

## ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СТАТУС РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ПРИ COVID-19

**Бородин И.А., Гусякова О.А., Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н.,  
Ерещенко А.А., Балдина О.А., Колотьева Н.А., Борисова О.В.**

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ,  
г. Самара, Россия

**Резюме.** В настоящее время актуальным является поиск перспективных способов диагностики инфекции, вызванной SARS-CoV-2. Для оценки степени риска возникновения COVID-19 недостаточно используется ротовая жидкость. Молекулярный состав отражает как локальное состояние ротовой полости, так и отдельных систем организма, позволяет быть надежной платформой для диагностики. Системная воспалительная реакция, как известно, играет решающую роль в развитии коронавирусной инфекции, «цитокиновый шторм» увеличивает тяжесть заболевания. Саливадиагностической матрицей динамики развития инфекции при COVID-19 служит определение IL-6, IL-8, С-реактивного белка в ротовой жидкости для оценки степени выраженности воспалительного процесса. Исследование проводилось на базе кафедр фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой и инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. В исследовании приняли участие 122 человека, из них в контрольной группе 67 человек – клинически здоровые лица и опытная группа 55 человек больных новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 (лабораторное подтверждение методом ПЦР и/или ИФА) средней и тяжелой степени тяжести (код по МКБ-10 U07.1), находящихся на стационарном лечении. Развитие заболевания COVID-19 сопровождалось многократным увеличением содержания IL-6 и IL-8 в ротовой жидкости заболевших относительно показателей у здоровых лиц, в несколько сотен раз для IL-6 (+650%) и в несколько тысяч раз для IL-8 (+26513%), а также увеличение в 2 раза показателя С-реактивного белка (+115%). При оценке иммунных показателей ротовой жидкости с учетом наличия или отсутствия дыхательной недостаточности, были выявлены достоверные различия для IL-6 (+173%) в ротовой жидкости у пациентов с дыхательной недостаточностью 1-2-й степени относительно пациентов с ее отсутствием. Определение перечисленных провоспалительных маркеров у больных COVID-19 имеет важное прогностическое значение в оценке развития заболевания и степени его тяжести, и определение их содержания именно в ротовой жидкости делает этот метод актуальным и востребованным уже на амбулаторном этапе диагностики, что чрезвычайно важно в ситуации пандемии коронавирусной инфекции и ограниченности медицинских ресурсов. Исследование ротовой жидкости на догоспитальном этапе является ресурсосберегающей технологией, так как не требует присутствия медицинского работника для взятия биоматериала, является минимально травмирующей для пациента и, имея в составе широкий спектр объектов исследования, может ответить на целый ряд диагностических вопросов: наличие ге-

### Адрес для переписки:

Ерещенко Алена Анатольевна  
ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский  
университет» Министерства здравоохранения РФ  
443099, Россия, г. Самара, ул. Чапаевская, 89.  
Тел.: 8 (963) 11-63-15.  
E-mail: pystnica131902@gmail.com

### Address for correspondence:

Ereshchenko Alena A.  
Samara State Medical University  
443099, Russian Federation, Samara, Chapayevskaya str., 89.  
Phone: 7 (963) 11-63-15.  
E-mail: pystnica131902@gmail.com

### Образец цитирования:

И.А. Бородин, О.А. Гусякова, И.А. Селезнева,  
Ф.Н. Гильмиярова, А.А. Ерещенко, О.А. Балдина,  
Н.А. Колотьева, О.В. Борисова «Провоспалительный  
статус ротовой жидкости при COVID-19» //  
Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 5. С. 1171-1176.  
doi: 10.15789/1563-0625-PSO-2196  
© Бородин И.А. и соавт., 2021

### For citation:

I.A. Borodina, O.A. Gusyakova, I.A. Selezneva,  
F.N. Gilmiyarova, A.A. Ereshchenko, O.A. Baldina,  
N.A. Kolotyeva, O.V. Borisova "Proinflammatory status of  
oral fluid in COVID-19", Medical Immunology (Russia)/  
Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 5,  
pp. 1171-1176. doi: 10.15789/1563-0625-PSO-2196  
DOI: 10.15789/1563-0625-PSO-2196

нетического материала или антител к SARS-CoV-2, выраженность воспалительного процесса и риск развития дыхательной недостаточности.

*Ключевые слова:* интерлейкин-6, интерлейкин-8, С-реактивный белок, неинвазивная диагностика, ротовая жидкость, COVID-19

## PROINFLAMMATORY STATUS OF ORAL FLUID IN COVID-19

**Borodina I.A., Gusyakova O.A., Selezneva I.A., Gilmiyarova F.N., Ereshchenko A.A., Baldina O.A., Kolotyeva N.A., Borisova O.V.**

*Samara State Medical University, Samara, Russian Federation*

**Abstract.** At present, a search for promising ways to diagnose infection caused by SARS-CoV-2 is quite relevant. Oral fluid is not commonly used for assessment of COVID-19 risk. Its molecular profile reflects both local state of the oral cavity, and individual organs and systems, thus suggesting a reliable diagnostic platform. Systemic inflammatory response is known to play a crucial role in development of the coronavirus infection; the “cytokine storm” determines severity of the disease. The saliva-based diagnostics of clinical course in COVID-19 patients includes determination of IL-6, IL-8, C-reactive protein in oral fluid, in order to assess severity of the inflammatory process. The present study was carried out at the Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, and Department of Pediatric Infections at the Samara State Medical University. The study involved 122 persons: 67 clinically healthy individuals comprised the control group, and the group of comparison included 55 inpatients with moderate or severe coronavirus infection (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 virus as confirmed by PCR and/or ELISA testing. Development of the disease was accompanied by drastically increased contents of IL-6 and IL-8 in oral fluid of the patients relative to the indexes in healthy persons, i.e., several-fold for IL-6 (+ 650%) and even higher elevation of IL-8 levels (+ 26513%), as well as a 2-fold increase of C-reactive protein (+115%). When comparing the immune indexes of oral fluid in presence versus absence of respiratory insufficiency, a significant difference was found for salivary IL-6 (+173%) in the patients with grade 1-2 respiratory insufficiency as compared with patients free of respiratory disorders. Determination of these proinflammatory markers in patients with COVID-19 is of important prognostic significance when assessing development of the disease and its severity. Direct detection of their content in the oral fluid makes this method relevant, and potentially demanded for the outpatient diagnostics, being highly important during pandemics of coronavirus infection and limited medical resources. Examination of oral fluid at the pre-hospital stage is a resource-saving technology, since it does not require additional medical staff to take biomaterial, is non-invasive to the patient, and suggesting a wide range of research items, it can resolve a number of diagnostic issues, e.c., presence of specific genetic material or antibodies to SARS-CoV-2, severity of the inflammatory process and the risk of respiratory failure in the patient.

*Keywords:* interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, non-invasive diagnostic, oral fluid, COVID-19

### Введение

31 декабря 2019 года появилась первая официальная информация о новой коронавирусной инфекции, вызывающей стремительное развитие пневмонии, и быстро распространяющейся среди жителей Китая. Уже 31 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения признала вспышку коронавируса SARS-CoV-2 чрезвычайной ситуацией международного масштаба, и 11 февраля 2020 года данная инфекция получила официальное название COVID-19 [1, 2]. Все медицинское и научное сообщество столкнулось с абсолютно новой формой инфекции, течение которой было непредсказуемо, лечение неизвестно.

Безусловно, всех волновал путь передачи SARS-CoV-2, и, как наиболее вероятный и распространенный, им оказался воздушно-капельный, а точнее аэрозольный, с участием мельчайших капелек ротовой жидкости [3]. Кроме того, поскольку слюнные железы могут служить резервуаром вирусов и поддерживать выделение их во внешнюю среду [4], был сделан вывод, что слюна, как компонент ротовой жидкости, может сыграть немаловажную роль в распространении коронавирусной инфекции. В появившихся научных работах при изучении COVID-19 большинство исследователей пришли к выводу о чрезвычайной ценности смешанной слюны в качестве неинвазивной и доступной диагностической биосреды

организма при определении РНК SARS-CoV-2, а также сывороточных и секреторных иммуноглобулинов [3, 4, 12]. Однако информативность ротовой жидкости как многокомпонентного и высокочувствительного диагностического объекта при системных и локальных заболеваниях [6], до сих пор не используется в России в полной мере при COVID-19 для оценки степени риска его возникновения, особенностей течения и прогноза патологического процесса. Поскольку воспалительная реакция играет ключевую роль в развитии коронавирусной инфекции, цитокины определяют патогенез данного заболевания, а «цитокиновый шторм» увеличивает тяжесть COVID-19 [5, 8, 9], в качестве маркеров провоспалительного статуса организма наиболее интересными диагностическими показателями ротовой жидкости для нас представляются IL-6, IL-8, С-реактивный белок.

**Цель исследования** — изучить иммунологические показатели ротовой жидкости при COVID-19.

## Материалы и методы

Исследование проводилось на базе кафедр фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой и инфекционных болезней ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. В исследовании приняли участие 122 человека, из них в контрольной группе 67 человек — клинически здоровые лица и опытная группа 55 человек больных коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом COVID-19 (лабораторное подтверждение методом ПЦР и/или ИФА) средней и тяжелой степени тяжести (код по МКБ-10 U07.1), находящихся на стационарном лечении в COVID-госпитале Клиник СамГМУ. Критериями тяжести течения и наличия дыхательной недостаточности являлись: ЧДД от 24/мин до 30/мин, насыщение крови кислородом SpO<sub>2</sub> от 94% до 89%, одышка при физической нагрузке, изменения в легких при компьютерной томографии, типичные для вирусного поражения.

Материалом исследования являлась ротовая жидкость, собранная в стерильные пластиковые пробирки путем сплевывания. Перед проведением исследования всем испытуемым был проведен внешний осмотр ротовой полости — из исследования исключались пациенты с признаками острых и хронических стоматологических патологий. Ротовую жидкость собирали утром натощак, после предварительного полоскания ротовой полости теплой кипяченой водой, в течение первых 24 часов нахождения в стационаре. Перед сбором ротовой жидкости для здоровых добровольцев исключались физические нагрузки, курение; для пациентов с коронавирусом —

применение пероральных лекарственных средств в день сбора биоматериала, проведение инвазивных процедур (фибробронхоскопия) за 24 часа до сдачи биоматериала. Образцы с геморрагическим компонентом исключались из исследования. Определение содержания интерлейкина-6, интерлейкина-8 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Интерлейкин-6-ИФА-Бест», «Интерлейкин-8-ИФА-Бест» (АО «Вектор-Бест», Россия). С-реактивный белок определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400+ фирмы Roche Diagnostics производства Японии с помощью коммерческого набора реактивов фирмы Roche Diagnostics (Швейцария).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью статистического пакета SPSS Statistics 21. Использовались стандартные методы описательной статистики. Были изучены формы распределения исследуемых показателей. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Для оценки различий между группами использовался непараметрический U-критерий Манна—Уитни.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования провоспалительных компонентов ротовой жидкости представлены в таблице 1. Развитие заболевания COVID-19 сопровождалось многократным увеличением содержания IL-6 и IL-8 в ротовой жидкости заболевших относительно показателей у здоровых лиц, в несколько сотен раз для IL-6 (+650%) и в несколько тысяч раз для IL-8 (+26513%), а также увеличение в 2 раза показателя С-реактивного белка (+115%).

Интерлейкин-6 — один из ключевых провоспалительных цитокинов, обладающий широким спектром иммунорегуляторных свойств, влиянием на гемопоэз и онкогенез.

Способность IL-6 действовать по механизму «транс-сигналинга», широкий спектр клеток мишеней цитокина и изначально более высокий его уровень именно при COVID-19, в отличие от других сезонных ОРВИ, делает его ключевым игроком в запуске «цитокинового шторма». Высокий уровень IL-6 в сыворотке крови определяет тяжесть протекания COVID-19 и вероятность развития летальных осложнений, но, кроме этого, он может являться мишенью фармакотерапии, например использование блокаторов IL-6 или его рецептора [5, 8, 9]. Учитывая все перечисленное, определение IL-6 в ротовой жидкости обеспечило бы врача дополнительным диагностическим инструментом и позволило вести динамическое мониторирование уровня IL-6 и в дальнейшем

**ТАБЛИЦА 1. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ COVID-19, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 1. PRO-INFLAMMATORY MARKERS IN THE ORAL FLUID OF COVID-19 PATIENTS, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

	<b>Контрольная группа</b> Control group (n = 67)	<b>Опытная группа</b> Group of comparison (n = 55)
<b>IL-6, пг/мл</b> IL-6, pg/ml	0,4080 (0,08-1,17)	3,0780* (1,82-5,70)
<b>IL-8, пг/мл</b> IL-8, pg/ml	127,57 (33,91-230,88)	33950,56* (200,41-332661,30)
<b>СРБ, мг/л</b> CRP, mg/l	0,24 (0,21-0,26)	0,515* (0,37-0,83)

Примечание. \* – p < 0,0001.

Note. \*, p < 0.0001.

**ТАБЛИЦА 2. ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ В РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ БОЛЬНЫХ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТЕПЕНИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

TABLE 2. PRO-INFLAMMATORY MARKERS IN THE ORAL FLUID OF COVID-19 PATIENTS DEPENDING ON DEGREE OF RESPIRATORY INSUFFICIENCY, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

	<b>Контрольная группа</b> Control group (n = 67)	<b>Опытная группа</b> Group of comparison (n = 55)	
		<b>Степень дыхательной недостаточности</b> Degree of respiratory insufficiency	
		<b>0 (n =23)</b>	<b>1-2 (n = 22)</b>
<b>IL-6, пг/мл</b> IL-6, pg/ml	0,408 (0,08-1,17)	3,03 (1,91-5,24)	5,26* (2,83-14,72)
<b>IL-8, пг/мл</b> IL-8, pg/ml	127,57 (33,91-230,88)	52280,01 (5844,40-236666,98)	33950,56 (200,41-382562,55)
<b>СРБ, мг/л</b> CRP, mg/l	0,24 (0,21-0,26)	0,47 (0,41-0,62)	0,58 (0,36-0,84)

Примечание. \* – p < 0,05.

Note. \*, p < 0.05.

создание специфических критериев использования антицитокиновой терапии, течения и прогноза COVID-19.

IL-8 относится к хемокинам, и его значение в иммунном ответе организма сводится к индукции хемотаксиса гранулоцитов, моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в очаг воспаления, активации выработки провоспалительных цитокинов мононуклеарными клетками, а также дегрануляции нейтрофилов. Повышение его содержания в сыворотке крови, также как и IL-6, соотносится с более тяжелым течением COVID-19 [8, 10].

Повышение С-реактивного белка ротовой жидкости выражено в меньшей степени чем IL-6, IL-8, и СРБ сыворотки крови, что вероятно связано с избирательной проницаемостью гематоса-

ливарного барьера для его пентамерной формы и С-реактивный белок ротовой жидкости имеет локальное, а не системное происхождение.

При оценке иммунных показателей ротовой жидкости с учетом наличия или отсутствия дыхательной недостаточности, были выявлены достоверные различия для IL-6 в ротовой жидкости у пациентов с дыхательной недостаточностью 1-2 степени относительно пациентов с отсутствием дыхательной недостаточности (табл. 2). Повышенные значения IL-6 в ротовой жидкости пациентов с дыхательной недостаточностью 1-2-й степени относительно пациентов с отсутствием дыхательной недостаточности почти в 2 раза (+173%), может позволить определить критический уровень IL-6 в ротовой жидкости, как прогностический

фактор для смены стратегии диагностики и лечения [7, 11, 13].

## Заключение

Провоспалительные компоненты ротовой жидкости имеют тройной источник происхождения и являются результирующим ответом патологического процесса, протекающего в организме. Интерлейкины и СРБ могут синтезироваться непосредственно в клетках слюнных желез и тканей ротовой полости, поступать с мокротой из нижних отделов дыхательных путей и, как небольшие биомолекулы, способны проникать через гематосаливарный барьер, выполняя защитную функцию на переднем крае борьбы с инфекцией, а сам факт гипосаливации связан с высоким риском заражения COVID-19 [3]. Данные провоспалительные показатели являются кооперативными участниками воспалительного процесса, обеспечивают миграцию в очаг воспаления эффекторных клеток иммунитета, стимулируют их фагоцитарную, бактерицидную активность и

индуцируют запуск антигенспецифического иммунного ответа, динамика перечисленных провоспалительных маркеров у больных COVID-19 имеет важное прогностическое значение в оценке развития заболевания и степени его тяжести [5, 8, 9, 11, 13, 14], и определение их содержания именно в ротовой жидкости делает этот метод актуальным и востребованным уже на амбулаторном этапе диагностики, что чрезвычайно важно в ситуации пандемии коронавирусной инфекции и ограниченности медицинских ресурсов.

Исследование ротовой жидкости на догоспитальном этапе является ресурсосберегающей технологией, так как не требует присутствия медицинского работника для взятия биоматериала, является минимально травмирующей для пациента и, имея, в составе широкий спектр объектов исследования, может ответить на целый ряд диагностических вопросов: наличие генетического материала или антител к SARS-CoV-2, выраженность воспалительного процесса и риск развития дыхательной недостаточности.

## Список литературы / References

1. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019 // Безопасность и риск фармакотерапии, 2020. Т. 8, № 1. С. 3-8. [Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. *Bezopasnost i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*, 2020, Vol. 8, no. 1, pp. 3-8. (In Russ.)]
2. Chakraborty C., Sharma A.R., Sharma G., Bhattacharya M., Lee S.S. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 2020, Vol. 24, no. 7, pp. 4016-4026.
3. Fini M.B. Oral saliva and COVID-19. *Oral Oncol.*, 2020, Vol. 108, 104821. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104821.
4. Han P., Ivanovski S. Saliva-friend and foe in the COVID-19 outbreak. *Diagnostics (Basel)*, 2020, Vol. 10, no. 5, 290. doi: 10.3390/diagnostics10050290.
5. Han H., Ma Q., Li C., Liu R., Zhao L., Wang W., Zhang P., Liu X., Gao G., Liu F., Jiang Y., Cheng X., Zhu C., Xia Y. Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg. Microbes Infect.*, 2020, Vol. 9, no. 1, pp. 1123-1130.
6. Kaczor-Urbanowicz K.E., Martin Carreras-Presas C., Aro K., Tu M., Garcia-Godoy F., Wong D.T. Saliva diagnostics – current views and directions. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*, 2017, Vol. 242, no. 5, pp. 459-472.
7. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y., Li B., Song X., Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J. Clin. Virol.*, 2020, Vol. 127, 104370. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104370.
8. Liu B., Li M., Zhou Z., Guan X., Xiang Y. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS)? *J. Autoimmun.*, 2020, Vol. 111, 102452. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102452.
9. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The Role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun. Rev.*, 2020, Vol. 19, no. 6, 102537. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537.
10. Mulchandani R., Lyngdoh T., Kakkar A.K. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2021, Vol. 51, no. 1, e13429. doi: 10.1111/eci.13429.
11. Tumor G., Celik U., Alabaz D., Cetiner S., Yaman A., Yildizdas D., Alhan E. Aetiological agents, interleukin-6, interleukin-8 and CRP concentrations in children with community- and hospital-acquired pneumonia. *Ann. Trop. Paediatr.*, 2006, Vol. 26, no. 4, pp. 285-291.
12. Vilela A.C.S., Costa N.L. The COVID-19 and Saliva Paradox. *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 2020, Vol. 78, no. 12, 2105. doi: 10.1016/j.joms.2020.07.225.

13. Zhang J., Yu M., Tong S., Liu L.Y., Tang L.V. Predictive factors for disease progression in hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *J. Clin. Virol.*, 2020, Vol. 127, 104392. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104392.

14. Zhang D., Zhou X., Yan S., Tian R., Su L., Ding X., Xiao M., Chen Y., Zhao H., Chen H., Zhang H., Li Z., Li Q., Xu Y., Yan X., Li Y., Zhang S. Correlation between cytokines and coagulation-related parameters in patients with coronavirus disease 2019 admitted to ICU. *Clin. Chim. Acta*, 2020, Vol. 510, pp. 47-53.

---

**Авторы:**

**Бородина И.А.** — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Гусьякова О.А.** — д.м.н., доцент, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Селезнева И.А.** — к.м.н., доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Гильмиярова Ф.Н.** — д.м.н., заслуженный деятель науки РФ, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Ерещенко А.А.** — ассистент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Балдина О.А.** — к.м.н., доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Колотьева Н.А.** — к.м.н., доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Борисова О.В.** — д.м.н., доцент, профессор кафедры детских инфекций ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

**Authors:**

**Borodina I.A.**, Assistant Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Gusyakova O.A.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Selezneva I.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Gilmiyarova F.N.**, PhD, MD (Medicine), Honored Researcher of Russia, Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Ereshchenko A.A.**, Assistant Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Baldina O.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Kolotyeva N.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Fundamental and Clinical Biochemistry with Laboratory Diagnostics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

**Borisova O.V.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Professor, Department of Pediatric Infections, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

---

Поступила 27.01.2021  
Отправлена на доработку 11.05.2021  
Принята к печати 19.05.2021

---

Received 27.01.2021  
Revision received 11.05.2021  
Accepted 19.05.2021