

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕЦИИ ХЕМОКИНОВ МОНОНУКЛЕАРНЫМИ И ДЕНДРИТНЫМИ КЛЕТКАМИ: РОЛЬ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ H₃/H₄-ТИПА

Евстратова В.С., Ригер Н.А., Никитюк Д.Б., Ханферьян Р.А.

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Резюме. В работе представлены результаты исследования влияния антагониста H₃/H₄ гистаминовых рецепторов (Ципроксифан) на секреторную активность дендритных клеток (ДК) и мононуклеарных клеток периферической крови (МПК). Установлено, что блокада гистаминовых рецепторов H₃/H₄-типа *in vitro* различно влияет на синтез основных хемокинов (Eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , GRO- α , IL-8) МПК и ДК, выращенными из них. Так, в культуре ДК секреция RANTES, GRO- α снижалась на 20 и 40% соответственно, в то время как секреция MIP-1 β практически не изменялась, а секреция MCP-1 в 4 раза увеличивалась. В культурах МПК же достоверно усиливалась секреция Eotaxin, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , GRO- α , IL-8 ($p < 0,05$).

Ключевые слова: хемокины, цитокины, гистаминовые рецепторы, иммунитет, дендритные клетки, мононуклеарные клетки периферической крови

CHEMOKINE SECRETION PATTERNS IN MONONUCLEAR AND DENDRITIC CELLS: ROLE OF HISTAMINE TYPE H₃/H₄ RECEPTORS

Evstratova V.S., Riger N.A., Nikityuk D.B., Khanferyan R.A.

Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Abstract. The study presents results concerning effects of H₃/H₄ histamine receptors antagonist (Ciproxifan) upon *in vitro* chemokine secretion by dendritic cells (DC) and peripheral blood mononuclear cells (PBMC). We have been shown that *in vitro* inhibition of type H₃/H₄ histamine receptor affects in different ways production of major chemokines by PBMC and DC, including eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , GRO- α , and IL-8. E.g., RANTES and GRO- α secretion in DC cultures was reduced, respectively, by 20% and 40%. Meanwhile, MIP-1 β secretion was virtually unchanged, whereas MCP-1 secretion exhibited a four-fold increase. In PBMC cultures, the H₃/H₄ receptor antagonist induced a significant increase in eotaxin, RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , GRO- α , and IL-8 secretion ($p < 0.05$).

Keywords: chemokines, cytokines, histamine receptors, immunity, dendritic cells, peripheral blood mononuclear cells

Адрес для переписки:

Ханферьян Роман Авакович
ФГБУН «Федеральный исследовательский центр
питания, биотехнологии и безопасности пищи»
109240, Россия, Москва, Устьинский проезд, 2/14.
Тел.: 8 (495) 698-53-45.
E-mail: khanferyan@ion.ru

Address for correspondence:

Khanferyan Roman A.
Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology
109240, Russian Federation, Moscow, Ustyinsky pas., 2/14.
Phone: 7 (495) 698-53-45.
E-mail: khanferyan@ion.ru

Образец цитирования:

В.С. Евстратова, Н.А. Ригер, Д.Б. Никитюк,
Р.А. Ханферьян «Особенности секреции хемокинов
мононуклеарными и дендритными клетками: роль
гистаминовых рецепторов H₃/H₄-типа» // Медицинская
иммунология, 2016. Т. 18, № 5. С. 437-442.
doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-437-442

For citation:

V.S. Evstratova, N.A. Riger, D.B. Nikityuk, R.A. Khanferyan
“Chemokine secretion patterns in mononuclear and dendritic cells:
role of histamine type H₃/H₄ receptors”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2016, Vol. 18, no. 5,
pp. 437-442. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-437-442

DOI: <http://dx.doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-437-442>

© Евстратова В.С. и соавт., 2016

Введение

Формирование клеточного звена иммунного ответа включает в себя дифференцировку гемопоэтических предшественников, их миграцию в лимфоидные и нелимфоидные органы и терминальное созревание клеток для участия в иммунном ответе. На эти процессы оказывают влияние многочисленные растворимые факторы и их рецепторы, секретируемые на каждом этапе функционирования иммунной системы [14, 15]. Одним из них является гистамин – медиатор широкого спектра физиологических и патофизиологических реакций в живых организмах, один из важнейших биогенных аминов, часто модулирующий антагонистические механизмы иммунорегуляции [1, 6, 9, 11, 13, 19]. Биологические эффекты гистамина реализуются через специфические сигнальные пути, представленные четырьмя известными типами G-мембранных рецепторов-лигандов (H_1R , H_2R , H_3R и H_4R), внутриклеточной гистамин-связывающей системой, принадлежащей к семейству цитохрома P450, механизмами трансмембранного переноса ОСТ (Organic Cation Transporter; OCT3), которые реализуют связь при межклеточных взаимодействиях. Различная экспрессия и эффекторная функция участков и структур этого сигнального пути зависит от стадии созревания/дифференцировки, тканевой принадлежности и активности клеток-мишеней, на основании чего развиваются многообразные реакции в биологических системах [2, 4, 12, 18, 21, 23]. В настоящее время накоплено значительное количество данных, свидетельствующих об экспрессии на поверхности мононуклеаров периферической крови (МПК) и дендритных клеток (ДК) всех 4-х известных типов H-рецепторов [3, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 22, 23].

Однако влияние гистамина и гистаминовых рецепторов на регуляцию секреторной активности МПК и ДК остается невыясненным. В последние годы пристальное внимание уделяется новым типам гистаминовых рецепторов H_3/H_4 -типа. Показано, что гомология этих рецепторов составляет до 58% [1], и они обладают большим сродством к гистамину по сравнению с рецепторами H_1 -типа, преимущественно экспрессируются на гемопоэтических предшественниках и клетках различных тканей [10, 23]. Для более глубокого понимания гистаминовой регуляции этих процессов нами было выполнено исследование, целью которого был сравнительный анализ синтеза хемокинов МПК и ДК, а также исследо-

вание роли новых типов гистаминовых рецепторов в этом процессе.

Материалы и методы

Цельную кровь 10 практически здоровых доноров забирали в пробирки с ЭДТА (1,6 мг K_3EDTA на 1 см³ крови) с последующим разведением в два раза фосфатно-солевым буфером без Ca^{2+} и Mg^{2+} (ПанЭко, Россия). МПК выделяли из периферической крови в градиенте плотности фиколл-урографина 1,077 (ПанЭко, Россия) по общепринятой методике. ДК культивировали из МПК в среде RPMI-1640 с L-глутамином (ПанЭко, Россия), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Biological Industries, Израиль) в культуральных планшетах из расчета 1×10^6 клеток в 1 мл, содержащей 10 нг/мл IL-4 (PAN-Biotech, Germany) и 1000 ЕД/мл гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) (PAN-Biotech, Germany). На 2-е, 4-е и 6-е сутки производили замену культуральной среды. На 8-е сутки обновляли среду, добавляли к культуре клеток обратный агонист H_3/H_4 -рецепторов Ципроксифан (Ciproxifan) (Sigma Chemical Co.) в конечной концентрации $10^{-5}M$ и инкубировали в течение 30 минут. Клетки отмывали и культивировали в полной среде RPMI-1640 с L-глутамином (ПанЭко, Россия) 48 часов при 37 °С, относительной влажности 96% и 5% CO_2 . В качестве контроля использовались супернатанты спонтанных культур ДК. Отдельно МПК тех же доноров обрабатывали в течение 30 минут Ципроксифаном, клетки отмывали и культивировали 48 часов в 96-луночных планшетах 1×10^6 клеток в 1 мл среды в атмосфере, содержащей 5% CO_2 , при 37 °С и 96% влажности. Контролем служили спонтанные культуры МПК. Супернатанты собирали в стерильные пластиковые пробирки и хранили при -20 °С.

Концентрацию (pg/ml) хемокинов (Eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1 α и β , GRO- α , IL-8) в супернатантах измеряли иммунофлюоресцентным методом с использованием коммерческого набора для мультиплексного анализа «ProcartaPlex™H.Cyto-/Chemokine/Growth Factor Panel 1» (eBioscience, Австрия) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, USA) с программным обеспечением ProcartaPlex™ Analyst 1.0. Из-за значительного разброса данных влияние блокады H_3/H_4 -рецепторов на секрецию Eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1 α и β , GRO- α и IL-8 оценивали по соотношению уровней хемокинов в супернатантах культур с блокирован-

ными H_3/H_4 -рецепторами и спонтанных культур МПК и ДК (И/С). Полученные данные обрабатывали с использованием пакета статистических формул Microsoft Office Excel 2011.

Результаты

Исследованиями установлено, что оба типа клеток – МПК и ДК – обладали выраженной способностью к спонтанной секреции ряда хемокинов (Eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , GRO- α , IL-8), участвующих в регуляции клеточной миграции (табл. 1.). Однако имеются определенные отличия в степени секреции различных хемокинов. Так, МПК обладают достоверно большей способностью к секреции MIP-1 α и MIP-1 β ($p < 0,05$) по сравнению с ДК. В то же время ДК в большей степени, чем МПК, секретируют Eotaxin, MCP-1, GRO- α и IL-8 ($p < 0,05$) (табл. 1). Спонтанная секреция RANTES в культурах МПК и ДК достоверно не различалась. Однако ДК отдельных доноров могут обладать способностью секретировать более высокие количества этого хемокина по сравнению с МПК (188,8 \pm 163,44 (мин. 39,58 – макс. 419,26) и 140,8 \pm 45,59 pg/ml (мин. 104,48 – макс. 257,32) соответственно).

Блокада H_3/H_4 -рецепторов МПК вызывает достоверный рост секреции Eotaxin, RANTES,

MIP-1 α , MIP-1 β , GRO- α и IL-8 ($p < 0,05$, рис. 1, табл. 1). Под влиянием рецепторного антагониста наблюдался некоторый, однако статистически недостоверный рост продукции MCP-1 ($p > 0,05$). В культурах ДК ципроксифан более чем в 4 раза стимулирует секрецию MCP-1 ($p < 0,05$) и усиливает продукцию ряда других хемокинов, в частности Eotaxin ($p < 0,05$), IL-8 ($p < 0,05$) и MIP-1 α . Синтез RANTES и GRO- α под влиянием H_3/H_4 -блокады рецепторов ДК снижается соответственно на 20 и 40% ($p < 0,05$). При этом антагонист гистаминовых рецепторов не влияет на продукцию MIP-1 β .

Обсуждение

В последние годы установлено, что уже на стадии плюрипотентных гемопоэтических предшественников гистамин и гистаминовые рецепторы вовлечены в механизмы регуляции секреторной активности клеток [5]. Наряду с другими типами гистаминовых рецепторов (H_1 -, H_2 - и, по-видимому, H_3 -типа) наиболее важная роль в регуляции секреторной активности иммунных клеток отводится H_4 гистаминовым рецепторам, обнаруженным в 2000 году и экспрессирующимся практически на всех клетках иммунной системы. Активация H_4 -рецепторов селективными агонистами вызывает угнетающее влияние

ТАБЛИЦА 1. ВЛИЯНИЕ АНТАГОНИСТА H_3/H_4 ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ (ЦИПРОКСИФАН) НА СЕКРЕЦИЮ ХЕМОКИНОВ МПК И ДК

Наименование хемокина	МПК (M \pm S): pg/ml		ДК (M \pm S): pg/ml	
	Контроль (спонтанный синтез)	Ципроксифан	Контроль	Ципроксифан
Eotaxin*	6,8 \pm 0,73	13,2 \pm 1,95**	23,9 \pm 2,02	29,3 \pm 6,08**
RANTES	140,8 \pm 45,59	710,3 \pm 426,51**	188,8 \pm 163,44	161,2 \pm 145,48**
MCP-1*	4663,4 \pm 1020,96	5283,5 \pm 1512,27	11520,7 \pm 2209,35	52128,4 \pm 13063,31**
MIP-1 α *	994, 8 \pm 287,06	2293,4 \pm 1211,31**	305,8 \pm 174,22	405,8 \pm 225,89
MIP-1 β *	4812,2 \pm 2224,18	10451,7 \pm 7869,14**	3682,3 \pm 1068,15	5467,7 \pm 4285,81
GRO- α *	533,4 \pm 135,48	2062,2 \pm 1087,94**	2218,6 \pm 905,51	1410,3 \pm 596,23**
IL-8*	4430,9 \pm 1555,41	19994,8 \pm 1702,38**	6678,6 \pm 1079,68	7498,6 \pm 232,59**

Примечание. * – $p < 0,05$ – различия в концентрации хемокинов в спонтанной (контроль) секреции между культурами МПК и ДК;

** – $p < 0,05$ – различия в концентрации хемокинов в спонтанной (контроль) секреции и обусловленной антагонистом гистаминовых рецепторов.

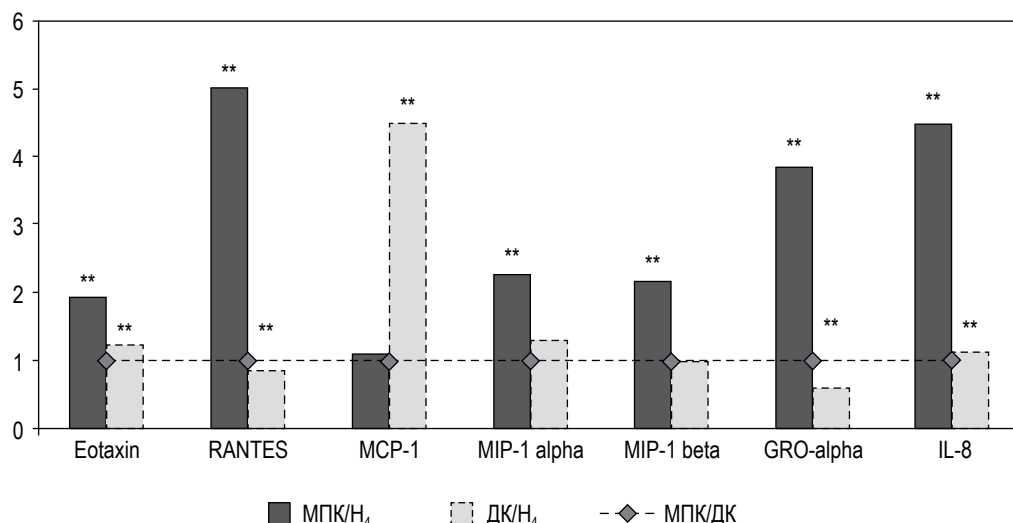


Рисунок 1. Влияние блокады H₃/H₄-рецепторов МПК и ДК на синтез хемокинов

Примечание. По оси Y: МПК/ДК – концентрация хемокинов в спонтанных культурах МПК и ДК (контроль);

МПК/Н – концентрация хемокинов после блокады H₃/H₄-рецепторов МПК;

ДК/Н – концентрация хемокинов после блокады H₃/H₄-рецепторов ДК;

** – p < 0,05 – достоверность различий между контролем и опытной группой (культивированных в присутствии ципроксифана МПК и ДК).

на секрецию цитокиновых/хемокиновых факторов, участвующих в воспалительных процессах не только при аллергических реакциях, но и при других патологических процессах, индуцируемых гистамином.

В представленном исследовании установлено, что блокада гистаминовых рецепторов МПК антагонистом H₃/H₄-рецепторов Ципроксифаном способствует выраженному росту продукции Eotaxin, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, GRO-α и IL-8. Вместе с тем блокада рецепторов мало влияет на синтез MCP-1. Блокада рецепторов сопровождается, как известно, изменениями экспрессии специфических связывающих структур CCR2, CCR3, CCR5 (Eotaxin), CCR5 (RANTES), CCR1, CCR5 (MIP-1α, MIP-1β) и CCR2 (MCP-1) к хемокинам [16]. Можно предположить, что, в отличие от блокады, активация H₄-рецепторов МПК должна способствовать торможению секреции Eotaxin, RANTES, MIP-1α, MIP-1β, GRO-α и IL-8, что будет вызывать *in vivo* подавление либо ограничение миграции циркулирующих клеточных субпопуляций в очаги иммунного ответа с уменьшением воспалительных изменений в тканях.

Ранее проведенные исследования показали, что обработанные гистамином незрелые ДК не проявляют полностью зрелый фенотип, т.к. могут не экспрессировать хемокиновые рецепторы CCR5, CCR7 и CXCR4 *de novo* [6]. Поэтому в культурах ДК нет подобного МПК однонаправленного эффекта функциональных изменений

H₄-рецепторов на секрецию большинства хемокинов. Однако ДК под влиянием блокады H₃/H₄ гистаминовых рецепторов активнее секретируют MCP-1 (CCL2-лиганда), который вовлечен в процессы регуляции миграции моноцитов, и ДК, вероятно, играют важную роль в поляризации Th0 в Th2. Имеются основания предположить, что активация H₄-рецепторов будет вызывать супрессию секреции MCP-1, а также (в меньшей степени) Eotaxin, GRO-α и IL-8. Последнее является одним из вероятных механизмов торможения гистаминовой регуляции процессов сенсibilизации, миграции различных эффекторных клеток в очаги воспаления, что обуславливает в конечном итоге поляризацию Th0 в Th1. В качестве подтверждения этого вывода нами отмечено, что под влиянием блокады гистаминовых H₃/H₄-рецепторов ДК наблюдается повышение секреции RANTES, который, являясь лигандом CCR5, наряду с другими хемокинами CC-семейства реализует влияние ДК на созревание Th0 в Th1 субпопуляцию лимфоцитов [17].

В заключение следует отметить, что Ципроксифан, вероятно, вступая во взаимодействие со специфическими H₃/H₄-рецепторами, приводит к экспрессии других типов гистаминовых рецепторов (в частности H₁). Сходная ситуация наблюдается при блокаде H₃-рецепторов коры головного мозга и активации эндогенным гистамином H₁-рецепторов [16]. В дальнейшем был выявлен синергизм регуляторного действия

H₁- и H₄-агонистов/антагонистов. Кроме того, эти свойства зависят от количества, интенсивности экспрессии типов H-рецепторов и различиях в способности связывать гистамин [20]. Подобные результаты во многом объясняют разнонаправленный результат влияния Ципроксифана на секрецию МПК и ДК хемокинов.

Таким образом, не только H₁/H₂-типы гистаминовых рецепторов, но и H₃/H₄-рецепторы могут быть вовлечены в секрецию хемокинов Eotaxin, RANTES, MCP-1, MIP-1α, MIP-1β, GRO-α и IL-8, регулирующих миграцию клеток в очаги иммунологических реакций и процессы тканевого ремоделирования.

Список литературы / References

1. Ханферьян Р.А., Мильченко Н.О., Солнцева Т.Н., Габуева Ж.В., Раджабкадиев Р.М. Роль гистаминергической системы в регуляции питания // Вопросы питания, 2013. Т. 82, № 3. С. 4-10. [Khanferyan R.A., Milchenko N.O., Solntseva T.N., Gabueva Zh.V., Radzhabkadiyev P.M. Role of histaminergic system in the regulation of nutrition. *Voprosy pitaniya = Problems of Nutrition*, 2013, Vol. 82, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)]
2. Akdis C.A., Blaser K. Mechanisms of specific immunotherapy: current knowledge. *Arb Paul Ehrlich Inst Bundesamt Sera Impfstoffe Frankf A M*, 2003, Vol. 94, pp. 219-227, discussion 227-228.
3. Akdis C.A., Simons F.E. Histamine receptors are hot in immunopharmacology. *Eur. J. Pharmacol.*, 2006, Vol. 533, pp. 69-76.
4. Akdis C.A. Immune Regulation by Histamine H4 Receptors in Skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 2008, Vol. 128, pp. 1615-1616.
5. Byron J.W. Mechanism for histamine H2-receptor induced cell-cycle changes in the bone marrow stem cell. *Agents Actions*, 1977, Vol. 7, no. 2, pp. 209-213.
6. Caron G., Delneste Y., Roelandts E., Duez C., Herbault N., Magistrelli G., Bonnefoy J.Y., Pestel J., Jeannin P. Histamine induces CD86 expression and chemokine production by human immature dendritic cells. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 166, no. 10, pp. 6000-6006.
7. Caron G., Delneste Y., Roelandts E., Duez C., Bonnefoy J.Y., Pestel J., Jeannin P. Histamine polarizes human dendritic cells into Th2 cell-promoting effector dendritic cells. *J. Immunol.*, 2001, Vol. 167, no. 7, pp. 3682-3686.
8. Gbahou F., Vincent L., Humbert-Claude M., Tardivel-Lacombe J., Chabret C., Arrang J.M. Compared pharmacology of human histamine H3 and H4 receptors: structure-activity relationships of histamine derivatives. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, Vol. 147, no. 7, pp. 744-754.
9. Gutzmer R., Langer K., Lisewski M., Mommert S., Rieckborn D., Kapp A., Werfel T. Expression and function of histamine receptors 1 and 2 on human monocyte-derived dendritic cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 109, no. 3, pp. 524-531.
10. Huang J.F., Thurmond R.L. The new biology of histamine receptors. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2008, Vol. 8, no. 1, pp. 21-27.
11. Idzko M., la Sala A., Ferrari D., Panther E., Herouy Y., Dichmann S., Mockenhaupt M., Di Virgilio F., Girolomoni G., Norgauer J. Expression and function of histamine receptors in human monocyte-derived dendritic cells. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, Vol. 109, no. 5, pp. 839-846.
12. Jutel M., Watanabe T., Akdis M., Blaser K., Akdis C.A. Immune regulation by histamine. *Curr. Opin. Immunol.*, 2002, Vol. 14, no. 6, pp. 735-740.
13. Mazzoni A., Young H.A., Spitzer J.H., Visintin A., Segal D.M. Histamine regulates cytokine production in maturing dendritic cells, resulting in altered T cell polarization. *J. Clin. Invest.*, 2001, Vol. 108, no. 12, pp. 1865-1873.
14. Merad M., Manz M.G. Dendritic cell homeostasis. *Blood*, 2009, Vol. 113, no. 15, pp. 3418-3427.
15. Merad M., Sathe P., Helft J., Miller J., Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev. Immunol.*, 2013, Vol. 31, pp. 563-604.
16. Parmentier R., Anaclet C., Guhenec C., Brousseau E., Bricout D., Giboulot T., Bozyczko-Coyne D., Spiegel K., Ohtsu H., Williams M., Lin J.S. . The brain H3-receptor as a novel therapeutic target for vigilance and sleep-wake disorders. *Biochem. Pharmacol. (April 2007)*, Vol. 73, no. 8, pp. 1157-1171.
17. Satish L. Deshmane, Sergey Kremlev, Shohreh Amini, and Bassel E. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1): An Overview. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2009, Vol. 29, no. 6, pp. 313-326.
18. Schneider E., Bertron A.F., Dy M. Modulation of hematopoiesis through histamine receptor signaling. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, Vol. 3, pp. 467-473.
19. Sasano M., Goto M., Nishioka K. Production of prostaglandin E2 induced by histamine by cloned rheumatoid synovial cells. *Ann Rheum Dis.*, 1990, Vol. 49, no. 7, pp. 504-506.

20. Seifert R., Schneider E.H., Dove S., Brunskole I., Neumann D., Strasser A., Buschauer A. Paradoxical stimulatory effects of the "standard" histamine H4-receptor antagonist JNJ777120: the H4 receptor joins the club of 7 transmembrane domain receptors exhibiting functional selectivity. *Mol. Pharmacol.*, 2011, Vol. 79, no. 4, pp. 631-638.

21. Szeberényi J.B., Pállinger E., Zsinkó M., Pósz Z., Rothe G., Orsó E., Szeberényi S., Schmitz G., Falus A., László V. Inhibition of effects of endogenously synthesized histamine disturbs in vitro human dendritic cell differentiation. *Immunol. Lett.*, 2001, Vol. 76, no. 3, pp. 175-182.

22. Thurmond R.L., Gelfand E.W., Dunford P.J. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2008, Vol. 7, pp. 41-53.

23. Zhang M., Venable J.D., Thurmond R.L. The histamine H4 receptor in autoimmune disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 2006, Vol. 15, no. 11, pp. 1443-1452.

Авторы:

Евстратова В.С. — младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Ригер Н.А. — д.м.н., старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Никитюк Д.Б. — д.м.н., профессор, врио директора ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Москва, Россия

Ханферьян Р.А. — д.м.н., профессор, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», Россия

Authors:

Evstratova V.S., Junior Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Riger N.A., PhD, MD (Medicine), Senior Research Associate, Laboratory of Immunology, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Nikityuk D.B., PhD, MD (Medicine), Professor, Acting Director, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Khanferyan R.A., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Laboratory of Immunology, Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.02.2016
Отправлена на доработку 26.05.2016
Принята к печати 14.07.2016

Received 29.02.2016
Revision received 26.05.2016
Accepted 14.07.2016