

Аллергены пыльцы амброзии: описание и перспективы разработки новых высокоэффективных аллерговакцин

А.А. Шатилов¹, А.В. Шатилова¹, А.А. Асанбаева^{1,2}, М.О. Бабахина¹, И.П. Шиловский¹, С.М. Андреев¹, В.В. Смирнов^{1,2}, Е.В. Назарова¹, Г.Б. Пасихов¹, М.В. Попова¹, П.А. Струева¹, О.Г. Елисютина¹, О.П. Уханова³, Д.А. Кудлай^{1,2}, М.Р. Хаитов^{1,4}

¹ Государственный научный центр «Институт иммунологии», Москва, Россия;

² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Россия;

⁴ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Аллергия на пыльцу амброзии распространена на юге России, Дальнем Востоке и других регионах, где сенсибилизированы могут быть от 25 до 40 % больных из общего числа пациентов с аллергией на сорные травы. Это важная проблема отечественного здравоохранения. Препараты различных фармакологических групп, которые применяются для лечения аллергии на пыльцу амброзии, влияют лишь на симптомы, но не на причину аллергии. Существующая патогенетическая терапия (аллерген-специфическая иммунотерапия аллерговакцинами на основе водно-солевых экстрактов) требует продолжительных курсов и может вызывать значительные побочные эффекты. Для разработки более эффективных аллерговакцин требуется изучение структур аллергенов пыльцы амброзии и идентификация их IgE-эпитопов. На основе данных об этих эпитопах впоследствии с использованием рекомбинантных технологий возможна разработка новых высокоэффективных аллерговакцин, которые будут лишены недостатков водно-солевых экстрактов и будут обладать способностью к усиленной индукции протективных IgG.

Настоящий обзор посвящен эпидемиологии аллергии на пыльцу амброзии, а также новейшим подходам к изучению строения ее аллергенов и разработке аллерговакцин, а представленная информация поможет в разработке новых перспективных высокоэффективных аллерговакцин для аллерген-специфической иммунотерапии данной аллергии.

Ключевые слова: аллергия; пыльца амброзии; вакцины; аллерген-специфическая иммунотерапия; алергоиды.

Как цитировать: Шатилов А.А., Шатилова А.В., Асанбаева А.А., Бабахина М.О., Шиловский И.П., Андреев С.М., Смирнов В.В., Назарова Е.В., Пасихов Г.Б., Попова М.В., Струева П.А., Елисютина О.Г., Уханова О.П., Кудлай Д.А., Хаитов М.Р. Аллергены пыльцы амброзии: описание и перспективы разработки новых высокоэффективных аллерговакцин // Российский аллергологический журнал. 2024. Т. 21, № 4. С. 000-000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16962>

Рукопись получена: 20.08.2024 Рукопись одобрена: 05.11.2024 Опубликовано online: 17.12.2024

Ragweed pollen allergens: description and prospects for the development of new highly effective allergy vaccines

Artem A. Shatilov¹, Anastasiia V. Shatilova¹, Aizirek A. Asanbaeva^{1,2}, Marina O. Babikhina¹, Igor P. Shilovskiy¹, Sergei M. Andreev¹, Valerii V. Smirnov^{1,2}, Evgeniya V. Nazarova¹, George B. Pasikhov¹, Maiia V. Popova¹, Polina A. Strueva¹, Olga G. Elisyutina¹, Olga P. Ukhanova³, Dmitry A. Kudlay^{1,2}, Musa R. Khaitov^{1,4}

¹ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russia;

² The First Sechenov Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³ State Medical University, Stavropol, Russia;

⁴ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirigiv, Moscow, Russia

ABSTRACT

Ragweed pollen allergy is widespread in the South of Russia, the Far East and other regions, where 25 to 40 % of all weeds-allergic patients may be sensitized specifically to ragweed, representing an important public health problem. Drugs of various pharmacological groups used for the treatment of ragweed pollen allergy affect only the symptoms but not the cause of allergy. Existing pathogenetic therapy (allergen-specific immunotherapy with allergy vaccines based on water-salt extracts) requires long courses and can cause significant side effects. The development of more effective allergy vaccines requires the study of the structures of ragweed pollen allergens and the identification of their IgE epitopes. Based on these epitopes, new highly effective allergy vaccines can be developed using recombinant technologies that will lack the disadvantages of water-salt extracts and will possess the ability to enhance the induction of protective IgG.

This review is focused on the epidemiology of ragweed pollen allergy, as well as the latest approaches to the analysis of its allergens' structures and development of allergy vaccines. Presented information is relevant for the development of new promising highly effective allergy vaccines for allergen-specific immunotherapy of ragweed pollen allergy.

Keywords: allergy; ragweed pollen; vaccines; allergen-specific immunotherapy; allergoids.

To cite this article:

Shatilov AA, Shatilova AV, Asanbaeva AA, Babikhina MO, Shilovskiy IP, Andreev SM, Smirnov VV, Nazarova EV, Pasikhov GB, Popova MV, Strueva PA, Elisyutina OG, Ukhanova OP, Kudlay DA, Khaitov MR. Ragweed pollen allergens: description and prospects for the development of new highly effective allergy vaccines. *Russian Journal of Allergy*. 2024;21(4):000–000. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA16962>

Received: 20.08.2024 Accepted: 05.11.2024 Published online: 17.12.2024

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность аллергических заболеваний (АЗ) неуклонно растет во всем мире. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения, в США около 20 % населения страдает аллергией, в Германии – 25 % населения, в России – от 17 до 35 % (в зависимости от региона) [1–4]. В ближайшие десятилетия прогнозируется рост заболеваемости до 50 %. Такой бурный рост связывают с климатическими изменениями, а также ограниченностью профилактики аллергии. АЗ, как пищевая аллергия, аллергический ринит, атопический дерматит и атопическая бронхиальная астма, относятся к одним из самых распространенных заболеваний среди всей неинфекционной патологии человека. Так, одним из факторов развития АЗ является сенсibilизация к пыльце деревьев, злаковых и сорных трав [1–4]. АЗ также более опасны при сопутствующих патологиях микробного и вирусного генеза [5]. В южных регионах России (и в других странах) распространена аллергия на пыльцу амброзии, и в настоящее время происходит распространение амброзии и на Дальний Восток, – например, возрастает сенсibilизация к пыльце амброзии в Приморском и Хабаровском краях и иных регионах [6, 7].

Существующая фармакотерапия АЗ включает применение интраназальных кортикостероидов, антигистаминных и антилейкотриеновых препаратов. Все они облегчают симптомы, но не влияют на патогенез [8, 9]. В качестве патогенетической терапии пыльцевой аллергии применяется аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) [10, 11], однако используемые в настоящее время алерговакцины представляют собой преимущественно инъекционные водно-солевые экстракты из растительных источников или сублингвальные таблетки экстракта пыльцы амброзии полыннолистной, как Рагвизакс, и сублингвальные таблетки с суммарными экстрактами из пыльцы амброзии, полыни и смеси сорных трав [12, 13]. Также применяются алергоиды — диализованные водно-солевые экстракты белково-полисахаридных комплексов, выделенных из пыльцы растений, обработанные формальдегидом [14, 15]. Такие препараты для АСИТ обладают существенными недостатками: высокая вероятность возникновения нежелательных явлений в ходе терапии и большая продолжительность курса лечения, что неудобно для пациентов и врачей.

В настоящее время известны более современные методы получения алерговакцин, в частности биотехнологические [8, 16, 17]. Для разработки таких вакцин необходим структурный анализ целевого алергена, идентификация и оптимизация эпитопного состава.

Данный обзор посвящен проблеме АСИТ аллергии на пыльцу амброзии и содержит анализ методологических проблем разработки новых алерговакцин.

Эпидемиология

С XX в. и по сегодняшний день по территории России распространяется инвазивное сорное растение амброзия, которое приобрело статус карантинного. Так, например, пыльца амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia*) – однолетнего растения, относящегося к семейству сложноцветных (*Asteraceae*), – способна вызывать сенсibilизацию и развитие аллергических реакций, и ее повышенная опасность заключается в развитии перекрестной аллергии [7, 12]. Ввиду небольшого размера пыльцевые зерна амброзии способны распространяться на большие расстояния и могут обнаруживаться более чем в 1000 км от места произрастания материнского растения [18]. Пыльца амброзии присутствует в воздухе в период с июля по октябрь, при этом пик ее концентрации наблюдается в августе и сентябре [12], однако в связи с глобальным потеплением период цветения удлиняется, что в скором времени может дополнительно продлить аллергический сезон и негативно сказаться на самочувствии пациентов. Сенсibilизация к пыльце амброзии у пациентов распространена на юге России, Дальнем Востоке, Алтайском крае и других регионах, а также странах Закавказья, Средней Азии, Южной Америки, юга Европы и в США [19, 20]. В США и странах Европы

среди пациентов, страдающих аллергией, от 15 до 26 % сенсibilизированы к пыльце амброзии [21, 22]. В период цветения сорных трав 1/5 пациентов, страдающих АЗ, сенсibilизирована к пыльце амброзии, при этом в Ставропольском крае сенсibilизированы до 40 % [6, 19].

Новые подходы к созданию препаратов против аллергии на пыльцу амброзии

Установлено, что среди 11 известных аллергенов пыльцы этого растения 2 аллергена – Amb a 1 и Amb a 11 – являются мажорными, т. е. наиболее часто вызывают сенсibilизацию у пациентов; к Amb a 1 сенсibilизированы 90–95 % пациентов с аллергией на пыльцу амброзии, а к Amb a 11 – около 60 % [12]. Активно ведутся работы по идентификации эпитопов Amb a 1 и Amb a 11.

Известно, что иммуноглобулин(Ig)E-эпитопы большинства аллергенов относятся к конформационному типу, и для распознавания этого эпитопа IgE-антителами требуется его специфическая пространственная структуризация, часто нелинейная, в то время как IgG-антитела могут распознавать линейные эпитопы [23, 24]. Линейные IgE-эпитопы встречаются реже и описаны в основном для пищевых аллергенов, поскольку эти аллергены подвергаются протеолизу в желудочно-кишечном тракте, прежде чем индуцируют сенсibilизацию [25].

Разработка современных молекулярных аллерговакцин требует идентификации IgE-эпитопов в соответствующих аллергенах, однако их картирование традиционным способом – с использованием коротких синтетических пептидов – может быть затруднено. В частности, известны случаи, когда даже крупные фрагменты аллергена не проявляют IgE-реактивности по сравнению с нативно структурированным аллергеном [24, 26].

Тем не менее появляются более совершенные методы разработки аллерговакцин, повышающие их безопасность и эффективность [23, 27]. Современный молекулярный подход к созданию аллерговакцин подразумевает картирование молекулы аллергена с целью выявления B-клеточных эпитопов, на которые впоследствии индуцируют выработку протективных IgG. Не так давно была проведена серия работ по картированию аллергенов пыльцы березы (Bet v 1) [28] и тимopheевки (Phl p 1, Phl p 5, Phl p 7 и Phl p 12) [17]. В результате этих работ идентифицированы B-эпитопы данных аллергенов, а пептиды, содержащие эти эпитопы, включены в состав аллерговакцин АВ-PreS (аллерговакцина для лечения и профилактики аллергии на пыльцу березы) [16] и BM32 (аллерговакцина для лечения и профилактики аллергии на пыльцу тимopheевки) [17]. Известно, что на короткие пептиды иммунный ответ развивается слабо, поэтому идентифицированные фрагменты аллергенов воспроизводились в виде рекомбинантных белков, в которых эпитопы были объединены с белком гепатита В – PreS, – использованным в качестве носителя для повышения иммуногенности. Важной особенностью этого белка является то, что он не аллергичен, что позволяет использовать его в аллерговакцинах [16, 17].

Проведенные исследования показали, что данные вакцины, хотя и содержат фрагменты аллергенов, не взаимодействуют с аллерген-специфическими IgE, а также не вызывают активацию и дегрануляцию базофилов, что позволяет использовать их в высоких дозах, в отличие от классических аллерговакцин, основанных на экстрактах [29]. Несмотря на утрату аллергенности, эти вещества демонстрируют хорошую иммуногенность. После 5 подкожных инъекций кроликам происходит индукция протективных IgG, предотвращающих связывание IgE с аллергенами [16, 17].

В свою очередь, для амброзии в работе F. Ferreira и соавт. (2007 г.) [30] описаны пептиды длиной от 6 до 50 аминокислот из Amb a 1, а также определены структуры пептидов, обладающие T-реактивностью в испытаниях с клетками, полученными от пациентов с аллергией на пыльцу амброзии. Авторами также обсуждена возможная перспективность дальнейшего применения описываемых пептидов в составе вакцинных препаратов. При этом

все исследуемые в данной работе пептиды обладали низким IgE-ответом в сравнении как с нативным, так и с рекомбинантным Amb a 1.

Характеристика молекул мажорных аллергенов пыльцы амброзии Amb a 1 и Amb a 11

Amb a 1

Основной (мажорный) аллерген пыльцы амброзии – протеин Amb a 1 молекулярной массой ~38 кДа (зрелая форма). В 90–95% случаев у соответствующих пациентов обнаруживается сенсибилизация к этому аллергену. Была показана возможность получения Amb a 1 рекомбинантным способом, и рекомбинантный аллерген сохраняет способность к связыванию IgE, что потенциально позволяет использовать его в диагностических целях [31].

В 2007 г. сообщено о проведении двойного слепого плацебо-контролируемого исследования экспериментальной вакцины Tolamba (иммуностимулирующий конъюгат Amb a 1 с олигодезоксирибонуклеотидом) для терапии аллергического ринита, вызванного амброзией [32], но впоследствии испытания были приостановлены по причине размытости критериев оценки эффективности.

Amb a 1 является пектатной лиазой – ферментом, расщепляющим полисахариды, и для него известно несколько изоформ. Данные кристаллографии для Amb a 1 недоступны, и выводы о его структуре были сделаны на основании функциональной и аминокислотной гомологии [33] и анализа вторичной структуры [34]. По данным кругового дихроизма известно, что все изоформы содержат массивный блок, состоящий из последовательностей в форме бета-листов, характерных для ферментов, расщепляющих сахара [34]. Такое ядро содержит также гомолог Amb a 1 – мажорный аллерген можжевельника *Juniperus ashei* Jun a 1, для которого известна кристаллическая структура [33]. Среди IgE-эпитопов Amb a 1 наиболее аллергенной изоформы Amb a 1.01 выделяют фрагменты из разных участков молекулы, состоящие в среднем из 8–9 аминокислот [35].

Данные участки, будучи фрагментами больших пептидов, имитирующих эпитопы Amb a 1, показали высокую степень связывания с IgE пациентов с аллергией на пыльцу амброзии, что с высокой долей вероятности означает, что указанные фрагменты включены в конформационные эпитопы [33].

В свою очередь, в исследовании В. Jahn-Schmid и соавт. (2010 г.) [36] по картированию Amb a 1 приводится информация, что наиболее активными Т-клеточными детерминантами в его структуре являются фрагменты 199-216 и 343-357, которые распознаются у 45 и 57 % пациентов соответственно.

Таким образом, Amb a 1 – наиболее изученный аллерген пыльцы амброзии, внутри него идентифицированы некоторые IgE- и IgG-эпитопы. Однако ввиду того что IgE-эпитопы являются конформационными, их картирование затруднено. Согласно нашему предположению, помимо уже идентифицированных, в молекуле этого аллергена могут содержаться и иные, ранее не описанные, IgE-эпитопы.

Amb a 11

Около 10 лет назад цистеиновая протеаза подсемейства С1А была идентифицирована как еще один мажорный аллерген пыльцы амброзии [37]. Amb a 11 имеет 2 формы: проформа массой ~43 кДа (гликозилированная ~50 кДа) и зрелая форма массой ~29 кДа (гликозилированная ~37 кДа). Для Amb a 11 известны результаты рентгеновской кристаллографии и первичная структура. На основе последней с использованием *E. coli* и клеток *Spodoptera frugiperda* получены рекомбинантные eAmb a 11 и iAmb a 11 [38], которые впоследствии исследованы на аллергенность. Было показано, что данные протеины связываются с IgE и индуцируют массивную дегрануляцию базофилов. Также была установлена большая значимость зрелой формы Amb a 11 в сенсибилизации пациентов (около

68 %). Кроме того, именно эта форма ассоциирована с более тяжелым течением бронхиальной астмы [38].

В недавнем исследовании D. Moten и соавт. (2022 г.) [39] были использованы методы компьютерного моделирования для определения эпитопов Amb a 11, и авторами статьи выделены 3 его фрагмента, содержащие в среднем 12 аминокислот. Первый из них был определен как наиболее перспективный для включения в потенциальные алерговакцинные препараты ввиду того, что его не распознают молекулы IgE, при этом он может стимулировать Т-клетки. Второй фрагмент был определен как потенциальный участок связывания с IgE. Авторами данной работы, однако, не учитывается отсутствие одного из них в зрелой форме Amb a 11, которая имеет большую клиническую значимость [37, 40].

Созревание Amb a 11, предполагается, происходит автокаталитически при закислении среды; считается, что в нейтральной среде проформа не активна ввиду блокирования части активного центра – Цис155 – дисульфидной связью [40]. В свою очередь, анализ структуры зрелого Amb a 11 выявляет наличие в ней 3 дисульфидных связей, 4 спиральных и 7 листовых фрагментов [40]. Прочие участки с высокой долей вероятности содержат петли и повороты. В свою очередь, мало охарактеризованный С-концевой участок содержит большое число остатков аспарагиновой кислоты. Известно, что спиральные фрагменты чаще являются Т-клеточными индукторами, в то время как листовые – конформационными эпитопами, как и петли и повороты.

Перспективы создания новых препаратов для терапии аллергии на пыльцу амброзии

В результате изучения литературы авторы обнаруживают следующие перспективы развития темы: проведение поисковых исследований с целью более точного определения эпитопов мажорных аллергенов амброзии, разработка модельных биотехнологических и синтетических вакцин и масштабирование технологии их получения [8, 16]. Изучение структур основных мажорных аллергенов пыльцы амброзии – Amb a 1 и Amb a 11 – и определение их эпитопов может позволить создать на их основе новые препараты для терапии аллергии на пыльцу амброзии, при этом обыкновенно молекула аллергена содержит не менее двух IgE-эпитопов. Возможно, получение коротких фрагментов изучаемых аллергенов с последующей иммунизацией лабораторных животных и определением IgE-ответа к этим структурам позволит выявить участки, которые могут быть использованы для создания вакцин, например, при конъюгации с PreS-белком [8, 23]. В рамках разработки новых вакцинных препаратов следует обратить внимание на биохимические и физико-химические свойства аллергенов Amb a 1 и Amb a 11, для которых характерны бета-складочные структуры с выраженной кислотностью и заметной гидрофобностью [33, 39]. Среди вероятных решений данных проблем авторы выделяют получение рекомбинантных гликозилированных протеинов с применением эукариотических суперпродуцентов, а также получение сборных синтетических иммуногенов на основе мимотопов и адьювантных белков или иных носителей [8, 16].

Аллерген-специфическая иммунная терапия имеет ограничения в контексте безопасности. В ходе иммунотерапии могут возникать местные аллергические реакции – сыпь, зуд и раздражение, а в некоторых случаях и более серьезные побочные эффекты, вплоть до приступов удушья и анафилактического шока [23, 41]. Эти нежелательные реакции в основном обусловлены содержанием нативных аллергенов в составе алерговакцин, так как подавляющее их большинство производится с использованием экстрактов из природного сырья. Поскольку в классических алерговакцинах содержится природный аллерген, в целях безопасности терапию осуществляют малыми дозами, а для достижения значимого эффекта увеличивают число инъекций, вследствие чего курс иммунотерапии может достигать 30 подкожных инъекций, что может приводить к снижению комплаентности.

Способность аллергенов вызывать реакции немедленного типа у пациентов с аллергией связана с тем, что аллерген индуцирует IgE-опосредованную дегрануляцию тучных клеток и базофилов [42]. Дегрануляция происходит при перекрестном связывании аллергена и нескольких IgE-антител, локализованных на тучных клетках и базофилах [43].

Заключение

Аллергия на пыльцу амброзии становится все более значимым вызовом для системы здравоохранения России. Помимо широкого распространения этого растения в южных регионах страны, отмечается его проникновение в новые регионы, например Приморский край, и расширение ареала может препятствовать исключению аллергенов амброзии из окружения соответствующих пациентов, а также свидетельствует о недостаточности текущих мер по его удалению из районов произрастания. Данные биосферные изменения становятся более угрожающими в связи с увеличением продолжительности пыления амброзии ввиду климатических изменений в мире. Эти факторы негативно сказываются на перспективах оказания медицинской помощи пациентам с аллергией и, помимо способствования прогрессированию патологии, приводят к сенсibilизации все большей части популяции.

Для АСИТ аллергии на пыльцу амброзии в настоящее время используются преимущественно экстракты из растительного сырья, предполагающие назначение длительного курса в связи с недостатками их эффективности и безопасности, при этом, однако, активно развивается направление разработки новых алерговакцин, основанное на определении IgE-эпитопов соответствующих аллергенов и последующем включении таких эпитопов в состав высокомолекулярных носителей. Данный подход может быть использован и для аллергенов пыльцы амброзии при условии их углубленного иммунологического исследования. Подобные исследования могут проводиться как с использованием рекомбинантных аллергенов и синтетических пептидов, так и с помощью компьютерного моделирования.

Несмотря на то, что кристаллическая структура мажорного аллергена пыльцы амброзии Amb a 1 неизвестна, в его составе некоторыми авторами были выделены разные аллергенные участки (8–9 аминокислот в работе A. Zahirović и соавт. (2019 г.) [35] и 14–17 в исследовании V. Jahn-Schmid и соавт. (2010 г.) [36]). Amb a 11, в свою очередь, исследовался иммунологически в виде цельного рекомбинантного протеина, в то время как его эпитопный состав ограниченно определялся *in silico*.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа осуществлены при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-15-00206.

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

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработке концепции, проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом: А.А. Шатилов, А.В. Шатилова, А.А. Асанбаева, М.О. Бабикина – сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание статьи; И.П. Шиловский, С.М. Андреев, В.В. Смирнов, Е.В. Назарова, Г.Б. Пасихов, М.В. Попова, П.А. Струева, О.Г. Елисютина, О.П. Уханова, Д.А. Кудлай – сбор и анализ литературных источников, Хаитов М.Р. – написание текста и редактирование статьи.

Additional information

Funding source. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. № 24-15-00206 (<https://www.rscf.ru/project/24-15-00206/>)

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

Authors' contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. A.A. Shatilov, A.V. Shatilova, A.A. Asanbaeva, M.O. Babikhina – collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article; I.P. Shilovskiy, S.M. Andreev, V.V. Smirnov, E.V. Nazarova, G.B. Pasikhov, M.V. Popova, P.A. Strueva, O.G. Elisyutina, O.P. Ukhanova, D.A. Kudlay – collection and analysis of literary sources, M.R. Khaitov – writing the text and editing the article.

Accepted for publication

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dierick B.J.H., van der Molen T., Flokstra-de Blok B.M.J., et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2020. Vol. 20, N 5. P. 437–453.
2. Akdis C.A., Agache I. (ed.). *Global Atlas of Allergy*. Zurich: EAACI, 2014. Режим доступа: <https://eaaci-cdn-vod02-prod.azureedge.net/KnowledgeHub/education/books/Global%20Atlas%20of%20Allergy%20-%20English%20Version.pdf>. Дата обращения 31.05.2024
3. Астафьева Н.Г., Баранов А.А., Вишнева Е.А., и др. Аллергический ринит // *Российский аллергологический журнал*. 2022. Т. 19, № 1. С. 100–141.
4. Курбачева О.М., Павлова К.С., Козулина И.Е. Аллерген-специфическая иммунотерапия: история, методы и новые возможности // *Медицинский Совет*. 2013. № 3-2. С. 10–19.
5. Хаитов М.Р. Роль респираторных вирусов в патогенезе бронхиальной астмы // *Иммунология*. 2003. Т. 24, № 1. С. 58–58.
6. Уханова О.П., Богданова М.А., Желтова И.В., и др. Аэропалеонтологический мониторинг пыльцы сорных трав и плесневых грибов // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020. Т. 4, № 1. С. 48–51.
7. Аистова Е.В. Инвазионные растения-источник поллиноза на российском Дальнем Востоке // *Turczaninowia*. 2010. Т. 13, № 4. С. 45–48.
8. Zhernov Y., Curin M., Khaitov M., et al. Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art // *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019. Vol.19, N 4. P. 402–414.
9. May J.R., Dolen W.K. Management of allergic rhinitis: a review for the community pharmacist // *Clinical Therapeutics*. 2017. Vol. 39, N 12. P. 2410–2419.
10. Павлова К.С., Тимошенко Д.О., Гушин И.С., Курбачева О.М. Аллерген-специфическая иммунотерапия: на пути достижения иммунной толерантности // *Иммунология*. 2024. Т. 45, № 1. С. 82–90.
11. Pipet A., Botturi K., Pinot D., et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy // *Respiratory Medicine*. 2009. Vol. 103, N 6. P. 800–812.
12. Мачарадзе Д.Ш. Амброзийная аллергия. Особенности диагностики и лечения // *Медицинский оппонент*. 2019. № 2. С. 48–55.
13. Уханова О.П., Эбзеева И.И. Лечение амброзийного поллиноза сублингвальными аллергенами // *Российский аллергологический журнал*. 2019. Т. 16. № 4. С. 17–23.
14. Carnes J., Gallego M.T., Moya R., et al. // *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2018. Vol. 12, N 2. P. 110–119.
15. Compalati E., Incorvaia C., Cavaliere C., et al. The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route // *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020. Vol. 52, N 5. P. 195–204.
16. Khaitov M., Shilovskiy I., Valenta R., et al. Recombinant PreS-fusion protein vaccine for birch pollen and apple allergy // *Allergy*. 2024. Vol. 79, N 4. P. 1001–1017.
17. Niederberger V., Neubauer A., Gevaert P., et al. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32 // *J Allergy Clin Immunol*. 2018. Vol. 142, N 2. P. 497–509. e9.
18. Sommer J., Smith M., Sikoparija B., et al. Risk of exposure to airborne Ambrosia pollen from local and distant sources in Europe – an example from Denmark // *Ann Agric Environ Med*. 2015. Vol. 22, N 4. P. 625–631.
19. Ненашева Н.М., Мигачева Н.Б., Астафьева Н.Г., Беляева Т.В. Частота встречаемости, клинические и диагностические особенности аллергии к амброзии у пациентов,

- проживающих в различных регионах РФ // Практическая аллергология. 2022. № 2. С. 21–33.
20. Bullock J.M., Chapman D., Schafer S., et al. Assessing and controlling the spread and the effects of common ragweed in Europe. Final report: ENV.B2/ETU/2010/0037. 2011. 456 p. Режим доступа: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4a633a9e-5da6-404b-8082-b0e4be4b39f1>. Дата обращения: 31.05.2024
 21. Gergen P.J., Arbes S.J. Jr., Calatroni A., et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006 // *J Allergy Clin Immunol.* 2009. Vol. 124, N 3. P. 447–453.
 22. Burbach G.J., Heinzerling L.M., Röhnelt C., et al. Ragweed sensitization in Europe – GA (2) LEN study suggests increasing prevalence // *Allergy.* 2009. Vol. 64, N 4. P. 664–665.
 23. Dorofeeva Y., Shilovskiy I., Tulaeva I., et al. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines // *Allergy.* 2021. Vol. 76, N 1. P. 131–149.
 24. Gieras A., Focke-Tejkl M., Ball T., et al. Molecular determinants of allergen-induced effector cell degranulation // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119, N 2. P. 384–390.
 25. Valenta R., Karaulov A., Niederberger V., et al. Allergen Extracts for In Vivo Diagnosis and Treatment of Allergy: Is There a Future? // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018. Vol. 6, N 6. P. 1845–1855.e2.
 26. Brazhnikov G., Smolnikov E., Litovkina A., et al. Natural human Bet v 1-specific IgG antibodies recognize non-conformational epitopes whereas IgE reacts with conformational epitopes // *Allergy.* 2023. Vol. 78, N 12. P. 3136–3153.
 27. Schulmeister U., Hochwallner H., Swoboda I., et al. Cloning, expression and mapping of allergenic determinants of alphaS1-casein, a major cow's milk allergen // *J Immunol.* 2008. Vol. 120. P. 7019–7029.
 28. Елисютина О.Г., Шершакова Н.Н., Смирнов В.В., и др. Новые подходы к аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ): разработка рекомбинантной вакцины от аллергии на пыльцу березы // *Иммунология.* 2022. Т. 43, № 6. С. 621–631.
 29. Linhart B., Narayanan M., Focke-Tejkl M., et al. Prophylactic and therapeutic vaccination with carrier-bound Bet v 1 peptides lacking allergen-specific T cell epitopes reduces Bet v 1-specific T cell responses via blocking antibodies in a murine model for birch pollen allergy // *Clin Exp Allergy.* 2014. Vol. 44, N 2. P. 278–287.
 30. Ferreira F., Bohle B., Jahn-Schmid B., et al. Peptides derived from the major allergen of ragweed (*Ambrosia artemisiifolia*) and uses thereof. European patent EP 1958645A1. 2007 Feb 13.
 31. Nandy A., Augustin S., Wald M., et al. Recombinant Major Ragweed Allergen Amb a 1: Physicochemical Characterization and Immunologic Comparison of Five Recombinant Ragweed Isoallergens Amb a 1.01 to Amb a 1.05 // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 131, N 2. P. AB16.
 32. Bernstein D.I., Segall N., Nayak A., et al. Safety and Efficacy of the Novel Vaccine TOLAMBA™ in Ragweed Allergic Adults, a Dose Finding Study // *J Allergy Clin Immunol.* 2007. Vol. 119, N 1. P. S78–S79.
 33. Wopfner N., Jahn-Schmid B., Schmidt G., et al. The alpha and beta subchain of Amb a 1, the major ragweed-pollen allergen show divergent reactivity at the IgE and T-cell level // *Mol Immunol.* 2009. Vol. 46, N 10. P. 2090–2097.
 34. Wolf M., Twaroch T.E., Huber S., et al. Amb a 1 isoforms: Unequal siblings with distinct immunological features // *Allergy.* 2017. Vol. 72, N 12. P. 1874–1882.
 35. Zahirović A., Štrukelj B., Korošec P., Lunder M. Epitope Mapping of Major Ragweed Allergen Amb a 1 // *Acta Chimica Slovenica.* 2019. Vol. 66. N 1. P. 37–44.

36. Jahn-Schmid B., Wopfner N., Hubinger G., et al. The T-cell response to Amb a 1 is characterized by 3 dominant epitopes and multiple MHC restriction elements // *J Allergy Clin Immunol*. 2010. Vol. 126, N 5. P. 1068–1071. e2.
37. Bouley J., Groeme R., Le Mignon M., et al. Identification of the cysteine protease Amb a 11 as a novel major allergen from short ragweed // *J Allergy Clin Immunol*. 2015. Vol. 136, N 4. P. 1055–1064.
38. Tamaş T.P., Buzan M.R., Zbircea L.E., et al. Ragweed Major Allergen Amb a 11 Recombinant Production and Clinical Implications // *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, N 1. P. 182.
39. Moten D., Kolchakova D., Todorov K., et al. Design of an epitope-based peptide vaccine against the major allergen Amb a 11 using immunoinformatic approaches // *Protein J*. 2022. Vol. 41, N 2. P. 315–326.
40. Groeme R., Airouche S., Kopecny D., et al. Structural and Functional Characterization of the Major Allergen Amb a 11 from Short Ragweed Pollen // *J Biol Chem*. 2016. Vol. 291, N 25. P. 13076–13087.
41. Tulaeva I., Kratzer B., Campana R, et al. Preventive Allergen-Specific Vaccination Against Allergy: Mission Possible? // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 1368.
42. Курбачева О.М., Павлова К.С. Аллерген-специфическая иммунотерапия: современные возможности // *Астма и аллергия*. 2015. Т. 3. С. 16–20.
43. Valenta R., Kraft D. Recombinant allergen molecules: tools to study effector cell activation // *Immunol Rev*. 2001. Vol. 179, N 1. P. 119–127.

REFERENCES

1. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Burden and socioeconomics of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(5):437–453. doi: 10.1080/14737167.2020.1819793
2. Akdis CA, Agache I, editors. *Global Atlas of Allergy*. Zurich: EAACI, 2014 [cited 2024 May 31]. Available from: https://hub.eaaci.org/education_books/global-atlas-of-allergy/
3. Astafieva NG, Baranov AA, Vishneva EA, et al. Allergic rhinitis. *Russian Journal of Allergy*. 2022;19(1):100–141. (In Russ). doi: 10.36691/RJA1524
4. Kurbacheva OM, Pavlova KS, Kozulina IE. Allergen-specific immunotherapy: history, methods and new options. *Medsinskiy sovet [Medical Council]*. 2013;(3-2):10–19. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2013-3-2-10-19
5. Khaitov MR. The role of respiratory viruses in the pathogenesis of bronchial asthma. *Immunologiya*. 2003;24(1):58. (In Russ).
6. Ukhanova OP, Bogdanova MA, Zheltova IV, et al. Aeropalynological monitoring of weed pollen and mold spores. *Russian Medical Review*. 2020;4(1):48–51. (In Russ.) doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-48-51
7. Aistova EV. Invasion plants – source pollinose in the russian Far East. *Turczaninowia*. 2010;13(4):45–48. (In Russ).
8. Zhernov Y, Curin M, Khaitov M, et al. Recombinant allergens for immunotherapy: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):402–414. doi: 10.1097/ACI.0000000000000536
9. May JR, Dolen WK. Management of Allergic Rhinitis: A Review for the Community Pharmacist. *Clin Ther*. 2017;39(12):2410–2419. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.10.006
10. Pavlova KS, Timoshenko DO, Gushchin IS, Kurbacheva OM. Allergen immunotherapy: on the path to achieving immune tolerance. *Immunologiya*. 2024;45(1):82–90. (In Russ). doi: 10.33029/1816-2134-2024-45-1-82-90

11. Pipet A, Botturi K, Pinot D, et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med.* 2009;103(6):800–812. doi: 10.1016/j.rmed.2009.01.008
12. Macharadze DSh. Ambrosia Allergy. Diagnosis And Treatment Characteristics. *Meditinskiiy opponet=Medical opponet.* 2019;2(6):48–55. (In Russ).
13. Ukhanova OP, Ebzeeva II. Treatment of ragweed pollinosis using sublingual allergens. *Russian Journal of Allergy.* 2019;16(4):17–23. (In Russ). doi: 10.36691/RAJ.2020.16.4.002
14. Carnes J, Gallego MT, Moya R, Iraola V. Allergoids for Allergy Treatment. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov.* 2018;12(2):110–119. doi: 10.2174/1872213X12666180221155908
15. Compalati E, Incorvaia C, Cavaliere C, et al. The role of allergoids in allergen immunotherapy: from injective to sublingual route. *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2020;52(5):195–204. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.142
16. Khaitov M, Shilovskiy I, Valenta R, et al. Recombinant PreS-fusion protein vaccine for birch pollen and apple allergy. *Allergy.* 2024;79(4):1001–1017. doi: 10.1111/all.15919
17. Niederberger V, Neubauer A, Gevaert P, et al. Safety and efficacy of immunotherapy with the recombinant B-cell epitope-based grass pollen vaccine BM32. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142(2):497–509.e9. doi: 10.1016/j.jaci.2017.09.052
18. Sommer J, Smith M, Sikoparija B, et al. Risk of exposure to airborne Ambrosia pollen from local and distant sources in Europe – an example from Denmark. *Ann Agric Environ Med.* 2015;22(4):625–631. doi: 10.5604/12321966.1185764
19. Nenasheva NM, Migacheva NB, Astafieva NG, Belyaeva TV. Frequency, clinical and diagnostic features of ragweed allergy in patients living in various regions of the russian federation. *Practical Allergology.* 2022;2:21–33. (In Russ.) doi: 10.46393/27129667_2022_2_21
20. Bullock JM, Chapman D, Schafer S, et al. Assessing and controlling the spread and the effects of common ragweed in Europe. Final report: ENV.B2/ETU/2010/0037. 2011:456 [cited 2024 May 31]. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4a633a9e-5da6-404b-8082-b0e4be4b39f1>.
21. Gergen PJ, Arbes SJ Jr, Calatroni A, et al. Total IgE levels and asthma prevalence in the US population: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(3):447–453. doi: 10.1016/j.jaci.2009.06.011
22. Burbach GJ, Heinzerling LM, Röhnelt C, et al. GA(2)LEN study. Ragweed sensitization in Europe – GA(2)LEN study suggests increasing prevalence. *Allergy.* 2009;64(4):664–665. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01975.x
23. Dorofeeva Y, Shilovskiy I, Tulaeva I, et al. Past, present, and future of allergen immunotherapy vaccines. *Allergy.* 2020;76(1):131–149. doi: 10.1111/all.14300
24. Gieras A, Focke-Tejkl M, Ball T, et al. Molecular determinants of allergen-induced effector cell degranulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(2):384–390. doi: 10.1016/j.jaci.2006.09.034
25. Valenta R, Karaulov A, Niederberger V, et al. Allergen Extracts for In Vivo Diagnosis and Treatment of Allergy: Is There a Future? *J Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018;6(6):1845–1855.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.032
26. Brazhnikov G, Smolnikov E, Litovkina A, et al. Natural human Bet v 1-specific IgG antibodies recognize non-conformational epitopes whereas IgE reacts with conformational epitopes. *Allergy.* 2023;78(12):3136–3153. doi: 10.1111/all.15865
27. Schulmeister U, Hochwallner H, Swoboda I, et al. Cloning, expression, and mapping of allergenic determinants of alphaS1-casein, a major cow's milk allergen. *J Immunol.* 2009;182(11):7019–7029. doi: 10.4049/jimmunol.0712366

28. Elisyutina OG, Shershakova NN, Smirnov VV, et al. New approaches to allergen-specific immunotherapy (ASIT): development of a recombinant vaccine against birch pollen allergy. *Immunologiya*. 2022;43(6):621–631. (In Russ). doi: 10.33029/0206-4952-2022-42-6-621-631
29. Linhart B, Narayanan M, Focke-Tejkl M, et al. Prophylactic and therapeutic vaccination with carrier-bound Bet v 1 peptides lacking allergen-specific T cell epitopes reduces Bet v 1-specific T cell responses via blocking antibodies in a murine model for birch pollen allergy. *Clin Exp Allergy*. 2014;44(2):278–287. doi: 10.1111/cea.12216
30. Ferreira F, Bohle B, Jahn-Schmid B, et al. *Peptides derived from the major allergen of ragweed (Ambrosia artemisiifolia) and uses thereof*. European patent EP 1958645A1. 2007 Feb 13.
31. Nandy A, Augustin S, Wald M, et al. Recombinant Major Ragweed Allergen Amb a 1: Physicochemical Characterization and Immunologic Comparison of Five Recombinant Ragweed Isoallergens Amb a 1.01 to Amb a 1.05. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2):AB16. doi: 10.1016/j.jaci.2012.12.736
32. Bernstein DI, Segall N, Nayak A, et al. Safety and Efficacy of the Novel Vaccine TOLAMBA™ in Ragweed Allergic Adults, a Dose Finding Study. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119(1):S78–S79. doi: 10.1016/j.jaci.2006.11.332
33. Wopfner N, Jahn-Schmid B, Schmidt G, et al. The alpha and beta subchain of Amb a 1, the major ragweed-pollen allergen show divergent reactivity at the IgE and T-cell level. *Mol Immunol*. 2009;46(10):2090–2097. doi: 10.1016/j.molimm.2009.02.005
34. Wolf M, Twaroch TE, Huber S, et al. Amb a 1 isoforms: Unequal siblings with distinct immunological features. *Allergy*. 2017;72(12):1874–1882. doi: 10.1111/all.13196
35. Zahirović A, Štrukelj B, Korošec P, Lunder M. Epitope Mapping of Major Ragweed Allergen Amb a 1. *Acta Chim Slov*. 2019;66(1):37–44. doi: 10.17344/acsi.2018.4516
36. Jahn-Schmid B, Wopfner N, Hubinger G, et al. The T-cell response to Amb a 1 is characterized by 3 dominant epitopes and multiple MHC restriction elements. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(5):1068–1071, 1071.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2010.05.038
37. Bouley J, Groeme R, Le Mignon M, et al. Identification of the cysteine protease Amb a 11 as a novel major allergen from short ragweed. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(4):1055–1064. doi: 10.1016/j.jaci.2015.03.001
38. Tamaş TP, Buzan MR, Zbircea LE, et al. Ragweed Major Allergen Amb a 11 Recombinant Production and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2023;13(1):182. doi: 10.3390/biom13010182
39. Moten D, Kolchakova D, Todorov K, et al. Design of an Epitope-Based Peptide Vaccine Against the Major Allergen Amb a 11 Using Immunoinformatic Approaches. *Protein J*. 2022;41(2):315–326. doi: 10.1007/s10930-022-10050-z
40. Groeme R, Airouche S, Kopecny D, et al. Structural and Functional Characterization of the Major Allergen Amb a 11 from Short Ragweed Pollen. *J Biol Chem*. 2016;291(25):13076–13087. doi: 10.1074/jbc.M115.702001
41. Tulaeva I, Kratzer B, Campana R, et al. Preventive Allergen-Specific Vaccination Against Allergy: Mission Possible? *Front Immunol*. 2020;11:1368. doi: 10.3389/fimmu.2020.01368
42. Kurbacheva OM, Pavlova KS. Allergen-specific immunotherapy: modern possibilities. *Asthma and Allergy*. 2015;(3):16–20. (In Russ).
43. Valenta R, Kraft D. Recombinant allergen molecules: Tools to study effector cell activation. *Immunol Rev*. 2001;179(1):119–127. doi: 10.1034/j.1600-065x.2001.790112.x

ОБ АВТОРАХ/ AUTHORS' INFO

Автор, ответственный за переписку:

<p>*Шатилова Анастасия Витальевна; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24; ORCID: 0000-0003-3780-2878; eLibrary SPIN: 1988-1536; e-mail: av.timofeeva@nrcii.ru</p>	<p>*Anastasiia V. Shatilova; address: 24 Kashirskoe Shosse, 115522, Moscow, Russia; ORCID: 0000-0003-3780-2878; eLibrary SPIN: 1988-1536; e-mail: av.timofeeva@nrcii.ru</p>
<p>Соавторы:</p>	
<p>Шатилов Артём Андреевич; ORCID: 0000-0002-4675-8074; eLibrary SPIN: 6768-5796; e-mail: aa.shatilov@nrcii.ru</p>	<p>Artem A. Shatilov; ORCID: 0000-0002-4675-8074; eLibrary SPIN: 6768-5796; e-mail: aa.shatilov@nrcii.ru .</p>
<p>Асанбаева Айзирек Анарбековна; ORCID: 0009-0000-2395-6468; e-mail: asanbaeva-a42@yandex.ru</p>	<p>Aizirek A. Asanbaeva; ORCID: 0009-0000-2395-6468; e-mail: asanbaeva-a42@yandex.ru</p>
<p>Бабихина Марина Олеговна; ORCID: 0009-0000-5935-1647; eLibrary SPIN: 4621-0268; e-mail: marinababihina@yandex.ru</p>	<p>Marina O. Babikhina; ORCID: 0009-0000-5935-1647; eLibrary SPIN: 4621-0268; e-mail: marinababihina@yandex.ru</p>
<p>Шиловский Игорь Петрович, д-р биол. наук; ORCID: 0000-0001-5343-4230; eLibrary SPIN: 6008-7323; e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru</p>	<p>Igor P. Shilovskii, Dr. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-5343-4230; eLibrary SPIN: 6008-7323; e-mail: ip.shilovsky@nrcii.ru</p>
<p>Андреев Сергей Михайлович, канд. хим. наук; ORCID: 0000-0001-8297-579X; eLibrary SPIN: 2542-5260; e-mail: andsergej@yandex.ru</p>	<p>Sergei M. Andreev, Cand. Sci. (Chemistry); ORCID: 0000-0001-8297-579X; eLibrary SPIN: 2542-5260; e-mail: andsergej@yandex.ru</p>
<p>Смирнов Валерий Валерьевич, д-р фарм. наук, доцент; ORCID: 0000-0002-8232-6682; eLibrary SPIN: 4171-3871; e-mail: vall@mail.mipt.ru</p>	<p>Valerii V. Smirnov, Dr. Sci. (Pharmacy), Assistant Professor; ORCID: 0000-0002-8232-6682; eLibrary SPIN: 4171-3871; e-mail: vall@mail.mipt.ru</p>

<p>Назарова Евгения Валерьевна, канд. мед. наук, ORCID: 0000-0003-0380-6205; eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: ev.nazarova@nrcki.ru</p>	<p>Evgeniya V. Nazarova, MD, Cand. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0003-0380-6205; eLibrary SPIN: 4788-7407; e-mail: ev.nazarova@nrcki.ru</p>
<p>Пасихов Георгий Борисович; ORCID: 0009-0007-8916-3322; eLibrary SPIN: 6283-5320; e-mail: george.pasikhov@yandex.ru</p>	<p>George B. Pasikhov; ORCID: 0009-0007-8916-3322; eLibrary SPIN: 6283-5320; e-mail: george.pasikhov@yandex.ru</p>
<p>Попова Майя Владиславовна; ORCID: 0000-0002-3671-780X; eLibrary SPIN: 3754-0550; e-mail: mayhemly@mail.ru</p>	<p>Maiia V. Popova; ORCID: 0000-0002-3671-780X; eLibrary SPIN: 3754-0550; e-mail: mayhemly@mail.ru</p>
<p>Струева Полина Александровна; ORCID: 0009-0003-7718-0767; e-mail: polly.strueva@yandex.ru</p>	<p>Polina A. Strueva; ORCID: 0009-0003-7718-0767; e-mail: polly.strueva@yandex.ru</p>
<p>Елисютина Ольга Гурьевна, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-4609-2591; eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru</p>	<p>Olga G. Elisyutina, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-4609-2591; eLibrary SPIN: 9567-1894; e-mail: el-olga@yandex.ru</p>
<p>Уханова Ольга Петровна, д-р мед. наук; ORCID: 0000-0002-7247-0621; eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru</p>	<p>Olga P. Ukhanova, MD, Dr. Sci. (Medicine); ORCID: 0000-0002-7247-0621; eLibrary SPIN: 8287-2891; e-mail: uhanova_1976@mail.ru</p>
<p>Кудлай Дмитрий Анатольевич, д-р мед. наук, член-корр. РАН; ORCID: 0000-0003-1878-4467; eLibrary SPIN: 4129-7880; e-mail: D624254@gmail.com</p>	<p>Dmitry A. Kudlay, MD, Dr. Sci. (Medicine), corresponding member of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0003-1878-4467; eLibrary SPIN: 4129-7880; e-mail: D624254@gmail.com</p>
<p>Хайтов Муса Рахимович, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН; ORCID: 0000-0003-4961-9640;</p>	<p>Musa R. Khaitov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences;</p>

eLibrary SPIN: 3199-9803;

e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

ORCID: 0000-0003-4961-9640;

eLibrary SPIN: 3199-9803;

e-mail: mr.khaitov@nrcii.ru

Accepted for publication