

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ ЛАБОРАТОРНЫХ ИНБРЕДНЫХ И ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ В ОЦЕНКЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА И ПОИСКЕ НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ РЕГУЛЯТОРОВ

М.С. Дуля*, В.Н. Каркищенко, Д.В. Хвостов, Р.А. Агельдинов, Н.Н. Каркищенко

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»

143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

В статье приведены результаты исследований цитокинового профиля лабораторных мышей, включая впервые установленные данные цитокинового статуса трансгенных мышей NAT1hom и NAT2hom. Использована методология анализа цитокинов в сыворотке крови лабораторных животных методом мультиплексного xMAP-анализа на магнитных частицах. Для мышей инбредных линий C57BL/6 и Balb/c представлены данные по изменению количественного содержания цитокинов в плазме крови мышей после однократного введения препаратов полимурамил и такролимус. Изучено влияние на цитокиновый профиль иммуносупрессора — такролимуса и иммуномодулятора — полимурамила. Особое внимание уделено динамике концентрации фактора некроза опухоли (TNF-α) как одному из важнейших критериев биологического действия иммуномодуляторов. Определена продукция TNF-α в условиях экспериментальной иммуносупрессии, подтверждены иммуномодулирующие свойства полимурамила в условиях острого воспаления на модели гриппа у мышей. Предложено использовать трансгенных гуманизированных мышей линий NAT1hom и NAT2hom в иммунологических исследованиях и поиске новых фармакологических молекул-регуляторов, метаболизирующихся с участием систем ацетилирования организма. Полученные данные сопоставлены с влиянием на цитокиновый статус ингината — эффективного ингибитора N-ацетилтрансферазы (NAT2), имеющего выраженное иммуномодулирующее действие при продукции ИФН-гамма и ФНО-альфа.

Ключевые слова: цитокиновый профиль, ингинат, магнитные частицы, NAT1hom, NAT2hom — трансгенные гуманизированные линии мышей, иммунологический статус, иммуносупрессия, такролимус, иммуномодуляторы, полимурамил

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дуля М.С., Каркищенко В.Н., Хвостов Д.В., Агельдинов Р.А., Каркищенко Н.Н. Цитокиновый профиль лабораторных инбредных и трансгенных мышей в оценке иммунологического статуса и поиске новых фармакологических регуляторов. *Биомедицина*. 2019;15(2):54–62. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-2-54-62>

Поступила 27.05.2019

Принята после доработки 27.05.2019

Опубликована 10.06.2019

CYTOKINE PROFILE OF LABORATORY INBRED AND TRANSGENIC MICE IN THE EVALUATION OF THE IMMUNOLOGICAL STATUS AND SEARCH FOR NEW PHARMACOLOGICAL REGULATORS

Maxim S. Dulya*, Vladislav N. Karkischenko, Daniil V. Khvostov, Ruslan A. Ageldinov, Nikolay N. Karkischenko

*Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Settlement Svetlye Gory, building 1*

This article presents the results of studies aimed at investigating the cytokine profile of laboratory mice, including novel data on the cytokine status of transgenic mice NAT1hom and NAT2hom. The investigation of cytokines in the blood serum of laboratory animals was carried out using multiplex xMAP-analysis on magnetic particles. For mice of inbred lines C57BL/6 and Balb/c, data is presented with respect to changes in the quantitative content of cytokines in the blood plasma after a single injection of the Polymuramyl and Tacrolimus drugs. Effects of the Tacrolimus immunosuppressant and the Polymuramyl immunomodulator on the mouse cytokine profile were estimated.

A particular attention was paid to the dynamics of the concentration of the tumour necrosis factor (TNF- α) as one of the most important criteria of the biological action of immunomodulators. The production of TNF- α in experimental immunosuppression was determined. The immunomodulating properties of Polymuramyl were confirmed under the conditions of acute inflammation by simulating influenza in mice. It is established that transgenic humanized mice of NAT1hom and NAT2hom lines can be successfully used in immunological studies and search for new pharmacological regulatory molecules metabolized with the participation of body acetylation systems. The obtained data are compared with the effect of ingenat — an effective inhibitor of N-acetyltransferase (NAT2) — on the cytokine status. This drug is characterized by a pronounced immunomodulating effect on the production of IFN-gamma and TNF-alpha.

Keywords: cytokine profile, ingenat, magnetic particles, NAT1hom, NAT2hom, transgenic humanized mice, immunological status, immunosuppressive therapy, tacrolimus, immunomodulators, polymuramyl.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Dulya M.S., Karkischenko V.N., Khvostov D.V., Ageldinov R.A., Karkischenko N.N. Cytokine Profile of Laboratory Inbred and Transgenic Mice in the Evaluation of the Immunological Status and Search for New Pharmacological Regulators. *Journal Biomed.* 2019;15(2):54–62. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-2-54-62>

Submitted 27.05.2019

Revised 27.05.2019

Published 10.06.2019

Введение

Цитокины представляют собой продуцируемые клетками белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток. Способность регулировать перечисленные функции обусловлена тем, что после взаимодействия цитокинов с комплементарными рецепторами на поверхности клеток [6] сигнал через элементы внутриклеточной трансдукции передается в ядро, где активируются соответствующие гены [7, 8]. Белки, продукты активированных цитокинами генов, продуцируются клетками и регулируют перечисленные выше процессы.

Действие цитокинов тесно связано с физиологическими и патофизиологическими реакциями организма. При этом происходит модуляция как локальных, так и системных механизмов защиты. Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной системы в ответ на стресс. Усиление продукции определенных цитокинов воспаления или факторов, стимулирующих рост лимфоцитов, может лежать в основе некоторых заболеваний. В то же время снижение уровня ряда цитокинов также способно провоцировать заболевание. Так, колониестимулирующий фактор (CSF) играет ведущую роль в нормальном гемопоэзе, и уменьшение его продукции нарушает механизмы защиты против инфекций.

Особенно большую роль цитокины играют в формировании патогенеза опухолевых заболеваний иммунной системы. Эти заболевания развиваются из клеток основных продуцентов и/или потребителей цитокинов. Гены цитокинов сопряженно активируются с онкогенами при хромосомных aberrациях и при ретровирусных инфекциях. Вследствие этого опухолевые клетки продуцируют цитокины, стимулирующие пролиферацию неопластических иммунокомпетентных клеток.

Поскольку цитокины являются локальными медиаторами, более целесообразно измерять их уровни в соответствующих тканях после экстракции тканевых протеинов или в естественных жидкостях — например, в слезе, смывах из полостей, моче, спинномозговой жидкости и т.д. Уровни цитокинов в сыворотке или др. биологических жидкостях отражают текущее состояние работы иммунной системы, т.е. синтез цитокинов клетками организма *in vivo*. Определение уровней продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови (МПК) *in vitro* показывает функциональное состояние клеток. Спонтанная продукция цитокинов МПК в культуре свидетельствует, что клетки уже инактивированы *in vivo*. Индуцированный (различными стимуляторами, митогенами) синтез цитокинов отражает потенциальную, резервную способность клеток отвечать на антигенный стимул (в частности, на действие лекарственных препаратов). Сниженная индуцированная продукция цитокинов *in vitro* может служить одним из признаков иммунодефицитного состояния.

Ранее нами получены экспериментальные данные о биологическом действии препаратов — производных флуорена: тилорона и ингината. Препараты выступают как эффективные ингибиторы N-ацетилтрансферазы (NAT) и оказывают иммуномодулирующее действие при продукции цитокинов ИФН-гамма и ФНО-альфа [1].

Данные наблюдения применимы для поиска производных флуорена как перспективных средств в моделировании противовирусных молекул-кандидатов и иммуностимуляторов. На основе полученных данных *in vitro* эксперимента по ферментативной активности установлено эффективное ингибирующее действие производных флуорена (тилорона и ингината) по ферменту NAT2 человека.

При оценке уровней цитокинов необходимо помнить, что они являются антиген-неспецифическими факторами. Поэтому специфическая диагностика инфекционных, аутоиммунных и аллергических заболеваний с помощью определения уровня тех или иных цитокинов невозможна. Тем не менее, изучение уровней цитокинов позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток [8, 9]; о тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе; о соотношении процессов активации Т-хелперов 1 и 2 типов, что очень важно при дифференциальной диагностике ряда инфекционных и иммунопатологических процессов; о стадии развития ряда аллергических и аутоиммунных заболеваний. Кроме того, определение уровней цитокинов используется при применении новых иммуномодулирующих препаратов на основе рекомбинантных цитокинов и их антагонистов для изучения фармакокинетики этих препаратов, а также их способности индуцировать синтез других цитокинов.

Особый интерес представляет иммунологический статус трансгенных гуманизированных мышей, используемых в качестве биомodelей патогенозов и применяемых в направленном поиске новых фармакологических регуляторов.

Основным путем метаболизма широкого ряда лекарственных средств и ксенобиотиков, включая канцерогены, является N-ацелирование, которое происходит

при участии ферментов N-ацетилтрансфераз (NAT1 и NAT2). Ранее нами получены генетические конструкции с генами человека NAT1 и NAT2 и успешно выведены поколения устойчивых трансгенных линий мышей (NAT1hom, NAT2hom), несущих эти гены [1–3]. Методами молекулярно-генетического (ПЦР, Вестерн-блоттинг) и биоаналитического анализа (ВЭЖХ-МС, спектрофотометрия) установлено наличие трансгенов и определены экспрессия, активность белков NAT1 и NAT2 человека в тканях гуманизированных мышей [4]. Разработаны новые методы оценки эффективности и безопасности применения перспективных фармакологических средств с использованием трансгенных экспериментальных животных, несущих гены NAT1 и NAT2 человека, а также подходы по скринингу молекул-кандидатов на основе соединений — ингибиторов ферментов N-ацетилтрансфераз человека [5].

Цитокиновый профиль трансгенных гуманизированных мышей ранее в литературе не описан и представляет фундаментальный и прикладной интерес.

Цель работы — исследовать цитокиновый профиль линий лабораторных мышей C57BL/6, Balb/c и трансгенных гуманизированных NAT1hom, NAT2hom методом xMAP-мультиплексного анализа на магнитных частицах. На примере выбранных лекарственных средств (иммуносупрессора — такролимуса и иммуномодулятора — полимурамила) оценить паттерн изменений цитокинового профиля для линий мышей C57BL/6 и Balb/c, фармакодинамику и характер иммунологического действия выбранных модельных препаратов.

Материалы и методы

Цитокиновый профиль плазмы крови всех испытуемых животных определяли с помощью мультиплексного анализа на системе «Bio-Plex Magpix» (Bio-Rad, США).

Данный метод представляет собой мультиплексную иммунную реакцию, протекающую на магнитных микрочастицах, с их последующим проточным флуоресцентным анализом и одновременным определением содержания цитокинов. Пользовались стандартной коммерчески доступной панелью на 23 цитокина (Bio-Plex Pro™ Mouse Cytokine 23-plex Assay, #M60009RDPD). Плазму крови, стабилизированную ЭДТА, вносили в лунки планшета. Дальнейшие операции выполняли в соответствии с протоколом производителя.

Иммунологическое действие лекарственных средств — такролимуса и полимурамила — на цитокиновый профиль определяли на мышках-самцах линии Balb/c и C57BL/6 массой 20±2 г. Первоначально вводили 0,3 мл водно-спиртового р-ра иммуносупрессора — такролимуса в дозе 0,5 мг/мышь. Дальнейшее введение полимурамила выполняли спустя 30–40 мин в дозе 10 и 50 мкг/мышь внутримышечно. Группе контрольных животных вводили физ. р-р и р-р полимурамила (10 мкг/мышь) без предварительного введения такролимуса. Образцы плазмы крови для определения уровня цитокинов отбирали через 1,5 ч от начала эксперимента.

Для определения иммуномодулирующей активности полимурамила по его влиянию на продукцию ФНО-альфа (TNF-α) и др. цитокинов использована модель гриппа на мышках линии Balb/c массой 16–18 г (мышьяная модель острого воспаления). Применялся штамм вируса гриппа H5N2, адаптированный к мышам и вызывающий при интраназальном заражении летальную двухстороннюю пневмонию. Полимурамил вводился ежедневно внутримышечно в объеме 0,5 мл. Длительность введения — 5 дней, начиная со второго дня после заражения (через 16–18 ч после заражения). На подготовительном этапе проводили определение дозы вируса гриппа H5N2 для интраназального заражения: была

подобрана доза, вызывающая гибель 80% мышей в контрольной группе (без введения препарата). Действие полимурамила изучали в трех дозах: 50, 10 и 2 мкг/мышь (≈ 900 , 180 и 36 мкг/кг). Забор плазмы крови проводили у выживших животных на 5-е сут после начала эксперимента в аналогичных первой части исследования условиях.

Результаты исследований

Получен массив первичных данных, позволяющий оценить цитокиновый статус трансгенных гуманизированных мышей NAT1hom, NAT2hom, а также характер и динамику иммунобиологического воздействия лекарственных средств — на примере препаратов иммуносупрессивного действия (такролимус) и иммуномодулирующего (полимурамил) действия — по изменению содержания 23 цитокинов и хемокинов во времени.

Сопоставление полученного нами цитокинового профиля плазмы крови трансгенных мышей NAT1hom, NAT2hom с открытыми базами данных цитокинового статуса (рис. 1) инбредных линий мышей и человека (CytReg и др.) отражает иммунологическую близость генетически-модифицированных линий к цитокиновому профилю человека.

Анализ динамических изменений профиля цитокинов для инбредных линий C57Bl/6 и Balb/c показывает, что при введении животным полимурамила формируется отчетливый цитокиновый ответ. При этом наиболее выраженная реакция касается таких цитокинов и хемокинов, как IL-1b, IL-5, MCP-1, IL-6, TNF- α , G-CSF, RANTES, MIP-1b и IFN- γ .

Типичная динамика содержания TNF- α в плазме крови испытуемых животных представлена на рис. 2.

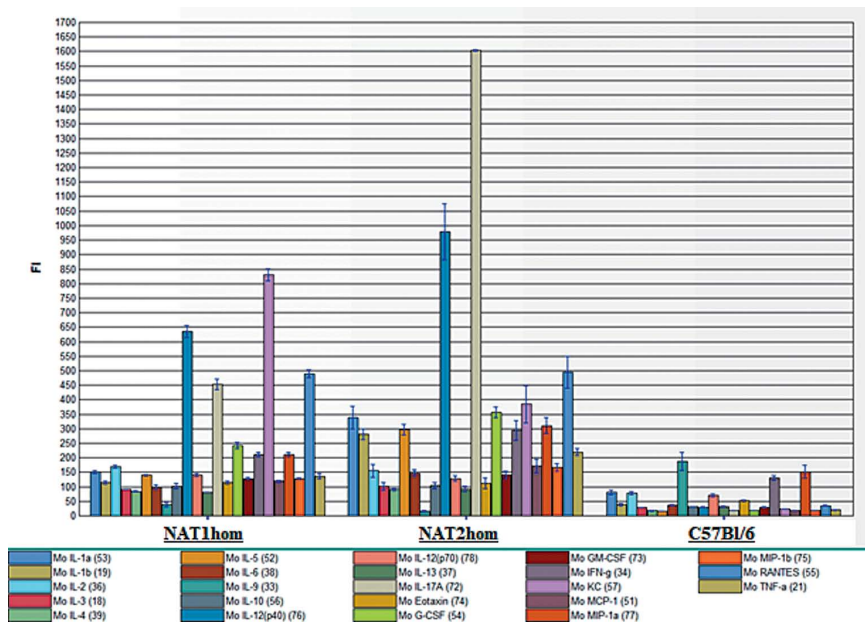


Рис. 1. Сравнительная гистограмма цитокинового профиля плазмы лабораторных трансгенных животных NAT1hom, NAT2hom и C57Bl/6.

Fig. 1. Comparative histogram of the plasma cytokine profile of laboratory transgenic animals NAT1hom, NAT2hom and C57Bl/6.

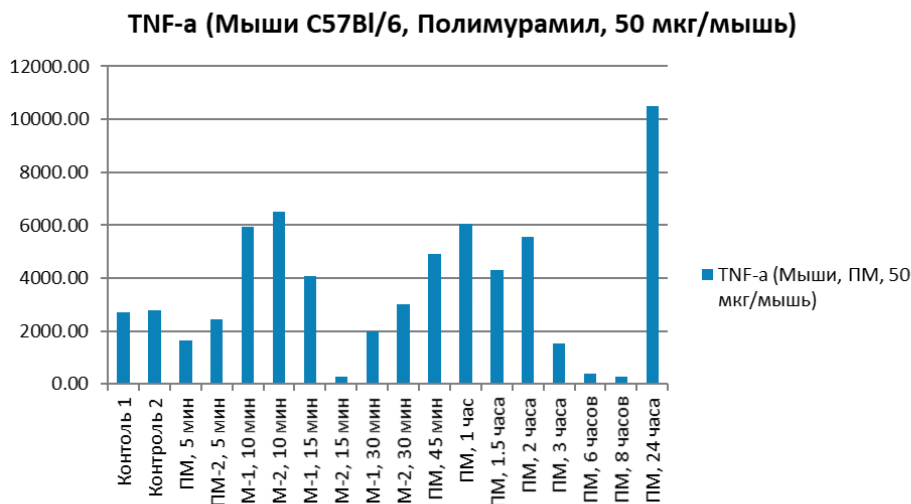


Рис. 2. Динамика концентрации ФНО-альфа (TNF-α) в плазме крови мышей C57Bl/6 через 5–10–15–30–45 мин, 1–1.5–2–3–8–24 ч после однократного введения полимурамил в дозе 50 мкг/мышь.

Fig. 2. Dynamics of the concentration of TNF-alpha (TNF-α) in the blood plasma of C57Bl/6 mice after 5–10–15–30–45 min, 1–1.5–2–3–8–24 h after a single injection of Polymuramyl at a dose of 50 µg per mouse.

Установлено, что фармакодинамика полимурамил, оцениваемая по уровню ФНО-альфа, имеет несколько максимумов: первый после в/м введения (50 мкг/мышь) по ФНО-альфа наблюдается при 10 мин, следующий — при 45–60 мин и максимальный — на 24 ч (рис. 2). Подобный волнообразный характер продукции TNF-α и ряда др. цитокинов (IL-6, IL-10) является отличительной особенностью фармакокинетики и фармакодинамики иммуномодулирующего действия препарата. Причинами таких закономерностей могут быть поликомпонентность состава полимурамил, отличающая его от индивидуальных соединений мурамилпептидов (МДП, глюкозаминил-МДП и др.).

Нами установлено, что полимурамил в условиях иммуносупрессивной модели оказывает восстанавливающее действие на уровень циркулирующего ФНО-альфа, увеличивая в рамках эксперимента продукцию цитокина в 10–30 раз по сравнению с группой животных, получивших только иммуносупрессор — такролимус. Замечено, что данные эффекты развиваются в короткие

промежутки времени (до 2 ч) и сопряжены с выживаемостью животных (рис. 3).

В качестве модели острого воспаления использовалась модель экспериментального гриппа на мышах. Было показано, что у животных с экспериментальным гриппом внутримышечное введение полимурамил в дозе 10 мкг/мышь подавляет продукцию TNF-α, приближая его значение к уровню продукции TNF-α интактных животных.

Выводы

Впервые получены данные цитокинового профиля трансгенных гуманизированных мышей NAT1hom, NAT2hom. Выявлена иммунологическая сопоставимость данных цитокинового статуса трансгенных линий с открытыми базами данных по цитокиновому статусу человека.

Впервые получены экспериментальные данные фармакодинамики иммунологического лекарственного средства — полимурамил.

Результаты исследования фармакодинамики полимурамил по изменению уровней

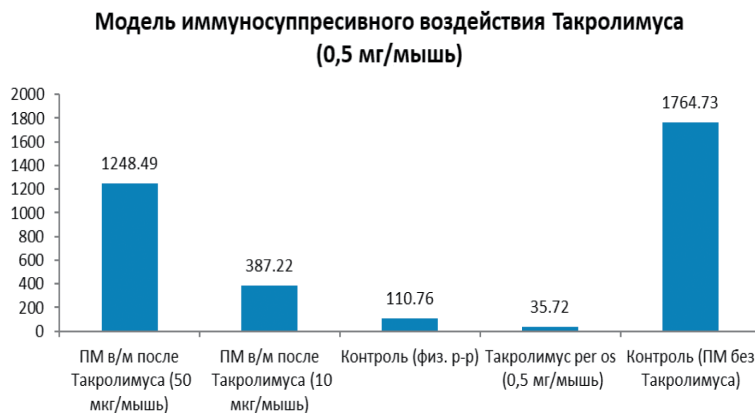


Рис. 3. Уровень ФНО-альфа в образцах плазмы крови мышей после введения полимурамила (ПМ), 50 и 10 мкг/мышь, с предварительно индуцированной иммуносупрессией введением такролимуса.

Fig. 3. Levels of TNF-alpha in mouse plasma samples after administration of Polymuramyl (PM), 50 and 10 µg per mouse, with pre-induced immunosuppression with Tacrolimus.

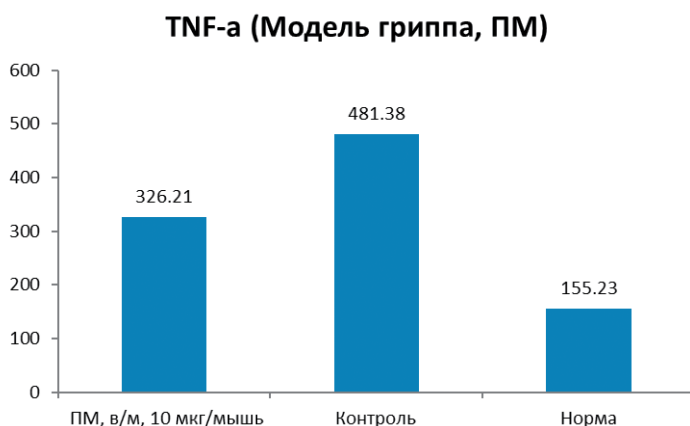


Рис. 4. Уровень TNF-α в плазме крови мышей Balb/c (ПМ, в/м, 10 мкг/мышь — уровень TNF-α в плазме крови мышей после заражения гриппом и 5 ежедневных введений препарата полимурамил внутримышечно в дозе 10 мкг/мышь. Контроль — уровень TNF-α в плазме крови мышей после заражения гриппом. Норма — уровень TNF-α в плазме крови здоровых мышей).

Fig. 4. Levels of TNF-α in Balb/c mouse plasma (PM, IM, 10 µg per mouse — the level of TNF-α in the mouse blood plasma after infecting with influenza viruses and 5 daily Polymuramyl injections intramuscularly at a dose of 10 µg per mouse. Control — the level of TNF-α in the mouse blood plasma after infecting with influenza viruses. Norm — the level of TNF-α in the blood plasma of healthy mice).

ряда цитокинов и хемокинов (ФНО-альфа, IL-6, IL-10) в плазме крови подтверждают иммуномодулирующее действие препарата. Наличие нескольких максимумов концентрации большинства изученных цитокинов в плазме крови после введения полимурамила может отражать наличие в составе этого иммуномодулятора трех действующих

компонентов и объясняться фазным включением в высвобождение/продукцию цитокинов разных по локализации в организме клеток-продуцентов. Первый пик, вероятно, связан с выбросом цитокинов в зоне первичного введения препарата и клетками крови, второй пик — с высвобождением цитокинов в тканях в результате тканевого распределе-

ния полимурамила из системного кровотока. Третий пик, обнаруженный в отношении ФНО-альфа и некоторых других цитокинов через 24 ч после введения препарата, можно трактовать как активацию синтеза этих молекул *de novo*.

Эксперимент на мышинной модели гриппа подтверждает иммуномодулирующую активность полимурамила при внутримышечном введении в условиях острого воспаления. Внутримышечное введение полимурамила достоверно снижает избыточную

продукцию провоспалительного цитокина TNF- α .

На модели иммуносупрессии, индуцированной такролимусом, полимурамил оказывал восстанавливающее действие на уровень циркулирующего ФНО-альфа, увеличивая в рамках эксперимента продукцию цитокина в 10–50 раз по сравнению с группой животных, подверженных иммуносупрессии. Установлено, что данные эффекты развиваются в короткие промежутки времени (до 2 ч).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Каркищенко В.Н., Дуля М.С., Хвостов Д.В., Агельдинов Р.А. К фармакодинамике производных флуорена — тилорона и ингината — на основе ингибирования N-ацетилтрансфераз и продукции цитокинов. *Биомедицина*. 2017;(4):34–45. [Karkischenko V.N., Dulya M.S., Khvostov D.V., Ageldinov R.A. K farmakodinamike proizvodnykh fluorena — tylorona i inginata — na osnove ingibirovaniya N-atsetiltransferaz i produktsii tsitokinov [To the pharmacodynamics of fluorene — thylorone and ininate derivatives — based on inhibition of N-acetyltransferases and cytokine production]. *Biomedicine*. 2017;(4):34–45. (In Russian)].
2. Каркищенко В.Н., Рябых В.П., Каркищенко Н.Н., Дуля М.С., Езерский В.А., Колоскова Е.М., Лазарев В.Н., Максименко С.В., Петрова Н.В., Столярова В.Н., Трубицина Т.П. Молекулярно-генетические аспекты технологии получения трансгенных мышей с интегрированными генами N-ацетилтрансферазы (NAT1 и NAT2) человека. *Биомедицина*. 2016;(1):4–18. [Karkischenko V.N., Ryabykh V.P., Karkischenko N.N., Dulya M.S., Ezerskiy V.A., Koloskova E.M., Lazarev V.N., Maksimenko S.V., Petrova N.V., Stolyarova V.N., Trubitsyna T.P. Molekulyarno-geneticheskiye aspekty tekhnologii polucheniya transgennykh myshey s integrirovannymi genami N-atsetiltransferazy (NAT1 i NAT2) cheloveka [Molecular and genetic aspects of technology for producing transgenic mice with integrated N-acetyltransferase genes (NAT1 and NAT2) in humans]. *Biomedicine*. 2016;(1):4–18. (In Russian)].
3. Каркищенко Н.Н., Рябых В.П., Колоскова Е.М., Каркищенко В.Н. Создание гуманизированных мышей для фармакотоксикологических исследований (успехи, неудачи и перспективы). *Биомедицина*. 2014;(3):4–22. [Karkischenko N.N., Ryabykh V.P., Koloskova E.M., Karkischenko V.N. Sozдание humanizirovannykh myshey dlya farmakotoksikologicheskikh issledovaniy (uspekhi, neudachi i perspektivy)] [Creation of humanized mice for pharmacotoxicological studies (successes, failures and prospects)]. *Biomedicine*. 2014;(3):4–22. (In Russian)].
4. Петрова Н.В., Слободенюк В.В. Молекулярно-эпигенетические исследования трансгенных мышей с интегрированными генами NAT1 и NAT2 человека в фармакологии. *Экспериментальная и клиническая фармакология. Прил. Мат-лы к 6-й Межд. конф. «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам»*. 2015;78:49. [Petrova N.V., Slobodenyuk V.V. Molekulyarno-epigeneticheskiye issledovaniya transgennykh myshey s integrirovannymi genami NAT1 i NAT2 cheloveka v farmakologii [Molecular and epigenetic studies of transgenic mice with integrated human NAT1 and NAT2 genes in pharmacology]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Pril. Mat-ly k 6-j Mezhd. konf. «Biologicheskiye osnovy individual'noy chuvstvitel'nosti k psikhotropnym sredstvam»*. 2015;78:49. [Petrova N.V., Slobodenyuk V.V. Molekulyarno-epigeneticheskiye issledovaniya transgennykh myshey s integrirovannymi genami NAT1 i NAT2 cheloveka v farmakologii [Molecular and epigenetic studies of transgenic mice with integrated human NAT1 and NAT2 genes in pharmacology]. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. Pril. Mat-ly k 6-j Mezhd. konf. «Biologicheskiye osnovy individual'noy chuvstvitel'nosti k psikhotropnym sredstvam»* [Experimental and clinical pharmacology. Application. Materials for the 6th International Conference “Biological Basis of Individual Sensitivity to Psychotropic Drugs”]. 2015;78:49. (In Russian)].
5. Рябых В.П., Колоскова Е.М., Езерский В.А., Трубицина Т.П., Максименко С.В. О перспективах получения трансгенных мышей-биомоделей для фармакологических и токсикологических исследований. *Проблемы биологии продуктивных животных*. 2015;2:5–22. [Ryabykh V.P., Koloskova E.M., Ezerskiy V.A., Trubitsyna T.P., Maksimenko S.V. O perspektivakh polucheniya transgennykh myshey-biomodeley dlya farmakologicheskikh i toksikologicheskikh issledovaniy [On the prospects for obtaining transgenic mice-biomodels for pharmacological and toxicological studies]. *Problemy biologii produktivnykh zhivotnykh* [Problems of the biology of productive animals]. 2015;2:5–22. (In Russian)].
6. Хаитов Р.М., Пашенков М.В., Пинегин Б.В. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожден-

- ном и адаптивном иммунитете. *Иммунология*. 2009;30:66–76. [Khaitov R.M., Pashchenkov M.V., Pinenin B.V. Rol' pattern-raspoznayushchikh retseptorov vo vrozhdennom i adaptivnom immunitete [The role of pattern-recognizing receptors in innate and adaptive immunity]. *Immunology*. 2009;30:66–76. (In Russian)].
7. Banchereau J., Briere F., Caux C., et al. Immunobiology of dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2000;18:767–811.
 8. Bernasconi N.L., Onai N., Lanzavecchia A. A role for Toll-like receptors in acquired immunity: up-regulation of TLR9 by BCR triggering in naive B cells and constitutive expression in memory B cells. *Blood*. 2003;101:4500–04.
 9. Beutler B. Inferences, questions and possibilities in Toll-like receptor signaling. *Nature*. 2004;430:257–263.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дуля Максим Сергеевич*, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: mdulya@gmail.com

Maxim S. Dulya*, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: mdulya@gmail.com

Каркищенко Владислав Николаевич, д.м.н., проф., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Vladislav N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: scbmt@yandex.ru

Хвостов Даниил Владиславович, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Daniil V. Khvostov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: daniil_hvostov@mail.ru

Агельдинов Руслан Андреевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: ageldinov@gmail.com

Ruslan A. Ageldinov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ageldinov@gmail.com

Каркищенко Николай Николаевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, акад. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author