

© Никоношина Н.А., Долгих О.В., 2020

УДК 616.1:576

Особенности иммунной и эндокринной регуляции детского населения севера Сибири, ассоциированные с полиморфизмом гена MTNR1A (rs34532313)

Н.А. Никоношина, О.В. Долгих

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, 614045, Российская Федерация

Резюме: Введение. Условия городской среды крупных промышленных центров характеризуются избыточной техногенной нагрузкой, при этом ее негативное влияние на здоровье населения реализуется в комплексе с неблагоприятными климатическими условиями и особенностями географического положения данных территорий. Материалы и методы. Проанализированы особенности иммунной и эндокринной регуляции, ассоциированные с различными полиморфными вариантами гена синхронизации и циркадных биоритмов рецептора мелатонина MTNR1A (rs34532313), у детей, проживающих в условиях промышленного центра севера Сибири. Генофонд обследованного контингента характеризуется преобладанием С-аллеля дикого типа (78,6 %) и максимальной частотностью СС-генотипа (67,7 %) гена рецептора мелатонина MTNR1A (rs34532313). Результаты. При этом установлено, что носители гомозиготного ТТ-генотипа данного участка гена отличаются статистически значимым ($p < 0,05$) дефицитом Т-хелперов (CD3+CD4+), угнетением продукции IgG и активацией процессов апоптоза (CD3+CD95+) относительно гомозигот дикого типа, что связано с угнетением иммуномодулирующего эффекта мелатонина. У носителей вариантных гомозиготных генотипов выявлен достоверно ($p < 0,05$) повышенный уровень сенсибилизации по критерию общего IgE относительно гетерозигот и гомозигот дикого типа на фоне статистически значимого ($p < 0,05$) превышения референтного уровня данного показателя для всей выборки. Выводы. Выявленные особенности иммунного статуса, свидетельствующие об угнетении клеточного и дисбалансе гуморального звеньев иммунного ответа на фоне общей гиперчувствительности и повышенного уровня кортизола, достоверно ассоциированы с вариантным гомозиготным генотипом участка гена MTNR1A (rs34532313), позволяют сформировать комплекс маркерных показателей иммунной и эндокринной регуляции у детского населения севера Восточной Сибири, ассоциированных со стрессорными эффектами неблагоприятных климатогеографических факторов данного региона.

Ключевые слова: климатогеографические факторы, показатели иммунной регуляции, генетический полиморфизм, ген рецептора мелатонина, кортизол.

Для цитирования: Никоношина Н.А., Долгих О.В. Особенности иммунной и эндокринной регуляции детского населения севера Сибири, ассоциированные с полиморфизмом гена MTNR1A (rs34532313) // Здоровье населения и среда обитания. 2020. № 5 (326). С. 25–28 DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-326-5-25-28>

Characteristics of Immune and Endocrine Regulation Associated with MTNR1A Gene Polymorphism (rs34532313) in the Child Population in the North of Siberia

N.A. Nikonoshina, O.V. Dolgikh

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies,
82 Monastyrskaya Street, Perm, 614045, Russian Federation

Abstract. Introduction: Urban environment in large industrial centers is characterized by an excessive anthropogenic load that, combined with unfavorable climate conditions and distinctions of the geographical position of these territories, has negative effects on human health. Materials and methods: We analyzed characteristics of immune and endocrine regulation associated with various polymorphic variants of the gene of synchronization and circadian biorhythms of the melatonin receptor MTNR1A (rs34532313) in children living in an industrial center in the north of Siberia. The gene pool of the examined population is characterized by the predominance of the wild-type C allele (78.6%) and the maximum frequency of the CC genotype (67.7%) of the MTNR1A melatonin receptor gene (rs34532313). Results: We established that carriers of the homozygous TT-genotype of this section of the gene differed in a statistically significant ($p < 0.05$) deficiency of T-helpers (CD3+CD4+), inhibition of IgG production, and activation of apoptosis processes (CD3+CD95+) relative to wild-type homozygotes, all attributed to inhibition of the immunomodulatory effect of melatonin. Carriers of variant homozygous genotypes showed a significantly ($p < 0.05$) increased level of sensitization according to the general IgE criterion relative to heterozygotes and wild-type homozygotes against the background of a statistically significant ($p < 0.05$) excess of the reference level of this indicator for the entire sample. Conclusions: The revealed features of the immune status indicating the inhibition of cell and imbalance of humoral immune response against the general hypersensitivity and elevated cortisol significantly associate with the homozygous variant genotype of the gene locus MTNR1A (rs34532313) and form a complex of specific indicators of immune and endocrine regulation in children living in the north of Eastern Siberia that are associated with stress effects of adverse climatic and geographical factors of the region.

Key words: climatic and geographical factors, indicators of immune regulation, genetic polymorphism, melatonin receptor gene, cortisol.

For citation: Nikonoshina NA, Dolgikh OV. Characteristics of immune and endocrine regulation associated with MTNR1A gene polymorphism (rs34532313) in the child population in the north of Siberia. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2020; (5(326)):25–28. (In Russian). DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2020-326-5-25-28>

Author information: Nikonoshina N.A., <https://orcid.org/0000-0001-7271-9477>; Dolgikh O.V., <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>.

Введение. Условия городской среды крупных промышленных центров характеризуются избыточной техногенной нагрузкой, при этом ее негативное влияние на здоровье населения реализуется в комплексе с неблагоприятными климатическими условиями и особенностями географического положения данных территорий [1, 2].

Регионы Крайнего Севера, в частности, приполярные районы Восточной Сибири, от-

личаются экстремальными климатогеографическими условиями, важнейшими из которых является выраженная сезонная асимметрия фотопериодизма, проявляющаяся в длительном световом дне в весеннее-летний период («полярный день») и максимально укороченном — в осенне-зимний период («полярная ночь»), что индуцирует десинхронизацию биологических ритмов у населения северных регионов [3–6]. Воздействие комплекса неблагоприятных

климатогеографических и техногенных факторов, а также их резкие и внезапные колебания на данной территории вызывают нарушения адаптационных процессов, включая ассоциированный с полиморфизмом генов регуляции циркадных ритмов дисбаланс иммунной и эндокринной регуляции у детского населения как контингента, наиболее чувствительного к изменению условий окружающей среды [7–11].

Цель работы: изучение особенностей иммунной и эндокринной регуляции детского населения крупного промышленного центра севера Восточной Сибири, ассоциированных с полиморфизмом гена рецептора мелатонина *MTNR1A* (*rs34532313*).

Материалы и методы. Проведено обследование 240 детей в возрасте 4–12 лет, проживающих в условиях городской среды крупного промышленного центра на севере Сибири. Выборка является однородной по этническому, гендерному и возрастному составу, а также по социальному статусу.

Изучение маркеров клеточной дифференцировки – определение популяций и субпопуляций лимфоцитов ($CD3^+CD4^+$, $CD3^+CD95^+$) – проводилось методом проточной цитометрии на проточном цитометре FACSCalibur («Becton Dickinson», USA) с использованием универсальной программы «CellQuestPro».

Определение уровня сывороточного IgG проводилось методом радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Определение содержания IgE общего и кортизола проводилось методом иммуноферментного анализа.

Для исследования полиморфных вариантов гена рецептора мелатонина *MTNR1A* (*rs34532313*) применяли методику полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, используя дискриминацию аллелей с помощью TaqMan-зондов на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad). Деление на исследуемые группы производилось по критерию принадлежности к определенному генотипу гена рецептора мелатонина *MTNR1A* (*rs34532313*): группа СС-гомозигот дикого типа включала 162 человека, группа СТ-гетерозигот – 53 человека, группа вариантных ТТ-гомозигот – 25 человек.

Генетический материал был выделен из буккального эпителия сорбентным методом с применением набора реагентов для экстракции ДНК из клинического материала «АмплиПрайм ДНК-сорбВ Форма 2 вариант 100» (ООО «НекстБио», Российская Федерация).

Таблица 1. Особенности полиморфизма гена *MTNR1A* (*rs34532313*) детского населения промышленного центра на севере Сибири

Table 1. Characteristics of polymorphism of the *MTNR1A* gene (*rs34532313*) in the child population of the industrial center in the north of Siberia

Генотип; аллель / Genotype; allele	Частота аллелей; генотипов, % / Frequency of alleles; genotypes, %
СС	67,7
СТ	21,9
ТТ	10,4
С	78,6
Т	21,4

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Microsoft Office, а также программы «Statistica 6.0» и включала в себя методики описательной и вариационной статистики с расчетом среднего арифметического (М) и стандартной ошибки среднего (m). Различия между группами считались значимыми при $p < 0,05$.

Расчет распределения частот генотипов и аллелей в группах наблюдения и сравнения проводился с помощью унифицированной программы «Ген-Эксперт», используемой для расчета статистических параметров при исследованиях «случай – контроль», использующих SNP (диагностику однонуклеотидных полиморфизмов).

Результаты и обсуждение. В результате проведенного среди детского населения промышленного центра на севере Сибири исследования однонуклеотидного С/Т-полиморфизма гена мембранного рецептора гормона, обладающего хронобиотическим эффектом, – мелатонина *MTNR1A* (*rs34532313*), – установлено, что генотип обследованного контингента характеризуется значительным преобладанием аллеля дикого типа данного гена (78,6 %), прежде всего, за счет наибольшей распространенности СС-гомозиготных генотипов (67,7 %). По имеющимся литературным данным, присутствие в геноме вариантной аллели гена *MTNR1A* ассоциируется с метилированием регуляторной последовательности ДНК и снижением экспрессии данного гена, что приводит к ослаблению естественной сигнализации мелатонина и дисрегуляции циркадного ритма [12].

Результаты клинико-лабораторного исследования проб крови обследованного контингента позволили идентифицировать изменения иммунного статуса, ассоциированные с различными полиморфными вариантами гена *MTNR1A* (*rs34532313*).

Дети с гомозиготными вариантными генотипами по *MTNR1A* (*rs34532313*) гену отличаются статистически значимым ($p < 0,05$) снижением абсолютного и относительного содержания Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) относительно гомозигот дикого типа.

Также установлено достоверное ($p < 0,05$) повышение абсолютного и относительного содержания маркера апоптоза $CD95^+$ у вариантных гомозигот по данному гену относительно аналогичного показателя в группе гомозигот дикого типа. При этом значения относительного уровня данного маркера статистически значимо ($p < 0,05$) превышают его референтный интервал у всех носителей вариантного аллеля.

По имеющимся литературным данным, присутствие в геноме вариантного аллеля гена *MTNR1A* ассоциируется с метилированием регуляторной последовательности ДНК и снижением экспрессии данного гена, что приводит к ослаблению естественной сигнализации мелатонина и дисрегуляции циркадного ритма. Полученные данные демонстрируют признаки нарушения иммуномодулирующего потенциала мелатонина посредством включения рецепторов MT1 у вариантных гомозигот, угнетения лимфоцитов, моноцитов и макрофагов, связанного со снижением уровня продукции цитокинов

Таблица 2. Особенности иммунной и эндокринной регуляции у детского населения промышленного центра севера Сибири, ассоциированные с полиморфными С/Т вариантами гена *MTNRIA* (*rs34532313*)

Table 2. Characteristics of immune and endocrine regulation associated with polymorphic C/T variants of the *MTNRIA* gene (*rs34532313*) in the child population of the industrial center in the north of Siberia

Показатель / Indicator	Референтный интервал / Reference interval	Гомозиготы дикого типа / Wild-type homozygotes (CC)	Гетерозиготы / Heterozygotes (CT)	Вариантные гомозиготы / Variant homozygotes (TT)
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³ / CD3 ⁺ CD4 ⁺ -lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /дм ³	0,41–1,59	0,98 ± 0,04	0,95 ± 0,07	0,80 ± 0,04*
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -лимфоциты, отн., % / CD3 ⁺ CD4 ⁺ -lymphocytes, relative, %	31–60	36,40 ± 1,27	34,35 ± 1,37	30,25 ± 2,12*
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, абс., 10 ⁹ /дм ³ / CD3 ⁺ CD95 ⁺ -lymphocytes, absolute, 10 ⁹ /дм ³	0,4–0,7	0,762 ± 0,044	0,809 ± 0,088	0,821 ± 0,136
CD3 ⁺ CD95 ⁺ -лимфоциты, отн., % / CD3 ⁺ CD95 ⁺ -lymphocytes, relative, %	15–25	24,73 ± 1,15	28,58 ± 2,19**	30,66 ± 2,57*/ **
IgG, г/дм ³ / IgG, g/dm ³	10,96–16	10,30 ± 0,29	10,15 ± 0,47**	9,09 ± 1,27*/**
IgE общий, МЕ/см ³ / IgE total, ME/cm ³	0–49	118,9 ± 18,6**	171,2 ± 20,6**	189,5 ± 20,6*/ **
Кортизол, нмоль/см ³ / Cortisol, nmol/cm ³	140–600	199,3 ± 24,4	204,5 ± 19,0	225,6 ± 6,05*

Примечания: * — Различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$).

** — Различия с референтным интервалом статистически значимы ($p < 0,05$).

Notes: * — Intergroup differences were statistically significant ($p < 0.05$).

** — Differences with the reference interval were statistically significant ($p < 0.05$).

IL-2, IL-6 и IL-12, а также угнетением антипролиферативного и антиоксидантного действия данного гормона [13–17].

Вариантный ТТ-генотип по гену *MTNRIA* (*rs34532313*) у детей, проживающих в промышленном центре на севере Сибири, статистически значимо ($p < 0,05$) ассоциирован со сниженным уровнем сывороточного IgG относительно СС-генотипа дикого типа. Вариантная гомозиготность, как и гетерозиготность полиморфизма гена *MTNRIA* (*rs34532313*), отличаются достоверным ($p < 0,05$) дефицитом антител класса G относительно физиологической нормы их содержания, что указывает на угнетение гуморального звена иммунного ответа у носителей вариантного аллеля.

Обследованный контингент детского населения характеризуется повышенным ($p < 0,05$) уровнем сенсibilизации по критерию общего IgE независимо от установленного полиморфного генотипа гена *MTNRIA* (*rs34532313*) (в 2,4–3,9 раза относительно референтного интервала). При этом содержание IgE, общего у вариантных гомозигот, достоверно ($p < 0,05$) превышает значение данного показателя у гетерозигот и гомозигот дикого типа.

У носителей гомозиготного вариантного генотипа гена *MTNRIA* (*rs34532313*) установлено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня кортизола относительно гетерозигот и гомозигот дикого типа. Повышенная экспрессия кортизола указывает на неустойчивость к стрессу в измененных климатогеографических условиях среды. В свою очередь, недостаточная экспрессия мелатонина снижает контроллинг над нейтрализацией экспрессии глюкокортикоидных рецепторов и ингибированием иммуносупрессивного действия кортизола, что выражается достоверным дефицитом числа эффекторных иммунных клеток и продукции цитокинов Т-лимфоцитами, а также избыточной активацией клеточной гибели как проявлением сезонной асимметрии фотопериодизма, ассоциированной с полиморфизмом гена *MTNRIA* (*rs34532313*) [18–20].

Выводы

Таким образом, генофонд обследованного детского контингента промышленного центра, расположенного за полярным кругом на севере Сибири, характеризуется наибольшей распространенностью С аллеля дикого типа гена рецептора мелатонина *MTNRIA* (*rs34532313*) и его гомозиготного генотипа СС. В то же время носители ТТ-гомозиготного генотипа отличаются достоверно сниженным ($p < 0,05$) абсолютным и относительно содержанием Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), угнетением продукции сывороточных антител класса IgG на фоне повышения ($p < 0,05$) уровня активационного маркера апоптоза (CD3⁺CD95⁺). Установлен достоверно ($p < 0,05$) избыточный уровень сенсibilизации обследованного контингента по критерию IgE относительно референтного интервала, при этом его уровень у вариантных гомозигот статистически значимо ($p < 0,05$) выше относительно аналогичных значений показателя у гетерозигот и гомозигот дикого типа. Кроме того, носители ТТ-генотипа гена *MTNRIA* (*rs34532313*) отличаются повышенным уровнем кортизола относительно гомозигот дикого типа. Выявленный дисбаланс показателей иммунной и эндокринной систем, ассоциированный с полиморфизмом гена *MTNRIA* (*rs34532313*), характеризует стрессорное воздействие климатогеографических факторов данной территории. Реализация полиморфности гена синхронизации и циркадных биоритмов рецептора мелатонина *MTNRIA* (*rs34532313*) в условиях сезонной асимметрии фотопериодизма формирует у детей Заполярья проявление особенностей иммунной и эндокринной регуляции, ассоциированных с носительством ТТ гомозиготного и СТ гетерозиготного генотипов. Результаты проведенного исследования позволяют не только обозначить ключевые полиморфизмы для осуществления мониторинга возможных нарушений здоровья, но и разработать целевую программу профилактики формирования генетически опосредованных нарушений здоровья у детей, проживающих в условиях комбинированного

воздействия химических и климатогеографических факторов риска.

Список литературы
(пп. 9, 12–20 см. References)

1. Зайцева Н.В., Устинова О.Ю., Аминова А.И. и др. Гигиенические аспекты нарушения здоровья детей при воздействии химических факторов среды обитания / Под ред. Н.В. Зайцевой. Пермь: Книжный формат, 2011. 489 с.
2. Анганаева Е.В., Степаненко Л.А., Колбасеева О.В. и др. Окружающая среда и здоровье человека // Сибирский медицинский журнал. 2015. Т. 132, № 1. С. 122–125.
3. Молчанова Е.В. Факторы здоровья населения северных регионов (на примере Республики Карелия) // Народонаселение. 2012. № 3 (57). С. 028–033.
4. Гребенюк Г.Н., Кузнецова В.П. Современная динамика климата и фенологическая изменчивость северных территорий // Фундаментальные исследования. 2012. № 11–5. С. 1063–1077.
5. Абубакарова О.Ю., Фатеева Н.М. Хронобиологический подход при изучении адаптации организма к условиям Крайнего Севера // Научные труды X международного конгресса «Здоровье и образование в XXI веке. Инновационные технологии в биологии и медицине». М.: РУДН, 2009. С. 80–81.
6. Еникиев А.В., Шумилов О.И., Касаткина Е.А. Сезонные изменения функционального состояния организма детей Кольского Заполярья // Экология человека. 2007. № 5. С. 23–28.
7. Долгих О.В., Зайцева Н.В., Лужецкий К.П. и др. Особенности иммунной и генетической дезадаптации у детей в условиях избыточной гаптенной нагрузки // Российский иммунологический журнал. 2014. Т. 8 (17), № 3. С. 299–302.
8. Долгих О.В., Кривцов А.В., Харахорина Р.А. Иммунные и ДНК-маркеры воздействия техногенной нагрузки // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2012. № 4 (41). С. 240–241.
11. Степаненко Л.А., Савченков М.Ф., Ильина С.В. и др. Оценка состояния иммунной системы детского населения как маркера техногенного загрязнения окружающей среды // Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 12. С. 1129–1133.

References

1. Zaitseva NV, Ustinova OYu, Aminova AI, et al. Hygienic aspects of children's health when exposed to chemical environmental factors. In: Zaitseva NV, editor. Perm': Knizhnyi Format Publ. 2011, 489 p. (In Russian).
2. Anganova EV, Stepanenko LA, Kolbaseeva OV, et al. Environment and human health. *Sibirskii Meditsinskii Zhurnal*. 2015; 132(1):122–125. (In Russian).
3. Molchanova EV. Factors affecting population health in Northern regions (the case of the Republic of Karelia). *Narodonaselenie*. 2012; (3(57)):28–31. (In Russian).
4. Grebenyuk GN, Kuznetsova VP. Modern dynamics of climate and phenological change of northern territories. *Fundamental'nye Issledovaniya*. 2012; (11–5):1063–1077. (In Russian).
5. Abubakarova OYu, Fateeva NM. Chronobiological approach to studying the adaptation of the organism to the conditions of the Far North. In: *Health and Education in XXI Century. Innovative Technologies in Biology and Medicine — Proceedings of the X International Congress*. Moscow: RUDN Publ. 2009. Pp. 80–81. (In Russian).
6. Enikeev AV, Shumilov OI, Kasatkina EA, et al. Seasonal changes of functional state of organisms of children from Kola Polar region. *Human Ecology*. 2007; (5):23–28. (In Russian).
7. Dolgikh OV, Zaitseva NV, Luzhetskii KP, et al. Characteristics of immune and genetic disadaptation in children

- under hapten excessive load. *Rossiiskii Immunologicheskii Zhurnal*. 2014; 8(17)(3):299–302. (In Russian).
8. Dolgikh OV, Krivtsov AV, Kharakhorina RA. Immune and DNA markers of technogenic load impact. *Vestnik Ural'skoi Meditsinskoi Akademicheskoi Nauki*. 2012; (4(41)):240–241. (In Russian).
9. Boverhof DR, Ladics G, Luebke B, et al. Approaches and considerations for the assessment of immunotoxicity for environmental chemicals: A workshop summary. *Regul Toxicol Pharm*. 2014; 68(1):96–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2013.11.012>
10. Duramad P, Holland NT. Biomarkers of immunotoxicity for environmental and public health research. *Int J Environ Res Public Health*. 2011; 8(5):1388–1401. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph8051388>
11. Stepanenko LA, Savchenkov MF, Ilna SV, et al. An assessment of the immune status of the children population as a marker of technogenic pollution of the environment. *Gigiena i Sanitariya*. 2016; 95(12):1129–1133. (In Russian).
12. Sulkava S, Ollila HM, Alasaari J, et al. Common genetic variation near melatonin receptor 1A gene linked to job-related exhaustion in shift workers. *Sleep*. 2017; 40(1):1537–1542. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsw011>
13. Liu J, Clough SJ, Hutchinson AJ, et al. MT1 and MT2 melatonin receptors: a therapeutic perspective. *Annu Rev Pharmacol*. 2016; 56:361–383. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010814-124742>
14. Dubocovich ML, Markowska M. Functional MT1 and MT2 melatonin receptors in mammals. *Endocrine*. 2005; 27(2):101–110. DOI: <https://doi.org/10.1385/ENDO:27:2:101>
15. Srinivasan V, Pandi-Perumal SR, Maestroni GJ, et al. Role of melatonin in neurodegenerative diseases. *Neurotox Res*. 2005; 7(4):293–318. DOI: <https://doi.org/10.1007/bf03033887>
16. Zamfir Chiru AA, Popescu CR, Gheorghe DC. Melatonin and cancer. *J Med Life*. 2014; 7(3):373–374.
17. Karbownik M, Lewinski A, Reiter RJ. Anticarcinogenic actions of melatonin which involve antioxidative processes: comparison with other antioxidants. *Int J Biochem Cell Biol*. 2001; 33(8):735–53. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(01\)00059-0](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(01)00059-0)
18. Carrillo-Vico A, Calvo JR, Abreu P, et al. Evidence of melatonin synthesis by human lymphocytes and its physiological significance: possible role as intracrine, autocrine, and/or paracrine substance. *FASEB J*. 2004; 18(3):537–539.
19. Liu F, Ng TB, Fung MC. Pineal indoles stimulate the gene expression of immunomodulating cytokines. *J Neural Transm*. 2001; 108(4):397–405. DOI: <https://doi.org/10.1007/s007020170061>
20. Carrillo-Vico A, García-Mauricio S, Calvo JR, et al. Melatonin counteracts the inhibitory effect of PGE2 on IL-2 production in human lymphocytes via its mt1 membrane receptor. *FASEB J*. 2003; 17(6):755–757. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.02-0501fje>

Контактная информация:

Долгих Олег Владимирович доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
e-mail: oleg@fcrisk.ru

Corresponding author:

Oleg V. Dolgikh, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Immunobiological Diagnostic Methods, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies
e-mail: oleg@fcrisk.ru