Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 4, стр. 907-912

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 4, pp. 907-912

ВНЕКЛЕТОЧНАЯ ДНК В КРОВИ МЫШЕЙ ПРИ Th1- И Th2-ЗАВИСИМОМ ВАРИАНТЕ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА»

Гаврилова Е.Д., Гойман Е.В., Демченко Е.Н., Вольский Н.Н.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Резюме. Согласно общепринятым сегодня представлениям, уровни внеклеточной ДНК у пациентов с различными патологиями значительно отличаются в зависимости от выраженности у них системного воспаления. Одним из факторов, непосредственно связанных с механизмами развития воспалительного процесса, является преобладание Th1- или Th2-зависимых иммунных реакций при развитии заболевания. Целью данной работы являлось изучение влияния Th1/Th2-баланса на уровень внеклеточной ДНК в крови экспериментальных животных в модельной системе развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Хроническая РТПХ индуцировалась переносом лимфоидных клеток от мышей линии DBA мышам-гибридам первого поколения (C57Bl/6xDBA/2)F1. У одной части подопытных животных преобладание Th1-зависимого варианта приводило к возникновению выраженного иммунодефицитного состояния, в то время как у другой части мышей проявляется Th2-зависимый вариант этого иммунопатологического процесса с формированием в конечном итоге иммунокомплексного гломерулонефрита. Внеклеточная ДНК измерялась в разных временных точках развития хронической реакции «трансплантат против хозяина». Показано, что в группе мышей при индукции хРТПХ уже на ранних сроках наблюдается увеличение уровня вкДНК в плазме крови, при этом концентрация вкДНК, связанная с мембраной клетки, остается неизменной. К моменту формирования клинических исходов хРТПХ, в случае Th1-зависимомого варианта концентрации вкДНК не отличаются от соответствующих значений в группе животных с сингенным переносом. Полученные данные свидетельствуют о том, что доминирование активности Th1-лимфоцитов не приводит к повышению уровня вкДНК в крови. У другой группы животных, с преобладанием иммунопатологического процесса, проходящего по Th2-зависимому пути, обнаруживается значительное повышение уровня вкДНК в крови обусловленное, по-видимому, развитием иммунокомплексного гломерулонефрита. Таким образом, предшествовавшее преобладание активности Th2-лимфоцитов не предотвращает возникновения нефрита, сопровождающегося увеличением уровня вкДНК.

Ключевые слова: внеклеточная ДНК, экспериментальная модель, хроническая реакция «трансплантат против хозяина», системная красная волчанка, Th1/Th2-баланс, воспаление

Адрес для переписки:
Гаврилова Елена Давидовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 222-04-38.
Факс: 8 (383) 222-70-28.
E-mail: edav.gavr@mail.ru

Address for correspondence:
Elena D. Gavrilova
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 222-04-38.
Fax: +7 (383) 222-70-28.
E-mail: edav.gavr@mail.ru

Образец цитирования:
Е.Д. Гаврилова, Е.В. Гойман, Е.Н. Демченко, Н.Н. Вольский «Внеклеточная ДНК в крови мышей при Th1- и Th2-зависимом варианте развития хронической реакции “трансплантат против хозяина”» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 907-912.
doi: 10.46235/1028-7221-17248-CFD

© Гаврилова Е.Д. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
E.D. Gavrilova, E.V. Goiman, E.N. Demchenko, N.N. Volskiy “Cell-free DNA in blood of mice with Th1- and Th2-dependent variants of chronic graft-versus-host disease”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 907-912.
doi: 10.46235/1028-7221-17248-CFD

© Gavrilova E.D. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17248-CFD

CELL-FREE DNA IN BLOOD OF MICE WITH Th1- AND Th2-DEPENDENT VARIANTS OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE

Gavrilova E.D., Goiman E.V., Demchenko E.N., Volskiy N.N.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. According to current concepts, the levels of extracellular DNA (cfDNA) in patients with various disorders may significantly depend on the severity of their systemic inflammation. Predominance of Th1- or Th2-dependent immune responses during the disease development is directly related to the mechanisms of emerging inflammatory process. The aim of this work was to study the effect of Th1/Th2 balance on the cfDNA levels in blood of experimental animals using an animal model chronic graft-versus-host disease (cGVHD). This condition was induced by transferring lymphoid cells from DBA mice to the first-generation hybrid mice (C57Bl/6xDBA/2)F1. In a subgroup of animals, the predominance of Th1-dependent variant led to a pronounced immunodeficiency state. In other subgroup, this immunological disorder manifested as a Th2-dependent variant, ultimately resulting in the formation of immune complex glomerulonephritis. Cell-free DNA (cfDNA) was measured at different time points during the development of cGVHD. We have shown that in a subgroup of mice, an increased level of plasma cfDNA was observed as soon as at early stages upon induction of cGVHD, whereas the contents of cell membrane-associated cfDNA remained unchanged. By the time of registering clinical outcomes of cGVHD, in the case of the Th1-dependent variant, the concentrations of cfDNA do not differ from appropriate values in the animals subjected to syngeneic transplant. The data obtained suggest that the dominance of Th1 lymphocyte activity does not lead to increased cfDNA level in murine blood. In another group of animals, with a predominance of the immunopathology developing *via* Th2-dependent pathway, a significantly increased level of cfDNA in blood is found, apparently, due to development of immune complex-associated glomerulonephritis. Thus, the preceding dominance of Th2 lymphocyte activity does not prevent the occurrence of nephritis, accompanied by increased cfDNA levels.

Keywords: extracellular DNA, experimental model, chronic graft-versus-host disease, systemic lupus erythematosus, Th1/Th2 balance, inflammation

Научное исследование проведено с использованием денежных средств государственного задания (регистрационная карта № 124112700049-9).

Введение

Ранее нами было обнаружено, что концентрация внеклеточной ДНК (вкДНК) в плазме крови больных с бронхиальной астмой (БА) снижена по сравнению с ее содержанием в крови условно здоровых доноров [3], в отличие от повышения ее уровня, показанного при других патологических состояниях [1, 2]. В этом отношении пациенты с БА радикально отличаются от параллельно обследованной нами группы больных, страдающих ревматоидным артритом (РА), у которых данный показатель существенно повышен по сравнению со здоровыми лицами, и его повышение тесно связано со степенью выраженности патологического процесса у индивидуальных больных. Поскольку, согласно общепринятым сегодня представлениям, патогенез РА в значительной степени определяется Th1-зависимыми иммунными реакциями, а в развитии клинической картины БА основную роль играют Th2-зависимые иммунные процессы, естественно предположить, что наблюдаемое у пациентов с РА увеличение концентрации вкДНК в плазме крови может быть связано с преобладанием при этом заболевании эффектов, вызываемых активностью хелперов первого типа. С другой стороны, исследованные группы пациентов с БА и РА резко отличаются по степени выраженности у них системного воспаления. Если при РА содержание в крови С-реактивного белка (СРБ) – базового показателя активности воспалительных процессов – составляло в среднем 17,5 мг/мл (в норме до 5 мг/мл), то при БА лишь у отдельных больных концентрация СРБ выходила за границы нормы, а в среднем составляла 2,5 мг/мл. Таким образом, отличия в уровнях вкДНК у больных БА и РА могут также объясняться воздействием на величину этого параметра неких факторов, непосредственно связанных с механизмами развития

воспалительных процессов. В пользу этого предположения говорит и тот факт, что у больных РА содержание вкДНК в плазме крови положительно коррелирует с показателями воспалительной активности [4], причем эта связь подтверждается и данными других авторов [5].

В настоящее время конкретные патофизиологические механизмы, обусловливающие изменения концентрации вкДНК в крови при различных заболеваниях, еще не выяснены, и выбор между указанными причинами ее оппозитных значений при БА и РА может быть лишь предположительным. **Целью данной работы** являлось изучение возможного влияния Th1/Th2-баланса на уровень внеклеточной ДНК в крови экспериментальных животных в модельной системе развития хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ).

Как давно было установлено в нашей лаборатории, хРТПХ, индуцированная переносом лимфоидных клеток от мышей линии DBA мышам-гибридам первого поколения (C57Bl/6xDBA/2) F1, развивается у части подопытных животных по Th1-зависимому варианту, приводящему к возникновению выраженного иммунодефицитного состояния, в то время как у другой части участвующих в эксперименте мышей проявляется Th2-зависимый вариант этого иммунопатологического процесса с формированием в конечном итоге иммунокомплексного гломерулонефрита [6, 7]. Поскольку итог развития хРТПХ в данной модели у индивидуальных подопытных мышей легко установить по наличию (или отсутствию) у них симптомов нефрита, она представляет собой надежную тест-систему, позволяющую изучать влияние разнообразных факторов на Th1/Th2-соотношение в организме и разделять экспериментальных животных на группы с преобладанием активности Т-хелперов первого и второго типа. В данной работе она была использована для определения концентрации вкДНК в крови мышей при развитии у них вышеуказанных оппозитных вариантов хРТПХ.

Материалы и методы

В работе использовали самок мышей-гибридов (C57Bl/6xDBA/2)F1 и самок мышей линий DBA/2, возрастом 6-8 недель, полученных из SPF-вивария ИЦиГ СО РАН (г. Новосибирск). Исследование одобрено этическим комитетом НИИФКИ (протокол № 92 от 10.11.2015).

Для индукции хронической РТПХ мышам-гибридам (C57Bl/6xDBA/2)F1 вводили клетки селезенки линии DBA/2 по 60-70 × 10^6 клеток в 0,5 мл среды путем внутривенной инъекции в хвостовую вену дважды с интервалом в 6 дней. В качестве контролей использованы интактные мыши-гибриды того же пола и возраста и мыши-гибриды с сингенным переносом [C57Bl/6xDBA/2)F1 → C57Bl/6xDBA/2)F1]. Внеклеточная ДНК измерялась в динамике развития хРТПХ. Выделение и количественное определение ДНК из плазмы крови и фракции, связанной с мембранами клеток крови, производилось с помощью набора diaGene (ООО «Диаэм», Россия), в соответствии с протоколом производителя. Определение вкДНК проводили с помощью флюоресцентного красителя Quant-iT™ PicoGreen (Invitrogen, США). Статистическую обработку результатов проводили методами непараметрической статистики с использованием критерия Манна–Уитни с использованием программного обеспечения STATISTICA 7.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

Данные, полученные при измерении вкДНК в динамике развития хРТПХ на ее ранних этапах, определяющих разделение экспериментальных животных на две оппозитные группы, в зависимости от преобладания у них активности Th1- и Th2-лимфоцитов, представлены в таблице 1.

Как видно из сравнения с интактным контролем и с группой мышей, которым были перенесены сингенные лимфоциты, в начальном периоде индукции хРТПХ развитие иммунопатологического процесса сопровождается некоторым увеличением уровней вкДНК в крови. При этом речь идет лишь о средней концентрации вкДНК в плазме, в то время как величина той фракции вкДНК, которая прочно связана с мембранами клеток, заметно не изменяется. Однако уже к концу первого месяца после переноса донорских клеток, вызывающих развитие хРТПХ, измеряемые уровни вкДНК в крови значимо не отличаются от их величин в контрольных группах.

Такое поведение исследуемых параметров легко объяснить тем, что, как установлено для использованной нами полуаллогенной системы [8], в первую неделю после переноса донорских клеток Th1- и Th2-зависимые иммунные реакции развиваются параллельно и приводят к выраженному росту уровней цитокинов, продуцируемых как Th1-, так и Th2-лимфоцитами. В дальнейшем происходит разделение животных на два оппозитных варианта развития хРТПХ, но внешние признаки такого расхождения внутри группы подопытных животных появляются лишь через три месяца после индукции хРТПХ. Результаты исследования уровней вкДНК в крови после фор-

ТАБЛИЦА 1. КОНЦЕНТРАЦИЯ ВНЕКЛЕТОЧНОЙ ДНК В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ФРАКЦИИ, СВЯЗАННОЙ С МЕМБРАНАМИ КЛЕТОК КРОВИ, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ПОСЛЕ ИНДУКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА», M±m

TABLE 1. THE CONCENTRATION OF EXTRACELLULAR DNA IN BLOOD PLASMA AND FRACTION OF MEMBRANE-BOUND BLOOD CELLS DEPENDING ON THE PERIOD AFTER INDUCTION OF CHRONIC GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE, M±m

Экспериментальные группы Experimental groups	**Срок после начала эксперимента** Time after the start of the experiment		
	5 дней 5 days	**13 дней** 13 days	**27 дней** 27 days
Интактные мыши Intact mice	25±1 / 31±6	52±8 / 36±4	32±4 / 25±2
Сингенный перенос Syngeneic transfer	36±5 / 29±5	34±3 / 25±1	36±2 / 32±1
Хроническая РТПХ Chronic GVHD	50±8* / 29±3	54±10 / 25±1	49±9 / 26±3

Примечание. Уровни внеклеточной ДНК в крови животных представлены в виде: вкДНК в плазме крови (нг/мл) / вкДНК, связанная с мембранами клеток (нг/мл); n = 5; * – достоверное отличие от интактного контроля (p < 0,05).

Note. The levels of extracellular DNA in the blood of animals are presented as: cfDNA in blood plasma (ng/mL) / cfDNA bound to cell membranes (ng/mL); n = 5; *, significant difference from intact control (p < 0.05).

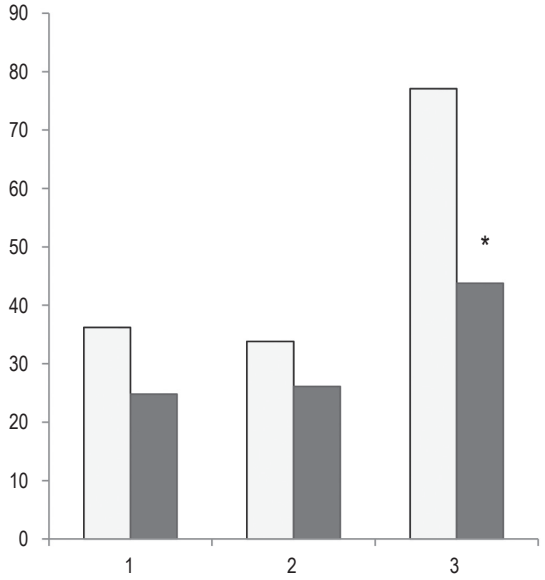

Рисунок 1. Концентрация внеклеточной ДНК в крови мышей через три месяца после индукции хронической РТПХ в сравнении с сингенным контролем

Примечание. По оси ординат: концентрация вкДНК, нг/мл; по оси абцисс: 1-я группа – сингенный перенос (n = 9), 2-я группа – lupus⁻ (n = 8), 3-я группа – lupus⁺ (n = 7). Светлый столбец – плазма, темный столбец – фракция, связанная с мембранами клеток крови. * – достоверное отличие от групп мышей с сингенным переносом (p < 0,01).

Figure 1. Concentration of extracellular DNA in the blood of mice three months after induction of chronic GVHD in comparison with syngeneic control

Note. Ordinate axis: concentration of cfDNA, ng/mL; abscissa axis: 1st group, syngeneic transfer (n = 9); 2nd group, lupus⁻ (n = 8); 3rd group, lupus⁺ (n = 7). Light column, plasma; dark column, fraction bound to blood cell membranes. *, statistically significant differences from groups of mice with syngeneic transfer p < 0.01.

мирования различимых вариантов хРТПХ даны на рисунке 1.

Показано, что разделение мышей с хРТПХ на Th1-зависимый (lupus⁻) и Th2-зависимый (lupus⁺) варианты существенно влияет на поведение интересующего нас параметра. В группе мышей с иммунодефицитом, который является исходом развития хРТПХ по Th1-зависимому варианту, уровни вкДНК практически не отличаются от соответствующих значений в контрольной группе животных с сингенным переносом (рис. 1). В то же время у тех мышей, у которых развитие иммунопатологического процесса пошло по Th2-зависимому пути с поликлональной активацией В-лимфоцитов, продуцирующих большое количество аутоантител, и через три месяца привело к формированию иммунокомплексного нефрита, обнаруживается значимое повышение уровня вкДНК в крови.

Интересно, что подобная связь уровня вкДНК в крови с воспалительным процессом в почках была обнаружена у больных системной красной волчанкой (СКВ), то есть при заболевании, экспериментальной моделью которого считается развитие хРТПХ в использованной нами полуаллогенной системе. Было показано [9], что уровень вкДНК в плазме крови существенно повышен лишь в группе тех пациентов с СКВ, у которых развитие болезни привело к возникновению волчаночного иммунокомплексного нефрита, при этом он повышается в фазы обострения заболевания и снижается в фазы ремиссии, параллельно уменьшению активности воспалительного процесса.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что само по себе доминирование активности Th1-лимфоцитов и сдвиг баланса хелперной активности в эту сторону, характерные для группы мышей с развившимся иммунодефицитом (lupus$^-$), не ведут к повышению уровней вкДНК в крови. А такое повышение мы видим при развитии активного воспалительного процесса в группе мышей с нефритом (lupus$^+$). При этом предшествовавшее преобладание в этой группе активности Th2-лимфоцитов, приведшее в конечном итоге к развитию воспаления в почках, не предотвращает того увеличения уровня вкДНК, которым сопровождается возникновение нефрита.

Заключение

Таким образом, результаты проведенных экспериментов склоняют к выводу о том, что наблюдаемые при иммунопатологических процессах изменения уровней вкДНК в крови не связаны непосредственно с состоянием баланса хелперов в организме и что Th1-лимфоциты способны, по-видимому, воздействовать на метаболизм вкДНК лишь благодаря своему влиянию на развитие воспалительных реакций. В то же время следует отметить, что окончательное разрешение вопроса о влиянии Th1/Th2-баланса на концентрацию вкДНК в крови требует расшифровки конкретных патофизиологических механизмов, определяющих величину этого показателя.

Список литературы / References

1. Гаврилова Е.Д., Демченко Е.Н., Гойман Е.В., Чумасова О.А., Вольский Н.Н., Сизиков А.Э., Козлов В.А. Внеклеточная ДНК в плазме крови и активность нейтрофильных лейкоцитов у пациентов с ревматоидным артритом // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 147-154. [Gavrilova E.D., Demchenko E.N., Goiman E.V., Chumasova O.A., Volsky N.N., Sizikov A.E., Kozlov V.A. Extracellular DNA in blood plasma and neutrophil leukocyte activity in patients with rheumatoid arthritis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2022, Vol. 25, no. 2. pp. 147-154.* (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-1110-PED.

2. Гаврилова Е.Д., Гойман Е.В., Демченко Е.Н., Демина Д.В., Вольский Н.Н., Козлов В.А. Особенности изменения уровня внеклеточной ДНК, показателей нетоза и воспаления в периферической крови у пациентов с бронхиальной астмой // Российский иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 4. С. 533-540. [Gavrilova E.D., Goiman E,V., Demchenko E.N., Demina D.V., Volskiy N.N., Kozlov V.A. Characteristic changes of extracellular DNA levels, indices of netosis and inflammation in peripheral blood in patients with asthma. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology, 2023, Vol. 26, no 4, pp. 533-540.* (In Russ.)] doi: 10.46235/1028-7221-13925-CCO.

3. Козлов В.А., Кудаева О.Т., Колесникова О.П., Сафронова И.В., Лактионов П.П., Рыкова Е.Ю., Обухова Л.А. Th1- и Th2-зависимые варианты хронической реакции трансплантат против хозяина // Иммунология, 2002. Т. 23, № 3. С. 143-146. [Kozlov V.A., Kudaeva O.T., Kolesnikova O.P., Saphronova I.V., Laktionov P.P., Rykova E.Yu., Obukhova L.A. Th1- and Th2-dependent variants of chronic graft-versus-host reaction. *Immunologiya = Immunologiya, 2002, Vol. 23, no. 3, pp. 143-146.* (In Russ.)]

4. Козлов В.А. Свободная внеклеточная ДНК в норме и при патологии // Медицинская иммунология, 2013. Т. 15, № 5. С. 399-412. [Kozlov V.A. Free extracellular DNA in normal state and under pathological conditions. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia), 2013, Vol. 15, no. 5, pp. 399-412.* (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2013-5-399-412.

5. Grabuschnig S., Bronkhorst A.J., Holdenrieder S., Rodriguez I.R., Schliep K.P., Schwendenwein D., Ungerer V., Sensen C.W. Putative origins of cell-free DNA in humans: A review of active and passive nucleic acid release mechanisms. *Int. J. Mol. Sci., 2020, Vol. 21, no. 21, 8062.* doi: 10.3390/ijms21218062.

6. Kudaeva O.T., Kolesnikova O.P., Goiman E.V., Tkachev V.O., Volsky N.N., Perminova O.M., Gavrilova E.D., Kozlov V.A. The experimental model of the autoimmune glomerulonephritis induced by the chronic graft versus host reaction. In: Prabhakar S.S. (ed.). An update on glomerulopathies. Etiology and pathogenesis. Rijeka: In Tech; 2011, pp. 49-86.

7. Rykova E., Sizikov A., Roggenbuck D., Antonenko O., Bryzgalov L., Morozkin E., Skvortsova K., Vlassov V., Laktionov P., Kozlov V. Circulating DNA in rheumatoid arthritis: pathological changes and association with clinically used serological markers. *Arthritis Res. Ther., 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 85-94.*

8. Rus V., Svetic A., Nguyen P., Gause W.C., Via C.S. Kinetics of Th1 and Th2 cytokine production during the early course of acute and chronic murine graft-versus-host disease. Regulatory role of donor CD8+ T cells. *J. Immunol., 1995, Vol. 155, no. 5, pp. 2396-2406.*

9. Zhang S., Lu X., Shu X., Tian X., Yang H., Yang W., Zhang Y., Wang G. Elevated plasma cfDNA may be associated with active lupus nephritis and partially attributed to abnormal regulation of neutrophil extracellular traps (NETs) in patients with systemic lupus erythematosus. *Intern. Med., 2014, Vol. 53, no. 24, pp. 2763-2771.*

Авторы:

Гаврилова Е.Д. *— к.б.н., заведующая лабораторией экспериментальной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия*

Гойман Е.В. *— к.м.н., научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия*

Демченко Е.Н. *— к.х.н., научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия*

Вольский Н.Н. *— к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории экспериментальной иммунотерапии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия*

Authors:

Gavrilova E.D., *PhD (Biology), Head, Laboratory of Experimental Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

Goiman E.V., *PhD (Medicine), Researcher, Laboratory of Experimental Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

Demchenko E.N., *PhD (Chemistry), Researcher, Laboratory of Experimental Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

Volskiy N.N., *PhD (Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Experimental Immunotherapy, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

Поступила 29.04.2025
Отправлена на доработку 30.04.2025
Принята к печати 22.06.2025

Received 29.04.2025
Revision received 30.04.2025
Accepted 22.06.2025