33) AT THE LEVEL OF THE MUCOUS MEMBRANE, THE ENTRY POINT OF INFECTION, IN PERSONS WHO HAVE EXPERIENCED COVID-19 DISEASE

Rasskazova N.D.^a, Abramova N.D.^a, Soshchenko T.D.^{a,c}, Kalyuzhnaya N.O.^a, Meremyanina E.A.^{a,b}, Shatokhin M.N.^b, Zaitseva T.A.^c

^a I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

^c I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Introduction. The mucous membrane of the upper respiratory tract is the entrance gate for a large number of infections, including the SARS-CoV-2 virus. That is why the main task of the immune system of the mucous membranes of the entrance gate of infection is to maintain respiratory function. High production of proinflammatory cytokines, which play a key role in the development of severe COVID-19 infection, leads to detrimental consequences for all body systems. Their long-term influence can not only aggravate chronic pathologies, but also significantly increase the recovery period, leading to a decrease in the quality of life of patients. Therefore, the purpose of this work is to study the expression of IL-18 and IL-33 genes at the level of the mucous membranes of the upper respiratory tract in patients who have had COVID-19 disease. **Materials and methods.** The present study involved patients who had moderate or severe COVID-19. The control group consisted of relatively healthy individuals. The expression levels of IL-18 and IL-33 were detected using RT-PCR. **Results.** During the entire period of rehabilitation after suffering from COVID-19, patients showed a tendency to increase the level of IL-18 expression at the level of the mucous membranes of the nasopharynx and oropharynx. The level of IL-33 production was also increased, but varied depending on the location and period of sample collection. **Conclusion.** This increase in the level of IL-18 during the rehabilitation period of patients after COVID-19 may be explained by the fact that the virus, by activating glia through olfactory receptor neurons, triggers a powerful immune response and promotes the production of a large number of pro-inflammatory cytokines. On the contrary, overexpression of IL-33 in the late stages of rehabilitation is most likely associated with its ability to restore barrier tissues of the mucous membranes of the upper respiratory tract. Thus, we can conclude that the virus promotes excessive production of pro-inflammatory cytokines, the amount of which increases maximally at the 6th month of rehabilitation after suffering from COVID-19.

Key words: IL-18, IL-33, interleukins, expression, COVID-19, cytokine storm, mucosal immune, proinflammatory cytokines.

Введение

Заболевание COVID-19, вызываемая вирусом SARS-CoV-2, представляет собой системное полиорганное заболевание, которое характеризуется широким спектром тяжести от бессимптомного течения до летального исхода, особенно в группах риска. Высокое базовое репродуктивное число (R_0) инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, распространилась повсеместно. За 3 года пандемии были зарегистрированы более чем 5 штаммов вируса SARS-CoV-2, что связано со способностью вирусных частиц быстро эволюционировать. Такой стремительный мутационный процесс вируса SARS-CoV-2 свидетельствует о возможности появления новых штаммов вируса, которые могут нести очередную угрозу общественному здравоохранению. На сегодняшний день известно, что протекание заболевания COVID-19 зависит не только от штамма вируса, но и от других факторов. Вовлеченность иммун-

ной системы в патофизиологический процесс заболевания COVID-19 в значительной степени влияет как на тяжесть течения заболевания, так и на процесс выздоровления. Известно так же о том, что у пациентов, перенесших COVID-19 сохраняется нарушение равновесия между врожденной и адаптивной иммунной системы, что свидетельствует о том, что инфекция, вызванная SARS-CoV-2, является иммуноопосредованным заболеванием. Пациенты, перенесшие COVID-19, сохраняют стойкие симптомы нарушения здоровья в течении длительного времени после перенесенного заболевания.

На сегодняшний день доказана ключевая роль цитокинов в развитии тяжелого течения данного заболевания [1, 2]. Цитокиновые маркеры представляют собой группу полипептидных сигнальных молекул, которые могут индуцировать и регулировать многие клеточные биологические процессы путем стимуляции клеточных рецепторов на поверхности [5]. Исследования

показали, что инфекция SARS-CoV-2 способна вызывать специфические воспалительные реакции в организме. Семейство IL-1, которое включает IL-1(α , β) IL-18 и IL-33 и др. цитокины, играет важную и центральную роль в регуляции воспалительных реакций, включая инфекционные воспаления в организме [4]. Интерлейкин-18 обладает важной способностью организма противостоять инфекциям. Помимо мощной индукции IFN γ , IL-18 активирует Т клетки киллеры, которые играют центральную роль в клиренсе вируса, что указывает на протективную роль IL-18 в вирусной инфекции [9, 11]. Другой член семейства интерлейкина 1, IL-33 играет важную роль в гомеостазе легких благодаря своему действию на процессы заживления ран, фиброза и ремоделирования [7]. Однако, заражение вирусом SARS-CoV-2 вызывает мощную гипертрофическую воспалительную реакцию, которая не только приводит к тяжелому течению самого заболевания, но и способна длительное время после перенесенного заболевания в значительной степени влиять на организм. Такое длительное влияние на организм, способно усугублять хронические патологии, увеличивать период восстановления после тяжелого течения заболевания COVID-19 и снижать качество жизни у лиц, перенесших данное заболевание. Исследования экспрессионного профиля молекул провоспалительных цитокинов на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции позволит лучше понять патогенез самого заболевания COVID-19. Поэтому целью данной работы является изучение экспрессии генов IL-18, IL-33 на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции у пациентов, перенесших заболевание COVID-19.

Материалы и методы

В настоящее исследование были включены пациенты ($n = 25$) перенесшие заболевание COVID-19. Контрольную группу составили ($n = 30$) условно здоровые пациенты, контактировавшие с инфекцией SARS-CoV-2, но без подтвержденного анализа на SARS-CoV-2. В работе использовали биоматериал в виде соскобов слизистых оболочек ротоглотки и носоглотки. Забор материала производился цитощеточкой типа А (Юнона, РФ) и транспортировался в лабораторию в пробирке на 1,5 мл в физиологическом растворе (Панекко, РФ) в закрытом пакете. Исследование проводилось при информированном согласии пациентов.

Из полученного биоматериала выделяли РНК методом сорбции на силикагеле с использованием коммерческого набора «РИБО-сорб» (Amplisense, Россия) в соответствии с протоколом проведения для данного набора. Проверка качества выделенной РНК для исследования

экспрессии генов осуществлялась с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000® (Thermo Scientific, США). Реакцию обратной транскрипции и последующую ПЦР-РВ анализ проводили с помощью коммерческих наборов «Набор для обратной транскрипции ОТ-1» «Набор реагентов для проведения ПЦР-РВ в присутствии красителя SYBR Green I» (Синтол, РФ). Последовательность праймеров для генов IL-18, IL-33 подбирали с помощью программы Vector NTI, анализируя последовательность интересующих генов, полученную из GenBank.

Стандартизация результатов ПЦР-РВ проводилась по уровню экспрессии гена «домашнего хозяйства» β -актина. Обхват экспрессии гена был посчитан методом относительного анализа экспрессии гена с использованием метода $\Delta\Delta Ct$.

Результаты и обсуждение

Слизистая оболочка носоглотки и ротоглотки постоянно подвергаются вдыхаемым аллергенам, канцерогенам и патогенам, таким как респираторные вирусы. Полости носоглотки и ротоглотки являются местом как проникновения вируса, так и местом начальной репликации SARS-CoV-2. Иммуный ответ на вирусные инфекции инициируется врожденной иммунной системой, которая распознает патогены и индуцирует выработку провоспалительных цитокинов и хемокинов. Активация распознающих структур врожденного иммунитета и последующая выработка провоспалительных цитокинов способна эффективно элиминировать вирусные частицы, однако при длительном воздействии вируса SARS-CoV-2 может вызывать затяжной воспалительный процесс, который приводит как к тяжелому течению заболевания, так и к летальному исходу COVID-19. Для поддержания респираторной функции, иммунная система слизистой оболочки входных ворот инфекции должна соблюдать тщательный баланс между минимизацией повреждения тканей, вызванного воспалением, и адекватным действием на такие угрозы, как инфекция SARS-CoV-2. Длительная гипертрофическая воспалительная реакция с высокой продукцией провоспалительных цитокинов в дальнейшем может приводить к повреждению тканей и к системному воспалению. Хотя было множество работ по профилированию динамики иммунного ответа у пациентов с COVID-19, включая передовые методы анализа отдельных клеток, практически все эти исследования были сосредоточены на системном уровне [4, 10]. Поэтому оценка уровня экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета, таких как IL-18, IL-33 в период реабилитационного процесса у лиц, перенесших COVID-19, поможет раскрыть молекулярные процессы, происходящие в иммунной

системе на уровне слизистых оболочек. В работе получены следующие результаты (рис. 1).

Нами была выявлена тенденция к увеличению экспрессии гена IL-18 на уровне слизистых оболочек носоглотки и ротоглотки у лиц, перенесших заболевание COVID-19, в течении всего периода реабилитации (4, 6, 8 месяцев после перенесенного заболевания), однако достоверных отличий не было выявлено. Повышенный уровень экспрессии провоспалительного цитокина IL-18 может объясняться тем, что вирус, действуя на слизистый эпителий входных ворот инфекции, запускает мощный провоспалительный процесс на уровне слизистых оболочек и в дальнейшем, как только вирус попадает в нейроны обонятельных рецепторов, инфекция распространяется через синаптические связи. В случае оси «нейроны обонятельных рецепторов—митральные клетки» происходит активация глии, которая, в свою очередь, способствует высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , IL-1 β , IL-18, и др. [3, 8, 11]. Такая гиперовоспалительная реакция может вызвать, как легкие симптомы anosмии, которые продолжаются после заболевания COVID-19, так серьезные длительные повреждение центральной нервной системы.

Заражение вирусом SARS-CoV-2 приводит к высвобождению IL-33, а повышенные уровни IL-33 связывают с тяжестью и неблагоприятными исходами при COVID-19. Роль IL-33 при COVID-19 может быть связана с регуляцией интерферона (IFNs) [6]. Известно, что вирусные инфекции приводят к повышенному высвобождению IFNs, а также уровням IL-33, а IFN γ ингибирует активацию и пролиферацию врожденных лимфоидных клеток типа II через IL-33-зависимый путь и способствует иммунному ответу Th1. IL-33, являясь основным участником цитокинового шторма, играет ключевую роль в патологических изменениях после заболевания COVID-19 [6]. Нами было выявлено (рис. 2) достоверное увеличение в 13,1 раз уровня экспрессии IL-33 на уровне слизистой оболочки ротоглотки на 6 месяцев после перенесенного заболевания COVID-19. Так же нами была выявлена тенденция к увеличению ($p = 0,068$) в 4,6 раз на 8 месяцев реабилитации после перенесенного заболевания COVID-19 на уровне слизистой оболочки ротоглотки. На уровне слизистой оболочки носоглотки наблюдалось достоверное увеличение уровня экспрессии IL-33 в 79,8, 1447,3 и 1371 раз на 4-й, 6-й, 8-й месяцы после перенесенного заболевания соответственно

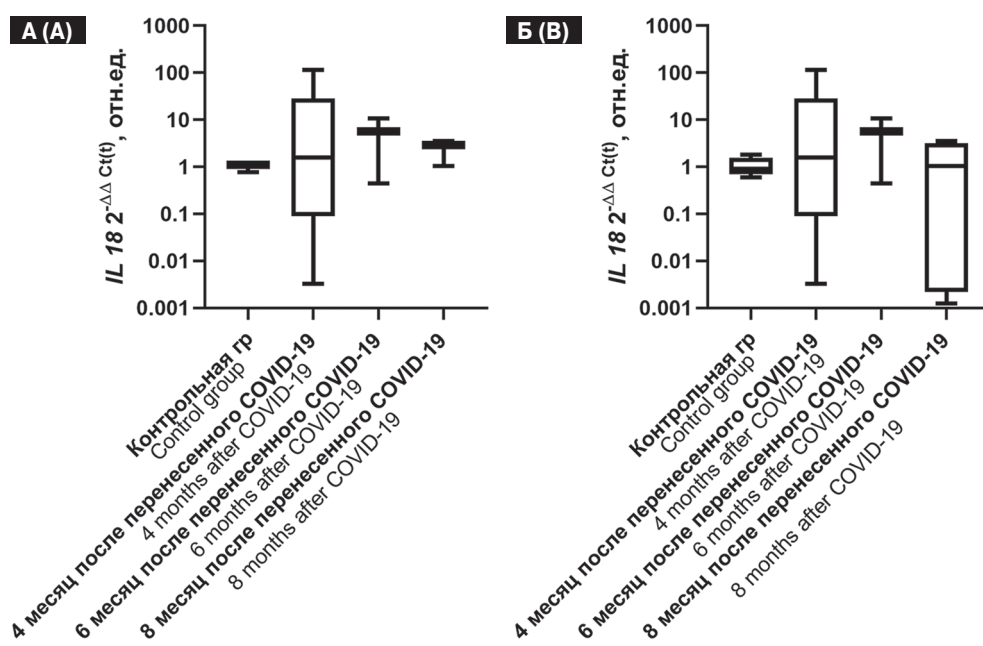


Рисунок 1. Экспрессия IL-18 на уровне слизистых оболочек входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19

Figure 1. Expression of IL-18 at the level of mucous membranes at the entrance gates of infection in individuals who have had COVID-19 disease

Примечание. А. Экспрессия IL-18 на уровне слизистой оболочки носоглотки. По оси абсцисс — время и группы, по оси ординат — относительные единицы от числа копий β -актина. Б. Экспрессия IL-18 на уровне слизистой оболочки ротоглотки. По оси абсцисс — время и группы, по оси ординат — относительные единицы от числа копий β -актина.

Note. A. IL-18 expression at the level of the nasopharyngeal mucosa. The x-axis is time and groups. Y axis Relative units of β -actin copy number. B. Expression of IL-18 at the level oropharyngeal of the mucosa. The x-axis is time and groups, y-axis — relative units of number of β -actin copies.

относительно контрольной группы. Такая гиперэкспрессия IL-33 у лиц перенесших заболевание COVID-19 может быть связана с тем что на поздних стадиях заболевания COVID-19 IL-33 индуцирует гиперактивацию ILC2, дифференцировку поочередно активированных макрофагов M2 и секрецию TGF- β и IL-13 из тучных клеток, что может приводить к трансформации эпителиальных клеток в мезенхимальные клетки и в дальнейшем приводить к легочному фиброзу [12]. Полученные данные позволяют предположить, что IL-33 является ключевым медиатором не только в острой фазе инфекции SARS-CoV-2, но также в процессах заживления ран и восстановления барьерных тканей слизистых оболочек входных ворот инфекции. Несмотря на открытия относительно патофизиологии инфекции, сложность механизмов, участвующих в развитии COVID-19, все еще остается множество вопросов как относительно самого заболевания, так и патологических состояний после перенесенного COVID-19. Более того, участие многих медиаторов, включая воспалительные цитокины, вовлеченность слизис-

тых оболочек, делает исследования еще более сложными. Таким образом, изучение экспрессии эффекторных молекул врожденного иммунитета, приводящих как к развитию тяжелого течения заболевания COVID-19, так и длительным изменениям в иммунной системе в течение времени после выздоровления, позволяет лучше понять молекулярные механизмы, связанные COVID-19.

Благодарности

Авторы выражают благодарность д.м.н., профессору, члену-корреспонденту РАН Свитич О.А. а также д.м.н., профессору, члену-корреспонденту РАН Костинову М.П. за всестороннюю помощь в разработке концепции исследования, а также за предоставление материала исследования.

Авторы благодарят сотрудников кафедры госпитальной терапии ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова: академика РАН, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой госпитальной терапии ПФ Чучалина А.Г. а также профессора кафедры госпитальной терапии ПФ Барановой И.А.

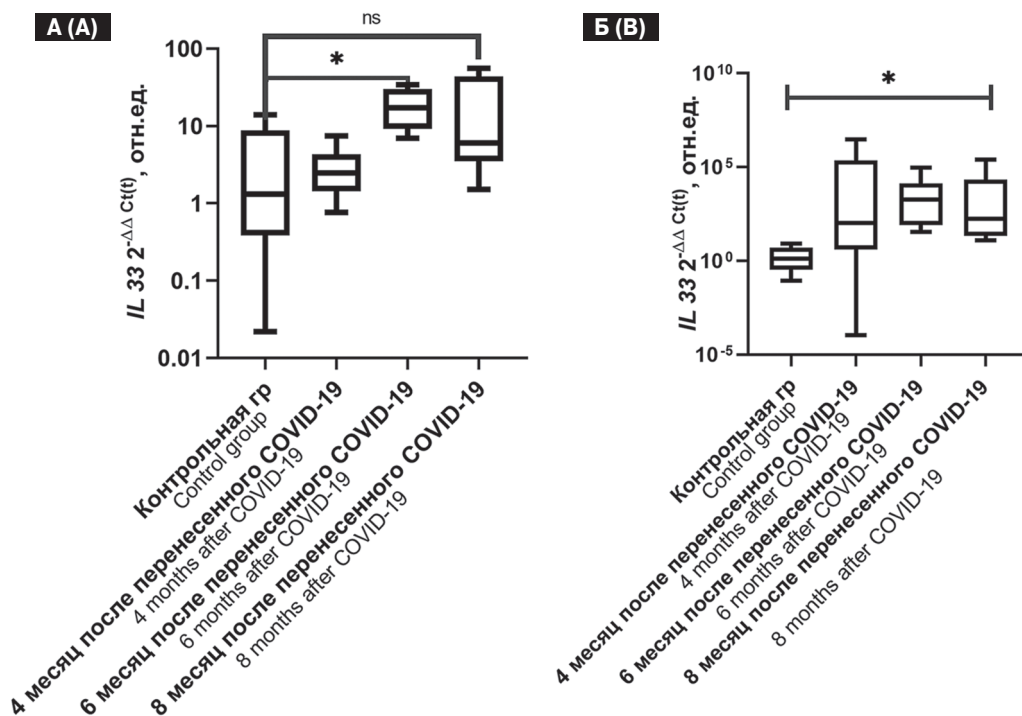


Рисунок 2. Экспрессия IL-33 на уровне слизистой входных ворот инфекции у лиц, перенесших заболевание COVID-19

Figure 2. Expression of IL-33 at the mucosal level at the entry gates of infection in individuals who have had COVID-19 disease

Примечание. А. Экспрессия IL-33 на уровне слизистой оболочки ротоглотки. По оси абсцисс время и группы, по оси ординат — относительные единицы от числа копий β -актина. * — $p \leq 0,05$ по тесту Манна–Уитни. Б. Экспрессия IL-33 на уровне слизистой оболочки носоглотки. По оси абсцисс время и группы, по оси ординат — относительные единицы от числа копий β -актина. * — $p \leq 0,05$ по тесту Манна–Уитни.

Note. A. IL-33 expression at the level of the oropharyngeal mucosa. The x-axis is time and groups. Y axis Relative units of β -actin copy number. * — $p \leq 0.05$ by Mann–Whitney test. B. Expression of IL-33 at the level of the nasopharyngeal mucosa. The x-axis is time and groups, y axis — relative units of number of β -actin copies. * — $p \leq 0.05$ by Mann–Whitney test.

Список литературы/References

1. Свитич О.А., Филина А.Б., Давыдова Н.В., Ганковская Л.В., Зверев В.В. Роль факторов врожденного иммунитета в процессе опухолеобразования // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 2. С. 151–162. [Svitich O.A., Filina A.B., Davydova N.V., Gankovskaya L.V., Zverev V.V. The role of innate immune factors in the process of tumor formation. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, vol. 20, no. 2, pp. 151–162. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-2-151-162
2. Хашукоева А.З., Свитич О.А., Маркова Э.А., Отдельнова О.Б., Хлынова С.А., Фотодинамическая терапия — противовирусная терапия? История вопроса. Перспективы применения // Лазерная медицина. 2012. Т. 16, № 2. С. 63–67. [Hashukoeva A.Z., Svitich O.A., Markova E.A., Otdel'nova O.B., Hlynova S.A. Photodynamic therapy — antiviral therapy? History of the issue. Prospects for use. *Lazernaya meditsina = Laser Medicine*, 2012, vol. 16, no. 2, pp. 63–67. (In Russ.)]
3. Albani S., Cervia D., Sugama S., Conti B. Interleukin 18 in the CNS. *J. Neuroinflammation*, 2010, vol. 7: 9.
4. Barteel E., McFadden G. Cytokine synergy: an underappreciated contributor to innate anti-viral immunity. *Cytokine*, 2013, vol. 63, no. 3, pp. 237–240.
5. Fathi F., Sami R., Mozafarpour S., Hafezi H., Motedayyeh H., Arefnezhad R., Eskandari N. Immune system changes during COVID-19 recovery play key role in determining disease severity. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.*, 2020, vol. 34: 2058738420966497.
6. Gao Y., Cai L., Li L., Zhang Y., Li J., Luo C., Wang Y., Tao L. Emerging Effects of IL-33 on COVID-19. *Int. J. Mol. Sci.*, 2022, vol. 23, no 21: 13656.
7. Gaurav R., Poole J.A. Interleukin (IL)-33 Immunobiology in Asthma and Airway Inflammatory Diseases. *J. Asthma*, 2022, vol. 59, no 12, pp. 2530–2538.
8. Gea-Mallorqui E. IL-18-dependent MAIT cell activation in COVID-19. *Nat. Rev. Immunol.*, 2020, vol. 20, no 12: 719.
9. Schooling C.M., Li M., Au Yeung S.L. Interleukin-18 and COVID-19. *Epidemiol. Infect.*, 2021, vol. 150: e14.
10. Schultheiß C., Willscher E., Paschold L., Gottschick C., Klee B., Bosurgi L., Dutzmann J., Sedding D., Frese T., Girndt M., Höll J.I., Gekle M., Mikolajczyk R., Binder M. Liquid biomarkers of macrophage dysregulation and circulating spike protein illustrate the biological heterogeneity in patients with post-acute sequelae of COVID-19. *J. Med. Virol.*, 2023, vol. 95, no 1: e28364.
11. Yasuda K., Nakanishi K., Tsutsui H. Interleukin-18 in Health and Disease. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 3: 649.
12. Zizzo G., Cohen P.L. Imperfect storm: is interleukin-33 the Achilles heel of COVID-19? *Lancet Rheumatol.*, 2020, vol. 2, no. 12, pp. e779–e790. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30340-4

Авторы:

Рассказова Н.Д., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Абрамова Н.Д., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Сощенко Т.Д., лаборант-исследователь лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия; студентка 6 курса Международной школы «Медицина будущего», кафедра биологической химии ФГАОУ ВО Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Калюжная Н.О., младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Меремьянина Е.А., к.м.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова, Москва, Россия; старший преподаватель кафедры вирусологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия;

Шатохин М.Н., д.м.н., профессор, профессор кафедры эндоскопической урологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, Москва, Россия;

Зайцева Т.А., к.м.н., доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии им. акад. А.А. Воробьева института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первый московский медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия.

Authors:

Rasskazova N.D., Junior Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Abramova N.D., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Soshchenko T.D., Research Laboratory Assistant, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; 6th year Student at the International School "Medicine of the Future", Department of Biological Chemistry, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

Kalyuzhnaya N.O., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Meremianina E.A., PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Senior Lecturer, Department of Virology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education MOH Russia, Moscow, Russian Federation;

Shatokhin M.N., DSc (Medicine), Professor, Professor of the Department of Endoscopic Urology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education MOH Russia, Moscow, Russian Federation;

Zaitseva T.A., PhD (Medicine), Associate Professor, Vorobiev Department of Microbiology, Virology and Immunology, Erismann Institute of Public Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation.