

<https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-12-21>



О ПРЕИМУЩЕСТВАХ ГУМАНИЗИРОВАННЫХ ТРАНСГЕННЫХ МЫШЕЙ ПРИ ОЦЕНКЕ ГУМОРАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА И ЭКСТРАПОЛЯЦИИ НА ЧЕЛОВЕКА

Н.Н. Каркищенко, А.Г. Берзина*, Н.В. Петрова, Е.С. Глотова, Д.В. Петров,
С.Б. Курашев, М.А. Савина

ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, 1

Трансгенные гуманизированные мыши активно используются учеными разных стран в биомедицинских исследованиях при разработке новых вакцин и фармпрепаратов. В ФГБУН НЦБМТ ФМБА России был создан ряд линий гуманизированных мышей-биомоделей с интегрированным комплексом HLA (Human Leukocyte Antigen). Нами был проведен сравнительный анализ гуморального иммунного ответа у мышей трансгенной линии HLA-A*0201 и мышей исходной линии (гибриды F(1) CBA/Jac × C57BL/6) к вводимому антигену — гемоцианину улитки (KLH). Благодаря прижизненному забору крови у животных экспериментальных групп удалось проследить динамику иммунного ответа на протяжении 4-х недель. Титры специфических антител к KLH в группе гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 были значительно выше, чем у мышей исходной линии, и достигли максимума (1:51200) к концу эксперимента. Динамика, отражающая рост синтеза антител в результате повторного введения антигена, имеет сходную закономерность с развитием вторичного иммунного ответа у человека.

Ключевые слова: гемоцианин улитки, гуманизированные мыши, гуморальный иммунный ответ, иммуноферментный анализ

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Каркищенко Н.Н., Берзина А.Г., Петрова Н.В., Глотова Е.С., Петров Д.В., Курашев С.Б., Савина М.А. О преимуществах гуманизированных трансгенных мышей при оценке гуморального иммунного ответа и экстраполяции на человека. *Биомедицина*. 2025;21(4):12–21. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-12-21>

Поступила 08.09.2025

Принята после доработки 28.10.2025

Опубликована 10.12.2025

ON THE ADVANTAGES OF HUMANIZED TRANSGENIC MICE IN ASSESSING HUMORAL IMMUNE RESPONSE AND EXTRAPOLATION TO HUMANS

Nikolay N. Karkischenko, Asya G. Berzina*, Natalia V. Petrova, Elena S. Glotova,
Dmitry V. Petrov, Sergej B. Kurashev, Mariya A. Savina

Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow Region, Krasnogorsk District, Svetlye Gory Village, 1

Transgenic humanized mice are widely used in biomedical research for the development of new vaccines and pharmaceutical products. Specialists of the Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia have created a number of humanized mouse lines, including biomodels with an integrated human leukocyte antigen (HLA) complex. In this paper, we report a com-

parative analysis of the humoral immune response in mice of the HLA-A*0201 transgenic line and mice of the original line (CBA/lac × C57BL/6), F(1) hybrids) to the injected antigen – snail hemocyanin (KLH). By carrying out *in vivo* blood sampling from the animals of the experimental groups, the dynamics of the immune response over a period of four weeks was recorded. The titers of specific antibodies to KLH in the group of humanized mice of the HLA-A*0201 line were significantly higher than those of the original line of mice, reaching a maximum (1:51200) by the end of the experiment. The dynamics reflecting the growth of antibody synthesis as a result of repeated administration of the antigen have a similar pattern to the development of a secondary immune response in humans.

Keywords: snail hemocyanin, humanized mice, humoral immune response, enzyme-linked immunosorbent assay

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

For citation: Karkischenko N.N., Berzina A.G., Petrova N.V., Glotova E.S., Petrov D.V., Kurashev S.B., Savina M.A. On the Advantages of Humanized Transgenic Mice in Assessing Humoral Immune Response and Extrapolation to Humans. *Journal Biomed.* 2025;21(4):12–21. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-12-21>

Submitted 08.09.2025

Revised 28.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Современные биомедицинские исследования сложно представить вне контекста трансгенных животных. Организмы, генотип которых был искусственно отредактирован человеком, привнесшим в него новые гены и/или модификации уже существующих, позволяют исследователям создавать уникальные биомодели, демонстрирующие физиологические, биохимические, генетические или поведенческие особенности, характерные для конкретных патологических состояний [3]. Создание биомodelей, максимально приближенных к реально наблюдаемой картине, способствует всестороннему детальному изучению патологии, что позволяет наметить пути и мишени для лечения или оптимизировать уже имеющиеся стратегии [3].

В настоящее время в НЦБМТ ФМБА России создан ряд линий трансгенных гуманизированных мышей, несущих комплекс, состоящий из HLA (Human Leukocyte Antigen) и $\beta 2$ -микроглобулина человека. Такие биомодели позволяют исследователям изучать биологические реакции человека в контролируемых условиях.

Белки HLA и $\beta 2$ -микроглобулина играют различные роли в адаптивном и врожденном иммунитете. Они критически важны для устойчивости организма к инфекциям, предрасположенности к аутоиммунным заболеваниям и успешной трансплантации органов.

Для изучения реакций молекул HLA класса I (HLA CI) с цитотоксическими Т-лимфоцитами (Т-киллеры, CTL) во многих лабораториях мира были созданы гуманизированные трансгенные мыши, экспрессирующие немодифицированные молекулы HLA CI [8]. Однако при заражении этих мышей вирусами, презентруемыми молекулами других аллелей HLA CI, преимущественно развивались CD8 CTL-ответы на H-2-рестрикты [9]. Замена HLA $\alpha 3$ -домена гомологичным доменом H-2 значительно улучшает распознавание и использование молекул HLA CI: в таких условиях мобилизуется разнообразный Т-клеточный репертуар V β -и V α -рецепторов у мышей, что позволяет более эффективно использовать молекулы HLA CI [10].

Наиболее удачным для получения нами HLA-гуманизированных мышей оказалось

создание моноцепочечной химерной конструкции, кодирующей химерный белок МНС I класса, состоящий из антигенпрезентирующих $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -HLA-A*0201(C*0702, B*1016), $\alpha 3$ -домена H-2K^b мыши, стабилизированного $\beta 2$ -микроглобулином человека, соединенным гибким глицин-сериновым линкером с $\alpha 1$ -доменом (рис. 1) [4].

Геномная и генетическая организация иммунной системы человека и мыши во многом различаются. Так, например,

паттерны метилирования ДНК и модификации гистонов у человеческих клеток памяти отличаются от мышиных, что влияет на долгосрочность иммунологической памяти. Роль цитокинов IL-7 и IL-15 в поддержании иммунологической памяти более значима у человека. Также у человека более разнообразный спектр антигенпрезентирующих клеток (АПК), участвующих в формировании памяти. У мышей этот процесс более стандартизован [11]. Эти

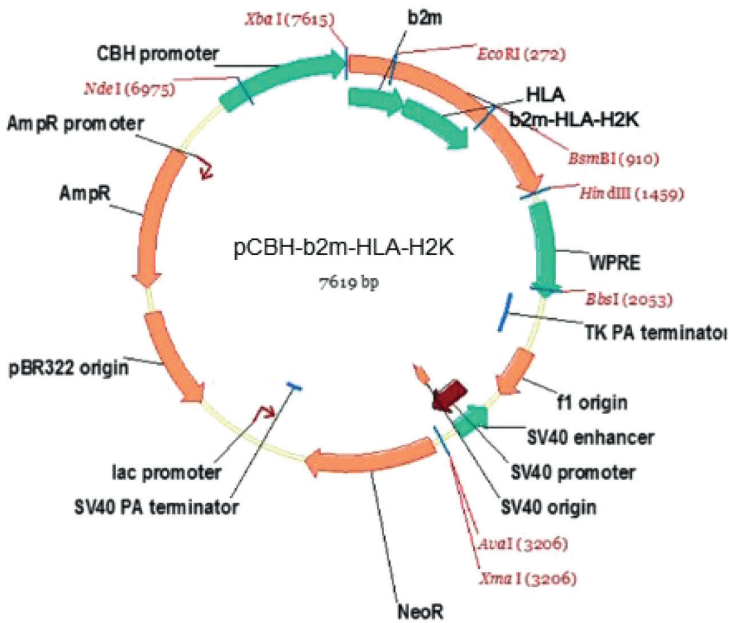


Рис. 1. Схема плазмиды pCBH-b2m- A*0201(C*0702, B*1016)-h2k, полученной на основе плазмиды-вектора pcDNA3.4.

Примечание: плазмида содержит CBH-промотор, ген $\beta 2$ -микроглобулина человека, соединенный последовательно, кодирующей глицин-сериновый линкер, с последовательностью $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -доменов молекулы HLA- A*0201(C*0702, B*1016), и $\alpha 3$ -домена молекулы H2K^b, посттрансляционный регуляторный элемент WPRE и сигнал полиаденилирования TK PA. ДНК-последовательность CMV-промотора плазмиды pcDNA3.4 была заменена последовательностью CBH-промотора, амплифицированного с плазмиды pX330-U6-Chimeric_BB-CBH-hSpCas9. Красными стрелками указаны сайты рестрикции для вырезания линейного фрагмента CBH-b2m- A*0201(C*0702, B*1016)-h2k.

Fig. 1. Diagram of the pCBH-b2m-A*0201(C*0702, B*1016)-h2k plasmid, which was obtained from the pcDNA3 vector plasmid.4.

Note: The plasmid contains a CBH promoter, a human $\beta 2$ -microglobulin gene connected by a glycine-serine linker sequence to the $\alpha 1$ -, $\alpha 2$ -domains of the HLA-A*0201(C*0702, B*1016) molecule and the $\alpha 3$ -domain of the H2K^b molecule, a WPRE post-translational regulatory element, and a TK PA polyadenylation signal. The DNA sequence of the CMV promoter in plasmid pcDNA3.4 was replaced with the sequence of the CBH promoter, which was amplified from plasmid pX330-U6-Chimeric_BB-CBH-hSpCas9. The red arrows indicate the restriction sites for cutting out the linear fragment CBH-b2m- A*0201(C*0702, B*1016)-h2k.

отличия обуславливают длительную сохранность иммунологической памяти у человека, тогда как у мышей она менее стабильна. Благодаря более совершенной системе иммунологической памяти скорость вторичного иммунного ответа у человека развивается быстрее и интенсивнее [7].

Эти различия необходимо учитывать при экстраполяции результатов исследований с мышиных моделей на человека, особенно в области иммунотерапии и при разработке новых вакцин, поскольку то, что работает на мышах, не всегда эффективно для человека. Для того чтобы понять, как функционирует иммунная система у трансгенных гуманизированных животных, соответствует ли скорость и динамика образования специфических антител (иммуноглобулинов класса G) тем закономерностям, которые присущи человеческому организму, необходимо проведение экспериментов по изучению гуморального иммунного ответа.

У мышей гуморальный ответ быстрее. Максимальный титр антител регистрируется на 7–14-й день, затем титры антител снижаются. Повторное введение антигена иногда может приводить к резкому снижению титров к 30-му дню от начала иммунизации. Динамика иммунного ответа у мышей зависит еще и от линии лабораторных мышей.

В последние годы российскими учеными были значительно расширены представления об особенностях реагирования кроветворной и иммунной систем на введение некоторых тимусзависимых антигенов у различных линий лабораторных мышей: CBA/CA Iac, C57BL/6, DBA/2, BALB/c [6]. Было показано, что перечисленные линии по реагированию на введение тимусзависимого антигена делятся на высокоотвечающие, среднеотвечающие и низкоотвечающие. Так, например, гибридная линия F(1) CBA/Iac $\times$ C57BL/6, используемая в качестве исходной для получения гуманизированных трансгенных мышей, по реакции

на введение циклофосфана была определена как низкоотвечающая линия. При изучении иммунного ответа у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 на введение антигена IgG лошади нами было показано, что в результате цикла иммунизации, включающего три последовательные инъекции антигена с адъювантом Фрейнда, трансгенные мыши показали способность синтезировать специфические IgG антитела в более высоких титрах, чем мыши исходной линии — гибриды F(1) CBA/Iac $\times$ C57BL/6 [2]. Тем самым было показано, что генно-модифицированные особи способны формировать адекватный иммунный ответ.

Целью настоящей **работы** стало изучение иммунного ответа у гуманизированных трансгенных мышей, несущих ген *HLA-A*0201* по сравнению с особями исходной линии — гибридами F(1) CBA/Iac $\times$ C57BL/6 — в ответ на иммунизацию коммерческим препаратом гемоцианина улитки (KLH). KLH обладает выраженными антигенными свойствами и широко используется в качестве инструмента в иммунологических исследованиях, например для изучения механизмов иммунного ответа и динамики образования антител. Для оценки уровня антител к различным антигенам (как у человека, так и у животных) наиболее чувствительным и достоверным является иммуноферментный анализ (ИФА). Непрямой вариант ИФА широко применяется в медицинской практике и позволяет получить представление о реактивности иммунной системы на основе полученных данных при определении титра специфических антител в сыворотках крови. Сравнительный анализ динамики образования антител к вводимому антигену у экспериментальных групп мышей позволяет понять, насколько иммунный ответ гуманизированных животных приближен к таковому у человека.

Материалы и методы

Животные и условия содержания

Все эксперименты проводились в ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования выполнены на самках трансгенных гуманизированных мышей с интегрированным геномом HLA-A линии HLA-A*0201 (n=12) в возрасте 6–8 недель. В качестве контроля использовали самок (n=12) мышей гибридной линии F(1) CBA/lac × C57BL/6, являющейся генетическим фоном линии HLA-A*0201, того же возраста, полученных из филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Животные содержались в системе индивидуальных вентилируемых клеток при температуре 22–24°C и влажности воздуха 40–50% при световом режиме 12/12 со свободным доступом к корму и воде, по 3 особи в клетке. Исследования проводились в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета о защите животных, используемых в научных целях от 22.09.2010; Базельской декларацией (2011); Федеральным законом от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»; ГОСТ 53434-2009 от 02.12.2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики (GLP)»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза»; Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств»; Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26.11.2019 № 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Все экспери-

менты были одобрены биоэтической комиссией ФГБУН НЦБМТ ФМБА России.

Схема эксперимента

Для индукции иммунного ответа всем животным вводили внутривенно (100,0 мкл/мышь) иммуногенный белок KLH (Keyhole Limpet Hemocyanin, soluble from Megathura crenulate, “Boeringer Mannheim GmbH”, Германия) в дозе 50,0 мкг/мышь. Препарат для иммунизации с концентрацией 0,5 мг/мл готовили на стерильном физ. р-ре без адьюванта. Повторное введение антигена проводили в той же дозе на 15-й день. Заборы крови у мышей осуществляли прижизненно стеклянным капилляром по 0,2 мл из ретро-орбитального сплетения на 7, 14, 21 и 28-й день от начала иммунизации (рис. 2).

Биоматериал для анализа

Для получения плазмы кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение



Рис. 2. Прижизненный забор крови у мышей экспериментальных групп.

Fig. 2. In vivo blood sampling in experimental groups of mice.

15 мин. Плазму собирали в отдельные пробирки и хранили при температуре -20°C до проведения анализов.

Определение специфических антител — иммуноглобулинов IgG к гемоцианину улитки (KLH)

Содержание в плазме крови анти-KLH IgG определяли непрямой методом твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA). В качестве негативного контроля использовали плазму неиммунизированных мышей-гибридов F(1) CBA/lac × C57BL/6. Адсорбцию антигена KLH (с=5 мкг/мл) в лунках полистирольных 96-луночных планшетов (Maxi Sorp) проводили в 0,05 М Na-карбонатном буфере (pH=9,5) при +4°C в течение ночи. Промывку осуществляли 0,01 М калий-фосфатным буфером с добавлением 0,1% Твин-20 (PBST). Для блокировки неспецифической реакции планшеты инкубировали 1 ч при комнатной температуре с буфером PBST, содержащим 3% сухого обезжиренного молока («Диазм», Россия). После стадии отмывки в лунки планшетов вносили плазму крови испытуемых мышей, используя двукратные разведения в буфере PBST, начиная от 1:100. Инкубацию проводили в течение 1 ч при 37°C. Для выявления антител, связавшихся с антигеном на твердой фазе, использовали антивидовой иммунопероксидазный конъюгат Anti-Mouse IgG+Ph («Sigma-Aldrich», США) в разведении 1:4000. В качестве субстрата пероксидазы использовали р-р тетраметилбензидина (ТМБ, ООО «Абисенс», Россия). За величину титра принимали

максимальное разведение иммунной сыворотки, при котором оптическая плотность (ОП450) окрашенного продукта ферментативной реакции превышала значения в контроле в 3 раза.

Обработка данных

Статистический анализ результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами с использованием пакета программ ANOVA.

Результаты и их обсуждение

В настоящей работе было проведено сравнение гуморального иммунного ответа у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 по показателям титров специфических антител к вводимому антигену — гемоцианину улитки — с аналогичным ответом у мышей исходной гибридной линии F(1) CBA/lac × C57BL/6 (группа WT).

Было показано, что при первичном введении антигена иммунный ответ на 7-й день от начала иммунизации в группе трансгенных мышей в 2 раза выше, чем в группе WT. При повторном введении антигена на 15-й день от начала иммунизации уровень специфических антител плавно повышался от значений 1:12800 до 1:51200 (табл.). Динамика гуморального иммунного ответа показана на рис. 3. В группе мышей исходной гибридной линии F(1) CBA/lac × C57BL/6 титры специфических антител были значительно ниже. На 7-й день от начала иммунизации титр антител к KLH составил 1:800 и достиг максимума на 14-й день (1:1600). Повторное введение антигена не привело к увеличению титров антител.

Таблица. Продукция специфических антител к KLH у мышей экспериментальных групп на 7, 14, 21, 28-й дни от начала иммунизации

Table. Production of specific antibodies to KLH in mice of experimental groups on days 7, 14, 21, and 28 after the onset of immunization

Группа	Титр антител			
	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
HLA-A*0201	1:1600	1:12800	1:25600	1:51200
WT	1:800	1:1600	1:400	1:200

Напротив, к концу эксперимента, на 28-й день, титры специфических антител к KLH значительно упали.

Полученные результаты могут объясняться тем, что у гуманизированных мышей при выработке иммунного ответа более интенсивно образовывались клетки памяти благодаря редактированию генома, это способствовало всплеску синтеза антител при повторном введении антигена. Тот факт, что в группе WT максимум синтеза антител наблюдался на 7–14-й день, а к 28-му дню титр снижался, хорошо подкрепляется литературными данными [1]. Динамика гуморального иммунного ответа, при которой повторная инъекция способствует быстрому росту накопления антител в крови, обычно характерна для человека (рис. 4), а также для крупных млекопитающих. Это может быть связано с тем, что распад иммуноглобулинов класса IgG у них происходит медленнее, чем у мышей.

Скорость катаболизма иммуноглобулинов у различных видов неодинакова и находится в обратной зависимости от массы особи. Так, у мышей период полувыведения IgG составляет около 3–4 дней, у кролика — 7 дней, а у человека — 21–23 дня [5].

Различия в динамике иммунного ответа человека и мыши связаны также с различием в экспрессии генов иммунного ответа, скоростью и уровнем активации иммунных клеток, образованием клеток иммунологической памяти, что показано на рис. 5. Мыши имеют более быстрый и сильный врожденный иммунный ответ, в то время как у человека преобладает более длительная, плавно развивающаяся реакция на антигены. Гуморальный иммунный ответ человека при повторном введении антигена усиливается и характеризуется более интенсивной логарифмической фазой с более высокими титрами антител. В нашем случае тот факт, что у гуманизированных

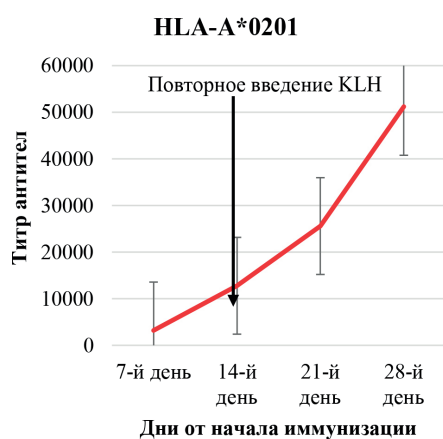


Рис. 3. Динамика иммунного ответа на вводимый антиген KLH в группе гуманизированных трансгенных мышей HLA-A*0201. Среднее $\pm$ стандартное отклонение ($n=12$), $p<0,0001$ (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA, множественные сравнения Тьюки).
Fig. 3. Dynamics of the immune response to the injected KLH antigen in a group of humanized HLA-A*0201 transgenic mice. Mean $\pm$ standard deviation ($n=12$), $p<0,0001$ (two-way ANOVA, Tukey's multiple comparisons).

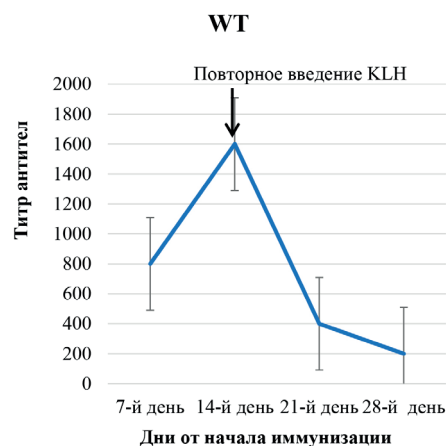


Рис. 4. Динамика иммунного ответа на вводимый антиген KLH в группе мышей WT. Среднее $\pm$ стандартное отклонение ($n=12$), $p<0,0001$ (двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA, множественные сравнения Тьюки).
Fig. 4. Dynamics of the immune response to the injected KLH antigen in the group WT mice. Mean $\pm$ standard deviation ($n=12$), $p<0,0001$ (two-factor ANOVA, Tukey multiple comparisons).

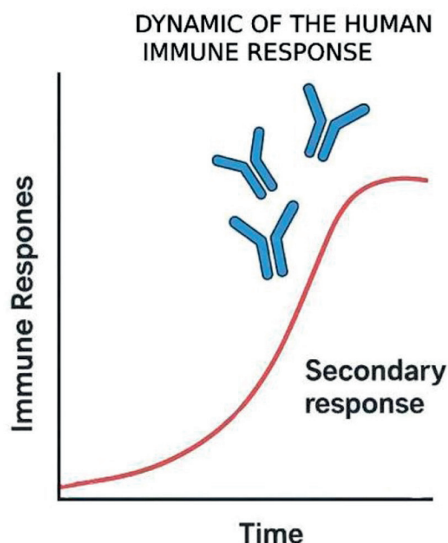


Рис. 5. Динамика иммунного ответа у человека. Красной линией обозначен иммунный ответ на повторное введение антигена. Приведено из монографии [7].

Fig. 5. Dynamics of the immune response in humans. The red line represents the immune response to repeated administration of the antigen. Taken from the monograph [7].

мышей была проведена замена $\alpha 3$ -домена HLA гомологичным доменом H-2, улучшил распознавание и использование молекул HLA CI: это могло способствовать появлению разнообразного Т-клеточного репертуара V β - и V α -рецепторов у мышей, а также формированию более совершенной иммунологической памяти.

Пополнение фонда гуманизированных трансгенных линий животных для разработки новых таргетных иммунобиологических препаратов и вакцин является важным направлением работы НЦБМТ ФМБА России.

Выводы

Таким образом, на основании полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1. Мыши трансгенной гуманизированной линии HLA-A*0201 в эксперименте по изучению гуморального иммунного ответа к гемоцианину улитки (KLH) показали способность синтезировать специфические антитела в высоких титрах при введении препарата без адъюванта.

2. Повторное введение KLH на 15-й день от начала иммунизации стимулировало выработку антител. Динамика иммунного ответа характеризовалась интенсивной логарифмической фазой. Титр антител достиг максимального значения 1:51200 на 28-й день.

3. В группе исходной гибридной линии F(1) CBA/lac $\times$ C57BL/6 иммунный ответ был значительно ниже. Максимальный титр антител наблюдался только на 14-й день — 1:1600. Повторное введение антигена не привело к увеличению синтеза антител.

4. Прижизненный забор крови у мышей экспериментальных линий на протяжении одного месяца позволил выявить закономерности динамики гуморального иммунного ответа к вводимому антигену (KLH) и доказать преимущества функциональной активности иммунной системы мышей HLA-A*0201 в сравнении с исходной гибридной линией F(1) CBA/lac $\times$ C57BL/6.

5. Количественная оценка гуморального иммунного ответа по величине титра образующихся антител, выявленных с помощью непрямого метода ИФА, позволяет сделать вывод о том, что редактирование генома у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*0201 привело к совершенствованию иммунной системы, улучшив ее функциональные качества по «человеческому типу».

6. Полученная модель хорошо экстраполируется на человека и может быть адекватной для исследований его иммунного статуса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Герлинская Л.А., Масленникова С.О., Завьялов Е.Л., Концевая Г.В., Мошкин М.П. Репродуктивный успех самцов аутбредной линии ICR при размножении на фоне антигенной стимуляции. *Онтогенез*. 2012;43(5):357. [Gerlinskaya L.A., Maslennikova S.O., Zavyalov Ye.L., Kontsevaya G.V., Moshkin M.P. Reproductivnii uspeksh samtsov autbrednoi linii ICR pri razmnzhenii na fone antigennoi stimulyatsii [Reproductive success of outbred male ICR line when bred against antigenic stimulation]. *Ontogenesis*. 2012;43(5):357. (In Russian)].
2. Каркищенко В.Н., Берзина А.Г., Помыткин И.А., Глотова Е.С., Савина М.А., Петров Д.В., Табокова Л.А., Болотских Л.А., Васильева И.А. Изучение иммунного ответа у трансгенных гуманизированных мышей линии HLA-A*02:01 на введение антигена — IgG лошади. *Биомедицина*. 2024;20(2):45–52. [Karkischenko V.N., Berzina A.G., Pomytkin I.A., Glotova E.S., Savina M.A., Petrov D.V., Taboyakova L.A., Bolotskikh L.A., Vasileva I.A. Izuchenie immunnogo otveta u transgenikh humanizirovannikh mishei linii HLA-A*02:01 na vvedenie antigena — IgG loshadi [Study of the immune response in transgenic humanized HLA-A*02:01 mice to the administration of the horse IgG antigen]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(2):45–52. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-2-45-52.
3. Каркищенко Н.Н., Лазарев В.Н., Манувера В.А., Бобровский П.А., Петрова Н.В., Колоскова Е.М., Глотова Е.С. Принципы создания генно-инженерной конструкции для получения гуманизированных трансгенных мышей, несущих ген HLA-C*07:02:01:01, как прообраз инновационных трансгенно-нокаутных биомоделей. *Биомедицина*. 2024;20(1):8–20. [Karkischenko N.N., Lazarev V.N., Manuvera V.A., Bobrovskii P.A., Petrova N.V., Koloskova E.M., Glotova E.S. Printsipi sozdaniya genno-inzhenernoi konstruktсии dlya polucheniya humanizirovannikh transgenikh mishei, nesushchikh gen HLA-C*07:02:01:01, kak proobraz innovatsionnikh transgenno-nokautnikh biomodelei [Principles of creating a genetically engineered construct to obtain humanized transgenic mice carrying the HLA-C*07:02:01:01 gene as a prototype of innovative transgenic knockout biologics]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2024;20(1):8–20. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-20-1-8-20].
4. Каркищенко В.Н., Петрова Н.В., Савченко Е.С., Огнева Н.С., Колоскова Е.М. Максименко С.В., Манувера В.А., Бобровский П.А., Лазарев В.Н. Создание полных гибридных ДНК-конструкций с геном человека HLA-A*02:01:01:01. *Биомедицина*. 2021;17(1):10–23. [Karkischenko V.N., Petrova N.V., Savchenko E.S., Ognueva N.S., Koloskova E.M., Maksimenko S.V., Manuvera V.A., Bobrovskii P.A., Lazarev V.N. Sozdanie polnikh gibridnikh DNK-konstruktsii s genom cheloveka HLA-A*02:01:01:01 [Creation of complete hybrid DNA constructs with the human HLA-A*02:01:01:01]. *Biomedicina [Journal Biomed]*. 2021;17(1):10–23. (In Russian)]. DOI: 10.33647/2074-5982-17-1-10-23.
5. Кульберг А.Я. *Регуляция иммунного ответа*. М.: Медицина, 1986:106. [Kulberg A.Ya. *Regulyatsiya immunnogo otveta [Regulation of the immune response]*. Moscow: Meditsina Publ., 1986:106. (In Russian)].
6. Масная Н.В. *Реакции иммунной и кроветворной систем у мышей разных линий после антигенного и цитостатического воздействия: дисс. ... д-ра мед. наук*. Томск: Научно-исследовательский институт фармакологии Томского научного центра Сибирского отделения РАН, 2005:586. [Masnaya N.V. *Reaktsii immunoj i krovotvornoj sistem u mishei raznykh linii posle antigennoho i tsitostaticheskogo vozdeystviya* [Reactions of the immune and hematopoietic systems in mice of different lines after antigenic and cytostatic exposure]. Diss. ... Dr. Sci. (Med.). Tomsk: Nauchno-issledovatel'skij institut farmakologii Tomskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya RAMN, 2005:586. (In Russian)].
7. Мерфи К., Уивер К. *Иммунобиология по Джанвэю*. Пер. с англ., под ред. Г.А. Игнатъевой, О.А. Свитич, И.Н. Дьякова. М.: Логосфера, 2020:1184. [Merfi K., Uiver K. *Immunobiology by Janeway*. Transl. from Engl., ed. by G.A. Ignatieva, O.A. Svitich, I.N. Dyakov. Moscow: Logosfera Publ, 2020:1184. (In Russian)].
8. Степанов В.А. Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонализированная медицина. *Acta Naturae* (русскоязычная версия). 2010;2(4):18–34. [Stepanov V.A. Genomi, populyacii, bolezni: etnicheskaya genomika i personificirovanaya medicina [Genomes, populations, diseases: ethnic genomics and personalized medicine]. *Acta Naturae (Russian version)*. 2010;2(4):18–34. (In Russian)].
9. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П., Гудима Г.О., Кофиади И.А. Аллельные варианты генов человека, затрагивающие внутриклеточный жизненный цикл ВИЧ и регулирующие иммунный ответ на ВИЧ-инфекцию. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;18(1):119–130. [Khaitov R.M., Alexeev L.P., Gudima G.O., Kofiadi I.A. Allel'nie varianty genov cheloveka, zatragivayushchie vnutrikletochnyi zhiznenniy tsikl VICH i reguliruyuzhie immunnyi otvet na VICH-infekciyu [Allelic variants of human genes affecting the intracellular life cycle of HIV and regulating the immune response to HIV infection]. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2019;18(1):119–130. (In Russian)].
10. Gray S.J., Foti S.B., Schwartz J.W., Bachaboina L., Taylor-Blake B., Coleman J., Ehlers M.D., Zylka M.J., McCown T.J., Samulski R.J. Optimizing promoters

for recombinant adeno-associated virus-mediated gene expression in the peripheral and central nervous system using self-complementary vectors. *Hum. Gene Ther.* 2011;22(9):1143–1153. DOI: 10.1089/hum.2010.245.

11. Shiina T., Blancher A., Inoko H., Kulski J.K. Comparative genomics of the human, macaque and mouse major histocompatibility complex. *Immunology.* 2017;150:127–138. DOI: 10.1111/imm.12624.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Каркищенко Николай Николаевич, д.м.н., проф., акад. РАН, чл.-корр. РАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Nikolay N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Acad. of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: niknik2808@yandex.ru

Берзина Ася Григорьевна*, к.б.н., ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: berzina07@mail.ru

Asya G. Berzina*, Cand. Sci. (Biol.), Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: berzina07@mail.ru

Петрова Наталья Владимировна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: m-sklad@yandex.ru

Nataliya V. Petrova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: m-sklad@yandex.ru

Глотова Елена Сергеевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: savelaine@gmail.com

Elena S. Glotova, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: savelaine@gmail.com

Петров Дмитрий Валерьевич, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: 1941-65@mail.ru

Dmitry V. Petrov, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: 1941-65@mail.ru

Курашев Сергей Борисович, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: barrat220@gmail.com

Sergej B. Kurashev, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: barrat220@gmail.com

Савина Мария Анатольевна, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России»;

e-mail: graff22@mail.ru

Mariya A. Savina, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;

e-mail: graff22@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author