

РОЛЬ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА В РЕГУЛЯЦИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК *

В.А. Черешнев, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН;*

Пермский государственный национальный исследовательский университет

С.А. Заморина, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН;*

Пермский государственный национальный исследовательский университет

К.Ю. Шардина, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН*

С.В. Ужвиюк, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН*

В.П. Тимганова, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН*

М.С. Бочкова, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН*

П.В. Храпцов, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН;*

Пермский государственный национальный исследовательский университет

М.Б. Раев, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН;*

Пермский государственный национальный исследовательский университет

Для цитирования:

Черешнев В.А., Заморина С.А., Шардина К.Ю., Ужвиюк С.В., Тимганова В.П., Бочкова М.С., Храпцов П.В., Раев М.Б. Роль альфа-фетопротеина в регуляции дифференцировки и функциональной активности миелоидных супрессорных клеток // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2022. – № 2. – С. 56–63. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2022.2.6>

Миелоидные супрессорные клетки (MDSC) являются клетками врожденного иммунитета, подавляющими иммунный ответ. Уровень MDSC повышается при патологических состояниях, а также в период беременности. Альфа-фетопротеин (АФП) синтезируется эмбриональными тканями, после чего проникает в кровоток матери, выполняя как транспортную, так и иммуномодулирующую функции. Однако его роль в регуляции развития MDSC ранее не изучалась. В работе оценивали влияние физиологических концентраций рекомбинантного АФП (10, 50, 100 МЕ/мл) на дифференцировку MDSC человека в системе *in vitro*. Для работы с MDSC была разработана экспериментальная модель, позволяющая получить достаточное количество этих клеток путем цитокиновой индукции миелоидных клеток (CD33+). Установили, что АФП в концентрациях 50 и 100 МЕ/мл повышал общее количество MDSC в культуре. При детальном анализе субпопуляций показано, что повышение обусловлено моноцитарной популяцией MDSC (M-MDSC). Таким образом, впервые продемонстрированы прямые эффекты рекомбинантного АФП в отношении дифференцировки MDSC, что в перспективе позволит сформулировать новую концепцию его действия в качестве фармакологического препарата.

* Статья подготовлена при финансовой поддержке гранта РФФИ и правительства Пермского края № 19-415-590001.

Ключевые слова: альфа-фетопротейн, миелоидные супрессорные клетки (MDSC), беременность, иммунофармакология.

Миелоидные супрессорные клетки (myeloid-derived suppressor cells, MDSC) – гетерогенная популяция, представленная незрелыми клетками миелоидного происхождения, способными подавлять иммунный ответ [6, с. 3–8]. MDSC, по-видимому, являются истинными супрессорами иммунного ответа, поскольку представлены клетками филогенетически древнего врожденного иммунитета. Эти клетки обнаруживаются в повышенном количестве в микроокружении солидных опухолей, защищая опухоль от иммунной системы пациента. Ликвидация MDSC из микроокружения опухоли повышает выживаемость онкологических больных [15, с. 4–7]. По мере изучения этих клеток стало очевидно, что уровень MDSC увеличивается при многих патологических состояниях, включая воспаление, сепсис, травматический шок, аутоиммунные заболевания [6, с. 3–8], а также во время беременности [12, с. 1091–1101].

MDSC, как и другие лейкоциты, происходят от самообновляющихся и длительно живущих гематопоэтических стволовых клеток. Как правило, миелоидные клетки мигрируют в различные периферические органы, где они подвергаются дифференцировке в зрелые миелоидные клетки, такие как макрофаги, дендритные клетки (ДК) или гранулоциты. Однако в патологических условиях дифференцировка незрелых миелоидных клеток в нормальные зрелые миелоидные клетки блокируется и клетки становятся супрессорными MDSC [7, с. 734–751].

У здоровых людей незрелые миелоидные клетки с фенотипом MDSC составляют менее 1%, однако их количество увеличивается в несколько раз при патологиях. В силу их низкого содержания у здоровых доноров, получение индуцированных культур данных клеток является отдельной исследовательской задачей.

В настоящее время охарактеризованы две основные популяции MDSC: моноци-

тарные (M-MDSC) и полиморфно-ядерные или гранулоцитарные (PMN-MDSC или G-MDSC). У человека MDSC характеризуются экспрессией маркеров HLA-DR⁻CD33⁺CD11b⁺, но в разных условиях они могут экспрессировать и дополнительные маркеры. Так, было показано, что моноцитарная фракция экспрессирует CD14, а гранулоцитарная – CD66b или CD15 [6, с. 3–8].

Известно, что MDSC ингибируют иммунный ответ через межклеточные взаимодействия, а также за счет секретуемых молекул, в частности, цитокинов [10, с. 208–220]. Так, MDSC могут влиять на миграцию и жизнеспособность Т-клеток за счет взаимодействия поверхностной молекулы ADAM17 с молекулой L-селектина (CD62L). CD62L – ключевая молекула адгезии, благодаря которой наивные лимфоциты задерживаются в лимфатических узлах и под воздействием антигена дифференцируются в активированные Т-клетки. Таким образом, удаляя CD62L, MDSC препятствуют активации наивных Т-клеток и их локализации в месте иммунного ответа. На поверхности MDSC также может экспрессироваться молекула PD-L1, ингибирующая Т-клетки через взаимодействие с PD-1 [цит. по 4, с. 1–10] (рис. 1).

MDSC экспрессируют на своей поверхности молекулу галектин-9 (Gal-9), являющуюся лигандом для TIM-3. В свою очередь TIM-3 на поверхности IFN-γ-продуцирующих CD4⁺- и CD8⁺-Т-клеток обеспечивает их негативную регуляцию. Взаимодействие TIM-3 с Gal-9 приводит к гибели Т-клеток и экспансии миелоидных супрессорных клеток [цит. по 4, с. 1–10].

Т-регуляторные лимфоциты (Treg) – это клетки адаптивного иммунитета, которые контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток. По сути, это супрессоры иммунного ответа, чья идеоло-

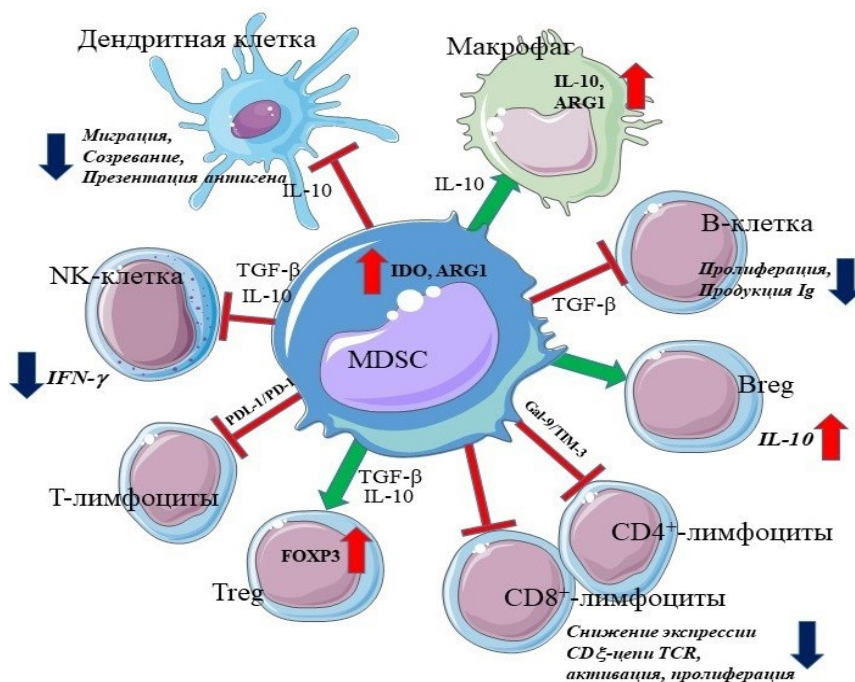


Рис. 1. Механизмы, при помощи которых MDSC реализует иммуносупрессивные эффекты на разные типы клеток

гия сходна с MDSC. Известно, что MDSC могут активировать Treg через IL-10 и TGF-β, которые важны для индукции и активации Treg (см. рис. 1).

Регуляторные В-клетки (Breg) представляют собой тип В-клеток, которые секретируют IL-10 и обладают иммуносупрессивной функцией. Известно, что Breg регулируют функции В-клеток, угнетая синтез антител эффекторными В-клетками. MDSC подавляют В-клеточный ответ опосредованно через механизм, включающий экспансию Breg.

При этом M-MDSC также подавляют активность NK-клеток и антигенпрезентирующих клеток, индуцируя поляризацию макрофагов в направлении регуляторного фенотипа [цит. по 4, с. 1–10] (см. рис. 1).

Основные молекулярные механизмы, при помощи которых MDSC реализуют иммуносупрессивные эффекты, можно описать следующим образом: MDSC активируют ферментативные пути (Arg1, IDO и пр.), формирующие супрессорную активность в отношении клеток иммунной системы (см. рис. 1).

Таким образом, ключевым механизмом супрессии у MDSC является подав-

ление Т-клеточного иммунитета: MDSC ограничивают пролиферацию и синтез цитокинов эффекторными субпопуляциями Т-лимфоцитов (CD4 и CD8), вызывая апоптоз этих клеток. Кроме того, MDSC индуцируют развитие Treg и Breg, одновременно ограничивая продукцию антител и пролиферацию обычных В-клеток. В целом, MDSC обладают многоуровневой иммуносупрессорной активностью, которая затрагивает большую часть ключевых параметров иммунного ответа.

Относительно недавно стало очевидным, что беременность также сопровождается повышением уровня MDSC. В связи с истинной супрессорной функцией MDSC было высказано предположение, что эта популяция может способствовать успешной беременности, формируя иммунную толерантность к фетоплацентарным антигенам. Снижение уровня этих клеток имеет неблагоприятные последствия для беременности. Так, известно, что у пациенток с выкидышем более чем на 30% снижено количество MDSC в крови и эндометрии по сравнению со здоровыми беременными женщинами, особенно в первом триместре [11, с. 1046].

В связи с этими фактами возникает вопрос, какие факторы регулируют развитие этих клеток и их функции? Мы предположили, что белки, ассоциированные с беременностью, могут влиять на уровень и функциональную активность MDSC. Один из ключевых фетоплацентарных белков – альфа-фетопротеин (АФП). АФП представляет собой одноцепочечный гликопротеин (3–5% углеводов) с молекулярной массой 68–75 kDa, который синтезируется в период раннего развития эмбриона в желточном мешке, а затем в печени и желудочно-кишечном тракте плода. Невзирая на то, что АФП обладает иммуносупрессивными эффектами [14, с. 42], его роль в формировании иммунной толерантности в период беременности клеток находится в процессе изучения. Ранее мы показали, что АФП не оказывал очевидных эффектов на развитие и функционал Treg и ИЛ-17-продуцирующих Т-клеток [2, с. 38–44]. В то же время АФП препятствовал трансформации наивных Т-хелперов в эффекторные субпопуляции Т-клеток иммунной памяти. Однако роль АФП в регуляции развития MDSC до сих пор не была изучена.

Таким образом, целью работы являлась оценка влияния АФП на дифференцировку MDSC человека в условиях *in vitro*.

На данный момент существует единственная возможность изучать данную субпопуляцию на клетках человека в культуре – это направленная индукция мононуклеарных клеток в фенотип MDSC при помощи цитокинов в условиях длительного культивирования *in vitro*. В данном исследовании мы разрабатывали экспериментальную модель, связанную с работой с очень малочисленной популяцией клеток.

Исследование проводили в соответствии с Хельсинкской Декларацией ВМА 2000 г. и протоколом Конвенции Совета Европы о правах человека и биомедицине 1999 г., на используемую экспериментальную схему получено разрешение Этического комитета «ИЭГМ УрО РАН» (IRB00010009) от 30.08.2019 г. В работе использовали мононуклеарные клетки пе-

риферической крови (МПК) доноров, которыми являлись здоровые небеременные женщины репродуктивного возраста ($n=6$). МПК получали центрифугированием в градиенте плотности фиколла-верографина ($d=1,077$ г/см³). Монокультуры CD33⁺-клеток получали методом иммуномагнитной сепарации с использованием технологии MACS® («Miltenyi Biotec», Германия) из суспензии МПК. Для генерации MDSC *in vitro* монокультуры CD33⁺-клеток культивировали в 96-луночной планшете в концентрации 1×10^6 клеток/мл в полной питательной среде (RPMI-1640, 10% FBS, 10 mM Hepes, 2 mM L-глутамин («ICN Ph.», США) и пенициллина-стрептомицина-амфотерицина (100 мкл на 10 мл среды, «BI», Израиль)) в течение 7 суток (37°C, 5% CO₂). Для индукции миелоидных клеток CD33⁺ в фенотип MDSC применялись рекомбинантные цитокины ИЛ-6 (10 нг/мл) и ГМ-КСФ (10 нг/мл) («Miltenyi Biotec», Германия). Замена среды в культуре производилась на 4-е сутки, тогда же вносили рекомбинантный препарат АФП («Prospect», Израиль) в физиологических концентрациях (10, 50 и 100 МЕ/мл) (рис. 2). Рекомбинантный АФП представляет собой единичную гликозилированную полипептидную цепь, содержащую 600 аминокислот, синтезированную клетками насекомых Sf9 в системе Bac-to-Bac.

После внесения АФП клетки культивировались 3 суток, а затем были собраны при помощи аккутазы согласно рекомендациям производителя («Capricorn Scientific», Германия). По окончании инкубирования производили окрашивание клеток на жизнеспособность суправитальным красителем Zombie Aqua (ZA) («Biolegend», США) согласно протоколу производителя. Процент живых (ZA-) клеток в культурах колебался в пределах 85,5–92,1%, достоверных различий между культурами выявлено не было.

После стандартных процедур отмывок клетки окрашивали антителами для цитофлуориметрического определения процента MDSC

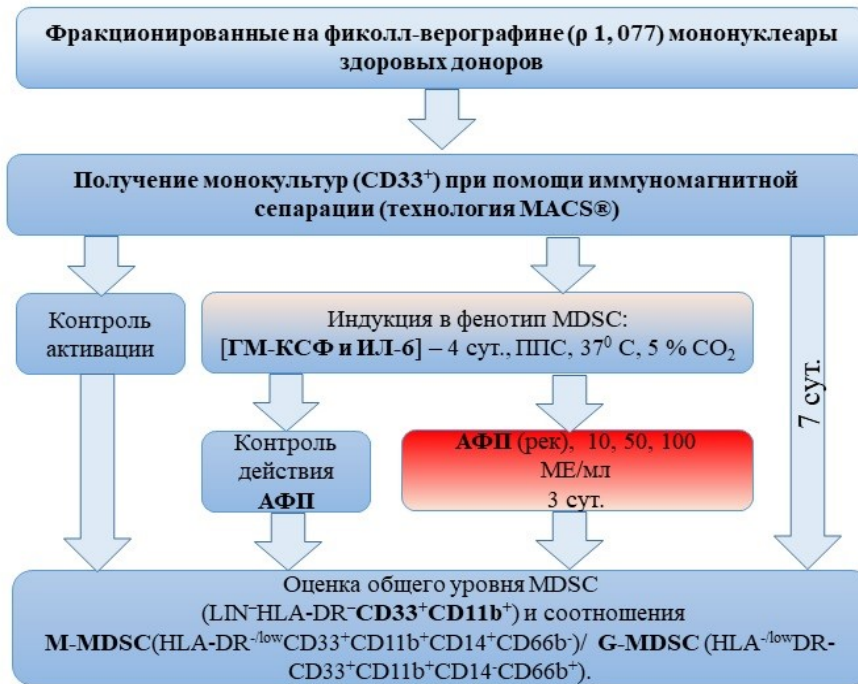


Рис.2. Дизайн экспериментальной схемы получения MDSC из миелоидных клеток человека

(HLA-DR^{-low}CD33⁺CD11b⁺), а также моноцитарные M-MDSC (HLA-DR^{-low}CD33⁺CD11b⁺CD14⁺CD66b⁻) и гранулоцитарные G-MDSC (HLA^{-low}DR⁻CD33⁺CD11b⁺CD14⁻CD66b⁺). Окрашивание производили антителами «R&D Systems» (США) по стандартной методике поверхностного окрашивания. Определение процента субпопуляций клеток (MDSC, M-MDSC, G-MDSC) проводили на цитометре CytoFLEX S («Beckman Coulter», США). Файлы данных проточной цитометрии были проанализированы с помощью программы «KALUZA Analysis Software». Статистическую об-

работку данных осуществляли в GraphPad Prism 8, с использованием непараметрического критерия Уилкоксона [цит. по 1, с. 74–44].

Для оценки эффектов АФИ на дифференцировку MDSC использовали индукционную модель, которая за счет присутствия провоспалительного цитокина ИЛ-6 имитирует присутствие воспалительных факторов, а за счет ГМ-КСФ создает ростовой сигнал для миелоидных клеток. Наши исследования продемонстрировали, что рекомбинантный АФИ в концентрациях 50 и 100 МЕ/мл повышает количество MDSC в культуре миелоидных клеток человека.

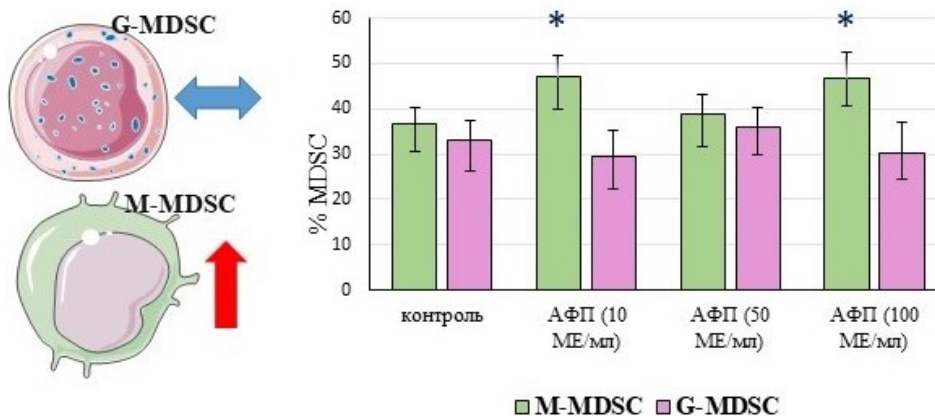


Рис.3. Влияние АФИ на уровень MDSC в культурах мононуклеарных клеток, индуцированных цитокинами IL-6 и GM-CSF (n=6; M(Q1-Q3))

При анализе субпопуляционного состава MDSC было показано, что АФП повышал уровень М-MDSC (10 и 100 МЕ/мл), не влияя на количество G-MDSC (рис. 3) [цит. по 1, с. 74–77]. Данный результат можно рассматривать как иммуносупрессорный эффект АФП, поскольку повышение уровня MDSC в период беременности ведет к подавлению иммунного ответа на отцовские антигены. В целом, мы впервые продемонстрировали стимулирующее влияние рекомбинантного АФП на процесс дифференцировки MDSC человека в условиях *in vitro*.

Однако мы столкнулись с некоторым противоречием, связанным с тем, что в период нормальной беременности увеличивается количество G-MDSC, тогда как число М-MDSC остается без изменений [8, с. 2582–2591]. Известно, что именно плацентарные G-MDSC эффективно подавляют Т-клеточный ответ и играют важную роль в формировании толерантности к эмбриональным антигенам [9, с. 1132–1145], в то время как в нашем исследовании рекомбинантный АФП не влиял на дифференцировку G-MDSC, но повышал уровень М-MDSC. Мы объясняем данный результат структурными отличиями нативного и рекомбинантного АФП, связанными с различным гликозилированием данных белков. По-видимому, нативный фетальный АФП регулирует прежде всего гранулоцитарные G-MDSC, в то время как рекомбинантная

форма АФП больше взаимодействует с моноцитарными MDSC.

Для нас важно также понимать, что MDSC несут на своей поверхности рецептор для АФП [5], и становится понятно, почему ранее мы не обнаружили прямых эффектов АФП на Treg. По-видимому, АФП реализует свои иммуносупрессорные эффекты именно через миелоидные клетки, которые уже опосредованно индуцируют дифференцировку Treg.

Известно, что рекомбинантный АФП, конъюгированный с токсинами, способен вызывать гибель MDSC [13], что является платформой для создания новых противоопухолевых препаратов. При этом очевидно, что в иммунофармакологии будет использоваться именно рекомбинантный белок, а не нативный, поэтому наши результаты открывают возможность манипулирования именно моноцитарными MDSC. Дополнительную актуальность полученным результатам придает тот факт, что в разное время создавались и создаются фармакологические препараты, содержащие АФП (Альфетин, Профеталь, ММ-093, АСТ 101) предназначенные, прежде всего, для терапии аутоиммунных заболеваний или онкологических, при условии конъюгации АФП с токсином [3, с. 145–153]. В целом, повышение уровня MDSC в культурах с рекомбинантным АФП можно рассматривать как позитивный иммунофармакологический эффект для его применения в терапии аутоиммунных заболеваний.

Библиографический список

1. *Заморина С.А., Шардина К.Ю., Тимганова В.П., Бочкова М.С., Ужвиюк С.В., Раев М.Б., Черешнев В.А.* Влияние альфа-фетопротеина на дифференцировку миелоидных супрессорных клеток // Доклады академии наук. – 2021. – Т. 501. – С. 74–77.
2. *Черешнев В.А., Заморина С.А., Тимганова В.П., Бочкова М.С., Храпцов П.В., Шардина К.Ю., Раев М.Б.* Иммуномодулирующие эффекты альфа-фетопротеина // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2020. – № 1. – С. 38–44.
3. *Шардина К.Ю., Заморина С.А., Раев М.Б., Черешнев В.А.* Применение альфа-фетопротеина в иммунофармакологии – история вопроса // Вестник Пермского университета. Серия: Биология. – 2020. – № 1. – С. 145–153.
4. *Шардина К.Ю., Заморина С.А., Раев М.Б., Черешнев В.А.* Роль миелоидных супрессорных клеток в процессах формирования иммунной толерантности в период беременности // Цитология. – 2022. – Т. 64. – № 2. – С. 1–10.
5. *Belyaev N.N., Abdolla N., Perfilyeva Y.V., Ostapchuk Y.O., Krasnoshtanov V.K., Kali A., Tleulieva R.* Daunorubicin conjugated with alpha-fetoprotein selectively eliminates myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and inhibits experimental tumor growth // Cancer Immunol. Immunother. – 2018. – Vol. 61. – № 1. – P. 101–111.

6. *Gabrilovich D.I.* Myeloid-derived suppressor cells // *Cancer Immunol. Res.* – 2017. – Vol.5. – № 1. – P. 3–8.
7. *Goedegebuure P., Mitchem J.B., Porembka M.R., Tan M.C.B., Belt B.A., Wang-Gillam A.* [et al.] Myeloid-derived suppressor cells: general characteristics and relevance to clinical management of pancreatic cancer. // *Curr. Cancer Drug Targets.* – 2011. – № 11 (6). – P. 734–751.
8. *Kostlin N., Kugel H., Spring B., Leiber A., Marme A., Henes M., Rieber N., Hartl D., Poets C. F., Gille C.* Granulocytic myeloid derived suppressor cells expand in human pregnancy and modulate T-cell responses // *Eur. Immunol.* – 2014. – Vol. 44. – P. 2582–2591.
9. *Kostlin N., Kathrin H., Ostermeir A., Spring B., Leiber A., Susanne H., Abele H., Pollheimer J., Hartl D., Poets C.F., Gille C.* Granulocytic Myeloid-Derived Suppressor Cells Accumulate in Human Placenta and Polarize toward a Th2 Phenotype // *Journal of Immunology.* – 2016. – Vol. 196. – P. 1132–1145.
10. *Kumar V., Patel S., Tcyganov E., Gabrielovich D.I.* The nature of myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment // *Trends Immunol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 208–220.
11. *Nair R.R., Sinha P., Khanna A., Singh K.* Reduced Myeloid-derived Suppressor Cells in the Blood and Endometrium is Associated with Early Miscarriage // *Am. J. Reprod. Immunol.* 2015. – Vol. 6. – № 73. – P.1046–7408.
12. *Ostrand-Rosenberg S., Sinha P., Figley C., Long R., Park D., Carter D., Clements V.K.* Frontline Science: Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) facilitate maternal-fetal tolerance in mice // *Leukoc Biol.* – 2017. – Vol. 101. – № 5. – P. 1091–1101.
13. *Pak V.N.* Selective targeting of myeloid-derived suppressor cells in cancer patients through AFP-binding receptors // *Future Sci OA.* – 2018. – Vol.5. – №1. – FSO321.
14. *Schumacher A., Costa S.D., Zenclussen A.C.* Endocrine factors modulating immune responses in pregnancy // *Front. Immunol.* – 2014. – Vol. 5. – A196.
15. *Tesi R. J.* MDSC; the Most Important Cell You Have Never Heard Of // *Trends Pharm Sci.* – 2019. – Vol. 1. – № 40. – P. 4–7.

THE ROLE OF ALPHA-FETOPROTEIN IN THE REGULATION OF DIFFERENTIATION AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS

V.A. Chereshnev^{1,2}, S.A. Zamorina^{1,2}, K.Yu. Shardina¹, S.V. Uzhviyuk¹, V.P. Timganova¹,
M.S. Bochkova¹, P.V. Khramtsov^{1,2}, M.B. Rayev^{1,2}

¹ *Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS*

² *Perm State National Research University*

For citation:

Chereshnev V.A., Zamorina S.A., Shardina K.Yu., Uzhviyuk S.V., Timganova V.P., Bochkova M.S., Khramtsov P.V., Rayev M.B. The role of alpha-fetoprotein in the regulation of differentiation and functional activity of myeloid-derived suppressor cells // *Perm Federal Research Center Journal.* – 2022. – № 2. – P. 56–63. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2022.2.6>

Myeloid-derived suppressor cells (MDSC) are innate immune cells that suppress the immune response. MDSC levels increase in pathological conditions as well as during pregnancy. Alpha-fetoprotein (AFP) is synthesized by embryonic tissues and then enters the mother's bloodstream, where it performs both transport and immunomodulatory functions. However, its role in regulating MDSC development has not been studied. In this work, the effect of physiological concentrations of recombinant AFP (10, 50, 100 IU/mL) on the differentiation of human MDSC in the in vitro system was investigated. To work with MDSC, an experimental model was developed to obtain sufficient numbers of these cells by cytokine induction of myeloid cells (CD33⁺). It was found that AFP at concentrations of 50 and 100 IU/ml increased the total number of MDSC in culture. The detailed analysis subpopulations revealed that the increase was due to monocytic M-MDSC. Thus, for the first time, the direct effect of recombinant AFP on MDSC differentiation have been demonstrated for the first time, which makes it possible in the future to formulate a new concept for its action as a pharmacological drug.

Keywords: alpha-fetoprotein, myeloid-derived suppressor cells (MDSC), pregnancy, immunopharmacology.

Сведения об авторах

Черешнев Валерий Александрович, академик РАН, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник Лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН («ИЭГМ УрО РАН»), 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; профессор кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета, Пермский государственный национальный исследовательский университет (ПГНИУ), 614990, Пермь, ул. Букирева, 15; e-mail: Chereshevnev@prn.uran.ru

Заморина Светлана Анатольевна, доктор биологических наук, профессор кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета (ПГНИУ); ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, «ИЭГМ УрО РАН»; e-mail: mantissa7@mail.ru

Шардина Ксения Юрьевна, младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии, «ИЭГМ УрО РАН»; e-mail: Shardinak@gmail.com

Ужвиюк С.В. младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии «ИЭГМ УрО РАН»; e-mail: kochurova.sofja@yandex.ru

Тимганова Валерия Павловна, кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, «ИЭГМ УрО РАН»; e-mail: timganovavp@gmail.com

Бочкова Мария Станиславовна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, «ИЭГМ УрО РАН»; e-mail: krasnych-m@mail.ru

Храмцов Павел Викторович, кандидат биологических наук, доцент, младший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, «ИЭГМ УрО РАН»; ассистент кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета, ПГНИУ; e-mail: khramtsovpavel@yandex.ru

Раев Михаил Борисович, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, «ИЭГМ УрО РАН»; профессор кафедры микробиологии и иммунологии биологического факультета ПГНИУ; e-mail: mraev@iegm.ru

Материал поступил в редакцию 21.02.2022 г.