

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1399>

Клинико-иммунологические особенности сенсибилизации к тропомиозинам

М.А. Мокроносова, Т.М. Желтикова

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова,
Москва, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ.

Тропомиозины — это семейство аллергенных белков, которые содержатся в большом количестве в организме каждого беспозвоночного животного. Сенсибилизация к тропомиозинам может стать причиной жизнеугрожаемой аллергической реакции вплоть до анафилаксии после употребления морепродуктов. Выявление источника первичной сенсибилизации важно для прогнозирования тяжести аллергической реакции.

У мальчика в возрасте 8 лет диагностированы бронхиальная астма, атопический фенотип, контролируемая; пищевая аллергия (синдром оральной аллергии); хроническая рецидивирующая спонтанная крапивница. Методом компонентной диагностики выявлены в высоких концентрациях антитела изотипа IgE к тропомиозинам (от 38,79 до 43,38 kUA/l), к утероглобину и липокалинам кошки и собаки (от 7,79 до 43,38 kUA/l). При анализе клинического значения аллергенов, вызывающих сенсибилизацию к различным группам аллергенов, необходимо конкретизировать первичный сенсибилизатор. В описанном нами случае, вероятнее всего, сенсибилизация к тропомиозинам была обусловлена либо перенесённой глистной инвазией, либо укусами гнуса, поэтому пищевых аллергических реакций на тропомиозины, источником которых были ракообразные, не наблюдали.

Ключевые слова: клинический случай; молекулярная аллергодиагностика; тропомиозины

Для цитирования: Мокроносова М.А., Желтикова Т.М. Клинико-иммунологические особенности сенсибилизации к тропомиозинам // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 1. С. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1399>

Clinical and immunological characteristics of sensitization to tropomyosins

М.А. Mokronosova, Т.М. Zheltikova

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

ABSTRACT.

Tropomyosins are a family of allergenic proteins found in large quantities in all invertebrates. Tropomyosins sensitization causes a life-threatening allergic reaction up to anaphylaxis after eating seafood. Identifying the source of primary sensitization is important to predict the allergic reaction severity. This article describes a clinical case of chronic recurrent urticaria in an 8-year-old boy with tropomyosins sensitization.

An 8-year-old boy was diagnosed with the following: controlled atopic phenotype bronchial asthma, food allergy (oral allergy syndrome), and chronic recurrent spontaneous urticaria. Component diagnostics revealed IgE-aB to tropomyosins in high concentrations from 38.79 to 43.38 kUA/l and cat and dog uteroglobin and lipocalins in high concentrations from 7.79 to 43.38 kUA/l.

It is necessary to specify the primary sensitizer to analyze the clinical significance of allergens that provoke sensitization to various groups of allergens. In this case, sensitization to tropomyosins is most likely described as caused by either a helminthic invasion or midge bites. Therefore, food allergic reactions to tropomyosins caused from crustaceans were not observed.

Keywords: case report; component-resolved diagnosis; tropomyosins

For citation: Mokronosova MA, Zheltikova TM. Clinical and immunological characteristics of sensitization to tropomyosins. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(1):73–78. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1399>

Статья поступила 24.09.2021
Received: 24.09.2021

Принята к печати 02.03.2021
Accepted: 02.03.2021

Опубликована 12.03.2021
Published: 12.03.2021

Актуальность

Тропомиозины — это семейство наиболее аллергенных белков, которые содержатся в большом количестве в организме всех беспозвоночных животных, начиная с гельминтов и моллюсков и заканчивая ракообразными, паукообразными и насекомыми. Структура тропомиозина представляет собой альфа-спиральную димерную катушку, в которой белок связывает вдоль всей длины молекулу актина и регулирует взаимодействие тропонина и миозина, осуществляя контроль за сокращением мышечных волокон. Первичная структура тропомиозинов у всех беспозвоночных высококонсервативна. В этой связи наблюдается высокая перекрёстная IgE-реактивность между тропомиозинами различных видов беспозвоночных животных [1, 2]. Аллергенные тропомиозины имеют молекулярную массу в диапазоне от 33 до 38 кДа. Высокостабильные при термической обработке, они не теряют свойств аллергена даже при длительном нагревании и процессе обработки под высоким давлением.

В соответствии с базой данных Allfam (www.meduniwien.ac.at/allfam), семейство тропомиозинов, относящееся к 10-й группе, самое обширное среди «пищевых» аллергенов животного происхождения. В настоящее время это семейство включает 64 молекулы, которые свойственны преимущественно классу ракообразных. Тропомиозин относят к паналлергенам из-за значительной гомологии аминокислотной последовательности, достигающей 80% у разных аналогов — гельминтов, моллюсков, ракообразных, насекомых, многих видов клещей (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, *Psoroptes ovis*) и даже чесоточного зудня *Sarcoptes scabiei*. Более чем у 60% больных, реагирующих на морепродукты и имеющих сенсибилизацию к тропомиозинам, наблюдают тяжёлые аллергические реакции вплоть до анафилаксии.

Таким образом, мы считаем важным проанализировать клиническое значение сенсибилизации к тропомиозинам у восьмилетнего ребёнка с бронхиальной астмой и хронической рецидивирующей крапивницей.

Описание случая

Артём Д., 8 лет, проживает в городе Ухте (Республика Коми, Россия). Обратился с жалобами на приступы затруднённого дыхания, удушья, чихания, ринорею и уртикарные высыпания на коже всего тела с сильным зудом в течение 4 мес. Ребёнок от первой беременности. Наследственность по атопии/астме отягощена по линии отца. Проживает в Северном федеральном округе Российской Федерации, для которого характерен континентальный климат с резкими перепадами температур, сильными морозами в зимнее время. Ухту окружают множественные

болота, поросшие густой тайгой, поэтому многочисленные укусы гнуса являются одной из серьёзных проблем для населения региона. Кроме этого, Республика Коми занимает второе место в России по паразитарным инфекциям. До 6 лет жизни ребёнок наблюдался как часто болеющий (до 9 раз в году) острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), которые осложнялись симптомами свистящего дыхания и удушья. С возраста 4 лет диагностирована бронхиальная астма и назначена постоянная базисная терапия. Реакций на пищевые продукты, в том числе рыбу и морепродукты, родители не отмечали. Никаких элиминационных диет ребёнок никогда не соблюдал. В детском саду получал общий стол. Со слов мамы, ребёнок не получал морепродукты до 3 лет, потом периодически пробовал в пищу раков и креветки, которые в семье употребляют редко. Никаких реакций на них у мальчика не отмечалось. Ребёнок неоднократно получал на протяжении жизни профилактические и лечебные курсы антигельминтной терапии, причём верифицированного диагноза «гельминтоз» не фиксировали ни разу. После 3 лет жизни у мальчика появились реакции на слюну кота, проживающего в их доме, — уртикарии на коже, гиперемия и зуд склер глаз и крыльев носа. Контакт с животными был устранён. В возрасте 7 лет на фоне ОРВИ на третьи сутки появились сильно зудящие эритематозные и уртикарные высыпания на коже всего тела. Как обычно, на фоне вирусных инфекций у ребёнка появились непродуктивный сухой кашель и свистящее дыхание, в терапию были подключены ингаляционные глюкокортикоиды и длительно действующие агонисты β_2 -адренорецепторов; антибиотик — кларитромицин, который он принимал до этого неоднократно без каких-либо нежелательных реакций. Однако и в период реконвалесценции после ОРВИ, при полном отсутствии респираторных симптомов, без применения новых лекарственных препаратов на коже всего тела регулярно появлялись волдыри, вызывающие сильный зуд. Уртикарии на коже тела хорошо купировали антигистаминные препараты в двукратной возрастной дозе, однако при попытках их отмены состояние усугублялось, вновь появлялись множественные волдыри и сильный кожный зуд. Хроническая рецидивирующая крапивница продолжалась в течение 4 мес. Кожные высыпания никак не были связаны с употреблением в пищу каких-либо пищевых продуктов, лекарственных препаратов, местом пребывания ребёнка. Только со слов мамы с демонстрацией фотографий, тяжесть течения на момент обострения хронической крапивницы 6 мес назад по шкале активности крапивницы 7 (Urticaria activity score 7, UAS 7) варьировала от 16 до 20 баллов (диаметр волдырей от 20 до 100 мм); интенсивность зуда по визуально-аналоговой шкале (Visual analog scale,

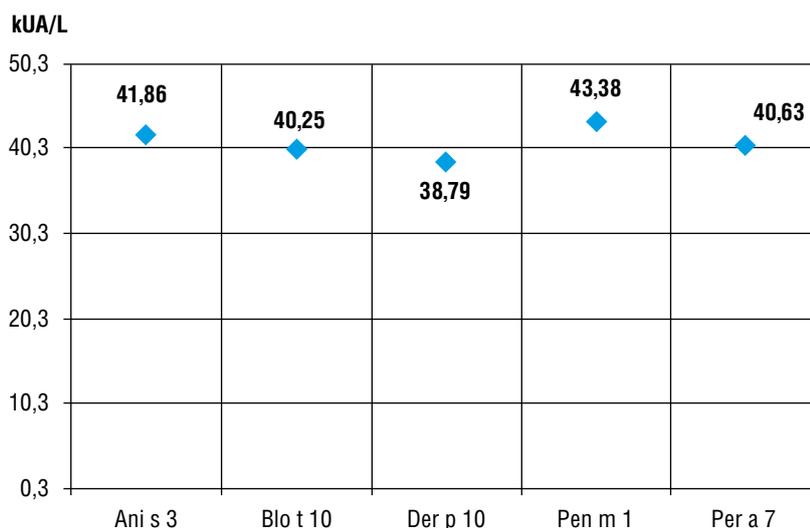


Рис. Концентрация IgE (kUA/L) к различным молекулам тропомиозина.

Fig. IgE concentration (kUA/L) to various tropomyosin molecules.

VAS) — 7 баллов; количество уртикарных элементов эпизодически — 50–100 элементов за сутки; эффективность антигистаминных препаратов 2-го поколения в 1–2 дозах высокая. В клиническом анализе крови прослеживали эозинофилию — 11% (540 кл/мкл). На момент обострения крапивницы уровень общего IgE превышал 1000 кЕ/л.

Ребёнок поступил для обследования через 9 мес от дебюта крапивницы. Мама считает, что общее состояние ребёнка значительно улучшилось в последние 5 мес. Потребность в антигистаминных препаратах на момент осмотра отсутствовала. Ребёнок получил два курса антигельминтной терапии. Респираторные инфекции, провоцирующие обострения астмы, стали реже. Эозинофилы в общеклиническом анализе крови составляют 240 кл/мкл. Уровень общего IgE составил 508 кЕ/л.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального обследования

На момент осмотра кожа чистая, уртикарные высыпания на коже, со слов мамы, не наблюдаются в течение 2 мес. Носовое дыхание частично затруднено. Катаральных явлений не отмечается. При аускультации над поверхностью лёгких прослушиваются рассеянные единичные сухие хрипы на выдохе. Прик-тест слабоположительный.

Функция внешнего дыхания. Объём форсированного выдоха за первую секунду выдоха (ОФВ₁) — 85%, после ингаляции Беродуала прирост показателей ОФВ₁ более 20%. Количество оксида азота в выдохе (fractional exhaled nitric oxide, FeNO) — 22–20–24 ppB. В течение недели показатели пикфлоуметрии значительно варьировали — от 190 до 350 л/мин. Эозинофилы в общеклиническом анализе крови — 240 кл/мкл. Уровень общего IgE — 508 кЕ/л.

С использованием диагностической тест-системы ALEX2¹ (MacroAgrayDX, Вена, Австрия) в сыворотке крови пациента выявлены IgE к 300 аллергенам (120 цельных экстрактов и 180 молекулярных компонентов), доминирующая сенсibilизация в профиле — к тропомиозину в высоких (от 38,79 до 43,38 kUA/l) концентрациях (рисунок). Из 37 выделенных и представленных в базе данных тропомиозинов (Allergen Nomenclature, <http://allergen.org/search.php>) в диагностикуме ALEX2 MADx присутствуют 5 молекул — гельминтов (*Anisakis simplex*, Ani s 3), чёрных тигровых креветок (*Penaeus monodon*, Pen m 1), клещей домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, Der p 10) и амбарных клещей (*Blomia tropicalis*, Blo t 10), американских тараканов (*Periplaneta americana*, Per a 7).

Кроме этого, выявлены высокие (30,12 kUA/l) концентрации IgE к утероглобину и низкие (до 2,0 kUA/l), вероятно, не имеющие клинического значения, к пыльце берёзы, подорожника, липокалинам и NPC2 клещей амбарно-зернового комплекса. В тщательно собранном анамнезе не было никаких сведений об ургентных реакциях на рыбу и белки хранения, которые ребёнок регулярно употреблял в пищу с раннего детства. В этой связи выявленные низкие концентрации IgE к Ara h 6 из арахиса и Сур с 1 из карпа, по-видимому, не имели клинического значения (таблица).

Высокие концентрации IgE (до 30,12 kUA/l) к утероглобинам кошки подтверждают истинную сенсibilизацию к домашним животным, которая проявляется по типу респираторных реакций со стороны верхних и нижних дыхательных путей (см. табл.).

¹ На момент наблюдения, написания рукописи и публикации статьи тест-система не зарегистрирована на территории Российской Федерации.

На рисунке представлены выявленные в сыворотке крови пациента концентрации IgE к 5 молекулам тропомиозинов, имеющих различные источники: предположительный путь проникновения для молекулы Ani s 3, выделенной из *A. simplex*, — желудочно-кишечный тракт, для тропомиозинов пироглифидных клещей (Der p 10) и клещей амбарно-зернового комплекса (Blo t 10) — ингаляционный путь, для молекул креветок (Pen m 1) и тараканов (Per a 7) — типичный чрескожно-оральный.

Исход и результаты последующего наблюдения

Ребёнок уехал по месту жительства, где наблюдается у аллерголога.

Обсуждение

Особенностью региона Республика Коми, расположенного в Северном федеральном округе Российской Федерации, где родился и проживает пациент, являются суровые климатические условия, в связи с чем он относится к малозаселённым

Таблица. Профиль сенсibilизации пациента на различные группы аллергенных молекул (кроме тропомиозинов)

Table. The patient's sensitization to various groups of allergenic molecules (except for tropomyosins)

Аллерген	Экстракт/молекула (Э/М)	Название молекулы	Семейство белков	kUA/l
Берёза повислая	М	Bet v 1	PR-10	0,32
Подорожник	М	Pla l 1	Ole e 1-семейство	0,42
Тимофеевка луговая	М	Phl p 2	Экспансин	0,60
Криптомерия японская	М	Cry j 1	Пектат лиаза	0,46
Арахис	М	Ara h 6	2S Альбумин (белки запаса)	11,26
Арахис	М	Ara h 15	Олеозин	0,37
<i>Alternaria alternata</i>	М	Alt a 1	Alt a 1-семейство	0,67
<i>Alternaria alternata</i>	М	Alt a 6	Энолаза	0,30
<i>Aspergillus fumigatus</i>	М	Asp f 3	Peroxisomal Protein	0,48
<i>Aspergillus fumigatus</i>	М	Asp f 4	Неизвестно	4,91
<i>Cladosporium herbarum</i>	Э	Cla h	-	0,61
<i>Cladosporium herbarum</i>	М	Cla h 8	Короткие цепи дегидрогеназы	0,32
Морская свинка	М	Cav p 1	Липокалин	0,45
Собака	М	Can f 1	Липокалин	1,27
Собака	М	Can f 6	Липокалин	0,32
Карп	М	Cyp c 1	Парвальбумин	0,55
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	М	Der p 23	Перитрофиноподобный белковый домен	0,40
<i>Acarus siro</i>	Э	Aca s	-	4,25
<i>Blomia tropicalis</i>	М	Blo t 5	Неизвестно	6,32
<i>Glycyphagus domesticus</i>	М	Gly d 2	NPC2 семейство	0,60
<i>Lepidoglyphus destructor</i>	М	Lep d 2	NPC2 семейство	5,04
Сверчок домовый	Э	Ach d	-	35,58
Перелётная саранча	Э	Loc m	-	39,43
Большой мучной хрушак	Э	Ten m	-	39,18
Американский таракан	Э	Per a	-	9,07
Яд огненного муравья	Э	Sol spp	-	0,37
Яд пчелы медоносной	М	Api m10	Белок, богатый карбогидратами	0,94
Яд осы бумажной	М	Pol d 5	Антиген 5	0,35
Яд осы обыкновенной	М	Ves v 5	Антиген 5	0,39
Кот	М	Fel d 1	Утероглобин	30,12
Кролик, эпидермис	М	Ory c 3	Утероглобин	1,26
Собака	М	Can f 1	Липокалин	1,27
Собака	М	Can f 6	Липокалин	0,32
Коровье молоко	М	Bos d 4	α-Лактоальбумин	0,48

Таблица. Окончание

Table. Ending

Аллерген	Экстракт/молекула (Э/М)	Название молекулы	Семейство белков	kUA/l
Краб	Э	Chi spp.	-	27,48
Омар	Э	Hom g	-	24,88
Креветка	Э	Lit s	-	36,02
Кальмар	Э	Lol spp	-	20,38
Мидия съедобная	Э	Myt e	-	10,58
Устрица	Э	Ost e	-	23,28
Северная креветка	Э	Pan b	-	7,05
Морской гребешок	Э	Pec spp	-	1,76
Чёрная тигровая креветка	М	Pen m 3	Миозин, лёгкая цепь	1,84
Чёрная тигровая креветка	М	Pen m 4	Саркоплазматический белок, связывающий кальций	29,08
Моллюск	Э	Rud spp	-	18,59

местам планеты. Обширные болота, горы, поросшие тайгой, полны гнуса, нападающего на животных и людей. Этот регион Российской Федерации относится к наиболее неблагоприятным по заболеваемости паразитарными инфекциями. По данным статистики, здесь выявляют наиболее загрязнённые паразитами пробы почвы и воды, а по количеству паразитарных заболеваний (753,5 случая на 100 тыс. населения против общего показателя по России 233,4 случая) Республика Коми занимает второе место в стране. Только в 2016 г. в этом регионе было зарегистрировано 6485 случаев заболевания. Кроме того, по данным статистики Российской Федерации, в 2016 г. самая высокая заболеваемость ОРВИ как по населению в целом, так и среди детей до 14 лет регистрировалась в Республике Коми [3].

Нами описан клинический случай ребёнка 8 лет с доминирующей сенсibilизацией к тропомиозину. Необычность этой истории болезни заключается, прежде всего, в сочетании хронической рецидивирующей крапивницы и бронхиальной астмы, которые, вероятно, имеют независимые триггеры и источники сенсibilизации. Так, если для астмы характерными триггерами являются респираторные инфекции и утероглобин (мажорный аллерген кошки), то предполагаемый триггер для крапивницы детского возраста — это тропомиозины.

Хорошо известен так называемый средиземноморский сенсibilизирующий профиль, когда у пациентов с IgE к тропомиозинам наблюдают тяжёлые проявления пищевой аллергии вплоть до анафилаксии не только на пищевые морепродукты, но даже на их запах. Особенностью именно этого случая является то, что ребёнок без каких-либо нежелательных реакций употреблял в пищу морепродукты и ракообразных. Однажды был эпизод

жалобы на зуд во рту после употребления креветки, после чего мальчик отказался их есть.

Поиски первичных сенсibilизирующих молекул в развитии персонализированной аллергии очень важны. В представленном случае первичным триггером сенсibilизации к тропомиозинам могли стать как гельминты, так и укусы многочисленного гнуса. В детских учреждениях Республики Коми регулярно проводят медикаментозную профилактику гельминтозов. Вполне вероятно, что перенесённый гельминтоз спровоцировал индукцию IgE у ребёнка с атопической предрасположенностью, а после лечения эти антитела являются клинически незначимыми, так как пищевой аллергии к тропомиозинам у ребёнка нет.

Важный вопрос, который остаётся без ответа, могут ли IgE к тропомиозинам формировать протективный иммунный ответ, согласно гипотезе Меджитова с коллегами [4, 5]. Позитивная клиническая динамика крапивницы и астмы у данного ребёнка может быть как следствием элиминации контакта с кошкой, возрастным снижением заболеваемости респираторными инфекциями, профилактическим курсом антигельминтной терапии, так и протективным эффектом антигельминтных антител.

Заключение

При анализе клинического значения аллергенов необходимо конкретизировать первичный сенсibilизатор. Существует так называемый средиземноморский тип сенсibilизирующего профиля, который характеризуется IgE-реактивностью на белки, провоцирующие анафилаксию, — ЛТР (фрукты) и тропомиозины (морепродукты). Существует несколько путей, по которым может осуществляться контакт пациента с тропомиозинами — прежде всего, это глистная инвазия, например, *Anisakis*

simplex; ингаляционный путь, например, к клещам домашней пыли (Der p10); чрескожный путь через слюну кровососущих насекомых, например, комаров *Aedes aegypti*. В описанном нами случае пищевых аллергических реакций на тропомиозины, источником которых были ракообразные, у ребёнка не наблюдали, а сенсibilизация к тропомиозинам, вероятнее всего, была обусловлена перенесённой глистной инвазией или укусами гнуса.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Вклад распределён следующим образом: обследование пациента, диагноз, лечение, описание клинического случая, написание текста — Мокроносова М.А.; обработка данных, оформление статьи, редактирование — Желтикова Т.М.

Author contribution. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors made a significant contribution to the development of the concept, and the preparation of the article, read and approved the final version before publication).

The contribution is distributed as follows: examination of the patient, diagnosis, treatment, description of the clinical case, writing of the text — Мокроносова М.А.; data processing, article design, editing — Zheltikova T.M.

ОБ АВТОРАХ

* **Желтикова Татьяна Михайловна**, д.б.н.;
адрес: Россия, 105064, Москва, Малый Казённый переулок, д. 5 а;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>;
eLibrary SPIN: 2666-6960; e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

Мокроносова Марина Адольфовна, д.м.н., профессор;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>;
eLibrary SPIN: 9147-7938; e-mail: mmokronosova@mail.ru

Согласие пациента. Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию его медицинских данных в обезличенной форме в «Российском аллергологическом журнале».

Consent for publication. Written consent was obtained from the patient for publication of relevant medical information within the manuscript in Russian Journal of Allergy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Matricardi P.M., Kleine-Tebbe J., Hoffmann H.J., et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. Vol. 27, Suppl. 23. P. 1–250. doi: 10.1111/pai.12563
2. McKenna O.E., Asam C., Araujo G.R., et al. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? // *Pediatric Allergy and Immunology*. 2016. Vol. 27, N 6. P. 560–568. doi: 10.1111/pai.12589
3. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году. Государственный доклад. Москва, 2017. 220 с.
4. Palm N.W., Rosenstein R.K., Medzhitov R. Allergic host defences // *Nature*. 2012. N 484. P. 465–472. doi: 10.1038/nature11047
5. Fitzsimmons C.M., Falcone F.H., Dunne D.W. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity // *Front Immunol*. 2014. Vol. 14, N 5. P. 61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061

REFERENCES

1. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(suppl 23):1–250. doi: 10.1111/pai.12563
2. McKenna OE, Asam C, Araujo GR, et al. How relevant is panallergen sensitization in the development of allergies? *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(6):560–568. doi: 10.1111/pai.12589
3. Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2016. State report. Moscow; 2017. 220 p. (In Russ).
4. Palm NW, Rosenstein RK, Medzhitov R. Allergic host defences. *Nature*. 2012;(484):465–472. doi: 10.1038/nature11047
5. Fitzsimmons CM, Falcone FH, Dunne DW. Helminth allergens, parasite-specific IgE, and its protective role in human immunity. *Front Immunol*. 2014;14(5):61. doi: 10.3389/fimmu.2014.00061

AUTHORS INFO

* **Tatiana M. Zheltikova**, Dr. Sci. (Biol.);
address: 5a, Malyy Kazenny lane, Moscow, 105064,
Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5394-7132>;
eLibrary SPIN: 2666-6960;
e-mail: t-zheltikova@yandex.ru

Marina A. Mokronosova, Dr. Sci. (Med.), Professor;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2123-8440>;
eLibrary SPIN: 9147-7938; e-mail: mmokronosova@mail.ru