

МЕТОДИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ ПРИ ОПРЕДЕЛЕНИИ СОДЕРЖАНИЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ

Арсентьева Н.А.¹, Тотолян Арег А.^{1, 2}

¹ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Цитокины являются важнейшими факторами патогенеза инфекционных, аллергических, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний и иммунопатологических процессов и служат важнейшими мишенями иммунодиагностики широкого круга заболеваний человека. Для решения диагностических задач обычно проводится определение уровней цитокинов в различных биологических жидкостях с использованием иммунохимических методов.

Проведенный нами анализ отечественной научной литературы иммунологического профиля на примере двух российских журналов «Медицинская иммунология» и «Инфекция и иммунитет» показал, что наибольшее распространение при проведении клинико-иммунологических исследований с определением содержания цитокинов в сыворотке/плазме крови получил твердофазный ИФА и мультиплексный иммуноанализ в формате xMAP- и СВА-технологий.

Значения нормы некоторых цитокинов в плазме/сыворотке крови практически здоровых лиц, полученные с использованием этих технологий и реагентов различных фирм-производителей, варьируются в достаточно широких пределах. Границы нормы, полученные с использованием СВА-технологии, значительно выше границ нормы, полученных методом ИФА и xMAP-технологии. В большинстве исследований присутствовала небольшая контрольная группа, насчитывающая обычно 15-20 человек. В большинстве работ материалом для исследований служила сыворотка крови и лишь в единичных – ЭДТА-плазма крови.

Сделано заключение, что результаты определения цитокинов в сыворотке/плазме периферической крови практически здоровых лиц колеблются в широком диапазоне и зависят от исследуемого материала, применяемой технологии, используемой тест-системы и особенностей анализируемой выборки: число обследованных, их возраст, пол, географический фактор и т.д. Все вышеизложен-

Адрес для переписки:

Арсентьева Наталья Александровна
ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»
197101, Россия, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14.
Тел.: 8 (904) 646-57-58.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

Address for correspondence:

Arsentieva Natalya A.
St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology
197101, Russian Federation, St. Petersburg, Mira str., 14.
Phone: 7 (904) 646-57-58.
E-mail: arsentieva_n.a@bk.ru

Образец цитирования:

Н.А. Арсентьева, Арег А. Тотолян «Методические сложности при определении содержания некоторых цитокинов в периферической крови практически здоровых лиц» // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 5. С. 763-774.
doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-763-774

© Арсентьева Н.А., Тотолян Арег А., 2018

For citation:

N.A. Arsentieva, Areg A. Totolian “Methodological issues of determining concentrations of some cytokines in peripheral blood from healthy individuals”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2018, Vol. 20, no. 5, pp. 763-774. doi: 10.15789/1563-0625-2018-5-763-774

DOI: 10.15789/1563-0625-2018-5-763-774

ное обосновывает необходимость проведения широкомасштабных мультицентровых клинических исследований по стандартизации оценки содержания цитокинов в периферической крови человека и определения их нормативных значений.

Ключевые слова: цитокины, границы нормы, сыворотка крови, плазма крови, иммунодиагностика, иммуноферментный анализ, мультиплексный анализ

METHODOLOGICAL ISSUES OF DETERMINING CONCENTRATIONS OF SOME CYTOKINES IN PERIPHERAL BLOOD FROM HEALTHY INDIVIDUALS

Arsentieva N.A.^a, Totolian Areg A.^{a, b}

^a St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Cytokines are the most important factors in pathogenesis of infectious, allergic, autoimmune, lymphoproliferative diseases and immunopathological processes. Many cytokines are very useful therapeutic targets for immunodiagnostics of different human diseases. Measurement of the cytokine levels by immunochemical methods in various biological fluids is usually used for diagnostic evaluation.

Content analysis of research articles from two Russian immunological journals, “Meditsinskaya Immunologiya” = “Medical Immunology (Russia)” and “Infektsiya i immunitet” = “Russian Journal of Infection and Immunity”, shows that ELISA, xMAP multiplex immunoassay, and CBA technologies are the most common methods used in clinical and immunological studies aimed for determination of cytokine contents in blood serum/plasma.

Normal ranges of some plasma/serum cytokines in healthy individuals were subject to wide variations when using different methods and specific reagents from various manufacturers. The normal ranges applied by the CBA-technology, are significantly higher than appropriate values obtained by ELISA or xMAP-technologies. Most studies included a small control group, usually limited by 15-20 persons. In most of these works, blood serum samples were used for assays, whereas EDTA-conserved plasma was taken only in few studies.

It has been concluded that the results of cytokine measurements in blood serum/plasma in healthy individuals vary in wide ranges, and depend on many factors, e.g., initial sampling material, mode of technology, type of test systems, and characteristics of the group under study: number of patients, age, gender, geographical factor, etc. The mentioned data demonstrate a need for large-scale multicenter clinical studies, in order to standardize measurements of the cytokine levels in human peripheral blood and to specify their normal values.

Keywords: cytokines, normal range, blood serum, blood plasma, immunodiagnostics, ELISA, multiplex assay

Цитокины являются важнейшими факторами патогенеза инфекционных, аллергических, аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний и иммунопатологических процессов. Определение содержания цитокинов в биологических жидкостях можно использовать не только для изучения иммунопатогенеза заболеваний и адекватного назначения иммунотерапии, но также и для иммунодиагностики. С этих позиций цитокины служат важнейшими мишенями иммунодиагностики широкого круга заболеваний человека [8].

Для решения диагностических задач обычно проводится определение уровней цитокинов

в различных биологических жидкостях с использованием иммунохимических методов: иммуноферментный анализ в различных модификациях (ИФА), радиоиммунный анализ, мультиплексный анализ (МИА), позволяющий с помощью моноклональных антител одновременно определять до 500 белков с использованием флуоресцентных и других меток.

Наибольшее распространение получили иммуноферментные диагностические тест-системы, позволяющие проводить количественный анализ содержания цитокинов в любых биологических жидкостях и обладающие достаточно высокой чувствительностью. В последние годы

широкое распространение получил метод мультиплексного анализа, включающий различные форматы определения цитокинов в биологических жидкостях с применением проточной цитофлуориметрии: СВА (Cytometric Bead Array) и xMAP (Multi-Analyte Profiling). В основе этих видов анализа лежит связывание с моноклональными антителами, фиксированными на поверхности микрочастиц или микрошариков.

Проведенный нами анализ отечественной научной литературы иммунологического профиля на примере двух российских журналов «Медицинская иммунология» и «Инфекция и иммунитет» показал, что наибольшее распространение при проведении клинико-иммунологических исследований с определением содержания цитокинов в сыворотке/плазме крови получил твердофазный ИФА [4, 6, 7, 13, 14, 15, 16, 17, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 31, 32] и мультиплексный иммуноанализ в формате xMAP- [2, 9, 19, 20, 21, 22, 30] и СВА-технологий [3, 18].

Значения нормы некоторых цитокинов в плазме/сыворотке крови взрослых практически здоровых лиц, полученные с использованием различных технологий и фирм-производителей, представлены в таблице 1. Как следует из представленных данных, содержание одного и того же цитокина в периферической крови практически здоровых лиц колеблется в достаточно

широких пределах. Различия значений нормы обусловлены в первую очередь технологией, применяемой для определения уровня цитокинов. Так, значения, полученные с использованием СВА-технологии, резко отличаются от значений, полученных методом ИФА и xMAP-технологии. Стоит отметить, что материалом исследования для большинства случаев исследований служила сыворотка крови, в то время как при применении xMAP-технологии авторы использовали и сыворотку, и ЭДТА-плазму крови.

Наиболее часто в работах клинико-иммунологического профиля встречается исследование уровня двух цитокинов: TNF α и IFN γ (рис. 1). Как видно из представленной диаграммы, в большинстве проанализированных исследований оба цитокина у практически здоровых лиц определялись в значимом количестве. Ранее считалось, что многие провоспалительные цитокины в норме не должны циркулировать в крови [8]. По-видимому, присутствие невысоких уровней этих цитокинов в плазме крови здоровых доноров можно объяснить четырьмя основными причинами:

1. Повышение чувствительности используемых в клинико-иммунологических исследованиях лабораторных методов. Чувствительность xMAP- и СВА-технологий существенно выше чувствительности ИФА.

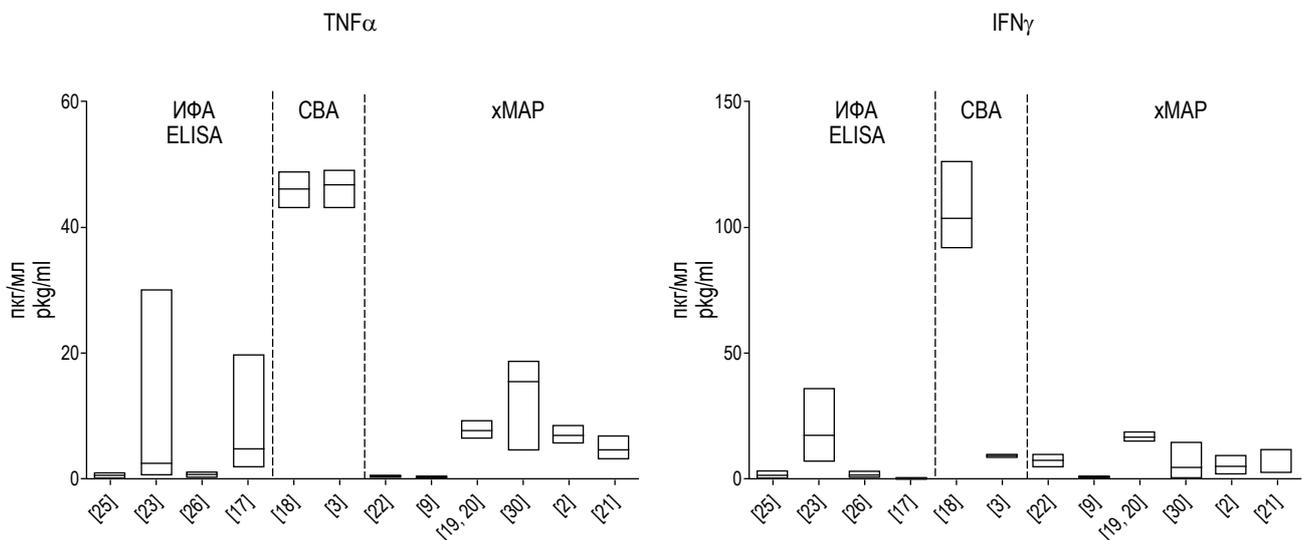


Рисунок 1. Значения нормы TNF α и IFN γ в периферической крови практически здорового человека, полученные при использовании различных технологий и производителей тест-систем

Примечание. На диаграммах представлены медианы и интерквартильный размах: Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). По оси ординат даны ссылки на источник литературы.

Figure 1. Normal values of TNF α and IFN γ in the peripheral blood of healthy adults, obtained using various technologies and manufacturers of test systems

Note. Diagrams show medians and interquartile range: Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). The y-axis gives references.

ТАБЛИЦА 1. ГРАНИЦЫ НОРМЫ ДЛЯ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ/ПЛАЗМЕ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ, ПОЛУЧЕННЫЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ И РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ТЕСТ-СИСТЕМ, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), пкг/мл

TABLE 1. THE NORMAL RANGES FOR SOME CYTOKINES IN THE SERUM/PLASMA OF HEALTHY INDIVIDUALS PERIPHERAL BLOOD, OBTAINED USING DIFFERENT TECHNOLOGIES AND DIFFERENT MANUFACTURERS OF TEST SYSTEMS, Me (Q_{0,25}-Q_{0,75}), pкг/ml

Технология Technology	Производитель тест-системы Test system manufacturer	Содержание цитокинов Cytokines level										Лит. источник References
		TNF α	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	IFN γ			
ИФА ELISA	«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	5,0 (2-20)	н.д. n.d.	0,1 (0,1-0,1)	5,0 (0,1-8,0)	2,0 (0,1-8,0)	н.д. n.d.	1,8 (0,1-2,4)	0,1 (0,1-0,1)	[17]		
		2,75-30,36 (0,75-30,36)	1,0 (0,01-4,5)	н.д. n.d.	0,01 (0,01-1,05)	4,0 (1,66-11,42)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	17,93 (7,02-36,56)	[23]		
		0,54 (0,38-0,87)	н.д. n.d.	1,1 (0,5-3,05)	7,0 (5,6-7,8)	н.д. n.d.	2,1 (0,5-4,0)	н.д. n.d.	0,6 (0,22-4,0)	[25]		
		0,54 (0,38-0,88)	н.д. n.d.	1,1 (0,5-3,05)	2,15 (0,6-4,8)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	14,8 (8,65-26,85)	0,6 (0,22-4,0)	[26]		
		6,63 (2,58-11,9)*	н.д. n.d.	5,2 (2,4-7,2)*	2,45 (0,84-4,90)*	н.д. n.d.	н.д. n.d.	15,89 (6,74-27,8)*	н.д.	[27]		
		н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	0,95 (0,63-1,30)	6,75 (3,21-11,65)	н.д. n.d.	9,09 (3,3-12,88)	4,07 (2,78-5,90)	[28]		
	«Цитокин» (Санкт-Петербург) "Cytokine" (St. Petersburg)	Monobind (США) Monobind (USA)	1,2 (0,9-1,4)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	2,55 (2,1-3,3)	н.д. n.d.	8,9 (7,4-10,2)	н.д. n.d.	[6]	
			н.д. n.d.	2,2 (2,1-4,3)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	2,4 (2,1-4,1)	н.д. n.d.			
			2,2 (1,4-3,7)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	3,41 (2,94-4,30)	2,98 (1,75-4,31)	н.д. n.d.		
			46,3 (43,2-48,9)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	77,9 (66,2-81,0)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	32,4 (31,1-33,7)	103,5 (91,6-125,7)		

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Технология Technology	Производитель тест-системы Test system manufacturer	Содержание цитокинов Cytokines level										Лит. Источник References
		TNF α	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	IFN γ			
CBA	BD Biosciences (США) BD Biosciences (USA)	47,1 (43,1-49,3)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	76,6 (68,5-81,9)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	33,1 (29,6-36,6)	9,8 (9,2-10,3)	[3]		
		0,45 (0,36-0,47)	н.д. n.d.	2,56 (2,30-2,89)	н.д. n.d.	1,1 (1,09-2,11)	5,27 (4,78-5,56)	0,29 (0,24-0,36)	8,11 (5,63-10,12)	[22]		
		0,09 (0-0,3)	н.д. n.d.	0 (0-0)	0,04 (0-0,28)	0 (0-0)	1,0 (0,15-1,35)	0,01 (0-0,21)	0 (0-0)	[9]**		
xMAP	Bio-Plex 100; тест-системы Bio-Rad (США) Bio-Plex 100; Test system Bio- Rad (USA)	7,8 (6,5-9,5)	0,02 (0-0,2)	2,3 (1,7-2,9)	0,9 (0,7-1,4)	1,8 (1,5-2,8)	0,7 (0,5-1,4)	н.д. n.d.	16,6 (15,3-19,2)	[19, 20]		
		15,67 (4,78-18,95)	0,08 (0-0,21)	0,86 (0-2,67)	0,87 (0-1,35)	2,21 (1,56-2,68)	0,52 (0-1,19)	0,54 (0-1,32)	4,49 (0,90-14,22)	[30]**		
		6,76 (5,98-8,48)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	4,9 (2,51-9,52)	[2]**		
xMAP	MAGPIX; тест-системы Bio-Rad (США) MAGPIX; Test system Bio- Rad (USA)	4,63 (3,2-7,2)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-11,8)	[21]**		
		4,63 (3,2-7,2)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-3,2)	3,2 (3,2-11,8)	[21]**		

Примечание. н.д. – нет данных; * – значения получены для группы практически здоровых детей; ** – материалом исследования служила ЭДТА-плазма крови, в остальных случаях – сыворотка крови.

Note. n.d., no data; *, data for healthy children; **, EDTA-conserved plasma was used as the study material; in other cases, blood serum.

ТАБЛИЦА 2. ЗНАЧЕНИЯ НОРМЫ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ВЗРОСЛЫХ, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ ИФА (M±m), пкг/мл
TABLE 2. NORMAL VALUES OF SOME CYTOKINES IN THE SERUM OF HEALTHY ADULTS PERIPHERAL BLOOD, OBTAINED BY ELISA (M±m), pкг/ml

Производитель тест-системы Test system manufacturer	Содержание цитокинов Cytokines level										Лит. источник References
	TNF α	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	IFN α	IFN γ		
«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	0,18±0,04	3,6±0,6	н.д. n.d.	1,7±0,23	10,3±1,23	н.д. n.d.	3,8±0,29	н.д. n.d.	6,3±0,8	[29]	
«Цитокин» (Санкт-Петербург) "Cytokine" (St. Petersburg)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	11,7±1,37	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.		
«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	0,9±0,2	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	0,5±0,1	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	1,8±0,3	[14]	
«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	0±0	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	2,5±0,1	4,5±1,4	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	[13]	
«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	0±0	н.д. n.d.	0±0	н.д. n.d.	1,0±0,3	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	0±0	[15]	
«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	1,9±0,11	н.д. n.d.	н.д. n.d.	0,22±0,05	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	11,6±3,01	[7]	
«ProCon» (Санкт-Петербург) "ProCon" (St. Petersburg)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	18,5±1,9	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.		
«Цитокин» (Санкт-Петербург) "Cytokine" (St. Petersburg)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	9,21±1,62	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	[7]	
Сутимуне (Финляндия) Cytimmune (Finland)	н.д. n.d.	3,7±0,93	н.д. n.d.								

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Производитель тест-системы Test system manufacturer	Содержание цитокинов Cytokines level										Лит. источник References
	TNF α	IL-1 β	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	IFN α	IFN γ		
«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	1,6 \pm 0,05	6,5 \pm 0,08	н.д. n.d.	3,7 \pm 0,09	6,3 \pm 0,14	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	13,3 \pm 0,27		[31]
Biosource (США) Biosource (USA)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	79,7 \pm 1,41	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	
«Вектор-Бест» (Новосибирск) "Vektor-Best" (Novosibirsk)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	3,35 \pm 0,6		[16]
Bender MedSystems GmbH (Австрия) Bender MedSystems GmbH (Austria)	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	4,33 \pm 0,8	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	н.д. n.d.	

Примечание. н.д. – нет данных.
Note. n. d., no data.

ТАБЛИЦА 3. КОНЦЕНТРАЦИИ НЕКОТОРЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ДЕТЕЙ, ПОЛУЧЕННЫЕ МЕТОДОМ ИФА (М \pm м), пкг/мл

TABLE 3. NORMAL VALUES OF SOME CYTOKINES IN THE SERUM OF HEALTHY CHILDREN PERIPHERAL BLOOD, OBTAINED BY ELISA (M \pm m), p μ g/ml

Возраст Age	Содержание цитокинов Cytokines level										Лит. источник References
	TNF α	IL-1 β	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	IFN α	IFN γ			
1-9 лет 1-9 years	26,4 \pm 4,8	51 \pm 8,3	49,8 \pm 13,7	н.д. n.d.	48,6 \pm 10,6	4,8 \pm 2,8	н.д. n.d.	26 \pm 7,7		[10]	
1-7 лет 1-7 years	н.д. n.d.	136 \pm 26	8,7 \pm 3,1	48 \pm 10	49 \pm 11	7,6 \pm 1,4	9,9 \pm 7,1	92 \pm 24		[11]	
9-17 лет 9-17 years	н.д. n.d.	27 \pm 7	51 \pm 7	48 \pm 10	49 \pm 11	4,8 \pm 2,8	10 \pm 7	26 \pm 8		[1, 12]	

Примечание. н.д. – нет данных.
Note. n. d., no data.

2. Соблюдение требований к правильному взятию периферической крови на преаналитическом этапе, поскольку провоспалительные цитокины могут достаточно быстро появляться в кровотоке в ответ на физическую нагрузку, стресс и т.д.

3. Тщательный отбор практически здоровых лиц, поскольку умеренно повышенный уровень некоторых провоспалительных цитокинов может наблюдаться при вялотекущих скрытых воспалительных процессах, а также на ранних (до появления клинических проявлений) стадиях аутоиммунных и аллергических заболеваний.

4. Несовершенство методов иммунохимического анализа, при котором ложноположительные результаты могут быть связаны с присутствием в биологическом материале гетерофильных антител, которые вырабатываются против неизвестных, недостаточно полно охарактеризованных антигенов и обычно обладают низкой avidностью. Такие низкоavidные антитела могут взаимодействовать с различными иммуноглобулинами и присутствуют у 40% здоровых лиц. Поскольку гетерофильные антитела могут связываться с компонентами иммуноаналитических систем (ИФА и МИА), перекрестное связывание может приводить к ложноположительным результатам, реже – к ингибции связывания [8].

Среди данных, полученных с помощью одной и той же технологии, также наблюдаются вариации значений. Так, в таблице 2 представлены результаты измерений некоторых цитокинов в сыворотке крови практически здоровых взрослых доноров с использованием метода ИФА. Наличие таких различий, прежде всего, обусловлено реагентами, которые отличаются у разных фирм-производителей, а также особенностями выборки условно здоровых доноров: число обследованных, их возраст, пол, географический фактор и т.д.

В научной литературе представлены немногочисленные работы с определением норм цитокинов в сыворотке крови детей. Сложность

представляет формирование группы условно здоровых детей, достаточной для статистического анализа. Противоречивые данные получены при анализе уровней цитокинов в сыворотке крови условно здоровых детей с использованием ИФА тест-систем одной и той же фирмы-производителя (табл. 3). Наблюдается сильная вариабельность значений IL-1 β , IL-4, IFN γ , в то время как уровни IL-8 и IL-10 в разных возрастных группах сопоставимы друг с другом.

В связи с вышеизложенным не допускается использовать значения нормы, позаимствованные из литературных источников либо из инструкции фирмы-производителя, как это, например, встречается в некоторых публикациях [5]. Для каждого исследования необходимо формировать свою контрольную группу для определения нормальных значений, сопоставимую по численности, полу, возрасту, условиям проживания, географическому расположению с целевой группой.

Таким образом, далеко не полный анализ отечественной литературы показывает, что при проведении клинико-иммунологических исследований существенное внимание отводится определению различных цитокинов в сыворотке/плазме периферической крови. При этом в большинстве исследований присутствует небольшая контрольная группа, насчитывающая обычно 15-20 человек. Результаты определения цитокинов в сыворотке/плазме периферической крови практически здоровых лиц колеблются в широком диапазоне и зависят от исследуемого материала, применяемой технологии, используемой тест-системы и особенностей анализируемой выборки. Все вышеизложенное обосновывает необходимость проведения широкомасштабных мультицентровых клинических исследований по стандартизации оценки содержания цитокинов в периферической крови человека и определения их нормативных значений.

Список литературы / References

1. Алексеева Л.А., Железникова Г.Ф., Жирков А.А., Скрипченко Н.В., Вильниц А.А., Монахова Н.Е., Бессонова Т.В. Субпопуляции лимфоцитов и цитокины в крови и цереброспинальной жидкости при вирусных и бактериальных менингитах у детей // *Инфекция и иммунитет*, 2016. Т. 6, № 1. С. 33-44. [Aleksееva L.A., Zheleznikova G.F., Zhirkov A.A., Skripchenko N.V., Vilnits A.A., Monakhova N.E., Bessonova T.V. Lymphocyte subsets and cytokines in blood and cerebrospinal fluid in children with viral and bacterial meningitis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, Vol. 6, no. 1, pp. 33-44. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2016-1-33-44.

2. Арсентьева Н.А., Семенов А.В., Любимова Н.Е., Басина В.В., Эсауленко Е.В., Козлов К.В., Жданов К.В., Тотолян А.А. Содержание цитокинов и хемокинов в плазме крови больных хроническим вирусным гепатитом С // Российский иммунологический журнал, 2015. Т. 9 (18), № 1. С. 83-92. [Arsentieva N.A., Semenov A.V., Lyubimov N.E., Basina V.V., Esaulenko E.V., Kozlov K.V., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Contents cytokines and chemokines in blood plasma of patients with chronic viral hepatitis C. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2015, Vol. 9 (18), no. 1, pp. 83-92. (In Russ.)]
3. Барабаш Е.Ю., Калинина Е.П., Гвозденко Т.А., Денисенко Ю.К., Новгородцева Т.П., Антонюк М.В., Ходосова К.К. Регуляция иммунного ответа у пациентов с частично контролируемой и контролируемой бронхиальной астмой // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 1. С. 65-72. [Barabash E.Yu., Kalinina E.P., Gvozdenko T.A., Denisenko Yu.K., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Khodosova K.K. Regulation of immune response of patients with partially controlled vs controlled bronchial asthma. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 1, pp. 65-72. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-1-65-72.
4. Бернс С.А., Киприна Е.С., Шмидт Е.А., Веремеев А.В., Барбараш О.Л. Динамика изменений уровней цитокинов на госпитальном этапе у больных с различными клиническими вариантами острого коронарного синдрома // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 1. С. 33-40. [Berns S.A., Kiprina E.S., Shmidt E.A., Veremeev A.V., Barbarash O.L. Dynamics of cytokine levels in the hospitalized patients with different clinical types of acute coronary syndrome. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 1, pp. 33-40. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-1-33-40.
5. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Мушкатина А.Л., Осидак Л.В., Заришнюк П.В., Го А.А. Взаимосвязь цитокинового статуса и выраженности интоксикационного синдрома при гриппе // Инфекция и иммунитет, 2013. Т. 3, № 3. С. 263-268. [Voloshchuk L.V., Golovacheva E.G., Mushkatina A.L., Osidak L.V., Zarishnyuk P.V., Go A.A. The interdependence of the cytokine status and the severity of intoxication syndrome in influenza. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, Vol. 3, no. 3, pp. 263-268. (In Russ.)] doi: 0.15789/2220-7619-2013-3-263-268.
6. Груздева О.В., Акбашева О.Е., Матвеева В.Г., Дылева Ю.А., Паличева Е.И., Каретникова В.Н., Бородкина Д.А., Коков А.Н., Федорова Т.С., Барбараш О.Л. Цитокиновый профиль при висцеральном ожирении и неблагоприятный кардиоваскулярный прогноз инфаркта миокарда // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 211-220. [Gruzdeva O.V., Akbasheva O.E., Matveeva V.G., Dyleva Yu.A., Palicheva E.I., Karetnikova V.N., Borodkina D.A., Kokov A.N., Fedorova T.S., Barbarash O.L. Cytokine profile in visceral obesity and adverse cardiovascular prognosis of myocardial infarction. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 211-220. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-211-220.
7. Давыдова Е.В., Зурочка А.В. Клинико-иммунологическая эффективность производного адамантана в терапии астенических расстройств при ранних формах хронической ишемии мозга // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 441-452. [Davydova E.V., Zurochka A.V. Clinical and immunological efficiency of adamantane derivative in therapy of asthenic disorders in early forms of chronic brain ischemia. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 441-452. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-441-452.
8. Долгов В.В., Меньшиков В.В. Клиническая лабораторная диагностика: Национальное руководство в 2 т. Т. II. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 814 с. [Dolgov V.V., Menshikov V.V. Clinical laboratory diagnostics: National leadership in 2 Vol. Vol. II]. Moscow: GEOTAR-Media, 2013. 814 p.
9. Домашенко О.М., Белобородов П.В., Сысоев К.А., Шавловский М.М., Тотолян Арег А., Поляков Д.С. Содержание цитокинов в плазме крови больных, находящихся на хроническом гемодиализе // Медицинская иммунология, 2011. Т. 13, № 2-3. С. 211-218. [Polyakov D.S., Domashenko O.M., Beloborodov P.V., Syssoev K.A., Shavlovsky M.M., Totolian A.A. Plasma cytokines levels in patients undergoing long-term haemodialysis. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2011, Vol. 13, no. 2-3, pp. 211-218. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2011-2-3-211-218.
10. Железникова Г.Ф., Бехтерева М.К., Волохова О.А., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов и общего иммуноглобулина Е при сальмонеллезе у детей разного возраста // Инфекция и иммунитет, 2013. Т. 3, № 3. С. 279-284. [Zheleznikova G.F., Bekhtereva M.K., Volokhova O.A., Monakhova N.E. Clinical significance of serum levels of cytokines and total IgE in children of different age with salmonellosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, Vol. 3, pp. 279-284. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-3-279-284.
11. Железникова Г.Ф., Лобзин Ю.В., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Скрипченко Е.Ю., Монахова Н.Е. Клиническое значение сывороточных уровней цитокинов при ветряной оспе у детей // Инфекция и иммунитет, 2015. Т. 5, № 1. С. 79-84. [Zheleznikova G.F., Lobzin Yu.V., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Skripchenko E.Yu., Monakhova N.E. Clinical significance of cytokines serum levels in children with

chicken pox. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, Vol. 5, no. 1, pp. 79-84. (In Russ.) doi: 10.15789/2220-7619-2015-1-79-84.

12. Железникова Г.Ф., Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Суровцева А.В., Монахова Н.Е. Цитокины и герпесвирусы при рассеянном склерозе у детей // *Инфекция и иммунитет*, 2015. Т. 5, № 4. С. 349-358. [Zheleznikova G.F., Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Surovtseva A.V., Monakhova N.E. Cytokines and herpesviruses in children with multiple sclerosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, Vol. 5, no. 4, pp. 349-358. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2015-4-349-358.

13. Зорина В.Н., Исакова О.В., Зорина Р.М., Баженова Л.Г., Зорин Н.А. Концентрации иммунорегуляторных белков и некоторых цитокинов в крови женщин при приеме менопаузальной терапии // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 2. С. 177-182. [Zorina V.N., Isakova O.V., Zorina R.M., Bazhenova L.G., Zorin N.A. Concentrations of immunoregulatory proteins and some cytokines in blood of women during menopausal therapy. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 2, pp. 177-182. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-2-177-182.

14. Зорина В.Н., Маклакова Т.П., Шепель Т.Т., Бойко О.Н., Зорина Р.М., Зорин Н.А. Концентрации тиреоидных гормонов, цитокинов и альфа-2-макроглобулина в сыворотке крови и супернатантах культур клеток крови при диффузном токсическом зобе // *Медицинская иммунология*, 2015. Т. 17, № 1. С. 53-58. [Zorina V.N., Maklakova T.P., Shepel T.T., Boyko O.N., Zorina R.M., Zorin N.A. Contents of thyroid hormones, cytokines and α 2-macroglobulin in blood sera and in culture supernates of blood cells from the graves disease patients. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 1, pp. 53-58. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-1-53-58.

15. Зорина В.Н., Промзелева Н.В., Зорин Н.А., Рябичева Т.Г., Зорина Р.М. Продукция провоспалительных цитокинов и альфа-2-макроглобулина клетками периферической крови больных колоректальным раком // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 5. С. 483-488. [Zorina V.N., Promzeleva N.V., Zorin N.A., Ryabicheva T.G., Zorina R.M. Production of proinflammatory cytokines and alpha-2-macroglobulin by peripheral blood cells in the patients with colorectal cancer. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 5, pp. 483-488. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-483-488.

16. Ковалевич Н.И., Саркисян Н.С., Ракитина Е.Л., Галяс В.А., Санникова И.В., Махиня О.В. Влияние патогенетической терапии на содержание цитокинов у больных острым бруцеллезом // *Инфекция и иммунитет*, 2016. Т. 6, № 4. С. 384-388. [Kovalevich N.I., Sarkisyan N.S., Rakitina E.L., Galyas V.A., Sannikova I.V., Makhinya O.V. The influence of pathogenetic therapy on the lever of cytokines in patients with acute brucellosis. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2016, Vol. 6, no. 4, pp. 384-388. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2016-4-384-388.

17. Лаптева А.М., Коленчукова О.А., Смирнова С.В. Особенности иммунного статуса и назального микробиоценоза при полипозном риносинусите и астматической триаде // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 6. С. 563-568. [Lapteva A.M., Kolenchukova O.A., Smirnova S.V. Immune parameters and nasal microflora in patients with polypoid rhinosinusitis and asthmatic triad. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 6, pp. 563-568. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-6-563-568.

18. Лобанова Е.Г., Калинина Е.П., Денисенко Ю.К. Особенности содержания цитокинов Th1- и Th17-лимфоцитов у лиц с хронической обструктивной болезнью легких // *Медицинская иммунология*, 2016. Т. 18, № 3. С. 287-290. [Lobanova E.G., Kalinina E.P., Denisenko Yu.K. Cytokine contents in Th1- and Th17-type lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 3, pp. 287-290. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2016-3-287-290.

19. Мазуров В.И., Долгих С.В., Сысоев К.А., Тотолян Арег А. Роль цитокинов в поддержании иммунновоспалительного процесса при первичных системных некротизирующих васкулитах // *Российский иммунологический журнал*, 2011. Т. 5 (14), № 3-4. С. 228-232. [Mazurov V.I., Dolgikh S.V., Sysoev K.A., Totolian Areg A. Role of cytokines in maintenance immunoinflammatory process in primary systemic necrotizing vasculitis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2011, Vol. 5 (14), no. 3-4, pp. 228-232. (In Russ.)]

20. Мазуров В.И., Долгих С.В., Сысоев К.А., Тотолян Арег А. Значимость определения некоторых хемокинов при первичных системных некротизирующих васкулитах // *Российский иммунологический журнал*, 2012. Т. 6 (15), № 1. С. 51-54. [Mazurov V.I., Dolgikh S.V., Sysoev K.A., Totolian Areg A. The importance of chemokines determination in patients with primary systemic necrotizing vasculitis. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2012, Vol. 6 (15), no. 1, pp. 51-54. (In Russ.)]

21. Петрова О.А., Стоянова Н.А., Токаревич Н.К., Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Семенов А.В., Тотолян А.А. Содержание некоторых про- и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных лептоспирозом // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*, 2014. № 5. С. 60-64.

[Petrova O.A., Stoyanova N.A., Tokarevich N.K., Arsentieva N.A., Lyubimova N.E., Semenov A.V., Totolian A.A. Content of some pro- and anti-inflammatory cytokines in blood sera of leptospirosis patients. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2014, no. 5, pp. 60-64. (In Russ.)]

22. Прохоренко Т.С., Зима А.П., Саприна Т.В., Новицкий В.В., Тодосенко Н.М., Литвинова Л.С. Цитокиновый статус беременных с метаболическими нарушениями // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 301-306. [Prokhorenko T.S., Zima A.P., Saprina T.V., Novitskiy V.V., Todosenko N.M., Litvinova L.S. Cytokine profile in pregnant women with metabolic disorders. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 301-306. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-301-306.

23. Савченко А.А., Борисов А.Г., Здзитовецкий Д.Э., Гвоздев И.И. Особенности цитокиновой регуляции респираторного взрыва нейтрофилов крови в прогнозе развития абдоминального сепсиса у больных распространенным гнойным перитонитом // Медицинская иммунология, 2016. Т. 18, № 5. С. 475-482. [Savchenko A.A., Borisov A.G., Zdzitovetsky D.E., Gvozdev I.I. Cytokine regulation of respiratory burst in blood neutrophils for prediction of abdominal sepsis in patients with extended purulent peritonitis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2016, Vol. 18, no. 5, pp. 475-482. (In Russ.)]. doi: 10.15789/1563-0625-2016-5-475-482.

24. Слепова О.С., Еремеева Е.А., Рябина М.В., Сорожкина Е.С. Цитокины в слезной жидкости и сыворотке крови как ранние биомаркеры возрастной макулярной дегенерации // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 245-252. [Slepova O.S., Eremeeva E.A., Ryabina M.V., Sorozhkina E.S. Cytokines in lacrimal fluid and blood serum: early biomarkers of age-related macular degeneration. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 245-252. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-245-252.

25. Смирнова О.В., Манчук В.Т., Поливанова Т.В., Агилова Ю.Н. Особенности цитокиновой регуляции при прогрессировании множественной миеломы // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 3. С. 261-268. [Smirnova O.V., Manchuk V.T., Polivanova T.V., Agilova Yu.N. Cytokine regulation in the course of multiple myeloma progression. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 3, pp. 261-268. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-3-261-268.

26. Смирнова О.В., Цуканов В.В., Титова Н.М., Губанов Б.Г. Особенности цитокиновой регуляции у больных механической желтухой злокачественного генеза // Медицинская иммунология, 2018. Т. 20, № 1. С. 135-144. [Smirnova O.V., Tsukanov V.V., Titova N.M., Gubanov B.G. Features of cytokine regulation in patients with mechanical jaundice of malignant genesis. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2018, Vol. 20, no. 1, pp. 135-144. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2018-1-135-144.

27. Смольникова М.В., Смирнова С.В., Ильенкова Н.А., Коноплева О.С. Иммунологические маркеры неконтролируемого течения атопической бронхиальной астмы у детей // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 4. С. 453-460. [Smolnikova M.V., Smirnova S.V., Ilyenkova N.A., Konopleva O.S. Immunological markers of uncontrolled atopic bronchial asthma in children. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 453-460. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-453-460.

28. Сорокина Л.Н., Иванов В.А., Минеев В.Н., Лим В.В., Трофимов В.И. Особенности цитокинового спектра у больных неаллергической бронхиальной астмой в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 3. С. 313-318. [Sorokina L.N., Ivanov V.A., Lim V.V., Mineev V.N., Trofimov V.I. Cytokine profile features in the patients with nonallergic bronchial asthma with co-existing type 2 diabetes mellitus. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 3, pp. 313-318. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-3-313-318.

29. Стагниева И.В., Симбирцев А.С. Эффективность иммуномодулирующей терапии у больных риносинуситом // Медицинская иммунология, 2015. Т. 17, № 5. С. 423-430. [Stagnieva I.V., Simbirtsev A.S. Immunotherapy efficiency in rhinosinusitis patients. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2015, Vol. 17, no. 5, pp. 423-430. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2015-5-423-430.

30. Сысоев К.А., Чухловин А.Б., Шахманов Д.М., Жданов К.В., Тотолян А.А. Профиль цитокинов и хемокинов в плазме крови пациентов с хроническим гепатитом С // Инфекция и иммунитет, 2013. Т. 3, № 1. С. 49-58. [Sysoev K.A., Chukhlovin A.V., Shakhmanov D.M., Zhdanov K.V., Totolian A.A. Cytokines and chemokines in the blood plasma of patients with chronic hepatitis C. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2013, Vol. 3, no. 1, pp. 49-58. (In Russ.)] doi: 10.15789/2220-7619-2013-1-49-58.

31. Хворостухина Н.Ф., Островская А.Е., Новичков Д.А., Степанова Н.Н. Цитокиновый профиль при осложнениях гормонотерапии миомы матки // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 6. С. 739-748. [Khvorostukhina N.F., Ostrovskaya A.E., Novichkov D.A., Stepanova N.N. Cytokine profile in complications of hormone therapy administered for uterine fibroids. *Meditinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 6, pp. 739-748. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-6-739-748.

32. Шмидт Е.А., Бернс С.А., Барбараш О.Л., Юхно Е.С., Зыкова Д.С., Осокина А.В. Динамика уровней цитокинов у больных инфарктом миокарда, перенесших экстренное чрескожное коронарное вмешательство // Медицинская иммунология, 2012. Т. 14, № 4-5. С. 359-364. [Schmidt E.A., Berns S.A., Barbarash O.L., Yukhno E.S., Zyкова D.S., Osokina A.V. Dynamics of cytokine levels in patients with myocardial infarction after urgent percutaneous coronary intervention. *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2012, Vol. 14, no. 4-5, pp. 359-364. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2012-4-5-359-364.

Авторы:

Арсентьева Н.А. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера», Санкт-Петербург, Россия

Тотолян Арег А. — д.м.н., профессор, академик РАН, заведующий лабораторией молекулярной иммунологии, директор ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера»; заведующий кафедрой иммунологии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Arsentieva N.A., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology, St. Petersburg, Russian Federation

Totolian Areg A., PhD, MD (Medicine), Professor, Full Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, Director, St. Petersburg Pasteur Research Institute of Epidemiology and Microbiology; Head, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 15.11.2017
Принята к печати 27.09.2018

Received 15.11.2017
Accepted 27.09.2018