

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СИНДРОМА ШЕГРЕНА, СОПРОВОЖДАЮЩЕГОСЯ Т-ЛИМФОЦИТОПЕНИЕЙ

Бедулева Л.В.^{1,2}, Фомина К.В.^{1,2}, Меньшикова Д.И.¹,
Терентьева О.С.¹, Юшков Д.П.¹

¹ ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

² ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Резюме. Синдром Шегрена (СШ) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением слюнных и слезных желез. В 5-35% (по разным данным) случаев синдром Шегрена сопровождается периферической CD3 Т-лимфоцитопенией, которая коррелирует с высокой активностью болезни и смертностью. Механизмы развития лимфоцитопении при СШ не известны. Важным инструментом в понимании механизмов развития болезней служат экспериментальные модели. Существующие модели синдрома Шегрена воспроизводят типичные для первичного СШ человека повреждения слюнных желез, включая воспаление слюнных желез и секреторную дисфункцию, но не лимфоцитопению. В настоящем исследовании синдром Шегрена вызывали у крыс Wistar иммунизацией фракцией белков с молекулярной массой 10–35 кДа, выделенной из гомогената слюнных желез мыши методом эксклюзионной хроматографии на сорбенте SepFast SEC 3-70. Крысы получили 3 внутрикожные инъекции антигена – первые две в составе ПАФ, третью – в составе НАФ, с интервалом в 1 неделю. Количество CD3, CD3CD4, CD3CD8-лимфоцитов определяли до иммунизации, спустя 5 и 9 недель после иммунизации методом проточной цитофлуориметрии. Гистологический анализ поднижнечелюстных слюнных желез провели через 12 недель после первой иммунизации. Часть парафиновых срезов слюнных желез окрашивали гематоксилином и эозином, другую – антителами к CD3 крысы для детекции лимфоцитарной инфильтрации. У 33% крыс выявлено повреждение эпителия зернистых протоков и обнаружены множественные очаги гиперплазии протокового эпителия. Лимфоцитарной инфильтрации на срезах слюнных желез, полученных спустя 12 недель после инициирующей СШ иммунизации, не выявлено, что свидетельствует о транзитном характере вызванной аутоиммунной реакции против антигенов слюнных желез. У 50% крыс, иммунизированных белками слюнных желез мыши, выявлена хроническая CD4 и CD8 Т-лимфоцитопения. Таким образом, нами получена экспериментальная модель аутоиммунного заболевания подобного синдрому Шегрена, которая помимо повреждения слюнных желез воспроизводит хроническую CD4- и CD8-лимфоцитопению. Представленная модель синдрома Шегрена адекватна заболеванию чело-

Адрес для переписки:

Фомина Ксения Владимировна
ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»
426034, Россия, Удмуртская Республика, г. Ижевск,
ул. Университетская, 1.
Тел./факс: 8 (3412) 91-64-26.
E-mail: fomiksa@yandex.ru

Address for correspondence:

Ksenia V. Fomina
Udmurt State University
1 Universitetskaya St
Izhevsk, Udmurt Republic
426034 Russian Federation
Phone/fax: +7 (3412) 91-64-26.
E-mail: fomiksa@yandex.ru

Образец цитирования:

Л.В. Бедулева, К.В. Фомина, Д.И. Меньшикова,
О.С. Терентьева, Д.П. Юшков «Экспериментальная
модель синдрома Шегрена, сопровождающегося
Т-лимфоцитопенией» // Российский иммунологический
журнал, 2025. Т. 28, № 3. С. 437-442.
doi: 10.46235/1028-7221-17096-ЕМО

© Бедулева Л.В. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

L.V. Beduleva, K.V. Fomina, D.I. Menshikova,
O.S. Terentieva, D.P. Yushkov “Experimental model
of Sjogren’s syndrome accompanied by T lymphocytopenia”,
Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii
Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 3, pp. 437-442.
doi: 10.46235/1028-7221-17096-ЕМО

© Beduleva L.V. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17096-ЕМО

века, пригодна для изучения его патогенеза и может быть использована для выяснения механизма развития лимфоцитопении при синдроме Шегрена.

Ключевые слова: синдром Шегрена, экспериментальная модель, лимфоцитопения, гиперплазия протокового эпителия, слюнные железы, проточная цитофлуориметрия

EXPERIMENTAL MODEL OF SJOGREN'S SYNDROME ACCOMPANIED BY T LYMPHOCYTOPENIA

Beduleva L.V.^{a,b}, Fomina K.V.^{a,b}, Menshikova D.I.^a, Terentieva O.S.^a, Yushkov D.P.^a

^a Udmurt State University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

^b Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Abstract. Sjogren's syndrome (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by immune-mediated damage to the salivary and lacrimal glands. SS severity and mortality correlate with peripheral CD3 T lymphopenia, which accompanies Sjogren's syndrome in 5-35% of cases. The mechanism underlying the development of lymphopenia in SS remains unclear. Experimental model is required to study the disease mechanisms. Sjogren's syndrome model replicates salivary gland damage typical for human primary SS, but does not reproduce lymphopenia symptoms. Sjogren's syndrome was induced in Wistar rats via intradermal immunization with 10-35 kDa proteins emulsified in CFA, followed by booster injections in CFA and in IFA on days 14 and 28, respectively. The proteins were isolated from homogenized murine salivary glands by size-exclusion chromatography on the SepFast SEC 3-70 sorbent. The numbers of CD3⁺, CD3⁺CD4⁺ and CD3⁺CD8⁺ lymphocytes were determined by flow cytometry. Histological analysis of submandibular salivary gland sections was performed 12 weeks after the initial immunization. The analysis revealed that 33% of rats developed epithelial damage of granular ducts and multiple foci of ductal epithelium hyperplasia. We suggest a transient nature of the induced autoimmune response to the salivary gland antigen since no lymphocytic infiltration was detected in histological analysis. In addition, chronic CD4⁺ and CD8⁺ T cell lymphopenia was detected in 50% of rats immunized with salivary gland proteins. Thus, we have developed an experimental model of Sjogren's syndrome, which reproduced not only salivary gland damage, but also chronic CD4 and CD8 lymphopenia. This model may serve as a valuable tool for elucidating the mechanisms underlying lymphopenia in Sjogren's syndrome

Keywords: Sjogren's syndrome, experimental model, lymphopenia, hyperplasia ductal epithelium, salivary glands, flow cytometry

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (FEWS-2024-0002).

Введение

Синдром Шегрена (СШ) – системное аутоиммунное заболевание, характеризующееся иммуноопосредованным повреждением слюнных и слезных желез, приводящим к ксеростомии и ксерофтальмии [12]. СШ может встречаться как самостоятельное заболевание (первичный СШ) или являться проявлением системной манифестации при других аутоиммунных заболеваниях (вторичный СШ), таких как системная красная волчанка (СКВ) и ревматоидный артрит (РА) [3]. При синдроме Шегрена, как и при многих других аутоиммунных заболеваниях, в тканях ми-

шенях обнаруживается инфильтрация CD4 и CD8 Т-лимфоцитами [14], что указывает на роль Т-лимфоцитов в качестве эффекторов аутоиммунной реакции, наблюдается неспецифический хронический сиалоаденит, который характеризуется повреждением и расширением протоков, атрофией ацинусов и фиброзом [8].

У пациентов с первичным СШ в 5-35% (по разным данным) случаев встречается периферическая CD3 Т-лимфоцитопения, которая коррелирует с высокой активностью СШ и смертностью [1, 2]. Анализ субпопуляций Т-клеток показал, что снижено может быть количество CD4 Т-лимфоцитов, а именно наивных клеток, или одновременно и CD4, и CD8 Т-лимфоцитов. Снижение количества В-клеток и НК-клеток в крови при СШ также может иметь место. Меха-

низмы развития лимфоцитопении при СШ не известны.

Полезным инструментом для изучения патогенеза аутоиммунных заболеваний служат их экспериментальные модели. Существующие модели СШ воспроизводят основные повреждения и нарушения, характерные для первичного СШ человека, включая воспаление слюнных желез и секреторную дисфункцию, но не воспроизводят лимфоцитопению [10].

Мы получили экспериментальную модель аутоиммунного заболевания подобного синдрому Шегрена, которая воспроизводит не только повреждение слюнных желез, но и хроническую CD4- и CD8-лимфоцитопению, встречающуюся у пациентов с синдромом Шегрена. Представленная экспериментальная модель СШ адекватна заболеванию человека и пригодна для изучения его патогенеза, в том числе механизмов развития лимфоцитопении.

Материалы и методы

Для получения гомогената слюнных желез у белых лабораторных мышей извлекали поднижнечелюстные слюнные железы, промывали 3ФР (рН = 7,2) и протирали через сито. Полученный грубый гомогенат разводили десятью объемами холодного 3ФР и гомогенизировали в ультразвуковой ванне (40 кГц) 10 минут. Далее 20 минут гомогенизировали со стеклянным шариком на шейкере Multi-Vortex V-32 (BioSan, Латвия) при +4 °С на максимальной скорости, после чего 10 минут центрифугировали при 15000 g. Надосадок фракционировали методом эксклюзионной хроматографии на сорбенте SepFast SEC 3-70 (BioToolomics, Великобритания), элюцию проводили 3ФР, при скорости потока 1 мл/мин, фракции анализировали электрофоретически. Фракцию белков с молекулярной массой 10-35 кДа концентрировали, смешивали с полным или неполным адьювантом Фрейнда (ПАФ/НАФ) (InvivoGen, США) в соотношении 1:1 и встряхивали на шейкере до получения стойкой эмульсии. Самцы крыс Wistar (n = 6, возраст 10 недель) («Рапполово», Россия) получили 3 внутрикожные инъекции антигена (100 мкг белка/крысу) – первые две в составе ПАФ, третью – в составе НАФ, с интервалом в 1 неделю. Контрольные животные (n = 3) получили 3 инъекции 3ФР/адьювант – первые две 3ФР/ПАФ, третья – 3ФР/НАФ, с интервалом в 1 неделю. Кровь забирали у крыс из хвостовой вены перед иммунизацией и еженедельно в течение 9 недель. Количество CD3, CD3CD4, CD3CD8-лимфоцитов определяли методом проточной цитофлуориметрии. Для фенотипирования использовали антитела к CD3-PE/Elab Fluor® 594 (Elabscience, Китай), антитела

к CD4-PE/Cyanine7 (Elabscience, Китай), антитела к CD8-PE/Cyanine5.5 (Elabscience, Китай). Измерения проводили на проточном цитофлуориметре CytoFLEX Beckman Coulter. Через 12 недель после первой иммунизации белками слюнных желез крыс подвергали эвтаназии, извлекали поднижнечелюстные слюнные железы и готовили парафиновые срезы, часть из которых окрашивали гематоксилином и эозином, другую антителами к CD3 крысы (Elabscience, Китай) для детекции лимфоцитарной инфильтрации. Статистический анализ проводили с помощью GraphPad Prism 8.4.3. Для проверки нормальности данных использовался тест Шапиро–Уилка. Достоверность различий оценивалась с использованием теста повторных измерений ANOVA. Отличия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Через 12 недель после инициирующей синдром Шегрена иммунизации из крыс были извлечены поднижнечелюстные слюнные железы и проведен их гистологический анализ. У 33% иммунизированных крыс выявлено повреждение эпителия зернистых протоков (рис. 1А), что визуально выявлялось в виде их расширения. Кроме того, у крыс были выявлены множественные очаги гиперплазии протокового эпителия (рис. 1А).

Обнаруженное расширение протоков входит в состав комплекса повреждений слюнной железы при СШ, объединенных под общим названием «неспецифический хронический сиалоаденит» [8], и обнаруживается у 48% больных синдромом Шегрена [9], а гиперплазия эпителия протоков является одним из показателей лимфоэпителиальных поражений, характерных для 33% больных СШ [8, 9]. Следовательно, изменения, найденные в слюнных железах крыс, иммунизированных белками слюнных желез мышей, подобны изменениям при СШ.

Лимфоцитарная инфильтрация слюнных желез крыс отсутствовала. Наличие разрушений эпителия зернистых протоков и гиперплазии протокового эпителия при отсутствии инфильтрации, изученной спустя 12 недель после индукции СШ, указывает на то, что аутоиммунная реакция против антигенов слюнных желез носила транзиторный характер, и к 12-й неделе завершилась.

Как отмечалось выше, первичный СШ может сопровождаться периферической лимфоцитопенией.

Анализ количества лимфоцитов, CD3, CD3CD4, CD3CD8-клеток в периферической крови крыс с индуцированным СШ выявил CD4 и CD8 T-лимфоцитопению у 50% крыс, иммунизированных белками слюнных желез (рис. 1В). В отличие

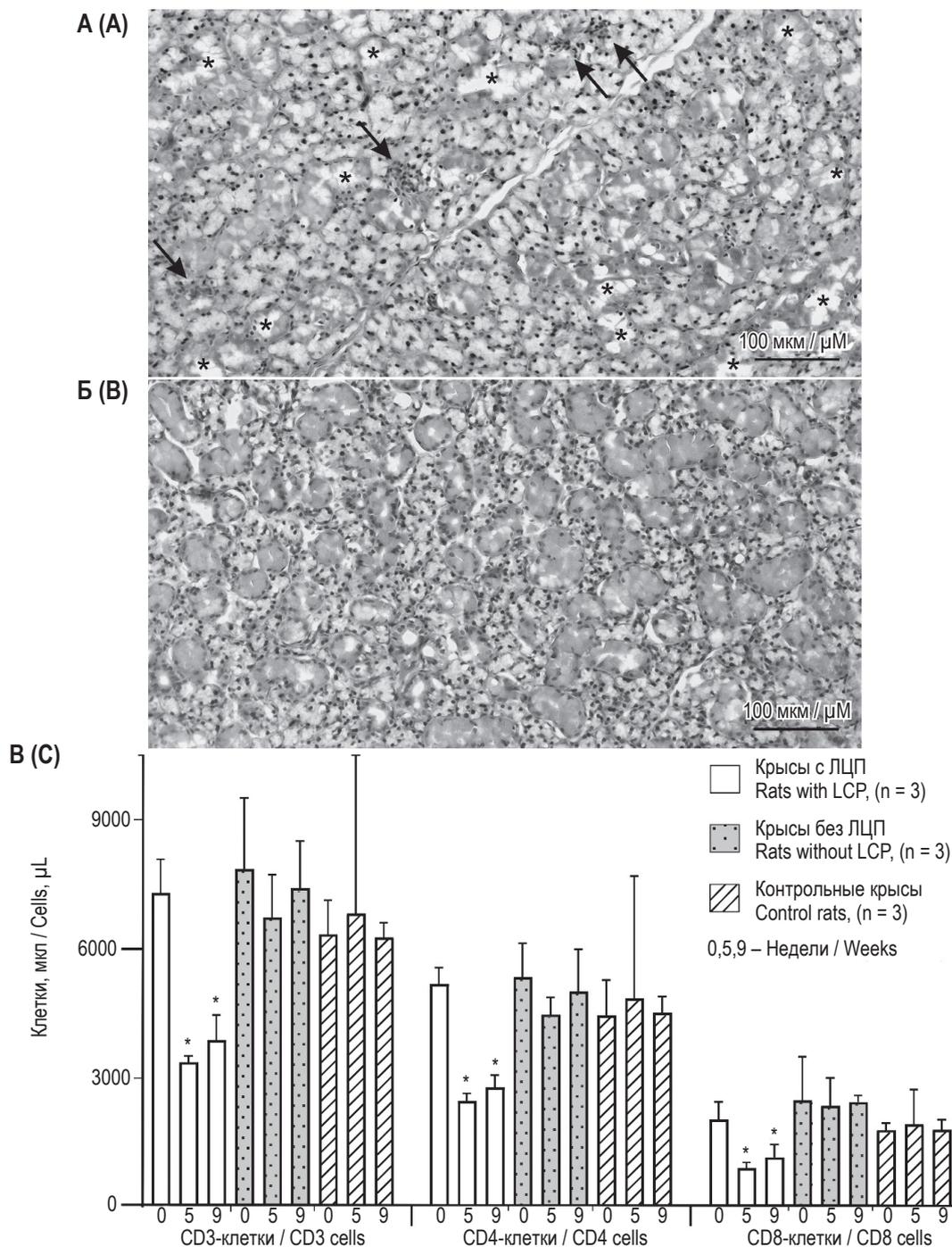


Рисунок 1. Изменения у крыс с индуцированным синдромом Шегрена

Примечание. А, Б – поперечные срезы поднижнечелюстных слюнных желез крыс, иммунизированных белками, выделенными из гомогената слюнных желез мыши. А – слюнная железа с очагами гиперплазии (стрелки), разрушением протокового эпителия и расширением протоков (звездочки); Б – слюнная железа без повреждений. Окраска Н&Е. В – количество CD3, CD3CD4, CD3CD8-лимфоцитов в крови крыс, иммунизированных белками, выделенными из гомогената слюнных желез мыши. Данные представлены как среднее (n = 3) ±SD. * – статистически значимо по отношению к значению до иммунизации (тест повторных измерений ANOVA test, p < 0,05). ЛЦП – лимфоцитопения.

Figure 1. Rat model of Sjogren's syndrome

Note. A, B, cross sections of the submandibular salivary glands of rats immunized with proteins isolated from mouse salivary gland homogenate. H&E staining. A, salivary gland with foci of hyperplasia (arrows), destruction of the ductal epithelium and dilation of the ducts (asterisks); B, salivary gland without damage. C, peripheral blood CD3, CD3CD4, CD3CD8 lymphocyte counts in rats immunized with proteins isolated from mouse salivary gland homogenate. The data are presented as mean (n = 3) ±SD. *, statistically significant in relation to pre-immunization level (ANOVA test, repeated measures, p < 0.05). LCP, lymphocytopenia.

от реакции против эпителия слюнных желез, которая была транзиторной, Т-лимфоцитопения носила хронический характер. Самое глубокое снижение количества CD4 и CD8-лимфоцитов найдено у крысы, характеризующейся сильным повреждением зернистых протоков.

Таким образом, вызванный у крыс Wistar синдром Шегрена воспроизводит не только повреждение слюнных желез, но и хроническую лимфоцитопению, в том числе CD4 и CD8-лимфоцитопению.

Лимфопенией нередко сопровождаются не только синдром Шегрена, но и другие аутоиммунные заболевания человека, такие как инсулин-зависимый сахарный диабет, РА, СКВ, анкилозирующий спондилит и целиакия [7]. Известен также редкий клинический синдром, получивший название идиопатическая CD4-лимфоцитопения, критериями которой являются истощение CD4 Т-лимфоцитов (абсолютный уровень Т-лимфоцитов CD4 < 300 клеток/мкл или < 20% от общего числа лимфоцитов как минимум в двух отдельных временных точках с интервалом не менее 6 недель) и как следствие СПИД-подобный синдром в отсутствие ВИЧ-инфекции или определенного иммунодефицита, или терапии, вызывающей снижение количества CD4 Т-клеток [16]. Среди пациентов с синдромом идиопатической CD4-лимфоцитопении распространены различные аутоиммунные заболевания, включая СКВ, болезнь Грейвса, антифосфолипидный синдром, аутоиммунная гемолитическая анемия, псориаз, витилиго, язвенный колит, аутоиммунный тиреоидит [4, 16], и их следует рассматривать как часть этого синдрома [4]. Лимфоцитопения при аутоиммунных заболеваниях является серьезной проблемой, усугубляет течение болезни и ослож-

няет назначение лечения, так как требует отмены иммуносупрессантов. Механизмы развития лимфоцитопении и причинно-следственные связи между лимфоцитопенией и аутоиммунным заболеванием не ясны. При идиопатической CD4-лимфоцитопении выявлены аутоантитела против CD4 Т-клеток, в том числе связанные с поверхностью CD4-лимфоцитов [5, 13, 15], что предполагает аутоиммунную природу идиопатической CD4-лимфоцитопении. Некоторые авторы рассматривают лимфоцитарную недостаточность как причину развития аутоиммунного заболевания [7]. Предполагается, что лимфопения способствует гомеостатической пролиферации Т-лимфоцитов, направленной на поддержание размера популяции клеток, что может сопровождаться потерей разнообразия Т-клеточных рецепторов и увеличением количества аутореактивных эффекторных Т-клеток [6, 11].

Полученная нами экспериментальная модель может быть полезна для изучения феномена лимфоцитопении при синдроме Шегрена, выяснения механизма его развития и испытания средств терапии.

Заключение

Таким образом, нами получена новая экспериментальная модель аутоиммунного заболевания подобного синдрому Шегрена. В отличие от существующих экспериментальных моделей СШ, новая модель воспроизводит не только повреждение слюнных желез, но и хроническую лимфоцитопению в том числе CD4- и CD8-лимфоцитопению, встречающуюся у пациентов с синдромом Шегрена. Модель может быть использована для изучения патогенеза СШ, в том числе механизмов развития лимфоцитопении.

Список литературы / References

1. Aoki A., Ohno S., Ueda A., Ideguchi H., Ohkubo T., Hagiwara E., Shirai A., Oketani M., Nagaoka S., Senuma A., Ohota S., Matsunaga K., Ishigatsubo Y. Hematological abnormalities of primary Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 2000, Vol. 23, no. 2, pp. 124-128. (In Japanese)
2. Brito-Zerón P., Kostov B., Solans R., Fraile G., Suárez-Cuervo C., Casanovas A., Rascón F.J., Qanneta R., Pérez-Alvarez R., Ripoll M., Akasbi M., Pinilla B., Bosch J.A., Nava-Mateos J., Díaz-López B., Morera-Morales M.L., Gheitasi H., Retamozo S., Ramos-Casals M.; SS Study Group, Autoimmune Diseases Study Group (GEAS), Spanish Society of Internal Medicine (SEMI). Systemic activity and mortality in primary Sjögren syndrome: predicting survival using the EULAR-SS Disease Activity Index (ESSDAI) in 1045 patients. *Ann. Rheum. Dis.*, 2016, Vol. 75, no. 2, pp. 348-355.
3. Chiorini J.A., Cihakova D., Ouellette C.E., Caturegli P. Sjögren syndrome: advances in the pathogenesis from animal models. *J. Autoimmun.*, 2009, Vol. 33, no. 3-4, pp. 190-196.
4. Cudrici C.D., Boulougoura A., Sheikh V., Freeman A., Sortino O., Katz J.D., Sereti I., Siegel R.M. Characterization of autoantibodies, immunophenotype and autoimmune disease in a prospective cohort of patients with idiopathic CD4 lymphocytopenia. *Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 224, 108664. doi: 10.1016/j.clim.2021.108664.
5. Henriksson G., Manthorpe R., Bredberg A. Antibodies to CD4 in primary Sjögren's syndrome. *Rheumatology (Oxford)*, 2000, Vol. 39, no. 2, pp. 142-147.
6. Khoruts A., Fraser J.M. A causal link between lymphopenia and autoimmunity. *Immunol. Lett.*, 2005, Vol. 98, no. 1, pp. 23-31.

7. King C., Ilic A., Koelsch K., Sarvetnick N. Homeostatic expansion of T cells during immune insufficiency generates autoimmunity. *Cell*, 2004, Vol. 117, no. 2, pp. 265-277.
8. Liao R., Yang H.T., Li H., Liu L.X., Li K., Li J.J., Liang J., Hong X.P., Chen Y.L., Liu D.Z. Recent advances of salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. *Front. Med. (Lausanne)*, 2022, Vol. 8, 792593. doi: 10.3389/fmed.2021.792593.
9. Llamas-Gutierrez F.J., Reyes E., Martínez B., Hernández-Molina G. Histopathological environment besides the focus score in Sjögren's syndrome. *Int. J. Rheum. Dis.*, 2014, Vol. 17, no. 8, pp. 898-903.
10. Mieliauskaitė D., Kontenis V., Šiaurys A. Lessons from animal models in Sjögren's syndrome. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 16, 12995. doi: 10.3390/ijms241612995.
11. Monti P., Scirpoli M., Maffi P., Ghidoli N., De Taddeo F., Bertuzzi F., Piemonti L., Falcone M., Secchi A., Bonifacio E. Islet transplantation in patients with autoimmune diabetes induces homeostatic cytokines that expand autoreactive memory T cells. *J. Clin. Invest.*, 2008, Vol. 118, no. 5, pp. 1806-1814.
12. Negrini S., Emmi G., Greco M., Borro M., Sardanelli F., Murdaca G., Indiveri F., Puppo F. Sjögren's syndrome: a systemic autoimmune disease. *Clin. Exp. Med.*, 2022, Vol. 22, no. 1, pp. 9-25.
13. Perez-Diez A., Wong C.S., Liu X., Mystakelis H., Song J., Lu Y., Sheikh V., Bourgeois J.S., Lisco A., Laidlaw E., Cudrici C., Zhu C., Li Q.Z., Freeman A.F., Williamson P.R., Anderson M., Roby G., Tsang J.S., Siegel R., Sereti I. Prevalence and pathogenicity of autoantibodies in patients with idiopathic CD4 lymphopenia. *J. Clin. Invest.*, 2020, Vol. 130, no. 10, pp. 5326-5337.
14. Ríos-Ríos W.J., Sosa-Luis S.A., Torres-Aguilar H. T cells subsets in the immunopathology and treatment of Sjögren's syndrome. *Biomolecules*, 2020, Vol. 10, no. 11, 1539. doi: 10.3390/biom10111539.
15. Salit R.B., Hankey K.G., Yi R., Rapoport A.P., Mann D.L. Detection of CD4(+) T-cell antibodies in a patient with idiopathic CD4 T lymphocytopenia and cryptococcal meningitis. *Br. J. Haematol.*, 2007, Vol. 139, no. 1, pp. 133-137.
16. Zonios D.I., Falloon J., Bennett J.E., Shaw P.A., Chait D., Baseler M.W., Adelsberger J.W., Metcalf J.A., Polis M.A., Kovacs S.B., Kovacs J.A., Davey R.T., Lane H.C., Masur H., Sereti I. Idiopathic CD4⁺ lymphocytopenia: natural history and prognostic factors. *Blood*, 2008, Vol. 112, no. 2, pp. 287-294.

Авторы:

Бедулева Л.В. — д.б.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; ведущий научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Фомина К.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет»; старший научный сотрудник лаборатории биосовместимых материалов ФГБУН «Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Меньшикова Д.И. — инженер-исследователь лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Терентьева О.С. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Юшков Д.П. — инженер-исследователь лаборатории молекулярной и клеточной иммунологии ФГБОУ ВО «Удмуртский государственный университет», г. Ижевск, Удмуртская Республика, Россия

Authors:

Beduleva L.V., PhD, MD (Biology), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Leading Researcher, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Fomina K.V., PhD (Biology), Senior Researcher Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University; Senior Researcher, Laboratory of Biocompatible Materials, Udmurt Federal Research Center, Ural Branch, Russian Academy of Sciences, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Menshikova D.I., Research Engineer, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Terentieva O.S., Junior Researcher, Laboratory of Molecular and Cell Immunology, Udmurt State University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Yushkov D.P., Research Engineer, Laboratory of Molecular and Cellular Immunology, Udmurt State University, Izhevsk, Udmurt Republic, Russian Federation

Поступила 22.02.2025

Отправлена на доработку 05.03.2025

Принята к печати 01.05.2025

Received 22.02.2025

Revision received 05.03.2025

Accepted 01.05.2025