

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 16, №1*

2017



УДК 616.514:577.1

**ХАРАКТЕР ЭКСПРЕССИИ CD-МАРКЕРОВ ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ ХОЛОДОВОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕЙ**© Мешкова Р.Я.<sup>1</sup>, Ковригина Н.В.<sup>1</sup>, Витчук А.В.<sup>1</sup>, Аксенова С.А.<sup>1</sup>, Максакова Т.С.<sup>3</sup>, Битюцкая В.В.<sup>2</sup>, Слабкая Е.В.<sup>1</sup>, Волкова Е.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Областной центр аллергологии и иммунологии, Россия, 214006, Смоленск, Фрунзе, 40<sup>3</sup>ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница», Россия, 214018, Смоленск, пр-т Гагарина, 27

*Резюме:* впервые изучен характер экспрессии CD-маркеров лимфоцитов периферической крови пациентов с разными формами хронической крапивницы, а именно: холодовой крапивницей (ХК) в зависимости от степени чувствительности пациентов к холоду и хронической спонтанной крапивницей (ХСК). Независимо от формы крапивницы изменений в содержании общего количества Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), натуральных киллеров (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>) у пациентов по сравнению с контрольной группой не выявлено. В то же время установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95<sup>+</sup> у больных ХК и ХСК. Внутри группы больных ХК выделяются пациенты со средней степенью чувствительности к холоду, поскольку в сравнении с группой высокочувствительных больных содержат достоверно большее количество В-лимфоцитов и TNK-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>). В группе больных ХСК выявлено снижение содержания субпопуляций Т-регуляторных клеток (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>bright) и активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR) по сравнению с контрольной группой. В целом, установлена схожесть количественных показателей основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов двух разных форм хронической крапивницы, что может свидетельствовать о едином иммунном механизме этих заболеваний.

*Ключевые слова:* холодовая крапивница, хроническая спонтанная крапивница, CD-маркеры лимфоцитов

**EXPRESSION OF CD-LYMPHOCYTE MARKERS IN PATIENTS WITH COLD URTICARIA AND CHRONIC SPONTANEOUS URTICARIA**Meshkova R.Y.,<sup>1</sup> Kovrigina N.V.,<sup>1</sup> Vitchuk A.V.,<sup>1</sup> Aksenova S.A.,<sup>1</sup> Maksakova T.S.,<sup>3</sup> Bityutskaya V.V.,<sup>2</sup> Slabkay E.V.,<sup>1</sup> Volkova E.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>2</sup>Smolensk Regional Department of Allergy and Clinical Immunology, Russia, 214006, Smolensk, Frunze St., 40<sup>3</sup>Smolensk Regional Clinic Hospital, Russia, 214018, Smolensk, Gagarin Av., 27

*Summary:* the expression of CD-lymphocyte markers in patients with cold urticaria with depending on the varying degrees of sensitivity to cold and in patients with chronic spontaneous urticarial were studied for the first time. The study revealed that the contents of the total number of T lymphocytes (CD3<sup>+</sup>), T-helper (CD4<sup>+</sup>), cytotoxic T-lymphocytes (CD8<sup>+</sup>), B-lymphocytes (CD19<sup>+</sup>), NK cells (CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>), activated T-lymphocytes (CD3<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>) cells in the examined patients with all type of urticaria does not differ in comparison with the control group. A significant reduction of T-helper and cytotoxic T lymphocytes expressing CD95+ marker of apoptosis in patients with cold urticaria and chronic spontaneous urticarial was observed.

In the patients with an average degree of sensitivity to cold, an increase of B-lymphocytes and TNK-lymphocytes (CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>) was registered, compared to the patients with high sensitivity to cold. In the patients with chronic spontaneous urticaria, there was a decrease of the quantity of regulatory T cells (CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> bright) and activated T lymphocytes expressing HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR). Thus, we identified similar quantitative indicators of basic lymphocyte subpopulations in the patients with two different forms of chronic urticaria. This may indicate a common immune mechanism of these diseases.

*Key words:* cold urticaria, chronic spontaneous urticaria, CD- lymphocyte markers

**Введение**

В настоящее время к хроническим крапивницам относят спонтанную форму заболевания и индуцируемые формы, в частности холодовую [8]. До настоящего времени механизмы всех форм хронических крапивниц во многом остаются неясными, за исключением выделения многочисленных медиаторов тучными клетками под воздействием физического фактора, либо спонтанно [1,2,3]. Участие различных субпопуляций Т-, В-, NK-лимфоцитов в механизмах

хронической спонтанной крапивницы (ХСК) и холодовой крапивницы (ХК) дискутируется [4,9]. Имеются единичные работы по изучению адаптивного иммунитета у больных ХК, в частности, показано снижение абсолютного количества  $CD3^+$ Т-лимфоцитов и регуляторных Т-лимфоцитов [3]. У пациентов с ХК на фоне ВИЧ-инфекции выявлено достоверное снижение числа  $CD4^+$ Тлимфоцитов. Однако эти данные трудно сопоставить лишь с воздействием холода [6,10].

Работ по изучению иммунных механизмов ХК в зависимости от индивидуальной чувствительности пациентов к холоду нами не обнаружено. В целом патогенетические, в том числе иммунные, механизмы крапивницы, остаются недостаточно ясными, что вызывает необходимость их дальнейшего изучения.

Цель исследования – провести сравнительный анализ субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови больных ХСК, а также больных ХК в зависимости от индивидуальной чувствительности к холоду.

## Методика

Методом сплошной выборки в исследование было включено 92 больных крапивницей, из них 39 пациентов с ХК (33 женщины, 6 мужчин); 53 пациента с ХСК (40 женщин, 13 мужчин); в качестве контроля 10 здоровых доноров. Диагноз ХК устанавливали в соответствии с международным консенсусом [7]. Степень температурной чувствительности (СТЧ) к холоду определяли на аппарате Temp Test® 3,0 Prototyp, Emosystems, GmbH, 12-канальный датчик которого позволяет оценить реакцию кожи на температуру от  $+4^{\circ}$  до  $+42^{\circ}C$  [5,7]. Было проведено изучение температурной чувствительности больных ХК в диапазоне от  $+4^{\circ}C$  до  $+26^{\circ}C$  с интервалом  $+2^{\circ}C$ . Оценка СТЧ – это максимальная температура, вызывающая появление волдыря на коже [4, 7].

В зависимости от уровня СТЧ все пациенты с ХК были разделены нами на 3 группы: 1-я группа с низкой СТЧ в диапазоне от  $+4^{\circ}C$  до  $+6^{\circ}C$  (11 больных, все – женщины), средний возраст равен  $43,1\pm 3,42$  лет; 2-я группа со средней СТЧ в диапазоне от  $+8^{\circ}C$  до  $+14^{\circ}C$  (13 больных, из них 11 женщин и 2 мужчин), средний возраст составил  $24\pm 2,68$  года; 3-я группа с высокой СТЧ в диапазоне от  $+16^{\circ}C$  до  $+26^{\circ}C$  (15 больных, из них 11 женщин и 4 мужчин), средний возраст составил  $39,5\pm 3,54$  лет. Диагноз ХСК устанавливали в соответствии с международными рекомендациями (Mauger M et.al., 2013). Средний возраст пациентов с ХСК составил  $41,3\pm 2,7$  года.

Изучение экспрессии CD маркеров лимфоцитов периферической крови осуществляли на проточном цитофлуориметре FC 500 с использованием моноклональных антител фирмы Beckman Coulter. Количественную оценку субпопуляций лимфоцитов проводили в относительных и абсолютных показателях.

При статистической обработке результатов использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости  $p$  принимали равным 0,05.

## Результаты исследования и их обсуждение

В результате проведенного нами исследования показано, что больные с ХК – это неоднородная группа как по клинической чувствительности к холоду, так и по иммунологическим параметрам, отражающим количественные и функциональные характеристики Т, В, НК, ТНК лимфоцитов. Важно отметить, что резких колебаний количества основных субпопуляций лимфоцитов у больных с изучаемыми видами крапивницы не выявлено. В тоже время установлены изменения функционального состояния ряда клеток как при ХК, так и при ХСК. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Как видно из данных, у пациентов с ХК, достоверной разницы в содержании общего количества Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ ), Т-хелперов ( $CD4^+$ ) по сравнению с контрольной группой, а также между группами больных, имеющих разную СТЧ, не выявлено. Содержание Т-цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ ) у всех групп больных ХК также достоверно не отличалось от показателей в контроле. Однако, в группе больных со средней СТЧ к холоду относительное содержание Т-цитотоксических лимфоцитов ( $CD8^+$ ) было достоверно ниже, чем у больных с высокой СТЧ к холоду. Содержание Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации  $CD25^+$  у больных ХК с разной СТЧ к холоду, достоверно не отличается от контрольной группы. В то же время, имеется тенденция к снижению относительного содержания регуляторных Т-лимфоцитов ( $CD4^+CD25^+bright$ ) у пациентов ХК, независимо от СТЧ к холоду. При анализе абсолютного количества указанных клеток у пациентов со средней СТЧ к холоду, подобная тенденция не прослеживается. Независимо от СТЧ к холоду изменений количества активированных Т-лимфоцитов ( $CD4^+CD25^+dim$ ) у больных ХК по сравнению с контролем не выявлено. Эти данные отличаются от результатов ранее проведенного исследования, где было продемонстрировано низкое количество регуляторных Т-лимфоцитов у больных ХК [2].

Таблица 1. Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови больных холодовой крапивницы (ХК) и хронической спонтанной крапивницы (ХСК),  $M \pm m$ 

| CD-маркеры                                             | ХСК<br>(n=53)         | ХК                        |                         |                       | Контроль<br>n=10 |
|--------------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------|
|                                                        |                       | Низкая<br>СТЧ (n=11)      | Средняя<br>СТЧ (n=13)   | Высокая<br>СТЧ (n=15) |                  |
| CD 3 <sup>+</sup> , %                                  | 74,9±1,1              | 76,5±1,8                  | 73,8±2,2                | 75,9±2,4              | 74,1±1,1         |
| CD3 <sup>+</sup> , абс.ч.                              | 1678,2±93,8           | 1609,0±156,1              | 2002,2±156,1            | 1528,5±759            | 1505,8±100,7     |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , %                  | 47,6±1,0              | 47,5±1,6                  | 47,6±1,9                | 44,4±2,1              | 46,8±2,1         |
| CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> , абс.ч              | 1083,8±71,6           | 1017,7±96,8               | 1279,4±103,0            | 884,3±44,6            | 937,6±56,0       |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , %                  | 24,3±1,1              | 27±2,5                    | 22,2±1,1 <sup>3</sup>   | 28,6±1,6              | 24,8±1,4         |
| CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> , абс.ч              | 535,2±34,8            | 551,6±51,8                | 618,5±56,8              | 580,4±40,9            | 514,3±41,5       |
| CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> bright, %           | 2,9±0,2 <sup>1</sup>  | 3,4±0,4                   | 3,9±0,31                | 3,8±0,3               | 4,7±0,3          |
| CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> bright, абс.ч       | 65,1±3,8 <sup>1</sup> | 80,7±9,6                  | 112,6±10,5              | 77,5±5,8              | 103±11,6         |
| CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> dim, %              | 5,5±0,3               | 7,1±0,6                   | 6,0±0,4                 | 6,8±0,6               | 6,1±0,6          |
| CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> dim, абс.ч          | 120,0±8,9             | 152,8±20,3                | 168,7±15,5              | 137,9±10,9            | 127,7±11,3       |
| CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , %                 | 8,8±0,3               | 10,4±0,8                  | 10,2±0,6                | 10,9±0,7              | 10,3±0,6         |
| CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> , абс.ч             | 192,5±11,7            | 234,1±24,9                | 282,7±25,1              | 212,3± 18,8           | 214,8±19,2       |
| CD3 <sup>+</sup> HLA-DR, %                             | 2,4±0,2 <sup>1</sup>  | 3,3±0,74                  | 3,2±0,9                 | 3,9±0,6               | 3,9±0,6          |
| CD4 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , %                 | 1,8±0,1 <sup>1</sup>  | 1,71±0,1 <sup>1</sup>     | 1,59±0,1 <sup>1</sup>   | 1,56±0,1 <sup>1</sup> | 2,3±0,1          |
| CD4 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , абс.ч             | 38,2±2,0              | 39,5±4,9                  | 41,5±2,7                | 31±1,5 <sup>1</sup>   | 46,4±4,9         |
| CD8 <sup>+</sup> CD 95 <sup>+</sup> , %                | 0,8±0,1 <sup>1</sup>  | 0,81±0,1 <sup>1</sup>     | 0,78±0,1 <sup>1</sup>   | 0,85±0,1 <sup>1</sup> | 1,2±0,4          |
| CD8 <sup>+</sup> CD95 <sup>+</sup> , абс.ч             | 18,3±1,1 <sup>1</sup> | 18,5±2,4                  | 20,7±1,8                | 17,1±1,1 <sup>1</sup> | 24,2±3,3         |
| CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>                     | 2,2±0,1               | 1,9±0,23                  | 2,2±0,1 <sup>3</sup>    | 1,6±0,1               | 2,0±0,1          |
| CD19 <sup>+</sup> , %                                  | 11,8±0,7              | 12,1±1,9                  | 13±1,4 <sup>3</sup>     | 10,6±1,3              | 12,3±1,4         |
| CD19 <sup>+</sup> , абс.ч                              | 280,9±23,6            | 292,1±54,7                | 380,9±55,3 <sup>3</sup> | 208,7±17,3            | 235,8±20,7       |
| CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , %                | 13,0±1,0              | 10,9±2,0 <sup>1</sup>     | 12,3±1,5                | 12,7±2,1              | 14,4±1,3         |
| CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> , абс.ч            | 280,9±23,6            | 210,9±25,5 <sup>1,2</sup> | 320,9±34,6              | 252,4±35,2            | 300,5±33,1       |
| CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> % | 6,0±0,6               | 6,4±1,1                   | 3,9±0,92 <sup>3</sup>   | 7,5±1,2               | 8,0±1,1          |

Примечание. <sup>1</sup> –  $p \leq 0,01-0,05$  степень достоверности различий при сравнении всех групп пациентов с ХК и ХСК с контролем; <sup>2</sup> –  $p \leq 0,01$  степень достоверности различий между 1 и 2 группами пациентов с ХК; <sup>3</sup> –  $p \leq 0,01-0,05$  степень достоверности различий между 2 и 3 группами пациентов с ХК

Количество Т-хелперов, экспрессирующих маркер CD95<sup>+</sup> достоверно снижено у больных ХК по сравнению с контролем независимо от СТЧ к холоду. Подобные результаты получены и при изучении содержания Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD95<sup>+</sup> (CD8<sup>+</sup>CD95<sup>+</sup>). В то же время внутри группы больных ХК достоверной разницы в содержании указанных выше субпопуляций Т-лимфоцитов в зависимости от разной температуры чувствительности не выявлено. Содержание В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>) у больных ХК, независимо от СТЧ к холоду, достоверно не отличается от группы контроля. Внутри группы больных ХК выявлено, что у пациентов со средней СТЧ к холоду содержание В-лимфоцитов достоверно превышает показатели у больных с высокой СТЧ к холоду. Влияние СТЧ отразилось и на содержании NK-клеток, снижение которых отмечено у больных с низкой СТЧ в сравнении с контролем. Уровень TNK-клеток у всех групп больных ХК не отличался от контроля, однако у пациентов со средней СТЧ к холоду он был достоверно ниже, чем у больных с высокой СТЧ.

Что касается больных ХСК, то у этих пациентов достоверной разницы в содержании Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), NK-клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), TNK-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), активированных Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>), активированных Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>dim) по сравнению с контролем не выявлено. В то же время имеет место снижение числа активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR) и регуляторных Т-лимфоцитов (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>bright). Так же как и при ХК у больных ХСК выявлено достоверное снижение Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих маркер CD95<sup>+</sup>.

Обнаружено сходство количественных показателей основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови у пациентов с холодовой крапивницей и хронической спонтанной крапивницей, что может свидетельствовать об общем иммунном механизме этих заболеваний.

## Выводы

1. Впервые установлено, что независимо от формы хронической крапивницы, в частности, при холодовой крапивнице и при хронической спонтанной крапивнице, изменений в содержании Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>), Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>), В-

- лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>), NK-клеток (CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) в периферической крови пациентов по сравнению с контрольной группой не выявлено.
- У больных как холодовой крапивницей, так и хронической спонтанной крапивницей было установлено достоверное снижение содержания Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, экспрессирующих маркер апоптоза CD95<sup>+</sup>.
  - Особую группу составляют больные холодовой крапивницей со средней СТЧ к холоду, у которых по сравнению с больными с высокой СТЧ достоверно снижено содержание Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8<sup>+</sup>) и одновременно повышено содержание В лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>).
  - В группе больных хронической спонтанной крапивницей выявлено снижение содержания субпопуляций Т-регуляторных (CD4<sup>+</sup>CD25<sup>bright</sup>) и активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих молекулы HLA-DR (CD3<sup>+</sup>HLA-DR) по сравнению с контрольной группой.

## Литература

- Витчук А.В., Мешкова Р.Я., Ковригина Н.В. и др. Динамика течения хронической спонтанной крапивницы у больных с атопическими и другими коморбидными заболеваниями // Вестник СГМА. – 2016. – Т.15, №15. – С. 52-56.
- Мешкова Р.Я., Аксенова С.А. Холодовая крапивница // Российский Аллергологический Журнал – 2007. – №5 – С. 29-35
- Янченко В.В., Величинская О.Г. Изменения клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с холодовой и хронической спонтанной крапивницей // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2015, Т.14, №2. – С. 56-61.
- Abajian M., Mlynek A., Maurer M. Physical urticaria // Current Allergy and Asthma Reports. – 2012. – N12. – P. 281-287.
- Krause K., Degener F., Altrichter S. et.al. Cold-induced urticaria and angioedema. Classification, diagnosis and therapy // Hautarzt. – 2010. – N9. – P. 743-752.
- Lin R.Y., Schwartz R.A. Cold urticaria and HIV infection // British Journal Dermatology. – 1993. – N4. – P. 465-472.
- Maurer M., Magerl M., Abajian M. et.al. An improved Peltier effect-based instrument for critical temperature threshold measurement in cold- and heat-induced urticaria // Journal of the European Academy Dermatology Venereology. – 2015. – N10. – P. 204-209.
- Magerl M., Altrichter S., Borzova E. et.al. The definition, diagnostic testing, and management of chronic inducible urticarias- The EAACI/GA<sup>2</sup>LEN/EDF/UNEV consensus recommendations 2016 update and revision // Allergy. – 2016. – V.71, N6. – P. 780-802.
- Saini S.S. Chronic spontaneous urticaria. Etiology and pathogenesis // Immunology and Allergy Clinics of North America. – 2014. – N34. – С. 33-52
- Yu R.C., Evans B., Cream J.J. Cold urticaria, raised IgE and HIV infection // Journal of the Royal Society Medicine. – 1995. – N5. – P. 294-295

## Информация об авторах

*Мешкова Раиса Яковлевна* – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: meshkova.raisa@yandex.ru

*Ковригина Наталья Васильевна* – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: kovriganav@mail.ru

*Витчук Александр Владимирович* – аспирант кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: DjonnyFunt@mail.ru

*Аксенова Светлана Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: Aksenova7@yandex.ru

*Максакова Татьяна Сергеевна* – врач-лаборант ОГБУЗ «Смоленская областная клиническая больница». E-mail: maksakovat74@mail.ru

*Битоцкая Виктория Викторовна* – врач аллерголог-иммунолог Смоленского областного центра аллергологии и иммунологии. E-mail: bjfs@mail.ru

*Слабкая Елена Владимировна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: slabkaja@mail.ru

*Волкова Елена Владимировна* – заведующая Смоленским областным центром аллергологии и иммунологии. E-mail: docvolkova@mail.ru