

УДК 571.27

DOI:10.14427/jipai.2023.4.79

Изменения в экспрессии генов, кодирующих молекулы CD16A и CD16B, при доброкачественной гиперплазии предстательной железы

Х. Ариуа¹, Д.В. Новиков², О.А. Коровин³, А.В. Алясова⁴, В.В. Новиков^{1,2}¹ Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, Нижний Новгород² Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, Нижний Новгород³ Городская больница № 33, Нижний Новгород⁴ Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

FCGR3A and *FCGR3B* mRNA level in peripheral blood of patients with benign prostate hyperplasia

K. Arioua¹, D.V. Novikov², O.A. Korovin³, A.V. Alyasova⁴, V.V. Novikov^{1,2}¹ National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Russia² Academician I.N. Blokhina Nizhny Novgorod Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after of Rospotrebnadzor, Russia³ City Hospital № 33, Nizhny Novgorod, Russia⁴ Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Аннотация

Механизмы иммунопатологических нарушений, сопровождающих развитие гиперплазии предстательной железы, изучены недостаточно. С помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени мы оценили характер изменения уровней мРНК *FCGR3A*, кодирующей CD16A, и мРНК *FCGR3B*, кодирующей CD16B, в периферической крови больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Обнаружено, что уровни мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных аденомой простаты статистически значимо не различались с нормой, не зависели от уровня простат-специфического антигена, коэффициента жёсткости и локализации опухолевых узлов. Однако уровень мРНК *FCGR3A* многократно повышался с увеличением возраста пациентов и снижался с повышением содержания тестостерона в сыворотке крови больных, а уровень мРНК *FCGR3B* снижался с увеличением объёма доброкачественной опухоли и размера аденоматозного узла в железе. Выявленные изменения в экспрессии генов, кодирующих молекулы CD16A и CD16B, могут быть связаны с развитием доброкачественной гиперплазии предстательной железы и её трансформации в рак предстательной железы.

Ключевые слова

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы, мРНК *FCGR3A*, мРНК *FCGR3B*.

Summary

The mechanisms of immunopathological disorders accompanying the development of prostatic hyperplasia are not well understood. Using real-time RT-PCR, we assessed the pattern of changes in the levels of *FCGR3A* mRNA encoding CD16A and *FCGR3B* mRNA encoding CD16B in the peripheral blood of patients with benign prostatic hyperplasia. It was found that the levels of *FCGR3A* mRNA and *FCGR3B* mRNA in the blood of patients with prostate adenoma did not significantly differ from the norm, did not depend on the level of prostate-specific antigen, the coefficient of stiffness and the location of tumor nodes. However, the level of mRNA *FCGR3A* increased many times with an increase in the age of patients and decreased with an increase in the content of testosterone in the serum of patients, and the level of mRNA *FCGR3B* decreased with an increase in the volume of a benign tumor and the size of the adenomatous node in the gland. Identified changes in expression of genes encoding CD16A and CD16B molecules may be associated with the development of benign prostatic hyperplasia and its transformation into prostate cancer.

Keywords

Benign prostatic hyperplasia, *FCGR3A* mRNA, *FCGR3B* mRNA.

Введение

Доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ) является хроническим прогрессирующим заболеванием у стареющих мужчин, которое характеризуется увеличением периуретральных областей предстательной железы из-за незлокачественной пролиферации как в эпителиальном, так и в стромальном отделах предстательной железы. Патогенез опухоли предстательной железы полностью не известен, однако не вызывает сомнения значение воспалительных процессов в её развитии. Как системные воспалительные реакции, так и провоспалительное микроокружение клеток предстательной железы вносят важный вклад в пролиферативные процессы [1,2].

Как известно, к клеточным факторам врождённого иммунитета относят макрофаги, нейтрофилы и натуральные киллеры. Все эти типы клеток могут нести на своей поверхности дифференцировочные молекулы, называемые CD16 антигеном. Обнаружено два варианта молекул CD16 – CD16A и CD16B. Молекула CD16A (*FCGR3A*), кодируемая геном *FCGR3A*, служит одним из маркеров натуральных киллеров, встречается у моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, $\gamma\delta$ T-клеток и участвует в антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, являясь рецептором Fc-фрагмента иммуноглобулинов G. Молекула CD16B (*FCGR3B*), кодируемая геном *FCGR3B*, экспрессируется в основном на нейтрофилах [3]. В отличие от мембранной экспрессии молекул CD16 изучения в периферической крови больных ДГПЖ уровней мРНК генов, кодирующих эти молекулы, ранее не проводилось.

Цель работы заключается в определении уровня мРНК *FCGR3A* и *FCGR3B* в крови больных ДГПЖ с разным течением заболевания.

Материалы и методы

В работе использовали образцы цельной крови 47 больных ДГПЖ в возрасте 56-82 года с гистологически подтверждённым диагнозом. В качестве контроля использовали кровь 47 условно здоровых волонтеров того же возраста. От всех лиц, давших кровь для исследования, было получено информированное согласие в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Плотность ткани простаты оценивали с помощью соноэластографии и выражали с использованием коэффициента жёсткости [4]. Объём предстательной железы и объём аденоматозных узлов определяли с помощью УЗИ. Концентрацию простат-специфического антигена (ПСА) и

тестостерона оценивали с помощью коммерческих тест-систем. Выделение нуклеиновых кислот и определение уровня мРНК *FCGR3A* и *FCGR3B* проводили в соответствии с предложенными ранее методами [5,6]. Нуклеотидная последовательность праймеров и зондов показана в таблице 1.

При расчёте уровней мРНК по методу $\Delta\Delta Ct$ учитывали эффективность реакции [7]. В качестве генов домашнего хозяйства использовали тирозин 3-монооксигеназы/триптофан 5-монооксидазы активационного протеина зета и убиквитина С.

Статистическую обработку проводили с помощью программы Statistica версия 8,0. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

мРНК *FCGR3A* и *FCGR3B* была обнаружена во всех тестируемых образцах периферической крови больных и здоровых лиц. Содержание мРНК *FCGR3A* и *FCGR3B* у больных аденомой простаты составило (Me 0,75 (0,36-3,11) и Me 2,12 (0,31-3,59) и статистически значимо не отличалось ($p > 0,05$) от соответствующих значений у лиц контрольной группы (Me 0,99 (0,42-2,32) и Me 1,63 (0,46-5,13)).

Обращало внимание, что по мере увеличения возраста пациентов с ДГПЖ имело место статистически значимое повышение уровня *FCGR3A* в крови больных (таблица 2).

Так, у больных в возрасте до 60 лет уровень мРНК *FCGR3A* в крови был в 3 раза ниже ($p < 0,05$), чем в возрастной группе 61-70 лет и в 13,8 раз ниже ($p < 0,05$), чем у лиц в возрасте 71-80 лет. Следует отметить, что у больных в 61-70 лет содержание мРНК *FCGR3A* было ниже в 4,51 ($p < 0,001$) раза, чем в старшей возрастной группе.

Напротив, содержание мРНК *FCGR3B* в крови имело тенденцию к снижению по мере увеличения возраста пациентов, понижаясь у лиц в возрасте 61-70 лет в 1,5 раза ($p > 0,05$) и у пациентов в возрасте 71-80 лет – в 2,7 раза ($p > 0,05$) по сравнению с показателями больных в возрасте до 60 лет.

Повышение уровня тестостерона в крови более 15 ммоль/л сопровождалось снижением уровня мРНК *FCGR3A* в крови больных. У этих пациентов содержание мРНК *FCGR3A* было в 4,8 раза ($p < 0,01$) и 5,0 раза ($p < 0,01$) соответственно ниже, чем в группе лиц с уровнем тестостерона до 5 ммоль/л и 5-15 ммоль/л (таблица 3). Содержание мРНК *FCGR3B* достоверно не изменялось в зависимости от уровня тестостерона в крови больных, но имело тенденцию к повышению по мере увеличения концентрации гормона в крови.

Повышение уровня PSA не было взаимосвязано со значимыми изменениями мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных аденомой простаты. Показатели достоверно не отличались у лиц, имевших уровень PSA до 4 нг/мл или от 4 до 10 нг/мл (таблица 4). Не обнаружено взаимосвязи между коэффициен-

том жёсткости простаты и содержанием мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных (таблица 5). По мере увеличения коэффициента жёсткости прослеживалась лишь тенденция к снижению содержания мРНК *FCGR3A* в 1,4 раза ($p>0,05$) и возрастанию уровня мРНК *FCGR3B* в 1,5 раза ($p>0,05$).

Таблица 1. Нуклеотидная последовательность праймеров и зондов

Структура олигонуклеотидов		
Ген	Олигонуклеотид	Первичная структура (5'-3')
<i>FcyRIIIA</i>	Uni-F	CAGCTGGCATGCGGACTGA
	RA-R	CACTGTCCTTCTCGAGCACC
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA-BHQ-2
<i>FcyRIIIB</i>	Uni-F	CAGCTGGCATGCGGACTGA
	RB-R	CACTGTCCTTCTCAAGCACG
	FAB Z	ROX-CTGTGGTGTTCCTGGAGCCTCAATGGTA- BHQ-2
<i>YWHAZ</i>	YW F	TGCAATGATGTACTGTCTCT
	YW R	ACTGATCGACAATCCCTTTC
	YW Z	Cy5-ATTACTACCGTTACTTGGCTGAGGTTGCC-BHQ-2
<i>UBC</i>	UBC F	GCACAGCTAGTCCGTCGCA
	UBC R	TGCATTGTCAAGTGACGAT
	UBC Z	CY5-ATTTGGGTTCGAGTTCTTGTTTGTGGAT-BHQ-2

Таблица 2. Уровень мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных разного возраста

Показатель	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
Возраст до 60 лет, n=15	0,23 (0,15–0,25)	3,66 (2,79–4,54)
Возраст 61-70 лет, n=23	0,69 (0,32–1,32)*	2,49 (0,24–4,47)
Возраст 71-80 лет, n=6	3,11 (0,74–3,92)*, **	1,34 (0,34–3,55)

Примечания: * – различия достоверны по сравнению с группой лиц до 60 лет, $p<0,05$, ** – различия достоверны по сравнению с группой лиц в возрасте 61-70 лет, $p<0,05$.

Таблица 3. Содержание мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных с разным уровнем тестостерона

Показатель	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
До 5 ммоль/л, n=9	0,72 (0,704,46)*	1,33 (0,654,84)
5-15 ммоль/л, n=33	0,79 (0,383,09)*	2,32 (0,263,55)
Больше 15 ммоль/л, n=5	0,15 (0,080,19)	1,34 (0,343,54)

Примечание: * – различия достоверны по сравнению с группой лиц, имеющих уровень более 15 ммоль/л, $p<0,01$.

Таблица 4. Содержание мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных с разным уровнем PSA

Показатель	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
До 4 нг/мл, n=38	0,73(0,333,11)	1,92 (0,284,31)
более 4 до 10 нг/мл, n=9	0,76 (0,652,79)	2,77 (1,014,24)

Таблица 5. Содержание мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных при разном коэффициенте жёсткости простаты

Коэффициент жёсткости	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
До 4 Нм, n=34	0,76 (0,613,11)	1,81 (0,263,86)
Более 4 до 10 Нм, n=13	0,63 (0,311,97)	2,76 (0,685,02)

Увеличение объёма предстательной железы также не сопровождалось статистически значимыми изменениями содержания мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных (таблица 6). Стоит отметить, что если уровень мРНК *FCGR3A* оставался достаточно стабильным во всех исследуемых группах, то содержание мРНК *FCGR3B* имело тенденцию к снижению, уменьшаясь в группе лиц с объёмом предстательной железы в диапазоне более 50 см³ в 2,4 раза ($p > 0,05$) по сравнению с показателями больных с объёмом простаты до 25 см³ и в 1,96 раза ($p > 0,05$).

Уровень мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* не менялся при разной распространённости процесса. Содержание мРНК *FCGR3A*, мРНК *FCGR3B* у лиц с локализованной опухолью (Ме 0,75 (0,433,11), Ме 2,34 (0,284,31) соответственно) и с опухолью, занимающей обе доли предстательной железы (Ме 0,72 (0,234,66), Ме 1,34 (0,832,23) соответственно) статистически значимо не отличались ($p > 0,05$). Прослеживалась тенденция к снижению уровня мРНК *FCGR3B* в 1,74 раза ($p > 0,05$) в случаях большего распространения опухолевого процесса.

Увеличение размеров опухолевого узла также не сопровождалось изменениями в уровне мРНК *FCGR3A*, оставаясь достаточно стабильным в сравниваемых группах. Напротив, содержание мРНК *FCGR3B* статистически достоверно снижалось при увеличении размеров опухолевого узла.

Выбор объёма оперативного вмешательства не был взаимозависим с уровнями мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в сыворотке крови больных. Содержание мРНК *FCGR3A*, мРНК *FCGR3B* (0,76 (0,483,11), 1,62 (0,264,54) соответственно) у больных, перенёсших трансуретральную резек-

цию простаты, и уровни мРНК *FCGR3A*, мРНК *FCGR3B* (0,64 (0,350,93), 2,61 (2,06–3,35) соответственно) у лиц, перенёсших аденомэктомию, статистически значимо не отличались. Прослеживалась тенденция к снижению уровня мРНК *FCGR3A* ($p > 0,05$) и повышению содержания мРНК *FCGR3B* ($p > 0,05$) у пациентов, перенёсших больший объём оперативного вмешательства.

Таким образом, содержание мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в сыворотке крови больных аденомой простаты статистически значимо не различалось с нормой, не зависело от уровня PSA, коэффициента жёсткости и локализации опухолевых узлов. Однако уровень мРНК *FCGR3A* повышался с возрастом пациентов и понижался с повышением содержания тестостерона в сыворотке крови больных, а уровень мРНК *FCGR3B* понижался с увеличением объёма доброкачественной опухоли и размера аденоматозного узла в железе.

Обсуждение

В имеющейся литературе представлены противоречивые данные о количестве и функциональной активности натуральных киллеров в крови больных ДГПЖ. Сообщается как о повышении количества NK клеток при ДГПЖ [8], так и о падении количества NK клеток [9]. Полученные нами данные об отсутствии статистически значимых изменений в уровне экспрессии гена, кодирующего CD16A, соответствуют результатам ряда других авторов, полученным при изучении количества NK клеток в крови больных [10,11]. В доступной литературе представлены данные о снижении уровня Т-лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови больных ДГПЖ, а также их функциональной активности, что указывает

Таблица 6. Содержание мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных с разным объёмом предстательной железы

Объём железы	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
до 25 см ³ , n=6	0,92 (0,920,92)	3,42 (0,266,58)
более 25 до 50 см ³ , n=19	0,76 (0,613,63)	2,78 (0,445,39)
более 50 см ³ , n=16	0,74 (0,352,02)	1,42 (0,332,94)*

Примечание: * – $p < 0,05$ в сравнении с больными, имеющими размеры аденоматозного узла до 25 см³.

Таблица 7. Содержание мРНК *FCGR3A* и мРНК *FCGR3B* в крови больных с разным объёмом аденоматозных узлов в предстательной железе

Показатель	мРНК <i>FCGR3A</i>	мРНК <i>FCGR3B</i>
Размер аденоматозного узла до 3,5 см, n=17	0,83 (0,353,5)	3,21 (0,525,95)
Размер аденоматозного узла от 3,5 до 5,0 см, n=14	0,72 (0,532,52)	0,83 (0,222,45) *, **

Примечания: * – $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, ** – $p < 0,05$ в сравнении с больными, имеющими размеры аденоматозного узла до 3,5 см.

на подавление иммунных функций при ДГПЖ. Обнаруженное нами отсутствие изменений в экспрессии гена, кодирующего рецептор Fc фрагментов IgG III типа, необходимого для осуществления антителозависимой клеточной цитотоксичности, может рассматриваться как потенциально важный фактор, демонстрирующий наряду с подавлением активности других клеток иммунной системы неготовность иммунной системы противодействовать трансформации ДГПЖ в рак предстательной железы [12,13].

НК клетки в настоящее время рассматривают как маркер старения иммунной системы. Сообщается об увеличении количества НК-клеток с возрастом. Показано, что старение вызывает перераспределение субпопуляций НК-клеток, о чём свидетельствует уменьшение CD56^{bright}-клеток и увеличение CD56^{dim}·CD16⁺ НК-клеток [14,15]. С возрастом зарегистрировано также повышение количества циркулирующих в крови CD16-положительных моноцитов [16]. Можно предположить, что обнаруженное нами повышение уровня мРНК CD16A является следствием увеличения содержания CD16⁺ натуральных киллеров и CD16⁺ моноцитов крови.

Выявлено также, что у больных наблюдаются разнонаправленные изменения в концентрации тестостерона и в уровне в крови мРНК FCGR3A. Моноциты и нейтрофилы несут на своей мембране рецептор тестостерона, их созревание зависит от уровня данного гормона, и повышение кон-

центрации тестостерона приводит к повышению в крови их уровня. В то же время натуральные киллеры не имеют рецептора тестостерона на мембране, его действие на эти клетки опосредовано, и механизм в настоящее время не известен. Уровень тестостерона не влияет на количество НК-клеток [17,18]. Более того, в соответствии с нашими данными при высоких концентрациях тестостерона экспрессия гена CD16A ниже, чем при невысоких. То есть, видимо, существуют неизвестные механизмы ингибирующего действия тестостерона на экспрессию данного гена при ДГПЖ.

В настоящей работе обнаружено также снижение уровня экспрессии гена FCGR3B, кодирующего CD16B нейтрофилов периферической крови больных, с увеличением объёмов доброкачественного новообразования и размеров аденоматозного узла. Оно соответствует полученным ранее данным об угнетении фагоцитоза и снижении функциональной активности нейтрофилов [19].

Заключение

Таким образом, при развитии ДГПЖ выявлены дополнительные показатели иммунной дисфункции, которые могут повышать риск вирусной инфекции, отражаться в развитии воспаления и индукции опухоли в предстательной железе, что приводит к гиперплазии, а разбалансированность иммунного ответа, в свою очередь, потенциально является ключевым фактором трансформации ДГПЖ в рак предстательной железы.

Литература

1. Cao D., Sun R., Peng L., et al. Immune Cell Proinflammatory Microenvironment and Androgen-Related Metabolic Regulation During Benign Prostatic Hyperplasia in Aging. *Front Immunol.* 2022;13:842008. doi:10.3389/fimmu.2022.842008
2. Ищенко О.В., Бадюков А.Ю., Бадюкова Т.В. и др. Гетерогенность доброкачественной гиперплазии предстательной железы. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2022; №2: 45-50. doi:10.14427/jipai.2022.2.45
3. Gillis C., Gouel-Cheron A., Jonsson F., et al. Contribution of human FcγRs to disease with evidence from human polymorphisms and transgenic animal studies. *Front. Immunol.* 2014;5:254. doi:10.3389/fimmu.2014.00254
4. Зубеев П.С., Коровин О.А., Севрюков Ф.А., и др. Наш опыт применения соноэластографии простаты при заболеваниях предстательной железы. Андрология и генитальная хирургия. 2013;14(2):60-64. doi:10.17650/2070-9781-2013-2-60-64
5. Красногорова Н.В., Новиков Д.В., Фомина С.Г., и др. Уровень мРНК CD16A и CD16B как потенциальный иммунологический маркер при колоректальном раке. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18(1): 220-227.
6. Chomczynski P., Sacchi N. The single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction: twenty-something years on. *Nature protocols.* 2006;1(2):581-585. doi:10.1038/nprot.2006.83
7. Livak K.J., Schmittgen T.D. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-^{-ΔΔCT} Method. *Methods.* 2001;25(4):402-408. doi:10.1006/meth.2001.1262
8. Spînu D., Mischianu D., Surcel M., et al. Immunological investigations in prostatic pathology – a prospective study. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2014;73(1-2):51-55.
9. Tarle M., Kovacic K., Kastelan M. Correlation of cell proliferation marker (TPS), natural killer (NK) activity and tumor load serotest (PSA) in untreated and treated prostatic tumors. *Anticancer Res.* 1993;13(1):215-218.
10. Yang Z.L., Xu T.Y., Yang J.H., et al. Investigation of Lymphocyte Subsets in Peripheral Blood of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Gen Med.* 2021;14:6951-6959. doi:10.2147/IJGM.S340018. eCollection 2021
11. Sotosek S., Sotosek Tokmadzic V, Mrakovcic-Sutic I., et al. Comparative study of frequency of different lymphocytes subpopulation in peripheral blood of patients with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. 2011;123(23-24):718-25. doi:10.1007/s00508-011-0096-7
12. Li M., Xu D.M., Lin S.B., et al. Investigation of Lymphocyte Subsets in Peripheral Blood of Patients with Benign Prostatic Hyperplasia. *Int J Gen Med.* 2021;14:6951-6959. doi:10.2147/IJGM.S340018
13. Конопля А.И., Шатохин М.Н., Гаврилюк В.П., и др. Иммунологические проблемы хронического простатита.

Имунопатология, аллергология, инфектология. 2015; №2: 29-34. doi:10.14427/jipai.2015.2.29

14. Solana R., Campos C., Pera A., et al. Shaping of NK cell subsets by aging. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:56-61. doi:10.1016/j.coi.2014.04.002

15. Campos C., Pera A., Sanchez-Correa B., et al. Effect of age and CMV on NK cell subpopulations. *Exp Gerontol.* 2014;54:130-137. doi:10.1016/j.exger.2014.01.008

16. De Maeyer R.P.H., Chambers E.S. The impact of ageing on monocytes and macrophages. *Immunol Lett.* 2021;230:1-10. doi:10.1016/j.imlet.2020.12.003

17. Sciarra F, Campolo E, Franceschini E., et al. Gender-Specific Impact of Sex Hormones on the Immune System. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6302. doi:10.3390/ijms24076302

18. Gagliano-Jucá T., Pencina K.M., Guo W., et al. Differential Effects of Testosterone on Peripheral Neutrophils, Monocytes and Platelets in Men: Findings from Two Trials. *Andrology.* 2020;8(5):1324–1331. doi:10.1111/andr.12834

19. Конопля А.И., Теодорович О.В., Шатохин М.Н., и др. Хронический простатит, аденома предстательной железы и иммунитет: нарушения и коррекция. *Урология;* 2013;4:99–103.

Сведения об авторах

Ариуа Халил – аспирант кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского». Адрес: 603022, Россия, Н.Новгород, проспект Гагарина, д. 23. E-mail: khalil256@outlook.fr. ORCID: 0000-0003-1179-2552.

Новиков Дмитрий Викторович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунохимии ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. Адрес: 603950, Россия, Н.Новгород, ул. Малая Ямская, д. 71. E-mail: novikov.dv75@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7049-6935.

Коровин Олег Александрович – зав. отделением урологии клинической больницы №33, соискатель кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВПО ПИМУ. Адрес: 603000, Россия, Н.Новгород, ул. Минина и Пожарского, д. 10/1, 603000. E-mail: dok.kor1177@mail.ru. ORCID: 0009-0002-2326-1265.

Алясова Анна Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ФГБОУ ВПО ПИМУ, 603000, Россия, Н.Новгород, ул. Минина и Пожарского, д. 10/1. E-mail: alyasovaav68@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2621-0359.

Новиков Виктор Владимирович – доктор биологических наук, профессор кафедры молекулярной биологии и иммунологии ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»; заведующий лабораторией иммунохимии ФБУН Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора. E-mail: mbre@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2449-7213.

Поступила 06.10.2023.