

ВЛИЯНИЕ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА НА КИСЛОРОДЗАВИСИМУЮ МИКРОБИЦИДНОСТЬ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ ПРИ ЗИМОЗАНОВОМ ПЕРИТОНИТЕ У СТАРЫХ КРЫС

Барков С.Ю.^{1,2}, Шилов Ю.И.^{1,2,3}, Шилов С.Ю.^{1,2}

¹ Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук – филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук, г. Пермь, Россия

² ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения РФ, г. Пермь, Россия

³ ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

Резюме. Цель работы – исследование влияния дегидроэпиандростерона на кислородзависимую микробицидность лейкоцитов крови при зимозановом перитоните у старых крыс. Исследования выполнены на самцах белых нелинейных крыс в возрасте 3-6 месяцев (молодые крысы) и старше 1,5 лет (старые крысы). В качестве основного подхода использовали экспериментальную модель зимозанового перитонита. ДНЕА вводили старым животным подкожно через день (всего 4 инъекции по 2 мг/кг массы тела, последнее введение за 24 ч до конца эксперимента). Контролем служили крысы того же возраста, получавшие по той же схеме растворитель ДНЕА (официальное оливковое масло). За 12 ч до окончания эксперимента животным вводили стерильную суспензию зимозана А внутривентриально в дозе 50 мг/кг. Кислородзависимую микробицидность лейкоцитов крови оценивали методом люминолзависимой хемилюминесценции с использованием опсонизированного и неопсонизированного зимозана в концентрациях 15 мкг/мл, 150 мкг/мл и 1500 мкг/мл. Установлено, что у старых самцов крыс в сравнении с молодыми показатели хемилюминесценции статистически значимо повышаются при стимуляции лейкоцитов крови как опсонизированным, так и неопсонизированным зимозаном. Введение ДНЕА старым самцам крыс приводит к выраженному снижению показателей хемилюминесценции в пробах со всеми концентрациями опсонизированного зимозана. При стимуляции лейкоцитов старых животных неопсонизированным зимозаном *in vitro* отмечается статистически значимое увеличение продукции активных форм кислорода, более выраженное при более низких концентрациях активатора (15 мкг/мл и 150 мкг/мл), в то время как при высокой концентрации зимозана этот эффект отменяется. Уровень спонтанной хемилюминесценции, отражающей активацию клеток *in vivo*, у старых крыс, получавших ДНЕА, выше в сравнении с молодыми

Адрес для переписки:

Шилов Юрий Иванович
Институт экологии и генетики микроорганизмов
Уральского отделения Российской академии наук
614081, Россия, г. Пермь, ул. Голева, 13.
Тел.: 8 (902) 794-12-90.
E-mail: jshilov@mail.ru

Address for correspondence:

Yurii I. Shilov
Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms,
Ural Branch, Russian Academy of Sciences
13 Golev St
Perm
614081 Russian Federation
Phone: +7 (902) 794-12-90.
E-mail: jshilov@mail.ru

Образец цитирования:

С.Ю. Барков, Ю.И. Шилов, С.Ю. Шилов «Влияние дегидроэпиандростерона на кислородзависимую микробицидность лейкоцитов крови при зимозановом перитоните у старых крыс» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 1. С. 19-24. doi: 10.46235/1028-7221-16993-TEO

© Барков С.Ю. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

S.Yu. Barkov, Yu.I. Shilov, S.Yu. Shilov “The effect of dehydroepiandrosterone on oxygen-dependent microbicidal activity of blood leukocytes in zymosan peritonitis in old rats”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 1, pp. 19-24. doi: 10.46235/1028-7221-16993-TEO

© Barkov S.Yu. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16993-TEO

животными. Направленность изменений продукции активных форм кислорода в пробах с низкими концентрациями активатора *in vitro* повторяет эффекты DHEA у старых крыс в пробах со спонтанной хемилюминисценцией. В целом проведенные исследования подтверждают наличие у DHEA выраженной иммуномодулирующей активности. Таким образом, в настоящей работе установлено, что старение самцов крыс приводит к выраженной провоспалительной активации продукции активных форм кислорода лейкоцитами крови на высоте воспаления, индуцированного введением зимозана. Введение DHEA старым самцам крыс статистически значимо снижает продукцию активных форм кислорода лейкоцитами крови при активации лейкоцитов *in vitro* опсонизированным зимозаном, но стимулирует продукцию радикалов кислорода в пробах без зимозана, а также при воздействии неопсонизированного зимозана в концентрациях 15 мкг/мл и 150 мкг/мл.

Ключевые слова: воспаление, зимозановый перитонит, люминолзависимая хемилюминисценция, дегидроэпиандростерон

THE EFFECT OF DEHYDROEPIANDROSTERONE ON OXYGEN-DEPENDENT MICROBICIDAL ACTIVITY OF BLOOD LEUKOCYTES IN ZYMOZAN PERITONITIS IN OLD RATS

Barkov S.Yu.^{a, b}, Shilov Yu.I.^{a, b, c}, Shilov S.Yu.^{a, b}

^a Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Perm, Russian Federation

^b E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

^c Perm State University, Perm, Russian Federation

Abstract. The purpose of the present work was to study effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) on the oxygen-dependent microbicidal activity of blood leukocytes. The studies were performed on male white nonlinear rats aged 3-6 months (young rats) and adult animals over 1.5 years old (old rats) using an experimental model of zymosan peritonitis. DHEA was administered subcutaneously to old animals on the daily basis (a total of 4 injections of 2 mg/kg body weight, the last injection 24 hours before the end of the experiment). Rats of similar age served as controls and received DHEA solvent (official olive oil) according to the same time regimen. 12 hours before the end of the experiment, the animals were administered a sterile suspension of zymosan A intraperitoneally at a dose of 50 mg/kg. The oxygen-dependent microbicidal activity of blood leukocytes was assessed by luminol-dependent chemiluminescence using opsonized and non-opsonized zymosan at concentrations of 15 µg/mL, 150 µg/mL and 1500 µg/mL.

In old male rats, compared to young ones, the chemiluminescence indexes showed a statistically significant increase when blood leukocytes were stimulated with both opsonized and non-opsonized zymosan. Administration of DHEA to old male rats leads to a pronounced decrease in chemiluminescence in samples at all concentrations of opsonized zymosan. When leukocytes of old animals are stimulated with non-opsonized zymosan *in vitro*, a statistically significant increase in the production of reactive oxygen species was observed, being more pronounced at lower concentrations of inducing agent (15 µg/mL and 150 µg/mL). Meanwhile, this effect was canceled at high concentrations of zymosan. The level of spontaneous chemiluminescence, reflecting *in vivo* cell activation, was higher in old rats treated with DHEA compared to young animals. The direction of changes in the production of reactive oxygen species in samples with low concentrations of the *in vitro* activation was similar to the effects of DHEA in old rats tested for spontaneous chemiluminescence. In general, our studies confirm the pronounced immunomodulatory activity of DHEA. In general, we have found that aging of male rats leads to pronounced pro-inflammatory activation of reactive oxygen species produced by blood leukocytes at the peak of inflammation induced by zymosan injections. Administration of DHEA to old male rats significantly reduced the production of reactive oxygen species by blood leukocytes, when the cells were *in vitro* activated by opsonized zymosan, but stimulates production of oxygen radicals in the samples without zymosan, as well as upon exposition to non-opsonized zymosan at concentrations of 15 µg/mL and 150 µg/mL.

Keywords: inflammation, zymosan peritonitis, luminol-dependent chemiluminescence, dehydroepiandrosterone

Исследования проводились в рамках государственного задания «ИЭГМ УрО РАН» по теме: «Изучение механизмов регуляции клеток иммунной системы и разработка методов их оценки в норме и патологии», номер 124020500027-7.

Введение

Дегидроэпиандростерон (ДНЕА), как стероидный предшественник гормонов, является исходным соединением для биосинтеза андрогенов у мужчин и эстрогенов у женщин, его уровень существенно снижается при старении [8]. В последние годы в США проведено большое количество преклинических исследований, в которых было показано, что ДНЕА при пероральном применении эффективен для предупреждения развития и терапии заболеваний, связанных со старением, таких как злокачественные опухоли, атеросклероз, диабет, ожирение [8]. В системе *in vitro* ДНЕА ослабляет индуцированные липополисахаридами воспалительные реакции посредством активации Nrf2 в макрофагах RAW264.7 [4], ингибирует продукцию активных форм кислорода человеческими нейтрофилами, снижает продукцию IL-8 и уровень NF-κB, не влияя на образование нейтрофильных внеклеточных ловушек и экспрессию TLR4, стимулируя фагоцитоз бактерий *Salmonella enterica* серовар Typhimurium [3]. Однако влияние ДНЕА на функции фагоцитирующих клеток при развитии воспаления в условиях *in vivo* изучено недостаточно.

Цель работы – исследование влияния дегидроэпиандростерона на кислородзависимую бактерицидность лейкоцитов крови при зимозановом перитоните у старых крыс.

Материалы и методы

Исследования выполнены на самцах белых нелинейных крыс в возрасте 3-6 месяцев (молодые крысы) и старше 1,5 лет (старые крысы). Животных содержали в стандартных условиях вивария (свободный доступ к воде и пище, 12-часовой световой день). Все исследования одобрены на соответствие нормам биомедицинской этики этическим комитетом при «ИЭГМ УрО РАН», протокол № 3 от 30.11.2015 г. В качестве основного подхода использовали экспериментальную модель зимозанового перитонита, ранее адаптированную нами для крыс [2]. ДНЕА (Sigma-Aldrich, США, кат. D 4000) вводили старым животным подкожно через день (всего 4 инъекции по 2 мг/кг массы тела, последнее введение за 24 ч до конца эксперимента). Контролем служили крысы того же возраста, получавшие по

той же схеме растворитель ДНЕА (официальное оливковое масло). За 12 ч до окончания эксперимента животным вводили стерильную суспензию предварительно прогретого в течение 60 мин на кипящей водяной бане зимозана (Zymosan A from *Saccharomyces cerevisiae*, Fluka, 97340) внутривентриально в дозе 50 мг/кг. Животных выводили из эксперимента под наркозом.

Лейкоциты центральной крови (полученной методом декапитации с добавлением 50 ЕД гепарина/мл крови) выделяли методом седиментации с 0,1%-ной метилцеллюлозой (Sigma-Aldrich, США). После двукратного отмывания центрифугированием и подсчета абсолютного числа лейкоцитов в камере Нейбауэра (AC1000 Improved Neubauer, Hawksley, Великобритания) их концентрацию доводили до 25×10^6 клеток в 1 мл. Кислородзависимую бактерицидность перитонеальных фагоцитирующих клеток оценивали методом люминолзависимой хемилюминесценции. В стимулированном варианте в лунке планшета (3915 Assay Plate 96 Well Flat bottom Black Polystyrene, Corning Inc. Costar) смешивали 70 мкл раствора Хенкса без фенолового красителя, 10 мкл натриевой соли люминола (Luminol sodium salt, Sigma-Aldrich, США, A4685-1G) на растворе Хенкса (конечная концентрация 2×10^{-4} М), 10 мкл лейкоцитов крови (25×10^6 /мл) и 10 мкл опсонизированного или неопсонизированного зимозана (конечные концентрации 15 мкг/мл, 150 мкг/мл и 1500 мкг/мл). В спонтанном варианте смешивали те же компоненты, но вместо зимозана вносили 10 мкл раствора Хенкса. Измерение проводили на люминометре Luminoskan Ascent® Thermo Labsystems (тип измерения – kinetic, integration time – 1000 ms, интервал – 3 мин, meas. count – 60) в течение 180 мин. Для статистического анализа использовали интегральный показатель хемилюминесценции за весь период измерения (integral, RLU).

Статистический анализ результатов проводили с использованием методов описательной статистики и апостериорного критерия Дункана (post-hoc Duncan's test) для множественного сравнения между группами. Результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Установлено, что у старых самцов крыс в сравнении с молодыми показатели хемилюминесценции статистически значимо повышаются при стимуляции лейкоцитов крови как опсонизированным (табл. 1), так и неопсонизированным зи-

ТАБЛИЦА 1. ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ С ОПСОНИЗИРОВАННЫМ ЗИМОЗАНОМ В РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ У КРЫС ЧЕРЕЗ 12 Ч ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ЗИМОЗАНОВОГО ПЕРИТОНИТА, INTEGRAL RLU

TABLE 1. INTEGRAL PARAMETERS OF LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE OF BLOOD LEUKOCYTES WITH OPSONIZED ZYMOBAN IN DIFFERENT CONCENTRATIONS IN RATS 12 HOURS AFTER INDUCTION OF ZYMOBAN PERITONITIS, INTEGRAL RLU

Концентрация опсонизированного зимозана, мкг/мл Concentration of opsonized zymosan, microgram/mL	Номер группы и экспериментальное воздействие Group number and experimental exposure					
	1. Молодые крысы + введение растворителя 1. Young rats + solvent injections n = 13	2. Старые крысы + введение растворителя 2. Old rats + solvent injections n = 9	P_{2-1}	3. Старые крысы + введение DHEA 3. Old rats + DHEA administration n = 10	P_{3-1}	P_{3-2}
0	17±4	37±10	> 0,05	60±18	= 0,018	> 0,05
15	201±44	837±240	= 0,002	463±75	> 0,05	= 0,048
150	464±139	1784±462	= 0,002	859±159	> 0,05	= 0,018
1500	432±101	997±200	= 0,006	448±82	> 0,05	= 0,006

Примечание. p_{1-2} , p_{2-3} , p_{3-1} – показатели статистической значимости соответственно между 1-й и 2-й, 2-й и 3-й, 3-й и 1-й группами животных по критерию Дункана для множественного сравнения между группами; n – число животных.

Note. p_{1-2} , p_{2-3} , p_{3-1} are levels of statistical significance, respectively, between the 1st and 2nd, 2nd and 3rd, 3rd and 1st groups of animals according to the Duncan criterion for multiple comparison between groups; n, number of animals.

ТАБЛИЦА 2. ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛЮМИНОЛЗАВИСИМОЙ ХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ КРОВИ С НЕОПСОНИЗИРОВАННЫМ ЗИМОЗАНОМ В РАЗНЫХ КОНЦЕНТРАЦИЯХ У КРЫС ЧЕРЕЗ 12 Ч ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ЗИМОЗАНОВОГО ПЕРИТОНИТА, INTEGRAL RLU

TABLE 2. INTEGRAL PARAMETERS OF LUMINOL-DEPENDENT CHEMILUMINESCENCE OF BLOOD LEUKOCYTES WITH NON-OPSONIZED ZYMOBAN IN DIFFERENT CONCENTRATIONS IN RATS 12 HOURS AFTER INDUCTION OF ZYMOBAN PERITONITIS, INTEGRAL RLU

Концентрация неопсонизированного зимозана, мкг/мл Concentration of non-opsonized zymosan, microgram/mL	Номер группы и экспериментальное воздействие Group number and experimental exposure					
	1. Молодые крысы + введение растворителя 1. Young rats + solvent injections n = 13	2. Старые крысы + введение растворителя 2. Old rats + solvent injections n = 9	P_{2-1}	3. Старые крысы + введение DHEA 3. Old rats + DHEA administration n = 10	P_{3-1}	P_{3-2}
0	17±4	37±10	> 0,05	60±18	= 0,018	> 0,05
15	97±30	203±32	> 0,05	356±63	= 0,018	= 0,0003
150	122±40	345±72	= 0,035	488±101	> 0,05	= 0,002
1500	156±72	583±156	= 0,010	295±96	> 0,05	> 0,05

Примечание. См. примечание к таблице 1.

Note. As for Table 1.

мозаном (табл. 2). Введение ДНЕА старым самцам крыс приводит к значительно выраженному снижению показателей хемилюминисценции в пробах со всеми концентрациями опсонизированного зимозана (см. табл. 1). При стимуляции лейкоцитов старых животных неопсонизированным зимозаном *in vitro* отмечается статистически значимое увеличение продукции активных форм кислорода, более выраженное при более низких концентрациях активатора (15 мкг/мл и 150 мкг/мл), в то время как при высокой концентрации зимозана этот эффект отменяется (см. табл. 2). Уровень спонтанной хемилюминисценции, отражающей активацию клеток *in vivo*, у старых крыс, получавших ДНЕА, выше в сравнении с молодыми животными. Обращает на себя внимание, что направленность изменений продукции активных форм кислорода в пробах с низкими концентрациями активатора *in vitro* повторяет эффекты ДНЕА у старых крыс в пробах со спонтанной хемилюминисценцией. Такие различия ответа лейкоцитов на опсонизированный и неопсонизированный зимозан могут быть связаны с различиями механизма действия этих флогогенов на клетки. Активация фагоцитирующих клеток опсонизированным зимозаном связана с распознаванием iC3b-фрагмента компонента (CR3 и CR4) и Fc-фрагментов антител [1, 6, 7]. Неопсонизированный зимозан действует

через паттернраспознающие рецепторы, в частности дектин-1 и другие бета-глюканраспознающие рецепторы, а также через TLR2 [5]. Хотя в классической эндокринологии долгое время доминирует представление о ДНЕА как метаболическом предшественнике для синтеза андрогенов и эстрогенов, данные исследований *in vitro* [3] указывают на возможность прямого гормонального действия этого соединения на клетки иммунной системы, что нуждается в дальнейших исследованиях. В целом проведенные исследования подтверждают наличие у ДНЕА выраженной иммуномодулирующей активности.

Заключение

Таким образом, в настоящей работе установлено, что старение самцов крыс приводит к выраженной провоспалительной активации продукции активных форм кислорода лейкоцитами крови на высоте воспаления, индуцированного введением зимозана. Введение ДНЕА старым самцам крыс статистически значимо снижает продукцию активных форм кислорода лейкоцитами крови при активации лейкоцитов *in vitro* опсонизированным зимозаном, но стимулирует продукцию радикалов кислорода в пробах без зимозана, а также при воздействии неопсонизированного зимозана в концентрациях 15 и 150 мкг/мл.

Список литературы / References

1. Шилов Ю.И., Годовалов А.П., Шилов Д.Ю., Шилов С.Ю., Eliáš D. Влияние опсоинов свежей и инактивированной при 56 °С сыворотки крови на зимозан-индуцированную продукцию активных форм кислорода лейкоцитами крыс // Российский иммунологический журнал, 2019. Т. 22, № 2-2. С. 981-983. [Shilov Ju.I., Godovalov A.P., Shilov D.Ju., Shilov S.Ju., Eliáš D. Influence of opsonins of fresh and inactivated under 56°C blood serum on zymosan-induced production of reactive oxygen species by rat leucocytes. *Rossiyskiy immunologicheskij zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2019, Vol. 22, no. 2-2, pp. 981-983. (In Russ.)] doi: 10.31857/S102872210006498-2.
2. Шилов Ю.И., Шилов С.Ю., Барков С.Ю., Туляев Я.А., Котегов В.П., Баева Т.А., Шилова Н.А. Нейроэндокринная и фармакологическая регуляция функций фагоцитирующих клеток при экспериментальном зимозановом перитоните // Вестник Пермского федерального исследовательского центра, 2021. № 2. С. 15-26. [Shilov Ju.I., Shilov S.Ju., Barkov S.Ju., Tulyaev Ya.A., Kotegov V.P., Baeva T.A., Shilova N.A. Neuroendocrine and pharmacological regulation of functions of phagocytic cells under experimental zymosan-induced peritonitis. *Vestnik Permskogo federalnogo issledovatel'skogo tsentra = Perm Federal Research Center Journal*, 2021, no. 2, pp. 15-26. (In Russ.)]
3. Brauer V.S., Zambuzi F.A., Espíndola M.S., Cavalcanti Neto M.P., Prado M.K.B., Cardoso P.M., Soares L.S., Galvao-Lima L.J., Leopoldino A.M., Cardoso C.R.B., Frantz F.G. The influence of dehydroepiandrosterone on effector functions of neutrophils. *Braz. J. Pharm. Sci.*, 2021, Vol. 57, e19139. doi: 10.1590/s2175-97902020000419139.
4. Cao J., Li Q., Shen X., Yao Y., Li L., Ma H. Dehydroepiandrosterone attenuates LPS-induced inflammatory responses via activation of Nrf2 in RAW264.7 macrophages. *Mol. Immunol.*, 2021, Vol. 131, pp. 97-111.
5. Cash J.L., White G.E., Greaves D.R. Zymosan-induced peritonitis as a simple experimental system for the study of inflammation. *Methods Enzymol.*, 2009, Vol. 461, pp. 379-396.

6. Mankovich A.R., Lee C.Y., Heinrich V. Differential effects of serum heat treatment on chemotaxis and phagocytosis by human neutrophils. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 1, e54735. doi: 10.1371/journal.pone.0054735.
7. Mizuno M., Ito Y., Hepburn N., Mizuno T., Noda Y., Yuzawa Y., Harris C.L., Morgan B.P., Matsuo S. Zymosan, but not lipopolysaccharide, triggers severe and progressive peritoneal injury accompanied by complement activation in a rat peritonitis model. *J. Immunol.*, 2009, Vol. 183, no. 2, pp. 1403-1412.
8. Schwartz A.G. Dehydroepiandrosterone, cancer, and aging. *Aging Dis.*, 2022, Vol. 13, no. 2, pp. 423-432.

Авторы:

Барков С.Ю. — очный аспирант лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук; старший лаборант кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Россия

Шилов Ю.И. — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии, Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук; доцент кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера»; доцент кафедры микробиологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет», г. Пермь, Россия

Шилов С.Ю. — к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории экологической иммунологии Институт экологии и генетики микроорганизмов Уральского отделения Российской академии наук — филиал ФГБУН «Пермский федеральный исследовательский центр» Уральского отделения Российской академии наук; доцент кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера», г. Пермь, Россия

Authors:

Barkov S. Yu., PhD Student, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Shilov Yu. I., PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Immunology, E. Wagner Perm State Medical University; Associate Professor, Department of Microbiology and Immunology, Perm State University, Perm, Russian Federation;

Shilov S. Yu., PhD (Medicine), Junior Research Associate, Laboratory of Ecological Immunology, Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms, Ural Branch, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Normal Physiology, E. Wagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

Поступила 15.05.2024
Принята к печати 31.07.2024

Received 15.05.2024
Accepted 31.07.2024