

## Особенности цитокинового профиля и противовоспалительной активности *in vitro* плазмы иммунной анти-COVID-19

А.В. Максимович, М.П. Потапнёв, И.А. Дунаев, Л.М. Гущина, Ф.Н. Карпенко

Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск

### Cytokine profile and anti-inflammatory activity of COVID-19 convalescent plasma *in vitro*

A.V. Maksimovich, M.P. Potapnev, I.A. Dunayev, L.M. Gushina, F.N. Karpenko

Republican Scientific and Practical Center for Transfusiology and Medical Biotechnologies, Minsk, Belarus

#### Аннотация

Проведено сравнительное изучение цитокинового профиля плазмы иммунной анти-COVID-19 (ССР) и контрольной плазмы здоровых лиц – доноров крови, имеющих сравнимые титры антител против SARS-CoV-2. Показано, что в ССР в отличие от контрольной плазмы здоровых лиц (доноров крови) достоверно выше уровень ИФН- $\gamma$  и несколько ниже уровень хемокина IP-10. Противовоспалительная активность ССР значимо не отличалась от таковой у контрольной плазмы здоровых лиц и имела прямую слабую корреляционную связь с уровнем ИЛ-8, и обратную – с уровнем ТРФ- $\beta$ . Выявлен дисбаланс цитокинов в ССР по сравнению с контрольной плазмой здоровых лиц, характеризующийся сниженным уровнем ИЛ-6 по сравнению с ИФН- $\gamma$  и ИЛ-8, ИФН- $\gamma$  по сравнению с MCP-1, а также значительным превышением содержания ТРФ- $\beta$  над ИФН- $\gamma$ , ИЛ-8 и IP-10.

Сделано заключение о том, что дисбаланс цитокинов, выявленный в плазме иммунной анти-COVID-19 по сравнению с контрольной плазмой здоровых лиц, может быть одним из факторов иммуномодулирующего действия ССР при её клиническом применении.

#### Ключевые слова

Цитокины, хемокины, плазма иммунная анти-COVID-19.

#### Summary

A comparative study of the cytokine profile of COVID-19 convalescent plasma (CCP) and control plasma of healthy individuals (control plasma) with comparable antibody titers against SARS-CoV-2 was conducted. It was shown that CCP in contrast to the control plasma has significantly higher level of IFN- $\gamma$  and slightly lower level of chemokine IP-10. Anti-inflammatory activity of CCP did not differ significantly from that of control plasma of healthy individuals and possessed a weak direct correlation with the level of IL-8, and inverse – with the level of TGF- $\beta$ . An imbalance of cytokines in CCP versus control plasma was discovered and was characterized by a reduced level of IL-6 in comparison to IFN- $\gamma$  and IL-8, IFN- $\gamma$  – in comparison to MCP-1; and a significant excess of TGF- $\beta$  over IFN- $\gamma$ , IL-8 and IP-10.

It was concluded that the imbalance of cytokines detected in COVID-19 convalescent plasma (CCP) compared to the control plasma of healthy individuals may be one of the factors of immunomodulatory activity of CCP during clinical application.

#### Keywords

Cytokines, chemokines, COVID-19 convalescent plasma.

#### Введение

Вопрос эффективности медикаментозной терапии COVID-19 остаётся открытым, несмотря на накопленный опыт, вакцинацию населения, апробации множества лекарственных средств и подходов [1]. Это связывают со сложным патогенезом заболевания, проявляющегося поражением различных органов и тканей, различной

степенью тяжести патологического процесса. Учитывая обычно краткосрочный период выявления вируса SARS-CoV-2 (7-11 дней), сначала применяется преимущественно противовирусная терапия, затем в связи с массивным поражением эндотелия кровеносных сосудов и эпителия лёгких доминирует противовоспалительная терапия и поддерживающая терапия поражённых

органов и тканей [1, 2]. Плазма иммунная анти-COVID-19 (COVID-19 convalescent plasma, CCP) рассматривается как рекомендованное средство лечения начальных этапов заболевания в связи с наличием высокого титра противовирусных антител. Её применение в дозе 250-750 мл в большинстве случаев оказывает терапевтическое действие на пациентов, хотя мало или не влияет на уровень смертности тяжёлых пациентов, госпитализированных в отделения реанимации. Тем не менее, Агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration/FDA) в апреле 2020 года рекомендовало применение CCP для терапии COVID-19, а в январе 2022 года согласовало это решение в отношении иммунокомпрометированных пациентов с COVID-19. При этом основное требование к CCP – наличие высокого титра противовирусных (нейтрализующих) антител, специфичных к рецептор-связывающему участку (RBD) S-белка SARS-CoV-2. В плазме выздоровевших от COVID-19 пациентов, являющейся основой для получения CCP, обнаруживаются антитела, специфичные к различным генетическим вариантам вируса, что положительно отличает её от противовирусных моноклональных антител, используемых для лечения заболевания. Широкий спектр антител, нормальные иммуноглобулины, противовоспалительные цитокины, ингибиторы компонентов комплемента и т.д. формируют противовоспалительный Th2-тип иммунного ответа. Благодаря этому CCP рассматривается как средство, оказывающее благотворное действие при переливании пациентам с COVID-19 [3].

Целью нашего исследования было провести сравнительное исследование спектра цитокинов в CCP и контрольной плазме лиц, не болевших COVID-19, и оценить их связь со способностью оказывать противовоспалительное действие *in vitro*.

### Материалы и методы

Материалом исследования были образцы плазмы иммунной анти-COVID-19, приготовленной в РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий (РНПЦ ТиМБ), заготовленной в 2020-2022 годах на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь «О дополнительных мерах по обеспечению бесперебойной работы субъектов службы крови» от 03.04.2020 г. №379 и прошедшей патогенредукцию с использованием систем «Терафлекс», «Интерсепт» или «Мирасол». В качестве контроля использовали аналогичные образцы плазмы, полученной от доноров методом автоматического

афереза и подвергнутой аналогичной патогенредукции. Забор крови и её компонентов от доноров РНПЦ ТиМБ в количестве 2-4 мл проводили на основании решения Комитета по этике РНПЦ ТиМБ от 10.04.2020 г. (заседание №1) и на основании подписанного информированного согласия донора крови. Образцы сохраняли в пробирках типа Эппендорф, хранили при -30°C до использования.

В исследуемых образцах определяли уровень антител к SARS-CoV-2. Определение титра антител производили тест-системой ichroma COVID-19 Ab (Boditech Med Inc., Корея). Эффективными титрами считали превышающие уровень cut off ( $\geq 1.1$ ), установленный производителем тест-систем. Во всех исследуемых образцах присутствовали эффективные титры антител. В контрольных образцах антитела определяли выборочно. Использовалась тест-система Abbott ARCHITECT SARS-CoV-2 IgG II Quant, (Abbott Laboratories, США). Эффективный титр противовирусных антител определялся во всех исследованных контрольных образцах плазмы.

В исследуемых образцах плазмы лиц реконвалесцентов и здоровых доноров методом иммуноферментного анализа (ИФА) определялись уровни цитокинов. В ходе исследования были определены уровни цитокинов ИФН- $\gamma$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 (АО «Вектор-Бест», Россия), CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1 (CloudClone Corp., Китай), ИЛ-15 (Wuhan Fine Biotech Co., Китай), TRF- $\beta$  (Shanghai Korain Biotech Co., Китай). Для каждого цитокина по результатам ИФА в соответствии с инструкцией набора были построены калибровочные кривые и получены расчётные значения концентрации цитокинов в исследуемых образцах плазмы.

Противовоспалительную активность образцов плазмы исследовали в тесте на активацию моноцитов (МАТ тест) [4]. Для проведения экспериментов использовали цельную пулированную от 4 доноров РНПЦ ТиМБ свежезаготовленную кровь. Кровь разбавляли в 10 раз культуральной средой RPMI-1640 (Gibco, Ирландия) и вносили по 100 мкл в 96-луночный культуральный микропланшет (Nest, Китай). В лунки микроплшета добавляли по 10 мкл исследуемого образца плазмы иммунной анти-COVID-19, контрольной плазмы или питательной среды. В часть лунок добавляли бактериальный липополисахарид (ЛПС *E. coli* O111:B4, Thermo Fisher Scientific, США) в конечной концентрации 20 пкг/мл. В каждую лунку добавляли по 20 мкл гепарина в конечной концентрации 10 ед/мл, объём лунки доводили культуральной

средой до 200 мкл. Каждый образец иммунной или контрольной плазм тестировали в дуплетах. После инкубации в течение 20 часов при +37°C и 5% CO<sub>2</sub> часть супернатанта культур клеток отбирали для определения цитокинов методом ИФА.

Полученные результаты экспериментов статистически обрабатывали с использованием пакета STATISTICA 10.0. Для установления различий между исследуемыми группами использовали t-критерий Стьюдента для сравнения независимых выборок, статистический уровень значимости  $p < 0,05$ . Для определения корреляционной зависимости строились корреляционные матрицы с попарным удалением пропущенных данных и уровнем значимости  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Была проведена оценка уровней цитокинов в образцах плазмы доноров-реконвалесцентов (ССР) и контрольных образцах плазмы здоровых лиц, не болевших COVID-19. Как представлено в таблице 1, в образцах ССР по сравнению с контрольными образцами плазмы здоровых лиц наблюдалось повышение уровня INF- $\gamma$ , а также снижение уровня IP-10. Для остальных исследуемых цитокинов достоверных отличий ССР и контрольных образцов плазмы здоровых лиц не выявлено.

Для оценки иммуномодулирующего действия исследуемых образцов плазм использовали индекс супрессии (ИС), который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИС (\%)} = 100 - 100 \times P_{\text{LPS}} / S_{\text{LPS}}$$

где:  $P_{\text{LPS}}$  – уровень ИЛ-6 в супернатанте культивированной крови в присутствии ЛПС и плазмы,  $S_{\text{LPS}}$  – уровень ИЛ-6 в супернатанте культивированной крови в присутствии ЛПС.

Полученный показатель использовали для прямой оценки противовоспалительного действия исследуемых образцов. ИС контрольных образцов плазмы составил  $52,3 \pm 13,61\%$  ( $n=17$ ), ИС плазмы иммунной анти-COVID-19 составил  $56,1 \pm 20,73\%$  ( $n=41$ ) ( $p=0,49$ ). По данным МАТ-теста, исследованные контрольные образцы плазмы здоровых лиц (доноров крови) и ССР не проявляли собственной провоспалительной активности, приводящей к избыточной (по сравнению с ЛПС) продукции ИЛ-6 и снижению значений ИС менее 10%. Далее нами была проведена оценка корреляционной связи иммуномодулирующего действия ССР (или контрольной плазмы) и цитокинов, силу корреляционной связи оценивали по шкале Чеддока.

Как представлено в таблице 2, для контрольных образцов плазмы здоровых лиц средняя сила прямой корреляционной связи наблюдалась между показателями ИС и содержанием ИФН- $\gamma$  ( $r=0,516$ ;  $p > 0,05$ ). Для контрольных образцов плазмы была выявлена средняя сила корреляционной зависимости уровня ИЛ-10 с ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-8, и обратная – с ИЛ-15 ( $p < 0,05$ ), а также высокая обратная корреляционная зависимость – с уровнем МСР-1 ( $p < 0,005$ ). Также выявлены высокая прямая корреляционная зависимость уровня МСР-1 с ИЛ-15 ( $p < 0,05$ ) и высокая обратная корреляционная зависимость уровня IP-10 с ИЛ-8 ( $p < 0,05$ ).

Как представлено в таблице 3, для ССР характерно наличие слабой силы прямой корреляционной связи между показателями ИС и содержанием ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,05$ ) и слабой силы обратной корреляционной связи между показателями ИС и ТРФ- $\beta$  ( $p < 0,05$ ). ССР характеризовалась высокой силой прямой корреляционной связи уровней ИЛ-1 $\beta$  с ИЛ-6, ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 ( $p < 0,0005$ ),

Таблица 1. Сравнительная характеристика содержания цитокинов в плазме иммунной анти-COVID-19 и здоровых лиц

Цитокин	Контроль		ССР		P
	n	M $\pm$ SD (пкг/мл)	n	M $\pm$ SD (пкг/мл)	
ИЛ-6	11	2,8 $\pm$ 0,86	37	3,3 $\pm$ 1,77	0,3817
INF- $\gamma$	11	6,4 $\pm$ 0,77	39	13,8 $\pm$ 10,15	0,0215
ИЛ-10	17	11,1 $\pm$ 4,63	40	12,5 $\pm$ 3,77	0,2255
ИЛ-1 $\beta$	17	8,5 $\pm$ 4,11	26	8,3 $\pm$ 2,96	0,9205
ИЛ-8	11	3,2 $\pm$ 1,99	37	4 $\pm$ 2,18	0,2422
IP-10	11	26,7 $\pm$ 9,71	34	20,7 $\pm$ 5,48	0,0138
ТРФ- $\beta$	11	1313,6 $\pm$ 1292,23	34	869,5 $\pm$ 475,97	0,0949
ИЛ-15	11	7,3 $\pm$ 1,65	25	7,1 $\pm$ 2,07	0,7049
МСР-1	15	16,2 $\pm$ 4,55	33	16,8 $\pm$ 20,28	0,9104

а также ИЛ-6 с ИФН- $\gamma$  ( $p < 0,0005$ ). ИЛ-8 имеет среднюю силу корреляционной связи с МСР-1 ( $p < 0,0005$ ) и слабую обратную корреляционную связь с ТРФ- $\beta$  ( $p < 0,05$ ). Уровень МСР-1 в ССР имел слабую прямую корреляционную связь с уровнем IP-10 ( $p < 0,05$ ).

Для оценки баланса уровней цитокинов в исследованных образцах ССР и контрольных образцах плазмы здоровых лиц были рассчитаны их соотношения. Как видно из таблицы 4, ССР по сравнению с контрольными образцами плазмы здоровых лиц характеризовалась до-

Таблица 2. Корреляционная зависимость иммуномодулирующего действия *in vitro* плазмы здоровых лиц

	ИЛ-6	ИФН- $\gamma$	ИЛ-10	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-8	IP-10	ТРФ- $\beta$	ИЛ-15	МСР-1	ИС
ИЛ-6	–	0,119 n=11	0,619* n=11	0,488 n=11	0,786 n=5	0,105 n=5	0,141 n=5	-0,381 n=5	-0,024 n=9	0,227 n=11
ИФН- $\gamma$		–	-0,218 n=11	-0,167 n=11	0,533 n=5	0,019 n=5	-0,059 n=5	-0,682 n=5	-0,262 n=9	0,516 n=11
ИЛ-10			–	0,548* n=17	0,685* n=11	-0,58 n=11	-0,445 n=11	-0,64* n=11	-0,78** n=15	0,095 n=17
ИЛ-1 $\beta$				–	0,318 n=11	-0,216 n=11	0,487 n=11	0,242 n=11	-0,392 n=15	-0,085 n=17
ИЛ-8					–	-0,741* n=11	-0,594 n=11	-0,321 n=11	-0,487 n=10	0,225 n=11
IP-10						–	0,321 n=11	0,265 n=11	0,571 n=10	-0,092 n=11
ТРФ- $\beta$							–	0,423 n=11	0,577 n=10	-0,233 n=11
ИЛ-15								–	0,756* n=10	-0,496 n=11
МСР-1									–	0,016 n=15

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,005$ .

Таблица 3. Корреляционная зависимость иммуномодулирующего действия *in vitro* плазмы иммунной анти-COVID-19

	ИЛ-6	ИФН- $\gamma$	ИЛ-10	ИЛ-1 $\beta$	ИЛ-8	IP-10	ТРФ- $\beta$	ИЛ-15	МСР-1	ИС
ИЛ-6	–	0,731*** n=37	0,314 n=37	0,874*** n=24	-0,008 n=34	0,338 n=32	-0,074 n=32	0,165 n=23	0,119 n=31	-0,176 n=37
ИФН- $\gamma$		–	0,238 n=39	0,762*** n=26	0,261 n=36	0,011 n=34	-0,282 n=34	-0,086 n=25	0,178 n=32	0,177 n=39
ИЛ-10			–	0,704*** n=26	-0,19 n=37	0,038 n=34	-0,081 n=34	0,173 n=25	0,012 n=33	-0,223 n=40
ИЛ-1 $\beta$				–	0,199 n=26	0,28 n=25	-0,196 n=25	0,113 n=25	0,237 n=19	-0,237 n=26
ИЛ-8					–	-0,092 n=34	-0,342* n=34	-0,167 n=25	0,674*** n=30	0,375* n=37
IP-10						–	0,205 n=33	0,241 n=24	0,404* n=28	-0,27 n=34
ТРФ- $\beta$							–	0,096 n=24	0,227 n=28	-0,459* n=34
ИЛ-15								–	-0,15 n=18	-0,205 n=25
МСР-1									–	-0,082 n=33

Примечание: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,005$ ; \*\*\* –  $p < 0,0005$ .

Таблица 4. Сравнительная характеристика соотношений цитокинов в плазме иммунной анти-COVID-19 и плазме здоровых доноров

Отношение	Контроль		ССР		P
	n	M±SD	n	M±SD	
ИЛ-6/ИФН-γ	11	0,4±0,13	37	0,3±0,16	0,0142
ИЛ-6/ИЛ-8	5	2,7±0,46	34	1,1±0,94	0,0007
ИЛ-6/МСР-1	9	0,15±0,05	38	0,4±0,29	0,0267
ИЛ-6/ИЛ-10	11	0,34±0,08	37	0,3±0,12	0,0666
ИЛ-6/ТРФ-β	5	0,002±0,0008	32	0,005±0,004	0,1125
ИЛ-10/МСР-1	15	0,9±0,72	33	1,5±1,30	0,0277
ИЛ-8/ИЛ-1β	11	0,3±0,15	26	0,6±0,34	0,0133
ТРФ-β/ИФН-γ	5	360,2±277,22	34	101,8±97,46	0,0001
ТРФ-β/ИЛ-8	11	837±1109,47	34	323,1±348,64	0,0203
ИФН-γ/ИР-10	5	0,2±0,05	34	0,7±0,54	0,0336
ИФН-γ/МСР-1	9	0,3±0,05	32	1,8±1,75	0,0205

стоверным сниженным значением соотношения ИЛ-6/ИФН-γ, ИЛ-6/ИЛ-8, ТРФ-β/ИФН-γ, ТРФ-β/ИЛ-8. При этом в ССР возрастали значения соотношений ИЛ-6/МСР-1, ИЛ-10/МСР-1, ИЛ-8/ИЛ-1β, ИФН-γ /ИР-10, ИФН-γ /МСР-1. Также наблюдалась тенденция к снижению соотношения ИЛ-6/ИЛ-10 и повышению значения соотношения ИЛ-6/ТРФ-β.

Баланс цитокинов является важным патогенетическим фактором, в том числе при COVID-19, поэтому наравне с уровнем цитокинов обладает самостоятельным диагностическим и терапевтическим значением [2, 5]. Баланс уровней цитокинов воспаления (ИЛ-1β, ИФН-γ), противовоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-10, ТРФ-β) и хемокинов (ИЛ-8, МСР-1, ИР-10) определяет различный тип иммунореактивности и связан с разными стадиями заболевания. Наличие в ССР повышенного уровня ИФН-γ и несколько сниженного уровня ИР-10 по сравнению с контрольной плазмой здоровых доноров в то же время характеризуется различиями взаимосвязи цитокинов в нормальной плазме и ССР. Так, в нормальной плазме нами установлены сильная прямая корреляционная связь содержания ИЛ-15 и МСР-1, но обратная сильная корреляционная связь – ИЛ-10 и МСР-1. Для ИЛ-8 и ИЛ-6 установлена сильная прямая корреляционная значимость при  $r=0,115$ . При этом не выявлено связи уровня какого-либо цитокина в контрольной плазме с их противовоспалительной активностью. В ССР выявлена сильная прямая корреляционная связь ИЛ-6, ИФН-γ и ИЛ-1β, ИФН-γ и ИЛ-1β, а также ИЛ-10

и ИЛ-1β, средней силы прямая корреляционная связь ИЛ-8 и МСР-1. С противовоспалительной активностью ССР имели прямую слабую корреляционную связь уровень ИЛ-8 и обратную – ТРФ-β. Дисбаланс цитокинов в ССР по сравнению с контрольной плазмой здоровых лиц характеризуется снижением уровня ИЛ-6 по сравнению с ИФН-γ и ИЛ-8, также ИФН-γ по сравнению с МСР-1, значительным превышением содержания ТРФ-β над ИФН-γ, ИЛ-8 и ИР-10. Выявленный дисбаланс цитокинов, без сомнения, вносит свой вклад в иммуномодулирующее действие ССР при её клиническом применении, так как уровень противовирусных антител в использованных нами образцах контрольной плазмы при выборочном исследовании был сравним с таковым в ССР.

#### Заключение

В плазме иммунной анти-COVID-19 в отличие от контрольной плазмы здоровых лиц (доноров крови) достоверно выше уровень ИФН-γ и несколько ниже уровень хемокина ИР-10. Противовоспалительная активность ССР значимо не отличалась от таковой у контрольной плазмы здоровых лиц и имела прямую слабую корреляционную связь с уровнем ИЛ-8 и обратную – с уровнем ТРФ-β. Выявлен дисбаланс цитокинов в ССР по сравнению с контрольной плазмой здоровых лиц, характеризующийся сниженным уровнем ИЛ-6 по сравнению с ИФН-γ и ИЛ-8, ИФН-γ по сравнению с МСР-1, а также значительным превышением содержания ТРФ-β над ИФН-γ, ИЛ-8 и ИР-10.

## Литература

1. Jamilloux Y., Henry T., Belot A. et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmunity Rev.*, 2020; 19: 102567.
2. Потапнёв М.П. Цитокиновый шторм: причины и последствия. *Иммунология*. 2021; 42 (2): 175-188.
3. Rojas M., Rodriguez Y., Monsalve D.M. et al. Convalescent plasma in Covid-19: Possible mechanisms of action. *Autoimmunity Rev.*, 2020; 19: 102554.
4. Hartung T. Pyrogen testing revisited on occasion of the 25th anniversary of the whole blood monocyte activation test. *ALTEX-Alternatives to animal experimentation*. 2021; T. 38, №1: 3-19.
5. Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M. et al. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients. *J. Autoimmunity*. 2021; 118: 102598. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102598

## Сведения об авторах

Максимович Алексей Владимирович – младший научный сотрудник лаборатории биологии и генетики стволовых клеток Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. E-mail: max.alex.wf@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0005-0635-7347>.

Потапнёв Михаил Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом клеточных биотехнологий Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. E-mail: mpotapnev@yandex.by. <https://orcid.org/0000-0002-6805-1782>.

Дунаев Игорь Анатольевич – кандидат медицинских наук, врач-трансфузиолог Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. E-mail: dunaev05@mail.ru. <https://orcid.org/0009-0008-8020-2919>.

Гущина Лариса Михайловна – заместитель директора Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. E-mail: gushchina73@mail.ru. <http://orcid.org/0000-0002-1434-9639>.

Карпенко Федор Николаевич – кандидат медицинских наук, директор Республиканского научно-практического центра трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Адрес: 220053, Беларусь, Минск, Долгиновский тракт, д.160. E-mail: director@blood.by. <https://orcid.org/0009-0009-7890-5495>.

Поступила 11.05.2023.