

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ.
ИММУНОЛОГИЯ. ИНФЕКЦИОННАЯ ПАТОЛОГИЯ
ORIGINAL ARTICLE. IMMUNOLOGY. INFECTIOUS PATHOLOGY

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256

Изменения сывороточных уровней факторов роста при хроническом гастрите

Л.В. Матвеева¹, Л.М. Мосина¹, М. А. Стенина²

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», Саранск, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме. Хроническое воспаление, способствующее атрофии желудочного эпителия, может развиваться при индукции *Helicobacter pylori* и других микроорганизмов секреции клетками слизистой оболочки желудка цитокинов, в том числе ростовых факторов. Нарушение процессов репарации слизистой оболочки желудка в условиях иммунного и микробиотического дисбаланса является основой язвенно- и канцерогенеза. *Цель исследования* — определить сывороточный уровень и диагностическую ценность факторов роста при обострении хронического гастрита. *Материалы и методы.* При информированном согласии у 122 больных с обострением хронического гастрита и 40 здоровых добровольцев проводили забор гастробиоптатов при эзофагогастродуоденоскопии (для гистологического и микробиологического исследования), 5 мл венозной крови с отделением сыворотки (для иммуноферментного анализа сывороточных уровней факторов роста). *Результаты.* Количества гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) в сыворотке крови больных атрофическим гастритом превышали значения здоровых лиц, были прямо взаимосвязаны как со степенью и стадией гастрита, инфекцией *Helicobacter pylori*, так и между собой. Наибольшая диагностическая ценность при атрофии желудочного эпителия определена у VEGF (чувствительность — 95,9%, специфичность — 48,98%, критерий > 225 пг/мл, AUC 0,654, p = 0,0072). *Заключение.* Определение сывороточных факторов роста, особенно VEGF, при обострении хронического гастрита является диагностически ценным, следует использовать для ранней диагностики атрофии желудочного эпителия.

Ключевые слова: фактор роста эндотелия сосудов, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, эритропоэтин, хронический гастрит, диагностическая ценность

Ответственный за переписку: Любовь Васильевна Матвеева, д.м.н., доцент, доцент кафедры иммунологии, микробиологии и вирусологии Медицинского института ФГБОУ ВО «НИ МГУ им. Н. П. Огарёва». 430032, ул. Ульянова, д. 26, Саранск, Россия.

E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Матвеева Л.В. ORCID: 0000-0001-9342-3157, SPIN-код: 6017-0118

Лариса М.М. ORCID: 0000-0001-6831-3116, SPIN-код: 2390-1111

Марица А.С. SPIN-код: 3637-1959

Для цитирования: Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А. Изменения сывороточных уровней факторов роста при хроническом гастрите // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2019. Т. 23. No 3. С. 250—256. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256.

For citation: Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A. (2019). Changes in serum levels of growth factors in chronic gastritis. *RUDN Journal of Medicine*, 23 (3), 250—256. DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256.

Введение

Хроническое воспаление, способствующее атрофии желудочного эпителия, может развиваться при индукции *Helicobacter (H.) pylori* и других микроорганизмов секреции клетками слизистой оболочки желудка (СОЖ) цитокинов, в том числе ростовых факторов. Нарушение процессов репарации СОЖ в условиях иммунного и микробиотического дисбаланса является основой язвенно- и канцерогенеза. Инфекцию *H. pylori* и хронический атрофический пангастрит по степени вероятности развития рака желудка относят к безусловно предраковым состояниям [1].

Известно, что мишенями действия для гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF) являются ранние предшественники, гранулоцитарно-макрофагальные предшественники, зрелые нейтрофилы, моноциты, эозинофилы, базофилы, участвующие в ранней фазе воспаления [2].

Микроциркуляторные расстройства при воспалительном процессе сопровождаются гипоксией тканей [3]. Известно, что эритропоэтин (ЭПО) — первичный медиатор нормальной физиологической реакции на гипоксию [4, 5]. ЭПО, активируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, высвобождение их предшественников из красного костного мозга, стимулирует ангиогенез [6], оказывает миопролиферативное действие на гладкую мускулатуру [7, 8].

Важным регулятором ангиогенеза является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), влияющий на образование и выживание кровеносных сосудов путем стимуляции роста и пролиферации эндотелиальных клеток сосудов [9].

Цель исследования — определить сывороточный уровень и диагностическую ценность факторов роста при обострении хронического гастрита (ХГ).

Материалы и методы

При информированном согласии на участие в исследовании согласно Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации и обработку персональных данных у 122 больных с обострением ХГ, отвечающих критериям включения в группы сравнения [10], и 40 здоровых добровольцев, вошедших в контрольную группу, проводили забор гастробиоптатов при эзофагогастродуоденоскопии (для гистологического и микробиологического исследования), 5 мл венозной крови с отделением сыворотки (для иммуноферментного анализа сывороточных уровней факторов роста). Исследования одобрены Локальным этическим комитетом МГУ им. Н.П. Огарёва. Больных с обострением ХГ разделяли на группы в зависимости от стадии, определенной морфологически. В 1-ю группу вошли 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, во 2-ю — 40 больных очагово-атрофическим гастритом (I—II стадия), в 3-ю — 40 пациентов с распространенным атрофическим гастритом (III—IV стадия). Обследование проводилось на базах трех клинических больниц Республики Мордовия.

В сыворотке крови обследованных лиц определяли уровни GM-CSF, ЭПО, VEGF с применением наборов реагентов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск, Россия).

Данные в работе представили в виде медианы, 1, 3 квартиля — Me [Q1; Q3]. Для сравнения групп использовали непараметрический тест Манна—Уитни. Достоверными считали различия при степени вероятности (p) $\leq 0,05$. Для оценки взаимосвязи величин определяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r_s). При статистической обработке результатов также вычисляли чувствительность, специфичность показателей, строили характеристические кривые

с определением индекса согласованности модели по площади под кривыми (Area under the ROC Curve, AUC), доверительного интервала (95% ДИ).

Результаты и обсуждение

Количество GM-CSF в сыворотке крови обследованных больных превышало ($p < 0,001$) значения здоровых лиц во всех группах сравнения. Концентрация GM-CSF выше дискриминационного уровня (> 4 пг/мл) определилась у 4 (9,52%) пациентов первой, 5 (12,5%) второй, 5 (12,5%) третьей групп.

Количество ЭПО в сыворотке больных с обострением неатрофического ХГ достоверно не отличалось от показателя здоровых лиц. Во 2-й и 3-й группах при сравнении с контрольной груп-

пой отмечалось значимое доминирование. Сывороточный уровень ЭПО был выше 28,9 мМе/мл у 4 (10%) больных атрофическим пангастритом. У больных отмечалось расширение диапазона индивидуальных значений ЭПО при прогрессировании атрофических, метапластических и диспластических изменений СОЖ.

Сывороточный уровень VEGF во всех группах больных превышал значения контрольной группы ($p < 0,01—0,001$), а при атрофическом пангастрите был значимо больше ($p < 0,01$), чем при катаральном гастрите (табл. 1, рис. 1). Количество VEGF > 246 пг/мл определено у 21 (52,5%) пациента 2-й группы, 34 (85%) больных 3-й группы, то есть наблюдалось прогрессирующее увеличение сывороточного количества VEGF при атрофии СОЖ [11].

Таблица 1 / Table 1

Сывороточная концентрация факторов роста клеток при хроническом гастрите / Serum concentration of factor growth cells in chronic gastritis

Показатель / Indicator		Контрольная группа / Control group	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Group 3
GM-CSF, пг/мл / pg/ml	Me [Q1; Q3]	1,25 [0; 1,9]	2,15 [2; 3]*	2,4 [1,9; 2,8]*	2,4 [2,1; 2,7]*
ЭПО, мМе/мл / EPO, mMe/ml	Me [Q1; Q3]	8,3 [6,8; 10,2]	9,75 [6,6; 12]	10,5 [8,8; 13]*	12,5 [9,6; 17,8]*
VEGF, пг/мл / pg/ml	Me [Q1; Q3]	90 [80; 165]	225 [202; 240]*	297,5 [246; 395]*	346 [290; 450]*#

Примечания: значимые отличия от контрольной группы — *, 1 группы — #.

Notes: significant differences from the control group — *, 1 group — #.

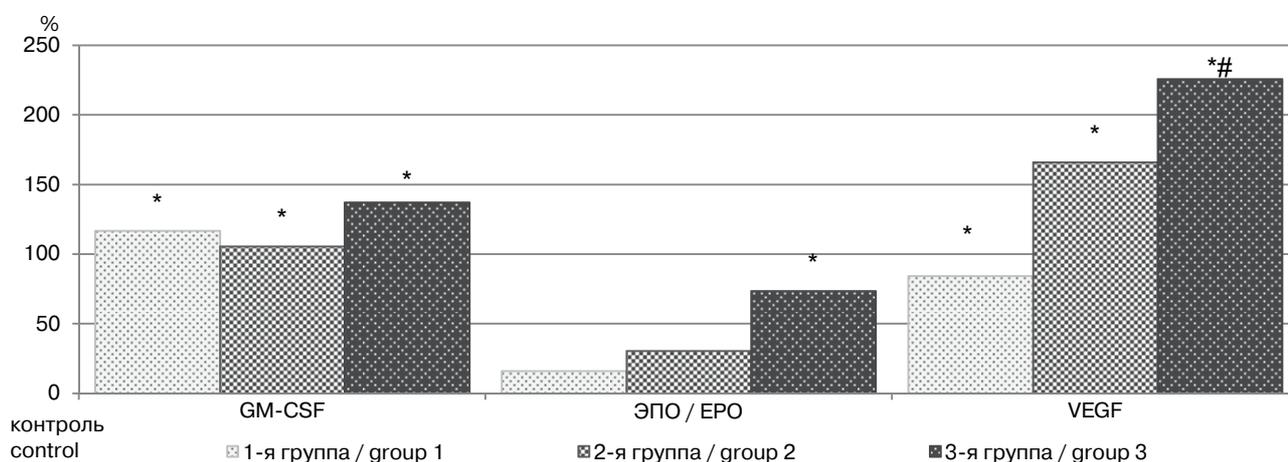


Рис. 1. Изменения сывороточных уровней факторов роста клеток при хроническом гастрите (% от контрольной группы) / **Fig. 1.** Changes in serum levels of factor growth cells in chronic gastritis (% of control group)

Примечания: значимые отличия от контрольной группы — *, 1 группы — #.

Notes: significant differences from the control group — *, 1 group — #.

**Корреляция факторов роста и показателей морфологического состояния слизистой желудка (r_s)
при хроническом гастрите /
Correlation of factors growth and indicators of morphological state of gastric mucosa (r_s)
in chronic gastritis**

Показатель / Indicator	GM-CSF	ЭПО / EPO	VEGF
Степень гастрита / Degree of gastritis	+0,758**	+0,659**	+0,431**
Стадия гастрита / Stage of gastritis	+0,230*	+0,538**	+0,754**
Инфекция <i>H. pylori</i> / Infection <i>H. pylori</i>	+0,711**	+0,672**	+0,534**

Примечания: корреляция прямая — +, значимая — *, высоко значимая — **; сила взаимосвязи при $r_s = 0,2-0,29$ — слабая, $r_s = 0,3-0,49$ — умеренная, $r_s = 0,5-0,69$ — средняя, $r_s = 0,7-1$ — сильная.

Notes: correlation direct — +, significant — *, highly significant — **; force correlation at $r_s = 0,2-0,29$ — weak, $r_s = 0,3-0,49$ — moderate, $r_s = 0,5-0,69$ — average, $r_s = 0,7-1$ — strong.

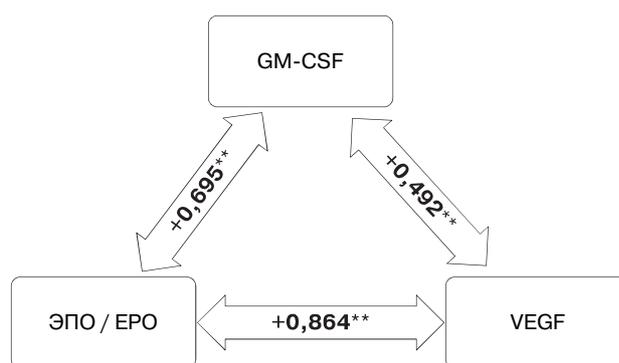


Рис. 2. Взаимосвязи (r_s) факторов роста при хроническом гастрите /

Fig. 2. Relationships (r_s) of factors growth in chronic gastritis

Примечания: корреляция прямая — +, высоко значимая — **; сила взаимосвязи при $r_s = 0,3-0,49$ — умеренная, $r_s = 0,5-0,69$ — средняя, $r_s = 0,7-1$ — сильная

Notes: correlation direct — +, highly significant — **; force correlation at $r_s = 0,3-0,49$ — moderate, $r_s = 0,5-0,69$ — average, $r_s = 0,7-1$ — strong

При корреляционном анализе у больных ХГ выявлены прямые взаимосвязи сывороточных уровней факторов роста и морфологических параметров СОЖ: степени и стадии гастрита, инфекции *H. pylori* (табл. 2).

Увеличение уровня VEGF может способствовать в условиях гипоксии улучшению трофики СОЖ за счет развития сосудистых коллатералей [12], но их незрелость, извитость, повышенная проницаемость создают дополнительные условия для онкотрансформации желудочного эпителия.

Известно, что GM-CSF индуцирует развитие M1-макрофагов, участвующих в активной фазе воспаления и противомикробной защите организма. Выявленная сильная прямая взаимосвязь

сывороточного уровня GM-CSF и контаминации СОЖ *H. pylori* подтверждает значимую роль хеликобактерий в индукции и поддержании воспалительного процесса [13].

Интересным с патогенетической точки зрения представляется выявленный факт наличия прямых взаимосвязей между исследуемыми цитокинами (рис. 2). Большая сила корреляционной связи сывороточных уровней GM-CSF и ЭПО может указывать на взаимоотношающийся эффект воспаления и гипоксии тканей. В свою очередь, сильные прямые взаимосвязи ЭПО и VEGF, VEGF и стадии гастрита подтверждают наличие микроциркуляторных расстройств в СОЖ при атрофии желудочного эпителия на фоне воспалительного процесса.

**Диагностическая ценность факторов роста при атрофии желудочного эпителия /
Diagnostic value of factors growth in atrophy gastric epithelial**

Показатель / Indicator	GM-CSF	ЭПО / EPO	VEGF
Чувствительность, % Sensitivity, %	56,74	98,6	95,90
Специфичность, % Specificity, %	60,32	25,4	48,98
Критерий / Criterion	2,4	7,5	225
AUC	0,560	0,559	0,654
95% ДИ / 95% CI	0,489—0,629	0,488—0,628	0,591—0,714
<i>p</i>	0,1844	0,1959	0,0072

Диагностическая ценность определения факторов роста при атрофии желудочного эпителия представлена в таблице 3, наибольшая — у VEGF.

Заключение

Количества факторов роста в сыворотке крови больных хроническим гастритом превышали значения здоровых лиц, были прямо взаимосвязаны со степенью и стадией гастрита, инфекцией *Helicobacter pylori* и между собой. Прогрессирующее увеличение сывороточного количества VEGF является маркером распространенности атрофического процесса в СОЖ. Определение сывороточных факторов роста, особенно VEGF, при обострении хронического гастрита является диагностически ценным, следует использовать для ранней диагностики атрофии желудочного эпителия.

Информация о конфликте интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация о финансировании. Исследование выполнялось при финансовой поддержке гранта Союза инновационно-технологических центров России, программ «Студенческие объединения как креативная составляющая научно-образовательного процесса в национальном исследовательском университете».

Вклад авторов:

Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А. — концепция и дизайн исследования; Матвеева Л.В. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста.

Библиографический список

1. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia // *Gut*. 2000. Vol. 47. no. 2. P. 251—255. doi: 10.1136/gut.47.2.251.
2. Владимирская Е.Б. Нормальное кроветворение и его регуляция // *Клиническая онкогематология*. 2015. № 8 (2). С. 109—119.
3. Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления // *Медицинская иммунология*. 2012. Т. 14. № 1—2. С. 9—20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20>.
4. Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н. Диагностическая значимость определения уровня эритропоэтина в клинической практике (обзор литературы) // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2007. Т. 18. № 1. С. 10—16.
5. Павлов А.Д., Румянцев А.Г. Эритропоэтин: новые аспекты и перспективы // *Вопросы гематологии / онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2008. Т. 7, № 2. С. 5—7.
6. Бакшеев В.И., Коломоец Н.М. Эритропоэтин в клинической практике: прошлое, настоящее и будущее // *Клиническая медицина*. 2007. № 9. С. 30—37.
7. Мангилёва Т.А. Эритропоэтин и его неэритропоэтические эффекты // *Таврический медико-биологический вестник*. 2014. Т. 7. № 3 (67). С. 111—115.
8. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C. Raves and risks for erythropoietin // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2008. Vol. 19. P. 145—155. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.004.
9. Sun L.H., Li Q., Wang S.Q. Relationship of TCM syndrome type of gastric mucosal epithelial growth factor, vascular endothelial growth factor and proliferative cell nuclear antigen in patients with chronic atrophic gastritis // *Zhongguo Zhong xi yi jie he zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*. 2008. Vol. 28 (3). P. 225—228.

10. *Матвеева Л.В.* Роль иммунной дисрегуляции и нарушений микробиома в патогенезе предрака и рака желудка: дис. ... докт. мед. наук. М.: РУДН, 2019. Режим доступа: http://dissovet.rudn.ru/web-local/prep/rj/index.php?id=47&mod=dis&dis_id=2670.
11. Патент РФ на изобретение № 2474824. G01N 33/53. Способ диагностики атрофического гастрита. *Матвеева Л.В., Мосина Л.М.* Дата подачи заявки: 17.11.2011. Дата публикации: 10.02.2013. Бюлл. № 4. Режим доступа: http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2013FULL/2013.02.10/INDEX_RU.HTM.
12. *Хмельницкая К.А., Гудкова А.Я., Шляхто Е.В.* Современные представления о клеточно-молекулярных механизмах ангиогенеза // Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2015. Т. 22. № 1. С. 6—13. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13>.
13. *Ivashkiv L.B.* Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends in Immunology*. 2013. Vol. 34. P. 216—23. doi: 10.1016/j.it.2012.11.001.



© Матвеева Л.В., Мосина Л.М., Стенина М.А., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Поступила 10.09.2019
Принята 27.09.2019

DOI: 10.22363/2313-0245-2019-23-3-250-256

Changes in Serum Levels of Growth Factors in Chronic Gastritis

L.V. Matveeva¹, L.M. Mosina¹, M.A. Stenina²

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“National Research Ogarev Mordovia State University”, Saransk, Russia

²Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia

Abstract. Chronic inflammation, contributing to atrophy of the gastric epithelium, can develop in the induction of *Helicobacter pylori* and other microorganisms secretion of cytokines by cells of the gastric mucosa, including growth factors. Violation of the processes of repair of the gastric mucosa in terms of immune and microbiotic imbalance is the basis of ulcer and carcinogenesis. *The aim* of the study was to determine the serum level and diagnostic value of growth factors in exacerbation of chronic gastritis. *Materials and methods.* With informed consent in 122 patients with exacerbation of chronic gastritis and 40 healthy volunteers, sampling of gastrobiopsates with esophagogastroduodenoscopy (for histological and microbiological examination), 5 ml of venous blood with serum separation (for enzyme immunoassay of serum levels of growth factors) was performed. *Results.* The amount of granulocyte-macrophage colony stimulating factor, erythropoietin, vascular endothelial growth factor (VEGF) in the serum of patients with atrophic gastritis exceeded the values of healthy individuals, were directly related to the degree and stage of gastritis, *Helicobacter pylori* infection, and among themselves. The greatest diagnostic value in atrophy gastric epithelial was determined in VEGF (sensitivity — 95,9%, specificity — 48,98%, criterion more 225 pg/ml, AUC 0,654, p = 0,0072). *Conclusion.* Determination of serum growth factors, especially VEGF, with exacerbation of chronic gastritis is diagnostically valuable, should be used for early diagnosis of atrophy of the gastric epithelium.

Key words: vascular endothelial growth factor, granulocyte-macrophage colony stimulating factor, erythropoietin, chronic gastritis, diagnostic value

Correspondence Author: Matveeva Ljubov Vasiljevna, M.D., associate Professor, associate Professor of the Department of immunology, Microbiology and Virology of the Medical Institute of National Research Mordovia State University. 430032, Ulyanov str., 26, Saransk, Russia.
E-mail: MatveevaLjubov1@mail.ru

Matveeva L.V. ORCID: 0000-0001-9342-3157, SPIN-код: 6017-0118

Mosina L.M. ORCID: 0000-0001-6831-3116, SPIN-код: 2390-1111

Stenina M.A. SPIN-код: 3637-1959

Conflict of interest information. The authors declare no conflict of interest.

Funding information. The study was carried out with the financial support of the grant of the Union of innovation and technology centers of Russia, the program “Student associations as a creative component of the scientific and educational process at the national research University”.

Participation of the authors: Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A. — concept and design of the study; Matveeva L.V. — collection and processing of materials, analysis of the data, writing the text.

REFERENCES

1. Schlemper R.J., Riddell R.H., Kato Y., Borchard F., Cooper H.S., Dawsey S.M., et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut*. 2000. Vol. 47. No. 2. P. 251—255. doi: 10.1136/gut.47.2.251.
2. Vladimirskaia E.B. Normal hematopoiesis and its regulation. *Clinical Oncohematology*. 2015. No. 8 (2). P. 109—119 (In Russ.)
3. Chereshev V.A., Gusev E.Yu. Immunological and pathophysiological mechanisms of systemic inflammation. *Med. Immunol.* 2012. Vol. 14. No. 1—2. P. 9—20. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2012-1-2-9-20> (In Russ.)
4. Blindar V.N., Zubrikhina G.N. Diagnostic significance of erythropoietin level determination in clinical practice (literature review). *Bulletin of RONTs. N.N. Blokhin of the RAMS*. 2007. Vol. 18. No. 1. P. 10—16. (In Russ.)
5. Pavlov A.D., Rumyantsev A.G. Erythropoietin: new aspects and perspectives. *Hematology / Oncology and immunopathology in Pediatrics*. 2008. Vol. 7. No. 2. P. 5—7. (In Russ.)
6. Baksheev V.I., Kolomoets N.M. Erythropoietin in clinical practice: past, present and future. *Clinical medicine*. 2007. No. 9. P. 30—37. (In Russ.)
7. Mangileva T.A. Erythropoietin and its effects. *Tauride medical and biological Bulletin*. 2014. Vol. 7. No. 3 (67). P. 111—115. (In Russ.)
8. Maiese K., Chong Z.Z., Shang Y.C. Raves and risks for erythropoietin. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008. Vol. 19. P. 145—155. doi: 10.1016/j.cytogfr.2008.01.004.
9. Sun L.H., Li Q., Wanq S.Q. Relationship of TCM syndrome type of gastric mucosal epithelial growth factor, vascular endothelial growth factor and proliferative cell nuclear antigen in patients with chronic atrophic gastritis. *Zhongguo Zhong xi yi jie he za zhi Zhongguo Zhongxiyi jiehe zazhi = Chinese journal of integrated traditional and Western medicine*. 2008. Vol. 28 (3). P. 225—228.
10. Matveeva L.V. The Role of immune dysregulation and disorders of the microbiome in the pathogenesis of pre-cancer and cancer of the stomach [dissertation]: 14.03.09. Moscow, RUDN. 24.06.2019. 334 p. Available from: http://dissovet.rudn.ru/web-local/prep/rj/index.php?id=47&mod=dis&dis_id=2670 (In Russ.)
11. The patent RUS for the invention № 2474824. G01N 33/53. Diagnostic technique for atrophic gastritis. Matveeva L.V., Mosina L.M. Date application: 17.11.2011. Date of publication: 10.02.2013. *Byul. № 4*. Available from: http://www1.fips.ru/Archive/PAT/2013FULL/2013.02.10/INDEX_RU.HTM (In Russ.)
12. Khmel'nitskaya K.A., Gudkova A.Ya., Shlyakhto E.V. Modern ideas about cellular and molecular mechanisms of angiogenesis. *Scientific notes state medical University them. I.P. Pavlov*. 2015. Vol. 22. No. 1. P. 6—13. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2015-22-1-6-13> (In Russ.)
13. Ivashkiv LB. Epigenetic regulation of macrophage polarization and function. *Trends in Immunology*. 2013. Vol. 34. P. 216—23. doi: 10.1016/j.it.2012.11.001



© Matveeva L.V., Mosina L.M., Stenina M.A., 2019
This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Received 10.09.2019

Accepted 27.09.2019