

## НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

Обзорная статья

УДК 632.938

3.2.2. «Эпидемиология» (медицинские науки)

doi: 10.48612/agmu/2022.3.1.15.19

### **СОВРЕМЕННЫЕ СЕРОЛОГИЧЕСКИЕ И ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

\***Кристина Шотаевна Арнаудова, Мария Романовна Копылова,  
Зинаида Владимировна Жаркова, Гузель Наилевна Генатуллина**  
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Для скринингового исследования и прогнозирования иммунного ответа, а также для диагностики вирусных заболеваний разной чувствительности используются современные серологические и иммунологические тесты. Приведенные методы играют важную роль в эпидемиологии и разработке вакцин, а также позволяют определять численность и разнообразие антител. Были выявлены наиболее популярные в медицинской практике методы иммуноферментного (ELISA), иммунохроматографического и иммунохемилюминесцентного анализов. Однако они используются в ограниченной степени для определения статуса инфекции (в сочетании с молекулярно-генетическими анализами), серологической распространенности и статуса иммунной защиты медицинских работников.

**Ключевые слова:** иммуноферментный анализ, иммуноферментный анализ бокового потока, анализ нейтрализации, поверхностный плазмонный резонанс

**Для цитирования:** Арнаудова К. Ш., Копылова М. Р., Жаркова З. В., Генатуллина Г. Н. Современные серологические и иммунологические тесты для диагностики вирусных заболеваний // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2022. Т. 3, № 1. С. 15–19.

## SCIENTIFIC REVIEWS

Review article

### **MODERN SEROLOGICAL AND IMMUNOLOGICAL TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF VIRAL DISEASES**

**Kristina Sh. Arnaudova, Mariya R. Kopylova,  
Zinaida V. Zharkova, Guzel' N. Genatullina**  
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

**Abstract.** Modern serological and immunological tests are used for screening studies and prediction of the immune response, as well as for the diagnosis of viral diseases of different sensitivity. These methods play an important role in epidemiology and vaccine development, and also allow determining the number and diversity of antibodies. The most popular methods of enzyme immunoassay (ELISA), immunochromatographic and immunochemiluminescent assays in medical practice were identified. However, they are used to a limited extent to determine the status of infection (in combination with molecular genetic analyses), serological prevalence and the status of immune protection of medical workers.

**Key words:** enzyme immunoassay, sidestream enzyme immunoassay, neutralization assay, surface plasmon resonance

**For citation:** Arnaudova K. Sh., Kopylova M. R., Zharkova Z. V., Genatullina G. N. Modern serological and immunological tests for the diagnosis of viral diseases. Caspian Journal of Medicine and Pharmacy. 2022; 3 (1): 15–19. (In Russ.).

Серологические тесты направлены на детекцию антигенов различных вирусных заболеваний, а основным критерием эффективности является высокая клиническая специфичность, позволяющая исключить ложноположительные результаты.

Обнаружение вирусной РНК на основе ОТ-ПЦР широко используется в диагностике вирусных заболеваний, однако оно не применимо для скринингового исследования и прогнозирования иммунного ответа. Образцами для серологического тестирования изначально являлись сыворотка или плазма крови для обнаружения антител к иммуноглобулину М (IgM) и иммуноглобулину G (IgG), затем появились тест-системы применимые для слюны, мокроты и других биологических жидкостей.

Серологические методы играют важную роль в эпидемиологии и разработке вакцин, обеспечивая оценку иммунного ответа, а также позволяет определять численность и разнообразие антител. Как известно, IgM обнаруживаются в сыворотке крови через несколько дней и сохраняются в течение двух недель после заражения, а далее вырабатываются IgG. Таким образом, IgM могут быть индикатором ранней стадии заболевания, а IgG текущей или предшествующей инфекции, а также наличия постинфекционного иммунитета. Иммунологические тесты имеют огромный потенциал для эпидемиологии различных вирусов [1, 2, 3], но на результаты тестов могут повлиять как минимум три причины: [4] образцы положительны при молекулярно-генетических исследованиях из-за задержки в выработке антител после инфицирования, [5] образцы могут быть серопозитивными, но отрицательными по результатам молекулярно-генетического анализа, отражающим устранение более ранней, более легкой инфекции, и [6] из-за ограничения чувствительности и специфичности анализов. Ложноположительные результаты в следствии низкой специфичности (перекрестная реакция) может привести к ошибочному прогнозу уровня антител среди данной популяции, что может оказать нежелательное влияние на социально-экономические решения и общее доверие общества к результатам [7, 8].

К серологическим методам при диагностике вирусных заболеваний относят иммуноферментный (ELISA), иммунохроматографический и иммунохемилюминесцентный анализ. Каждый из этих методов имеет свои преимущества (скорость, мультиплексирование, автоматизация) и недостатки (обученный персонал, специализированные лаборатории). Данные методы обнаружения антител дополняют экспресс-тесты на антиген, в которых антитела используются для обнаружения вирусного антигена или антигенов в серологических образцах. Разработка высокопроизводительных серологических тестов находится в центре внимания крупных диагностических компаний [9].

**Иммуноферментный анализ (ELISA)** – это метод анализа на микролунках на планшете, предназначенный для обнаружения и количественного определения таких веществ, как пептиды, белки, антитела и гормоны. Тест может быть, как качественным, так и количественным, и время получения результатов обычно составляет 1–5 часов [10, 11]. Лунки планшета обычно покрыты вирусным белком. Если они присутствуют, противовирусные антитела в образцах пациентов будут специфически связываться, и связанный комплекс антитело-белок детектируется с помощью дополнительного индикаторного антитела для получения колориметрических или флуоресцентных считываний. ELISA достаточно быстрый, имеет возможность тестировать несколько образцов и адаптируется к автоматизации для увеличения пропускной способности, однако он может иметь переменную чувствительность и подходит для определений в месте оказания медицинской помощи.

**Иммуноферментный анализ бокового потока.** Портативный тест, представляющий собой качественный хроматографический анализ, используемый в месте оказания медицинской помощи. Тест является разновидностью экспресс-диагностики, результат можно получить уже через 10–30 мин. На практике образцы жидкости наносят на материал субстрата, который позволяет образцу проходить через полосу иммобилизованного вирусного антигена [2]. Образцы движутся через капиллярный поток по нитроцеллюлозной мембране, при этом при присутствии антител к вирусу, они связываются с меченым антигеном и продолжают двигаться, пока не будут захвачены иммобилизованными антителами. Присутствие захваченного комплекса антитело-антиген визуализируется в виде цветной тестовой полосы. Меченые контрольные антитела мигрируют до тех пор, пока не будут захвачены контрольной полосой [11, 12]. Экспресс-тесты на антигены, в которых антитела используются вместо иммобилизованного вирусного антигена, позволяют оценить текущую инфекцию.

**Анализ нейтрализации** определяют способность антитела ингибировать вирусную инфекцию культивируемых клеток и результирующие цитопатические эффекты репликации вируса. Для этого анализа образцы цельной крови, сыворотки или плазмы пациентов разбавляют и добавляют в уменьшающихся концентрациях к культурам клеток [13]. Если присутствуют нейтрализующие антитела, их уровни можно измерить, определив порог, при котором они способны предотвратить репликацию вируса в инфицированных культурах клеток [14, 15]. Время получения результатов

для анализов нейтрализации обычно составляет 3-5 дней, но недавние достижения позволили сократить это время до нескольких часов [16, 17, 18]. Для этого типа тестирования необходима лаборатория для культивирования клеток. Определение нейтрализующих антител имеет значение для терапевтического применения плазмы выздоравливающих и в долгосрочной перспективе для разработки вакцины.

**Люминесцентные иммуноанализы** включают методы, снижающие пределы детекции на основе антител. Одним из них является иммуоферментный магнитный хемилюминесцентный иммуофермент на основе пептидов для диагностики COVID-19. После разработки данного метода компания Diazyme Laboratories, Inc. (Сан-Диего, Калифорния) объявила о доступности двух новых полностью автоматизированных серологических тестах для диагностики SARS-CoV-2, которые проводятся на полностью автоматизированных хемилюминесцентных анализаторах Diazyme DZ-lite 3000 Plus [19, 20]. Тесты биосенсоров полагаются на преобразование специфического взаимодействия биомолекул в измеряемые данные с помощью оптических, электрических, ферментативных и других методов.

**Поверхностный плазмонный резонанс (SPR)** – метод измерения интерференции падающего света на твердой границе из-за локальных нарушений, таких как адсорбция антитела или антигена. Биосенсор на основе SPR был разработан для диагностики SARS с использованием коронавирусного поверхностного антигена (SCVme), закрепленного на золотом субстрате [21]. SPR-чип имел нижний предел обнаружения 200 нг/мл для антител против SCVme в течение 10 минут. Совсем недавно компания PathSensors Inc. анонсировала биосенсор для обнаружения нового коронавируса SARS [22]. Эта платформа использует клеточный иммуосенсор, который сочетает захват вируса с усилением сигнала для получения результата через 3–5 мин. Данный биосенсор уже доступен для исследовательских целей [23].

Таким образом, серологические тесты используются в ограниченной степени для определения статуса инфекции (в сочетании с молекулярно-генетическими анализами), серологической распространенности и статуса иммунной защиты медицинских работников. Серологические и иммунологические тесты имеют огромный потенциал для отслеживания вирусных заболеваний, большинство этих тестов все еще находятся в стадии разработки.

#### Список источников

1. Pryor J. Questions: How COVID-19 tests work and why they're in short supply // MIT News: On Campus and around the World. 2020. URL: <https://news.mit.edu/2020/how-covid-19-tests-work-why-they-are-in-short-supply-0410>.
2. Theel E. S., Slev P., Wheeler S., Couturier M. R., Wong S. J., Kadkhoda K. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? // Journal of clinical microbiology. 2020. Vol. 58, no. 8: e00797-20.
3. Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection // Journal of medical virology. 2020. Vol. 92, no. 6. P. 589–594.
4. Diao B., Wen K., Chen Ji., Liu Yu., Yuan Z., Han Ch., Chen Ji., Pan Yu., Chen L., Dan Yu., Wang Ji., Chen Yo., Deng G., Zhou H., Wu Yu. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. MedRxiv. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032524v2>.
5. Van Guilder H. D., Vrana K. E., Freeman W. M. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis // Biotechniques. 2008. Vol. 44, no. 5. P. 619–626.
6. Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H.N., Malekjahani A., Osborne M., Li V.Y. C., Chen H., Mubareka S., Gubbay J.B., Chan W.C.W. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection // ACS nano. 2020. Vol. 14, no. 4. P. 3822–3835.
7. Hinton D. M. Emergency Use Authorization for qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test (Cellex Inc.). Clinical diagnostics. 2020. no. 2. P. 1–8.
8. Maxim L. D., Niebo R., Utell M. J. Screening tests: a review with examples // Inhalation toxicology. 2014. Vol. 26, no. 13. P. 811–828.
9. Food U.S. Drug Administration. Accelerated Emergency Use Authorization (EUA) Summary SARS-CoV-2 Assay (Rutgers Clinical Genomics Laboratory) // Journal of Clinical Microbiology. 2020. no. 5. P. 1–8.
10. Kujawski S. A., Wong K., Collins J. P., Epstein L., The COVID-19 Investigation Team. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. MedRxiv. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1>.
11. Takeuchi Y., Furuchi M., Kamimoto A., Honda K., Matsumura H., Kobayashi R. Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection // Journal of oral science. 2020. Vol. 62, no. 3. P. 350–351.
12. Che X. Y., Qiu L. W., Pan Y. X., Wen K., Hao W., Zhang L. Y., Wang Y. D., Liao Z. Y., Hua X., Cheng V. C., Yuen K. Y. Sensitive and specific monoclonal antibody-based capture enzyme immunoassay for detection of nucleocapsid antigen in sera from patients with severe acute respiratory syndrome // Journal of Clinical Microbiology. 2004. Vol. 42, no. 6. P. 2629–2635.

13. D'Annessa I., Marchetti F., Colombo G. Differential antibody recognition by novel SARS-CoV-2 and SARS-CoV spike protein receptor binding domains: mechanistic insights and implications for the design of diagnostics and therapeutics // *Journal of Clinical Microbiology*. 2020. Vol. 69, no. 3. P. 1619–1625.
14. Nieto-Callejas M. J., Cardona-Maya W. D., Isaza-Merino C. A., Cardona-Maya Ya. Diagnosis of COVID-19 and innovative alternative methods based on optic fiber immunosensor // *Ingeniería y competitividad*. 2021. Vol. 23, no. 2. P. 18–24.
15. Yang X., Sun X. Chemiluminescent immunometric detection of sars-cov in sera as an early marker for the diagnosis of sars // *The Journal of infectious diseases*. 2005. Vol. 139, P. 491–494.
16. Cai X. F., Chen J., Li Hu J., Long Q. X., Deng H. J., Liu P., Fan K., Liao P., Liu B. Z., Wu G. C., Chen Y. K., Li Z. J., Wang K., Zhang X. L., Tian W. G., Xiang J. L., Du H. X., Wang J., Hu Y., Tang N., Lin Y., Ren J. H., Huang L. Y., Wei J., Gan C. Y., Chen Y. M., Gao Q. Z., Chen A. M., He C. L., Wang D. X., Hu P., Zhou F. C., Huang A. L., Wang D. Q. A Peptide-Based Magnetic Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Serological Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 222, no. 2. P. 189–193.
17. Whiteman M. C., Antonello J. M., Bogardus L. A., Giacone D. G., Rubinstein Leonard. J., Sun D., Tou A.H.M., Gurney K. B. A virus neutralization assay utilizing imaging cytometry : заяв. пат. 17266827 США. 2021.
18. Wood C. S., Thomas M. R., Budd J., Mashamba-Thompson T. P., Herbst K., Pillay D., Peeling R. W., Johnson A. M., McKendry R. A., Stevens M. M. Taking connected mobile-health diagnostics of infectious diseases to the field // *Nature*. 2019. Vol. 566, no. 7745. P. 467–474.
19. Kontou P. I., Braliou G. G., Dimou N. L., Nikolopoulos G., Bagos P. G. Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis // *Diagnostics*. 2020. Vol. 10, no. 5. P. 319.
20. Park T. J., Hyun M. S., Lee H. J., Lee S. Y., Ko S. A self-assembled fusion protein-based surface plasmon resonance biosensor for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome // *Talanta*. 2009. Vol. 79, no. 2. P. 295–301.
21. Antiochia R. Nanobiosensors as new diagnostic tools for SARS, MERS and COVID-19: from past to perspectives // *Microchimica Acta*. 2020. Vol. 187. no. 12. P. 1–13.
22. Alshaimi I. H. Analytical detection methods for diagnosis of COVID-19: developed methods and their performance // *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2021. Vol. 35, no. 1. P. 196–207.
23. Khan S., Nakajima R., Jain A., de Assis R. R., Jasinskas A., Obiero J. M., Adenaiye O., Tai S., Hong F., Milton D. K., Davies H., Felgner P. L., Prometheus Study Group. Analysis of serologic cross-reactivity between common human coronaviruses and SARS-CoV-2 using coronavirus antigen microarray // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 222, no. 2. P. 118–129.

## References

1. Pryor J. Questions: How COVID-19 tests work and why they're in short supply // MIT News: On Campus and around the World. 2020. URL: <https://news.mit.edu/2020/how-covid-19-tests-work-why-they-are-in-short-supply-0410>.
2. Theel E. S., Slev P., Wheeler S., Couturier M. R., Wong S. J., Kadkhoda K. The role of antibody testing for SARS-CoV-2: is there one? *Journal of clinical microbiology*. 2020; 58 (8): e00797-20.
3. Xia J., Tong J., Liu M., Shen Y., Guo D. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *Journal of medical virology*. 2020; 92 (6): 589–594.
4. Diao B., Wen K., Chen Ji., Liu Yu., Yuan Z., Han Ch., Chen Ji., Pan Yu., Chen L., Dan Yu., Wang Ji., Chen Yo., Deng G., Zhou H., Wu Yu. Diagnosis of acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection by detection of nucleocapsid protein. *MedRxiv*. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.07.20032524v2>.
5. Van Guilder H. D., Vrana K. E., Freeman W. M. Twenty-five years of quantitative PCR for gene expression analysis. *Biotechniques*. 2008; 44 (5): 619–626.
6. Udugama B., Kadhiresan P., Kozlowski H. N., Malekjahani A., Osborne M., Li V. Y. C., Chen H., Mubareka S., Gubbay J. B., Chan W. C. W. Diagnosing COVID-19: the disease and tools for detection. *ACS nano*. 2020; 14 (4): 3822–3835.
7. Hinton D. M. Emergency Use Authorization for qSARS-CoV-2 IgG/IgM Rapid Test (Cellex Inc.). *Clinical diagnostics*. 2020. no. 2. P. 1–8.
8. Maxim L. D., Niebo R., Utell M. J. Screening tests: a review with examples. *Inhalation toxicology*. 2014; 26 (13): 811–828.
9. Food U.S. Drug Administration. Accelerated Emergency Use Authorization (EUA) Summary SARS-CoV-2 Assay (Rutgers Clinical Genomics Laboratory). *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; (5): 1–8.
10. Kujawski S. A., Wong K., Collins J. P., Epstein L., The COVID-19 Investigation Team. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *MedRxiv*. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.09.20032896v1>.
11. Takeuchi Y., Furuchi M., Kamimoto A., Honda K., Matsumura H., Kobayashi R. Saliva-based PCR tests for SARS-CoV-2 detection. *Journal of oral science*. 2020; 62 (3): 350–351.
12. Che X. Y., Qiu L. W., Pan Y. X., Wen K., Hao W., Zhang L. Y., Wang Y. D., Liao Z. Y., Hua X., Cheng V. C., Yuen K. Y. Sensitive and specific monoclonal antibody-based capture enzyme immunoassay for detection of nucleocapsid antigen in sera from patients with severe acute respiratory syndrome. *Journal of Clinical Microbiology*. 2004; 42 (6): 2629–2635.

13. D'Annessa I., Marchetti F., Colombo G. Differential antibody recognition by novel SARS-CoV-2 and SARS-CoV spike protein receptor binding domains: mechanistic insights and implications for the design of diagnostics and therapeutics. *Journal of Clinical Microbiology*. 2020; 69 (3): 1619–1625.
14. Nieto-Callejas M. J., Cardona-Maya W. D., Isaza-Merino C. A., Cardona-Maya Ya. Diagnosis of COVID-19 and innovative alternative methods based on optic fiber immunosensor. *Ingeniería y competitividad*. 2021; 23 (2): 18–24.
15. Yang X., Sun X. Chemiluminescent immunometric detection of sars-cov in sera as an early marker for the diagnosis of sars. *The Journal of infectious diseases*. 2005; 139: 491–494.
16. Cai X. F., Chen J., Li Hu J., Long Q. X., Deng H. J., Liu P., Fan K., Liao P., Liu B. Z., Wu G. C., Chen Y. K., Li Z. J., Wang K., Zhang X. L., Tian W. G., Xiang J. L., Du H. X., Wang J., Hu Y., Tang N., Lin Y., Ren J. H., Huang L. Y., Wei J., Gan C. Y., Chen Y. M., Gao Q. Z., Chen A. M., He C. L., Wang D. X., Hu P., Zhou F. C., Huang A. L., Wang D. Q. A Peptide-Based Magnetic Chemiluminescence Enzyme Immunoassay for Serological Diagnosis of Coronavirus Disease 2019. *The Journal of infectious diseases*. 2020; 222 (2): 189–193.
17. Whiteman M. C., Antonello J. M., Bogardus L. A., Giacone D. G., Rubinstein Leonard. J., Sun D., Tou A.H.M., Gurney K. B. A virus neutralization assay utilizing imaging cytometry. Patent USA, no. 17266827, USA. 2021.
18. Wood C. S., Thomas M. R., Budd J., Mashamba-Thompson T. P., Herbst K., Pillay D., Peeling R. W., Johnson A. M., McKendry R. A., Stevens M. M. Taking connected mobile-health diagnostics of infectious diseases to the field. *Nature*. 2019; 566 (7745): 467–474.
19. Kontou P. I., Braliou G. G., Dimou N. L., Nikolopoulos G., Bagos P. G. Antibody tests in detecting SARS-CoV-2 infection: a meta-analysis. *Diagnostics*. 2020; 10 (5): 319.
20. Park T. J., Hyun M. S., Lee H. J., Lee S. Y., Ko S. A self-assembled fusion protein-based surface plasmon resonance biosensor for rapid diagnosis of severe acute respiratory syndrome. *Talanta*. 2009; 79 (2): 295–301.
21. Antiochia R. Nanobiosensors as new diagnostic tools for SARS, MERS and COVID-19: from past to perspectives. *Microchimica Acta*. 2020; 187 (12): 1–13.
22. Alshohaimi I. H. Analytical detection methods for diagnosis of COVID-19: developed methods and their performance. *Biotechnology & Biotechnological Equipment*. 2021; 35 (1): 196–207.
23. Khan S., Nakajima R., Jain A., de Assis R. R., Jasinskas A., Obiero J. M., Adenaiye O., Tai S., Hong F., Milton D. K., Davies H., Felgner P. L., Prometheus Study Group. Analysis of serologic cross-reactivity between common human coronaviruses and SARS-CoV-2 using coronavirus antigen microarray. *The Journal of infectious diseases*. 2020; 222 (2): 118–129.

### **Информация об авторах**

**К.Ш. Арнаудова**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заместитель руководителя научно-исследовательского центра, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: arnaudova@mail.ru.

**М.Р. Копылова**, научный сотрудник научно-исследовательского центра, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: sydzymia1994@gmail.ru.

**З.В. Жаркова**, научный сотрудник научно-исследовательского центра, ассистент кафедры гигиены медико-профилактического факультета с курсом последипломного образования, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: morikova21@mail.ru

**Г.Н. Генатуллина**, кандидат биологических наук, заместитель руководителя научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: genatullina@mail.ru

### **Information about the authors**

**K.S. Arnaudova**, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Deputy Head of the Research Center, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: arnaudova@mail.ru.

**M.R. Kopylova**, Researcher, Research Center, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: sydzymia1994@gmail.ru.

**Z.V. Zharkova**, Researcher of the Research Center, Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: morikova21@mail.ru.

**G.N. Genatullina**, Cand. Sci (Biol.), Deputy Head of the Research Center, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: genatullina@mail.ru.\*

---

\* Статья поступила в редакцию 24.02.2022; одобрена после рецензирования 01.04.2022; принята к публикации 07.04.2022.

The article was submitted 24.02.2022; approved after reviewing 01.04.2022; accepted for publication 07.04.2022.