

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРОТИВОМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И МИКРОБИОМА НА УРОВНЕ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ ПРИ СТАРЕНИИ

Бурмакина В.В.¹, Вартанова Н.О.², Хорева М.В.¹,
Городищенская С.В.¹, Авагян А.С.², Свитич О.А.²

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Резюме. На сегодняшний день во всем мире неуклонно растет доля лиц пожилого и старческого возраста. Важнейшими факторами первой линии иммунной защиты слизистых оболочек верхних дыхательных путей являются β-дефензины, представляющие группу секреторных белков с противомикробной активностью. Целью настоящего исследования явилось изучение экспрессии генов противомикробных пептидов β-дефензинов и состава микробиома слизистых оболочек верхних дыхательных путей у лиц старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения. В основную группу исследования вошло 67 долгожителей и 49 человек старческого возраста, которые в дальнейшем были поделены на две подгруппы в зависимости от протекания старения (патологическое и успешное старение). Из соскобов носоглотки выделяли нуклеиновые кислоты и методом полимеразной цепной реакции в реальном времени определяли уровни экспрессии генов *DEFB1* и *DEFB4*. Состав микробиоты в мазках носоглотки определяли методом MALDI-TOF масс-спектрометрии.

При анализе экспрессии гена *DEFB1* у лиц старческого возраста и долгожителей с успешным и патологическим фенотипом старения не выявлено разницы между группами. Экспрессия гена *DEFB4* была увеличена у долгожителей с патологическим старением по сравнению с долгожителями с успешным старением и с группой старческого возраста. Избыточная продукция противомикробных пептидов носит двойственный характер: с одной стороны, они обеспечивают первую линию защиты от микроорганизмов, а с другой — обладают цитотоксичностью в отношении собственных клеток. Повышение экспрессии гена *DEFB4* при старении может быть обусловлено увеличением количества патоген-ассоциированных молекулярных паттернов, в качестве которых может выступать собственная микробиота и/или компоненты метаболизма микроорганизмов. При анализе состава микробиоты показано увеличение биоразнообразия у лиц с успешным фенотипом старения по сравнению с патологическим фенотипом. Особое внимание обращает на себя *Staphylococcus* spp., видовой состав которого зависит от фенотипа старения. В группе патологического старения частота высевания *St. aureus* достоверно выше, чем в группе успешного старения.

Адрес для переписки:

Бурмакина Валерия Владиславовна
ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ
117513, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 6.
Тел.: 8 (999) 962-13-14.
E-mail: burmakina_vv@rsmu.ru

Address for correspondence:

Valeria V. Burmakina
N. Pirogov Russian National Research Medical University
1 Ostrovityanov St, Bldg 6
Moscow
117513 Russian Federation
Phone: +7 (999) 962-13-14.
E-mail: burmakina_vv@rsmu.ru

Образец цитирования:

В.В. Бурмакина, Н.О. Вартанова, М.В. Хорева,
С.В. Городищенская, А.С. Авагян, О.А. Свитич
«Особенности экспрессии генов противомикробных
пептидов и микробиома на уровне слизистой
оболочки верхних дыхательных путей при старении»
// Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 5.
С. 961-966. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-16727

© Бурмакина В.В. и соавт., 2024

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

V.V. Burmakina, N.O. Vartanova, M.V. Khoreva,
S.V. Gorodishchenskaya, A.S. Avagyan, O.A. Svitich
“Features of the expression of genes of antimicrobial peptides and the
microbiome at the level of the mucous membrane of the
upper respiratory tract during aging”, *Medical Immunology
(Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 5,
pp. 961-966. doi: 10.15789/1563-0625-FOT-16727

© Burmakina V.V. et al., 2024

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

DOI: 10.15789/1563-0625-FOT-16727

Таким образом, гиперэкспрессия гена *DEFB4* и изменение состава микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей могут являться одними из механизмов, объясняющих повышение восприимчивости к инфекциям при различных фенотипах старения.

Ключевые слова: врожденный иммунитет, мукозальный иммунитет, противомикробные пептиды *HBD1*, противомикробные пептиды *HBD2*, экспрессия генов, микробиом, долгожители, патологическое старение

FEATURES OF THE EXPRESSION OF GENES OF ANTIMICROBIAL PEPTIDES AND THE MICROBIOME AT THE LEVEL OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE UPPER RESPIRATORY TRACT DURING AGING

Burmakina V.V.^a, Vartanova N.O.^b, Khoreva M.V.^a,
Gorodishchenskaya S.V.^a, Avagyan A.S.^b, Svitich O.A.^b

^a N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^b I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Abstract. Today, the proportion of elderly and senile people is steadily growing throughout the world. The most important factors in the first line of immune defense of the mucous membranes of the upper respiratory tract are β -defensins, which are a group of secretory proteins with antimicrobial activity. The aim of this study was to study the expression of genes for antimicrobial peptides β -defensins and the composition of the microbiome of the mucous membranes of the upper respiratory tract in elderly people and long-livers with various aging phenotypes.

The main study group included 67 centenarians and 49 elderly people, who were further divided into two subgroups depending on the course of aging (pathological and successful aging). Nucleic acids were isolated from nasopharyngeal scrapings and the expression levels of the *DEFB1* and *DEFB4* genes were determined using real-time polymerase chain reaction. The composition of the microbiota in nasopharyngeal swabs was determined by MALDI-TOF mass spectrometry.

In analyzing the expression of the *DEFB1* gene in elderly people and centenarians with successful and pathological aging phenotypes, no difference was revealed between the groups. Expression of the *DEFB4* gene was increased in centenarians with pathological aging compared to centenarians with successful aging and in the elderly group. Excessive production of antimicrobial peptides is dual in nature; on the one hand, they provide the first line of defense against microorganisms, and on the other, they are cytotoxic to their own cells. An increase in the expression of the *DEFB4* gene during aging may be due to an increase in the number of pathogen-associated molecular patterns, which can be one's own microbiota and/or components of microbial metabolism. Analysis of the microbiota composition showed an increase in biodiversity in individuals with a successful aging phenotype compared to a pathological phenotype. Particular attention is paid to *Staphylococcus* spp., the species composition of which depends on the aging phenotype. In the pathological aging group, the frequency of *St. aureus* colonization is significantly higher than in the successful aging group.

Thus, overexpression of the *DEFB4* gene and changes in the composition of the microbiota of the mucous membranes of the upper respiratory tract may be one of the mechanisms explaining the increased susceptibility to infections in various aging phenotypes.

Keywords: innate immunity, mucosal immunity, antimicrobial peptides *HBD1*, antimicrobial peptides *HBD2*, gene expression, microbiome, longevity, pathological aging

Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда №23-15-00137, <http://rscf.ru/project/23-15-00137/>.

Введение

Начиная со второй половины XX века, во всем мире неуклонно увеличивается доля лиц

пожилого и старческого возраста. В структуре заболеваемости лиц старше 70 лет особое место занимают болезни органов дыхания и инфекционные заболевания верхних дыхательных путей (ВДП), такие как ринит, ринофарингит, фарингит и др. [3]. Возрастные морфофункциональные изменения слизистой оболочки ВДП приводят

к снижению иммунной защиты и повышению восприимчивости к различным инфекционным патогенам.

Важнейшими факторами первой линии иммунной защиты слизистых оболочек ВДП являются β -дефензины, представляющие группу секреторных белков с противомикробной активностью. Известно, что β -дефензины, в частности HBD-1 и HBD-2 (Human beta-defensin – человеческий β -дефензин), секретируются эпителиальными клетками слизистой оболочки ВДП и некоторыми комменсалами [6]. На сегодняшний день имеются неоднозначные данные об изменении экспрессии и содержании данных дефензинов при старении [10]. Проводится множество исследований, демонстрирующих большое влияние микробиоты на формирование механизмов врожденного иммунитета в защите слизистых оболочек, однако в основном оценивается только кишечная микробиота [13]. **Целью работы** явилось изучение экспрессии генов β -дефензинов и состава микробиома слизистых оболочек ВДП у лиц старческого возраста и долгожителей при различных фенотипах старения.

Материалы и методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом при ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ заседание № 24 от 20.11.2023. Пациенты подписывали информированное согласие и согласие на обработку персональных данных.

Основную группу составили 116 пациентов которые проходили обследование в ГБУЗ ГВВ №2 ДЗ г. Москвы и ГБУ Геронтологический центр. Пациенты были разделены на две возрастные группы:

Группа 1 – 49 человек старческого возраста (78 ± 2 года);

Группа 2 – 67 долгожителей (95 ± 3 года).

Для определения фенотипа старения была проведена комплексная гериатрическая оценка, которая включала в себя измерение индекса коморбидности Чарльсон, краткую батарею тестов физического функционирования (SPPB) и краткую шкалу оценки психического статуса (MMSE) [4, 7, 12]. Данные индексы позволяют комплексно оценить уровни соматического, физического и психического состояния пациентов.

На основании выбранных критериев пациенты внутри возрастных групп были разделены на 2 подгруппы в зависимости от типа протекания старения:

Подгруппа а – успешное старение;

Подгруппа б – патологическое старение (табл. 1).

Критерии исключения из обеих подгрупп: наличие острых и хронических инфекционных заболеваний, наличие злокачественных новообразований, отказ от участия в исследовании.

В рамках настоящего исследования проводили взятие соскобов и мазков со слизистой оболочки ВДП. Из клеток выделяли нуклеиновые кислоты методом аффинной сорбции на частицах силикагеля «АмплиПРАЙМ Рибо-сорб» (ООО «ИнтерЛабСервис», Россия). Далее осуществлялась постановка реакции обратной транскрипции для получения кДНК с использованием «Набора для проведения реакции обратной транскрипции» (ООО «Синтол», Россия). Для полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ) использовали полученную кДНК и «Набор для проведения ПЦР-РВ SYBR Green I» (ООО «Синтол», Россия). ПЦР-РВ проводили в амплификаторе Rotor-Gene Q (QIAGEN Hiden, Германия). Необходимые для работы праймеры для изучения экспрессии генов *DEFB1* и *DEFB4* синтезированы фирмой ООО «Синтол». Уровень экспрессии генов оценивался по методу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ от-

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП

TABLE 1. CHARACTERISTICS OF THE STUDY GROUPS

	Группа 1. Старческий возраст Group 1. Elderly age 78±2		Группа 2. Долгожители Group 2. Centenarians 95±3	
	а Успешное старение b Successful aging	б Патологическое старение b Pathological aging	а Успешное старение a Successful aging	б Патологическое старение b Pathological aging
n	17	32	30	37
Индекс Чарльсон Charlson index	1-2	≥ 3	3-4	≥ 3
Индекс SPPB SPPB index	> 7	≥ 3	> 7	≤ 7
Индекс MMSE MMSE index	> 27	≤ 27	> 27	≤ 27

носителем уровня экспрессии гена домашнего хозяйства β -актина [1]. Состав микробиома определяли в мазках, взятых с задней поверхности слизистой оболочки носоглотки. Проводили посевы на чашки Петри с селективными средами: Эндо, Сабуро, желточно-солевым агаром, кровяным и уроселективным агаром. Идентификацию чистых культур микроорганизмов осуществляли с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии (MALDI Biotyper Sirius RUO System фирмы BRUKER, Германия) [5]. Исследование состава микробиоты проводили на базе «НИИ ВС им. И.И. Мечникова» — на безвозмездной основе.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программ Microsoft Excel 2022, STATISTICA 10.0 и GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, США). Полученные данные об экспрессии генов были проанализированы с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни и представлены в виде $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$. Различие частот статистически значимым считали при $p < 0,05$; при значениях p выше 0,05. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для анализа микробиоты был выбран точный критерий Фишера. При анализе видового разнообразия использовали индекс Шеннона (H), чем выше значение H, тем выше видовое разнообразие в конкретном сообществе.

Результаты и обсуждение

Известно, что противомикробные пептиды экспрессируются в барьерных тканях и осуществ-

ляют первую линию иммунной защиты от патогенов. HBD-1 вырабатывается конститутивно в отличие от HBD-2, который секретируется в ответ на воспаление и/или инфекцию [6]. На первом этапе работы был оценен уровень экспрессии гена *DEFB1* в исследуемых группах и подгруппах. При анализе экспрессии гена *DEFB1* у лиц старческого возраста и долгожителей с успешным и патологическим фенотипом старения не выявлено статистически значимой разницы между группами (рис. 1А).

У долгожителей с патологическим фенотипом старения экспрессия гена *DEFB4* увеличена в 2,5 раза ($p < 0,01$), по сравнению с подгруппой долгожителей с успешным фенотипом старения. Аналогичные результаты были получены при сравнении лиц старческого возраста с успешным и патологическим старением. В подгруппе лиц старческого возраста с патологическим старением, экспрессия гена *DEFB4* превышала данный показатель в подгруппе успешного фенотипа старения в 11 раз ($p < 0,001$).

При сравнении двух возрастных групп было показано, что у долгожителей с патологическим старением экспрессия гена *DEFB4* была выше в 4 раза ($p < 0,01$) по сравнению с подгруппой патологического старения лиц старческого возраста. У долгожителей с успешным старением уровень экспрессии гена *DEFB4* был значительно увеличен в 53 раза ($p < 0,01$) относительно лиц старческого возраста с успешным старением (рис. 1Б).

Увеличение экспрессии гена *DEFB4* можно объяснить повышенной проницаемостью кле-

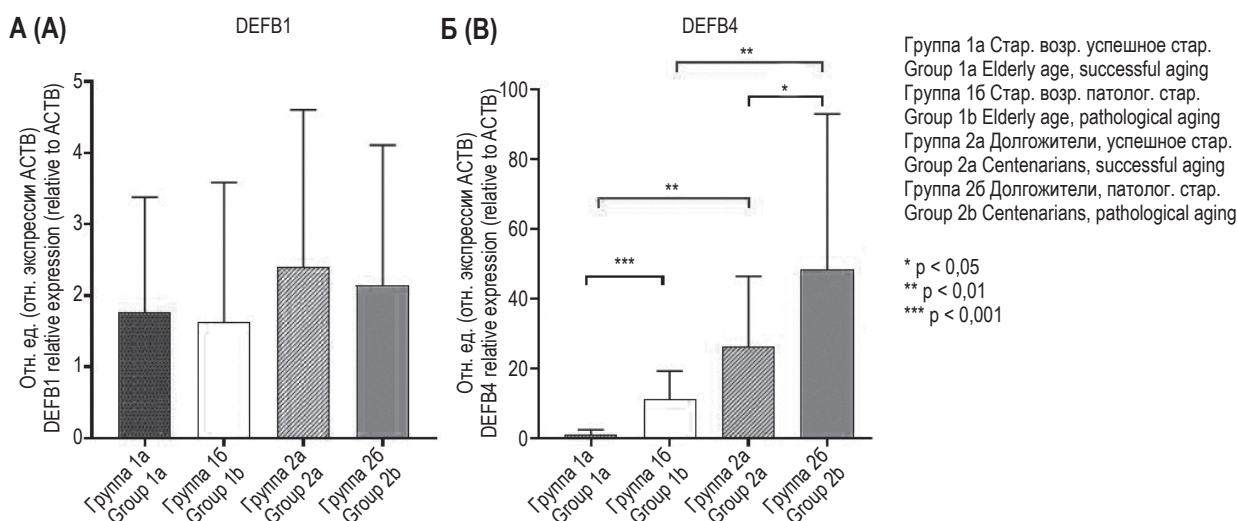


Рисунок 1. Экспрессия генов противомикробных пептидов *DEFB1* (А) и *DEFB4* (Б) на уровне слизистой верхних дыхательных путей у долгожителей и лиц старческого возраста

Примечание. Данные представлены в виде $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$, * – $p < 0,05$, *** – $p < 0,001$.

Figure 1. Expression of the genes of antimicrobial peptides *DEFB1* (A) and *DEFB4* (B) at the level of the mucous membrane of the upper respiratory tract in centenarians and elderly people

Note. Data presented as $Me (Q_{0,25}-Q_{0,75})$, *, $p < 0.05$, ***, $p < 0.001$.

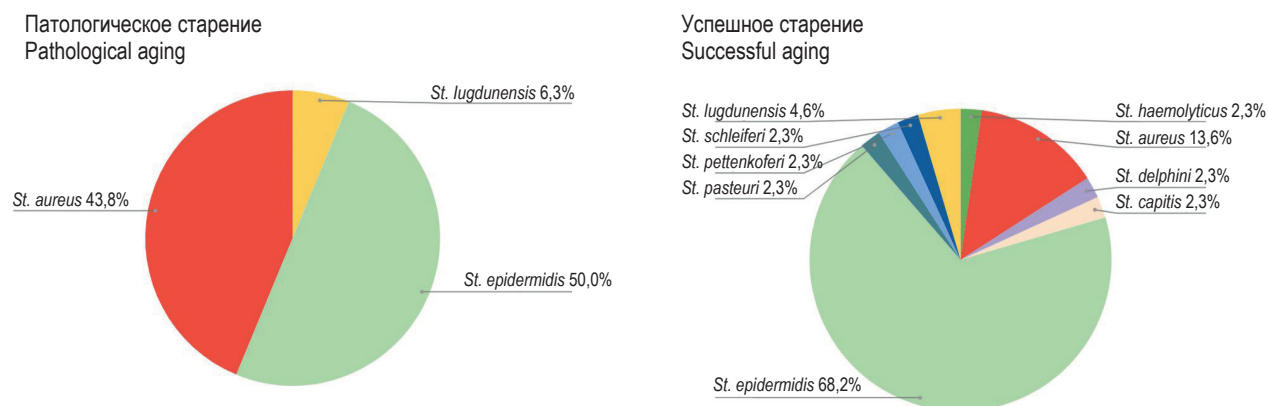


Рисунок 2. Изменение видового состава *Staphylococcus* spp. на уровне слизистой носоглотки ВДП в подгруппах с различными фенотипами старения

Примечание. Данные представлены в виде частоты встречаемости каждого вида в % от общей популяции *Staphylococcus* spp.

Figure 2. Change in species composition of *Staphylococcus* spp. at the level of the nasopharyngeal mucosa of the upper respiratory tract in subgroups with different aging phenotypes

Note. Data are presented as the frequency of occurrence of each species as a % of the total population of *Staphylococcus* spp.

точных барьеров и увеличением количества патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (ПАМП), активирующих систему врожденного иммунитета. Избыточная продукция противомикробных пептидов носит двойственный характер: с одной стороны, они обеспечивают первую линию защиты от микроорганизмов, а с другой — обладают цитотоксичностью в отношении собственных клеток [2].

В качестве ПАМП, стимулирующих выработку противомикробных пептидов, может выступать собственная микробиота и/или компоненты метаболизма микроорганизмов. В связи с этим на следующем этапе работы был проведен анализ состава микробиоты на уровне слизистой оболочки ВДП. В ходе исследования было выявлено увеличение биоразнообразия у лиц с успешным фенотипом старения (Индекс Шеннона (H) — 38) по сравнению с патологическим фенотипом (H — 14). При анализе двух возрастных групп показано большее видовое разнообразие микробиоты (H — 36) у лиц старческого возраста по сравнению с долгожителями (H — 16).

Особое внимание обращает на себя *Staphylococcus* spp., видовой состав которого зависит от фенотипа старения. В подгруппе успешного старения выявлено 9 видов *Staphylococcus* spp., а в подгруппе патологического старения — всего

3. При этом *St. aureus* «вытесняет» нормальную флору (в частности — *St. epidermidis*): частота высеваания *St. aureus* в подгруппе с патологическим старением достоверно выше, чем в подгруппе успешного старения ($p = 0,01$) (рис. 2). При исследовании видового разнообразия *Staphylococcus* spp., в разных возрастных группах у долгожителей наблюдается низкое видовое разнообразие по сравнению с группой старческого возраста. Однако частота встречаемости *St. aureus* от возраста не зависит.

Как было сказано ранее, при увеличении роста патогенной и условно-патогенной микрофлоры происходит активация паттерн-распознающих рецепторов, которая приводит к повышению количества противомикробных пептидов [9]. Известно, что *St. aureus* активирует TLR2, что влечет за собой гиперэкспрессию гена противомикробного пептида *DEFB4*, которая была продемонстрирована в ходе исследования [8, 11].

Заключение

Таким образом, гиперэкспрессия гена *DEFB4* и изменение состава микробиоты слизистых оболочек верхних дыхательных путей могут являться одними из механизмов, объясняющих повышение восприимчивости к инфекциям при различных фенотипах старения.

Список литературы / References

1. Ребриков Д.В., Трофимов Д.Ю. ПЦР в реальном времени: обзор подходов к анализу данных // Прикладная биохимия и микробиология, 2006. Т. 42, № 5. С. 455-463. [[Rebrikov D.V., Trofimov D.Yu. Real-time PCR: a review of approaches to data analysis. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya* = *Applied Biochemistry and Microbiology*, 2006, Vol. 42, no. 5, pp. 455-463. (In Russ.)]
2. Шамова О.В., Жаркова М.С., Чернов А.Н., Владимирова Е.В., Сухарева М.С., Комлев А.С., Коченда О.Л., Орлов Д.С. Антимикробные пептиды врожденного иммунитета как прототипы новых средств борьбы с антибиотикорезистентными бактериями // Российский журнал персонализированной медици-

- ны, 2021. Т. 1, № 1. С. 146-172. [Shamova O.V., Zharkova M.S., Chernov A.N., Vladimirova E.V., Sukhareva M.S., Komlev A.S., Kochenda O.L., Orlov D.S. Antimicrobial peptides of innate immunity as prototypes of new agents to fight antibiotic-resistant bacteria. *Rossiyskiy zhurnal personalizirovannoy meditsiny = Russian Journal for Personalized Medicine*, 2021, Vol. 1, no. 1, pp. 146-172. (In Russ.)]
3. Alan P. Baptist, Sharmilee Nyenhuis. Rhinitis in the elderly. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, 2016, Vol. 36, no. 2, pp. 343-357.
4. Arevalo-Rodriguez I., Smailagic N., Roqué-Figuls M., Ciapponi A., Sanchez-Perez E., Giannakou A., Pedraza O.L., Cosp X.B., Cullum S. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.*, 2021, Vol. 7, no. 7, pp. 345-367.
5. Bright J., Claydon M., Soufian M., Gordon D. Rapid typing of bacteria using matrix-assisted laser desorption ionisation time-of-flight mass spectrometry and pattern recognition software. *J. Microbiol. Methods*, 2002, Vol. 48, no. 2-3, pp. 127-138.
6. Castañeda-Delgado J.E., Frausto-Lujan I., González-Curiel I., Montoya-Rosales A., Serrano C.J., Torres-Juarez F., Enciso-Moreno J.A., Rivas-Santiago B. Differences in cytokine production during aging and its relationship with antimicrobial peptides production. *Immunol. Investig.*, 2017, Vol. 46, no. 1, pp. 48-58.
7. Charlson M., Carrozzino D., Gudi J., Chiara Patierno C. Charlson comorbidity index: a critical review of clinimetric properties. *Psychother. Psychosom.*, 2022, Vol. 91, no. 1, pp. 8-35.
8. Hertz C.J., Wu Q., Porter E.M., Zhang Y.J., Weismüller K., Godowski P.J., Ganz T., Randell S.H., Modlin R.L. Activation of Toll-like receptor 2 on human tracheobronchial epithelial cells induces the antimicrobial peptide human β defensin-2. *J. Immunol.*, 2003, Vol. 171, no. 12, pp. 6820-6826.
9. Ji S., Shin J.E., Kim Y.S., Oh J.E., Min B.M., Choi Y. Toll-like receptor 2 and NALP2 mediate induction of human beta-defensins by fusobacterium nucleatum in gingival epithelial cells. *Infect. Immun.*, 2009, Vol. 77, no. 3, pp. 1044-1052.
10. Kohtaro F., Hiroshi K. Mucosal immunosenescence: new developments and vaccines to control infectious diseases. *Trends Immunol.*, 2009, Vol. 30, no. 7, pp. 334-343.
11. Kumar A., Zhang J., Yu F.S. Toll-like receptor 2-mediated expression of beta-defensin-2 in human corneal epithelial cells. *Microbes Infect.*, 2006, Vol. 8, no. 2, pp. 380-389.
12. Ramírez-Vélez R., de Asteasu M.L.S., Morley J., Cano-Gutierrez C., Izquierdo M. Performance of the short physical performance battery in identifying the frailty phenotype and predicting geriatric syndromes in community-dwelling elderly. *J. Nutr. Health Aging*, 2020, Vol. 25, no. 2, pp. 209-217.
13. Takiishi T., Fenero C.I.M., Câmara N.O.S. Intestinal barrier and gut microbiota: Shaping our immune responses throughout life. *Tissue Barriers*, 2017, Vol. 5, no. 4, pp. 234-245.

Авторы:

Бурмакина В.В. — аспирант, старший лаборант кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Вартанова Н.О. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории условно-патогенных бактерий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Хорева М.В. — д.м.н., доцент, профессор кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Городищенская С.В. — лаборант кафедры иммунологии МБФ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Авагян А.С. — младший научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Свитич О.А. — д.м.н., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Authors:

Burmakina V.V., Postgraduate Student, Senior Laboratory Assistant, Department of Immunology, MBF, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Vartanova N.O., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Microbiology of Opportunistic Bacteria, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Khoreva M.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Immunology, MBF, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Gorodishchenskaya S.V., Laboratory Assistant, Department of Immunology, MBF, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Avagyan A.S., Junior Research Associate, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Director, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Поступила 29.03.2024
Отправлена на доработку 08.04.2024
Принята к печати 10.04.2024

Received 29.03.2024
Revision received 08.04.2024
Accepted 10.04.2024