

КСЕНОГЕННЫЕ ТЕСТИКУЛЯРНЫЕ АНТИГЕНЫ В ИНДУКЦИИ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА

Доржиева А.Б.¹, Селедцова Г.В.¹, Селедцов В.И.²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

² ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Резюме. Проблема эффективного лечения опухолевых заболеваний связана в основном с трудностями распознавания опухолевых клеток, которые мало чем отличаются от клеток здоровых тканей. Поиск методов воздействия, основанных на стимуляции распознавания антигенов (АГ) опухолевых клеток клетками иммунной системы организма, является одной из главных задач онкоиммунологии. Во взрослом здоровом организме дифференцировочные тестикулярные антигены (ТАГ), экспрессирующиеся только в клетках яичка, являются специфическими маркерами опухолей разного генеза и играют важную роль в поддержании высокой ростовой и инвазивной активности опухолевых клеток. Для индукции специфических противоопухолевых реакций и генерации опухолеспецифичных ТАГ *in vivo* в настоящее время разрабатываются ДНК, мРНК и пептидные вакцины. Использование ксеногенного варианта ТАГ в качестве вакцины будет способствовать усилению иммуногенности материала и формированию эффекторного звена иммунитета, направленного на ТАГ, представленных на собственных опухолевых клетках. Цель работы – оценка эффективности индукции противоопухолевых реакций у мышей при предварительной иммунизации мышей ТАГ барана. В работе для усиления иммуногенности и индукции противоопухолевых реакций использован ксеногенный вариант ТАГ. Анализ выживаемости мышей проводился методом Каплана–Мейера. Формирование иммунных реакций оценивали по продукции ими IFN γ и IL-10. Фенотипирование CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ и CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ клеток проводилось методом многоцветной проточной цитометрии, так же как и определение количества лимфоцитов, содержащих внутриклеточный Perforin. Выживаемость мышей при профилактической вакцинации ТАГ достоверно выше параметров, полученных при вакцинации сингенным ТАГ, при этом у части животных опухоль не выросла вообще. Зафиксировано достоверное увеличение количества клеток, несущих перфорины (как CD3⁺, так и CD8⁺) при ксеногенной вакцинации и повышенный уровень IFN γ в сыворотке крови мышей-опухоленосителей LLC, при этом количество CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T-регуляторных клеток, наоборот, снизилось. Использование ксеногенного ТАГ для иммунизации показало, что индуцируемые иммунные реакции направлены не только на вводимый АГ, но и перекрестным образом на имеющиеся в организме опухолевые клетки, если они несут на своей поверхности какие-либо ТАГ. Предварительная иммунизация ксеногенными ТАГ приводит к увеличению продолжительности жизни мышей-опухоленосителей карциномы LLC, что со-

Адрес для переписки:

Селедцова Галина Викторовна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (913) 980-52-25.
E-mail: galina-seledtsova@yandex.ru

Address for correspondence:

Galina V. Seledtsova
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (913) 980-52-25.
E-mail: galina-seledtsova@yandex.ru

Образец цитирования:

А.Б. Доржиева, Г.В. Селедцова, В.И. Селедцов
«Ксеногенные тестикулярные антигены в индукции
противоопухолевого ответа» // Медицинская
иммунология, 2025. Т. 27, № 3. С. 657-662.
doi: 10.15789/1563-0625-ХТА-3148

© Доржиева А.Б. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.B. Dorzhieva, G.V. Seledtsova, V.I. Seledtsov “Xenogenic
testicular antigens for induction of antitumor response”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2025, Vol. 27, no. 3, pp. 657-662.
doi: 10.15789/1563-0625-ХТА-3148

© Dorzhieva A.B. et al., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-ХТА-3148

проводится индукцией протективного противоопухолевого ответа, направленного перекрестным образом на собственные опухоль-ассоциированные АГ.

Ключевые слова: тестикулярный антиген, противоопухолевый иммунитет, ксеногенная иммунизация, ксеногенный антиген, онкология, карцинома LLC

XENOGENIC TESTICULAR ANTIGENS FOR INDUCTION OF ANTITUMOR RESPONSE

Dorzhieva A.B.^a, Seledtsova G.V.^a, Seledtsov V.I.^b

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

^b B. Petrovsky Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Abstract. The issues of effective treatment of malignancies are, mainly, related to the problems of tumor cell recognizing, which have only minor differences from healthy cells. A search for treatment approaches based on stimulation of tumor cell recognition by the host immune cells is one of the main tasks of oncoimmunology. The differentiation-related testicular antigens (TAG) in healthy adults are expressed only in testicular cells, being, however, specific markers of tumors of various origins. They play an important role in maintenance of high growth rates and invasive activity of tumor cells. DNA, mRNA and peptide vaccines are currently being developed to induce specific antitumor reactions and generate tumor-specific TAGs *in vivo*. Xenogeneic variant of TAG, if applied as a vaccine, may enhance immunogenicity of the cell material and is aimed at forming an effector link of immunity, being oriented on TAGs present on the host tumor cells. In our study, a xenogeneic variant of TAG was used to induce antitumor reactions and to enhance immunogenicity. Purpose of the present work was to evaluate the effectiveness of induction of antitumor response in mice having been preliminary immunized with sheep TAGs. In this study, a xenogeneic variant of TAG was used to enhance immunogenicity and induce antitumor response. The survival rate of mice was evaluated using the Kaplan–Meier method. Production of IFN γ and IL-10 was assayed by ELISA technique. Phenotyping of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ and CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ cells was performed by multicolor flow cytometry, as well as counting the number of lymphocytes containing intracellular Perforin. Survival rate of mice with preceding TAG vaccination proved to be significantly higher than the parameters obtained with syngeneic TAG vaccination, whereas in some animals a tumor did not grow at all. There was a significant increase in the number of cells carrying Perforin (both CD3⁺ and CD8⁺) during xenogenic vaccination and an increased level of IFN γ in serum of LLC tumor-bearing mice, while the number of CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺T regulatory cells, on the contrary, decreased. Using of xenogenic TAG for immunization has shown that induced immune reactions are directed not only at injected antigens, but also, in a cross-sectional manner, at tumor cells present in a body if they carry any TAGs on their surface. Preliminary immunization with xenogenic TAGs leads to increased life expectancy of mice carrying LLC carcinoma, being accompanied by induction of protective antitumor response directed, in a cross-sectional manner, against the own tumor-associated antigens.

Keywords: testicular antigen, antitumor immunity, xenogenic immunization, xenogenic antigen, oncology, carcinoma LLC

Введение

Все опухоль-ассоциированные антигены разделяются на две группы. Первая группа включает в себя вирусные и мутантные антигены, вторая группа включает в себя дифференцировочные антигены, к которым относится и группа тестикулярных антигенов (ТАГ). ТАГ это продукты *MAGEA1*, *MAGE-A3*, *MAGE-A4*, *NY-ESO-1*, *PRAME*, *CT83*, *SSX2* генов, которые связаны с

мембраной клетки или находятся в растворимой форме в пределах тканей яичка, оболочки которого непроницаемы для миграции клеток. ТАГ практически не экспрессируются нормальными клетками, исключение составляют клетки яичка и плаценты. Таким образом, в норме организм человека толерантен к ТАГ, но при нарушении целостности оболочек яичка, эти АГ, попадая в кровоток, индуцируют в организме появление аутоиммунных реакций, направленных на элими-

нацию их из организма. Показано, что ТАГ высоко экспрессируются в клетках опухоли печени, молочной железы, поджелудочной железы, кишечника, легких и др. [10, 11]. В данной работе, для индукции выраженных иммунологических противоопухолевых реакций, использовали ксеногенный по отношению к мышам вариант ТАГ, что возможно, так как характерной особенностью генов ТАГ является высокая внутри- и межвидовая гомология в геномах человека, приматов и грызунов [4, 7]. Экспериментальные данные убедительно свидетельствуют о том, что иммунизация организма ксеногенными аналогами эндогенных молекул может приводить к индукции иммунологических реакций к собственным АГ, исходно к которым организм толерантен.

Материалы и методы

Продолжительность жизни мышей при профилактическом варианте иммунизации (вначале проводится иммунизация, а затем прививается опухоль) регистрировалась как 50%-ная выживаемость (количество суток, в момент которых количество выживших мышей соответствовало 50% группы), так и максимальная продолжительность жизни мышей (количество суток, в момент которых наступала 100%-ная смертность животных экспериментальных групп мышей). Анализ выживаемости мышей проводился методом Каплана–Мейера. Формирование иммунных реакций оценивали по продукции ими IFN γ и IL-10. Фенотипирование CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺ и CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ клеток проводилось методом многоцветной проточной цитометрии, так же как и определение количества лимфоцитов, содержащих внутриклеточный Perforin [1].

Результаты и обсуждение

В поддержании опухолевого роста задействованы центральные и периферические механизмы толерантности. Гены *rMAGE-A4*, *NY-ESO-1*, *PRAME*, *CT83*, *SSX2* и др., относящиеся к тестикулярным антигенам (ТАГ), высоко экспрессируются в клетках опухолей различного происхождения (печень, кишечник, молочная железа, легкие, поджелудочная железа) и не экспрессируются нормальными клетками, исключением являются клетки яичка и плаценты [10]. Характерной особенностью генов ТАГ является высокая внутри- и межвидовая гомология членов семейства ТАГ. Например, в геномах человека, приматов и грызунов было идентифицировано более 30 белок-кодирующих генов *MAGE/Mage*, а идентичность ортологических последовательностей составляла от 40% до 80% [4]. В нашем исследовании была

исследована эффективность предварительной иммунизации мышей ксеногенными ТАГ по фиксации продолжительности жизни мышей-опухоленосителей карциномы LLC и оценке некоторых параметров Т-клеточного иммунитета. Медиана продолжительности жизни мышей-опухоленосителей LLC составила 20 дней, при ксеногенной ТАГ-вакцинации средняя продолжительность жизни животных увеличилась на 60% до 32,5 дней (рис. 1). Вакцинация сингенным вариантом ТАГ и спленоцитами барана не изменила продолжительность жизни мышей – носителей карциномы LLC. Таким образом, было показано, что наибольшей эффективностью обладает вакцина, содержащая в своем составе как ТАГ, так и АГ, относящиеся к категории ксеногенных.

Только при комплексном использовании этих АГ получается синергичный эффект, по-

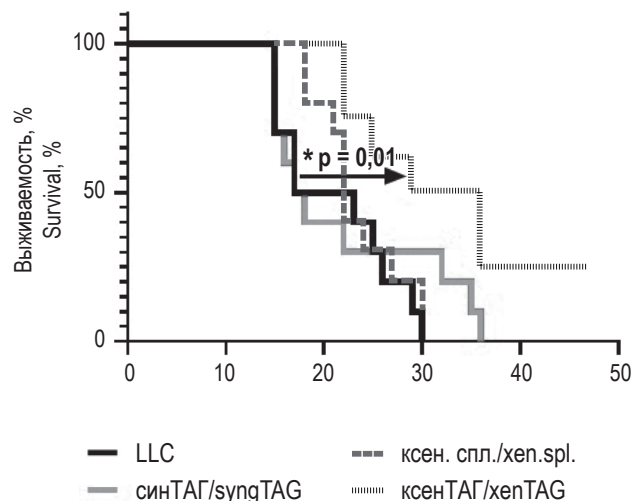


Рисунок 1. Выживаемость мышей-опухоленосителей меланомы карциномы LLC в режиме профилактической иммунизации

Примечание. Мышей вакцинировали ксеногенным (ксенТАГ), сингенным (синТАГ) тестикулярным АГ и АГ, полученным из клеток селезенки барана (ксен. спл.) 3 раза с интервалом в 7 дней в/м (5 млн клеток/мышь), через 14 дней после последней вакцинации мышам вводили клетки LLC и фиксировали продолжительность жизни. В контрольной группе мышей-опухоленосителей LLC иммунизации не проводилось. В каждой группе было по 10 мышей, * – $p < 0,05$.

Figure 1. Survival of mice with carcinoma LLC tumor carriers in the preventive immunization mode

Note. Mice were vaccinated with xenogeneic (xenTAG), syngenic (syngTAG) testicular AG and AG obtained from sheep spleen cells (xen. spl.) 3 times with an interval of 7 days (5 million cells/mouse), 14 days after the last vaccination, mice were injected with cells of tumor lines LLC, then life expectancy was fixed. No immunization was carried out in the control group of mice LLC. There were 10 mice in each group; *, $p < 0.05$.

ТАБЛИЦА 1. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОПУЛЯЦИОННОГО СОСТАВА Т-КЛЕТОК МЫШЕЙ, НОСИТЕЛЕЙ ОПУХОЛИ LLC, ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ИММУНИЗАЦИИ КСЕНОГЕННЫМ ТАГ

TABLE 1. CHARACTERIZATION OF THE POPULATION COMPOSITION OF T CELLS OF MICE CARRYING LLC TUMORS DURING PREVENTIVE IMMUNIZATION WITH XENOGENIC TAG

Содержание (%) Content (%)	Контроль Control	Ксеногенный ТАГ Xenogenic TAG
CD3 ⁺ perforin ⁺	3,1	4,2**
CD8 ⁺ perforin ⁺	4,8	9,2**
CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺	1,5	1,1**
CD4 ⁺ CD44 ⁺ CD62L ⁺	4,2	4,8

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,005$.

Note. *, $p < 0.05$; **, $p < 0.005$.

отдельности ни сингенные ТАГ, ни ксеногенные спленоциты не были способны увеличивать продолжительность жизни мышей – опухоленосителей карциномы LLC. Разницу в продолжительности жизни мышей мы связываем с разным количеством АГ на опухолевых клетках линий В16 и LLC и их гомологией с тестикулярными АГ. Терапевтическая эффективность использования

ксеногенных продуктов в комплексном лечении опухолевых заболеваний собак, кошек, кур подтверждается литературными данными [8, 11, 12, 13]. Есть и примеры использования ксеногенных молекул в лечении людей с онкопатологией. В ряде последних работ [6, 7] авторы показали, что интравезикальная имплантация ксеногенных клеток мочевого пузыря индуцирует противоопухолевые эффекты против собственных опухолевых клеток по принципу bystander anti-tumor effects, а их комбинация с химиотерапией наиболее эффективна в лечении прогрессирующей опухоли мочевого пузыря. Далее были определены некоторые характерные показатели иммунитета, определяющие эффективность формирования Т-клеточных противоопухолевых реакций. Обнаружено достоверное увеличение количества клеток, несущих перфорины (как CD3⁺, так и CD8⁺) при ксеногенной вакцинации, при этом количество CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺Т-регуляторных клеток, наоборот, снизилось. Достоверного изменения количества CD4⁺CD44⁺CD62L⁺ клеток памяти зафиксировано не было (табл. 1).

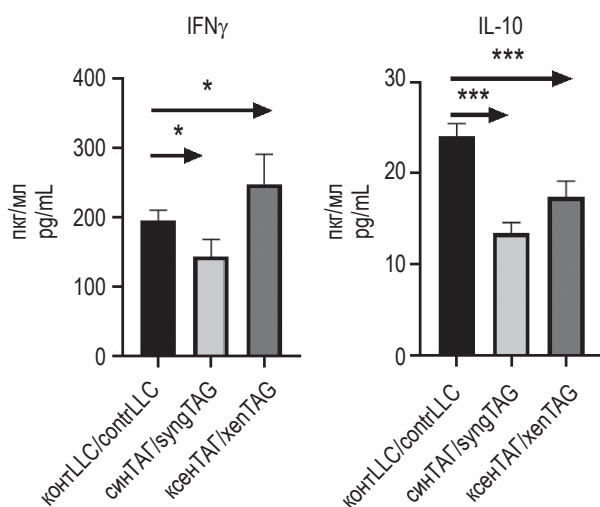


Рисунок 2. Концентрация IFN γ и IL-10 в сыворотке крови мышей, подвергшихся профилактическому варианту иммунизации ксеногенным (ксенТАГ), сингенным (синТАГ) с последующим введением клеток меланомы карциномы LLC

Примечание. Забор сыворотки на 1-е сутки после введения опухолевых клеток. $n = 6$; * – $p < 0,05$; *** – $p < 0,0001$.

Figure 2. Concentration of IFN γ and IL-10 in blood serum of mice subjected with xenogenic (xenTAG), syngenic (syngTAG) TAG immunization mice followed by the introduction of carcinoma cells LLC

Note. Serum sampling on the 14th day after the introduction of tumor cells. $n = 6$; *, $p < 0.05$; ***, $p < 0.0001$.

Эффективность индукции Т-зависимых реакций подтверждается данными литературы. Иммунизация мышей человеческими меланома-ассоциированными гликопротеинами – gr 75 и gr 100 [9] способна предотвращать развитие в их организме меланомы, клетки которой экспрессируют соответствующие мышинные аналоги. Ингибция роста меланомы ассоциировалась с развитием очагов аутоиммунной депигментации. Вакцинация мышей растворимыми белками свиной плаценты приводила к формированию эффективного поликлонального иммунного ответа против меланомы. При этом обе основные субпопуляции Т-лимфоцитов (CD4⁺ и CD8⁺) были вовлечены в индуцируемые ксеноантигенами иммунные процессы [14]. В другом исследовании показано, что вакцинация мышей человеческим

пептидом HER-2/neu (435-443) стимулирует генерацию ЦТЛ, которые эффективно распознавали сингенные HER-2/neu-позитивные опухолевые клетки [5]. Сервивин (survivin) – протеин, один из ингибиторов апоптоза, который, подобно HER-2/neu, может в высокой степени экспрессироваться клетками различных опухолей и, соответственно, может быть использован в качестве вакцинальной мишени. Установлено, что дендритическая вакцинация мышей человеческим сервивином индуцирует иммунный ответ, опосредуемый Т-хелперами 1-го типа. Противоопухолевый эффект вакцинации мышей человеческим сервивином продемонстрирован в экспериментальных моделях глиомы [2, 3], лимфомы [15], а также рака поджелудочной железы [15]. Для оценки вклада растворимых продуктов в условиях ксеногенной иммунизации у опухоленосителей LLC в сыворотке крови мышей, полученной на 14-е сутки эксперимента, определяли концентрацию IFN γ и IL-10.

Зафиксирован достоверно повышенный уровень IFN γ у мышей-опухоленосителей LLC (рис. 2) при ксеногенном варианте вакцинации. Значения IFN γ у мышей-опухоленосителей в сингенном варианте иммунизации не были повышены. Отмечено также достоверное снижение продукции IL-10 в ксеногенном варианте предварительной иммунизации по сравнению с контролем (рис. 2). Сингенный вариант иммунизации мышей с LLC сопровождался достоверным снижением концентрации IFN γ и IL-10 ниже значений, зафиксированных у мышей-опухоленосителей без вакцинации.

Заключение

Таким образом, ксеногенный вариант ТАГ является высокоиммуногенным материалом, способным индуцировать формирование эффекторного звена иммунитета, направленного на ТАГ, представленных на собственных опухолях.

Список литературы / References

1. Селедцова Г.В., Доржиева А.Б., Иванова И.П., Селедцов В.И. Использование ксеногенных тестикулярных антигенов в индукции противоопухолевых реакций. *Сибирский онкологический журнал*, 2023, Т. 22, № 6. С. 111-120. [Seledtsova G.V., Dorzhieva A.B., Ivanova I.P., Seledtsov V.I. The use of xenogenic testicular antigens for induction of antitumor reactions. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Journal of Oncology*, 2023, Vol. 22, no. 6, pp. 111-120. (In Russ.)]
2. Cho H.I., Kim E.K., Park S.Y., Lee S.K., Hong Y.K., Kim T.G. Enhanced induction of anti-tumor immunity in human and mouse by dendritic cells pulsed with recombinant TAT fused human survivin protein. *Cancer Lett.*, 2007, Vol. 258, no. 2, pp. 189-198.
3. Ciesielski M.J., Apfel L., Barone T.A., Castro C.A., Weiss T.C., Fenstermaker R.A. Antitumor effects of a xenogeneic survivin bone marrow derived dendritic cell vaccine against murine GL261 gliomas. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2006, Vol. 55, no. 12, pp. 1491-1503.
4. De Plaen E., De Backer O., Arnaud D., Bonjean B., Chomez P., Martelange V., Avner P., Baldacci P., Babinet C., Hwang S.Y., Knowles B., Boon T. A new family of mouse genes homologous to the human MAGE genes. *Genomics*, 1999, Vol. 55, no. 2, pp. 176-184.
5. Gritzapis A.D., Mahaira L.G., Perez S.A., Cacoullou N.T., Papamichail M., Baxevanis C.N. Vaccination with human HER-2/neu (435-443) CTL peptide induces effective antitumor immunity against HER-2/neu-expressing tumor cells in vivo. *Cancer Res.*, 2006, Vol. 66, no. 10, pp. 5452-5460.
6. Huang C.P., Chen C.C., Tsai Y.T., Wu C.C., Shyr C.R. Intravesical administration of xenogeneic porcine urothelial cells attenuates cyclophosphamide-induced cystitis in mice. *Cell Transplant.*, 2019, Vol. 28, no. 3, pp. 296-305.
7. Huang C.P., Yang C.Y., Shyr C.R. Utilizing xenogeneic cells as a therapeutic agent for treating diseases. *Cell Transplant.*, 2021, Vol. 30, 9636897211011995. doi: 10.1177/09636897211011995.
8. Kamstock D., Elmslie R., Thamm D., Dow S. Evaluation of a xenogeneic VEGF vaccine in dogs with soft tissue sarcoma. *Cancer Immunol. Immunother.*, 2007, Vol. 56, no. 8, pp. 1299-1309.
9. Monzavi-Karbassi B., Pashov A., Jousheghany F., Artaud C., Kieber-Emmons T. Evaluating strategies to enhance the anti-tumor immune response to a carbohydrate mimetic peptide vaccine. *Int. J. Mol. Med.*, 2006, Vol. 17, no. 6, pp. 1045-1052.
10. O'Donnell L., Smith L.B., Rebourcet D. Sperm-specific proteins: new implications for diagnostic development and cancer immunotherapy. *Curr. Opin. Cell Biol.*, 2022, Vol. 77, 102104. doi: 10.1016/j.ceb.2022.102104.
11. Seledtsov V.I., Shishkov A.A., Seledtsova G.V. Xenovaccinotherapy for cancer, current cancer treatment. In: Özdemir Ö (ed.). *Current Cancer Treatment – Novel Beyond Conventional Approaches*. InTech, 2011, pp. 416-428.

12. Su J.M., Wei Y.Q., Tian L., Zhao X., Yang L., He Q.M., Wang Y., Lu Y., Wu Y., Liu F., Liu J.Y., Yang J.L., Lou Y.Y., Hu B., Niu T., Wen Y.J., Xiao F., Deng H.X., Li J., Kan B. Active immunogene therapy of cancer with vaccine on the basis of chicken homologous matrix metalloproteinase-2. *Cancer Res.*, 2003, Vol. 63, no. 3, pp. 600-607.

13. Wei Y.Q., Wang Q.R., Zhao X., Yang L., Tian L., Lu Y., Kang B., Lu C.J., Huang M.J., Lou Y.Y., Xiao F., He Q.M., Shu J.M., Xie X.J., Mao Y.Q., Lei S., Luo F., Zhou L.Q., Liu C.E., Zhou H., Jiang Y., Peng F., Yuan L.P., Li Q., Wu Y., Liu J.Y. Immunotherapy of tumors with xenogeneic endothelial cells as a vaccine. *Nat. Med.*, 2000, Vol. 6, no. 10, pp. 1160-1166.

14. Zhong Z., Kusznierek K.P., Popov I.A., Riordan N.H., Izadi H., Yijian L., Sher S., Szczurko O.M., Agadjanyan M.G., Tullis R.H., Harandi A., Reznik B.N., Mamikonyan G.V., Ichim T.E. Induction of antitumor immunity through xenoplacental immunization. *J. Transl. Med.*, 2006, 5, Vol. 4, 22. doi: 10.1186/1479-5876-4-22.

15. Zhu K., Qin H., Cha S.C., Neelapu S.S., Overwijk W., Lizee G.A., Abbruzzese J.L., Hwu P., Radvanyi L., Kwak L.W., Chang D.Z. Survivin DNA vaccine generated specific antitumor effects in pancreatic carcinoma and lymphoma mouse models. *Vaccine*, 2007, Vol. 25, no. 46, pp. 7955-7761.

Авторы:

Доржиева А.Б. — младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Селедцова Г.В. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Селедцов В.И. — д.м.н., главный научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», Москва, Россия

Authors:

Dorzhieva A.B., Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Seledtsova G.V., PhD, MD (Medicine), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Seledtsov V.I., PhD, MD (Medicine), Chief Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, B. Petrovsky Research Center of Surgery, Moscow, Russian Federation

Поступила 21.11.2024

Отправлена на доработку 25.11.2024

Принята к печати 23.03.2025

Received 21.11.2024

Revision received 25.11.2024

Accepted 23.03.2025