

ЛОКАЛЬНЫЙ КЛЕТОЧНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАРОДОНТИТЕ

Мудров В.П.¹, Давыдова Н.В.², Мишина Т.Е.², Казаков С.П.^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны
РФ, Москва, Россия

Резюме. Микрофлора ротовой полости формирует биопленку, индуцирующую хроническое воспаление, при котором последствия инфекции играют решающую роль в патогенезе пародонтита. При заболеваниях пародонта выявляются Th1, Th2, Th17, Treg. Имеются данные о том, что Т-регуляторные клетки (Treg) являются ключевыми противовоспалительными клетками. Th17-клетки и Treg-клетки играют важную роль в дифференцировке остеокластов. Секретируемый клетками Th17 IL-17 влияет на остеокластогенез и может индуцировать макрофаги к усилению местного воспалительного ответа. В связи с этим, целью работы стало определение клеток местной иммунной системы ротовой полости, связанных со степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита. Обследована ротовая полость 58 человек в возрасте 38-65 лет обоего пола зрелого возраста с диагнозом «хронический пародонтит» методом проточной цитофлуориметрии. Исследование уровня нейтрофилов CD64⁺CD16⁺CD14⁻ при различных степенях тяжести пародонтита выявило статистически значимое увеличение количества клеток при развитии заболевания. При легкой степени тяжести ХГП выявилось существенное повышение уровня CD64⁺CD16⁺CD14⁻ Me = 36,16% (p < 0,05) по сравнению с контрольной группой (Me = 7,7%; Q_{0,25} = 2,4%; Q_{0,75} = 12%). Исследование относительного количества моноцитов CD14⁺ при различных степенях тяжести пародонтита выявило статистически значимое снижение количества клеток тяжелой степени пародонтита. Исследование уровня регуляторных Т-лимфоцитов CD4⁺CD25⁺CD127^{low} при различных степенях тяжести пародонтита выявило статистически значимое снижение количества клеток при развитии заболевания: при легкой степени тяжести ХГП (Me = 5,6%; Q_{0,25} = 1,8%; Q_{0,75} = 8%) по сравнению с контрольной группой (Me = 22,7%; Q_{0,25} = 12%; Q_{0,75} = 32%). Полученные результаты подтверждают противовоспалительную регулирующую функцию Treg. Понимание остеоиммунных механизмов контроля ремоделирования костной ткани позволит понять патофизиологию ускоренной потери костной массы, наблюдаемой при хроническом пародонтите тяжелой степени.

Ключевые слова: пародонтит, Treg-клетки, нейтрофилы, моноциты

LOCAL CELLULAR IMMUNE RESPONSE IN CHRONIC PERIODONTITIS

Mudrov V.P.^a, Davidova N.V.^b, Mishina T.E.^b, Kazakov S.P.^{a, b}

^a Russian Medical Academy for Postgraduate Medical Education, Moscow, Russian Federation

^b N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Abstract. Microflora of the oral cavity forms a biofilm that induces response of immune system at the mucous membranes. Transition to periodontal lesion is provided by certain classes of resident mucosal immune cells

Адрес для переписки:

Мудров Валерий Павлович
ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия
непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения РФ
125284, Россия, Москва, ул. Поликарпова, 10.
Тел.: 8 (916) 174-44-77.
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Address for correspondence:

Mudrov Valery P.
Russian Medical Academy for Postgraduate Medical Education
125284, Russian Federation, Moscow, Polikarpov str., 10.
Phone: 7 (916) 174-44-77.
E-mail: vpmudrov@yandex.ru

Образец цитирования:

В.П. Мудров, Н.В. Давыдова, Т.Е. Мишина,
С.П. Казаков «Локальный клеточный иммунный ответ
при хроническом пародонтите» // Медицинская
иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1389-1394.
doi: 10.15789/1563-0625-LCI-2377
© Мудров В.П. и соавт., 2021

For citation:

V.P. Mudrov, N.V. Davidova, T.E. Mishina, S.P. Kazakov
“Local cellular immune response in chronic periodontitis”,
Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya,
2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1389-1394.
doi: 10.15789/1563-0625-LCI-2377
DOI: 10.15789/1563-0625-LCI-2377

and inflammatory/immune cells migrating to the periodont. In periodontal diseases, Th1, Th2, Th17, Treg are detected. T regulatory cells (Tregs) are proven to comprise the main anti-inflammatory cell population. Th17 cells and Treg cells play an important role in osteoclast differentiation. IL-17 secreted by Th17 cells affects osteoclastogenesis and may induce macrophages to enhance the local inflammatory response. In this regard, the aim of our work was to identify the local immune cells in oral cavity which are associated with severity of chronic generalized periodontitis. The oral cavity cells from 58 persons aged 38–65 years of both sexes in their mature age with a diagnosis of «chronic periodontitis» were examined by means of flow cytofluorometry. When determining levels of CD64⁺CD16⁺CD14⁻ neutrophils in the patients with periodontitis of different severity, a statistically significant increase of this cell population was revealed upon development of this disease. In mild cases of periodontitis, a significant increase of relative CD64⁺CD16⁺CD14⁻ neutrophil contents was revealed (Me = 36.16%, $p < 0.05$) compared to the control group (Me = 7.7%, $Q_{0.25} = 2.4\%$, $Q_{0.75} = 12\%$). When assessing relative numbers of CD14⁺ monocytes in periodontitis of various severity, we revealed a significant increase in the number of these cells in severe cases. When studying levels of regulatory T lymphocytes (CD4⁺CD25⁺CD127^{low}) in periodontitis of different severity, we revealed significantly decreased amounts of this cell population during development of the disease. In mild cases of periodontitis, a decreased level of CD4⁺CD25⁺CD127^{low} cells ($p < 0.05$, Me = 1356 cells/ml) was revealed, as compared with control group (Me = 10666 cells/ml). Although the concentration of CD4⁺CD25⁺CD127^{low} (Me = 4709 cells/ml) in the patients with moderate periodontitis was higher than the values in milder cases, the range of the main values was comparable and lower, than in control group. In severe periodontitis, a significantly decreased concentration of regulatory T lymphocytes was revealed (Me = 2637 cells/ml). These results confirm the anti-inflammatory regulatory function of Tregs. Understanding the osteo-immune mechanisms of bone remodeling control will help to understand the pathophysiology of accelerated bone loss observed in severe chronic periodontitis.

Keywords: periodontitis, Treg cells, neutrophils, monocytes

Введение

Микрофлора ротовой полости формирует биопленку, вызывающую хроническое воспаление, при котором инфекция и ее последствия играют решающую роль в патогенезе пародонтита. Микрофлора не только участвует в регуляции различных физиологических функций в организме человека, но и связана со многими заболеваниями человека. Бактериальная биопленка пародонта индуцирует воспалительный инфильтрат в ткани пародонта, в котором доминирующие популяции иммунных клеток могут отличаться от человека к человеку.

При заболеваниях пародонта можно наблюдать несколько подгрупп Т-клеток: Th1, Th2, Th17, Treg и другие. Это подтверждается остеоиммунным профилем популяций лимфоцитов, связанных с остеокластогенезом. Th1 и Th17 связаны с разрушением костей, в то время как Th2 и Treg оказывают подавляющее влияние на воспалительный остеолит [7].

Пародонтит характеризуется периодами обострения, чередующимися с периодами ремиссии. Имеются данные о том, что Т-регуляторные клетки (Treg) являются ключевыми противовоспалительными клетками, поэтому их можно определить как группу Т-клеточной популяции, функционально подавляющую иммунный ответ, через влияние на активность других типов клеток [2]. Th17-клетки и Treg-клетки играют

важную роль в дифференцировке остеокластов. Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF) и активатор рецепторов ядерного фактора-лиганд κ B (RANKL) действуют как мост между иммунной системой и костной системой. Th17 экспрессируют высокие поверхностные уровни RANKL, который связываясь с RANK на поверхности клеток-предшественников остеокластов, способствует дифференцировке клеток-предшественников в остеокласты для ускорения поглощения костной ткани. С другой стороны, секретируемый клетками Th17 IL-17 непосредственно усиливает экспрессию RANKL в клетках, поддерживающих остеокластогенез, таких как остеобласты и синовиальные фибробласты. Кроме того, IL-17 также может индуцировать макрофаги к продукции различных воспалительных факторов: TNF α , IL-1, IL-6 для активации и усиления местного воспалительного ответа, что косвенно способствует экспрессии RANKL в клетках, поддерживающих остеокластогенез, усиливает связывание RANKL с RANK на поверхности клеток-предшественников остеокластов и синергически ускоряет поглощение костной ткани остеокластами [8].

Наблюдается увеличение активированных цитотоксических Т-клеток как у пациентов с ОГП, так и у пациентов с ХГП. Неконтролируемая активация цитотоксических клеток приводит к повреждению тканей. Уровень активированных

цитотоксических Т-клеток контролируется регуляторными Т-клетками (Treg).

Цель работы – определить клетки местной иммунной системы ротовой полости, связанные со степенью тяжести хронического генерализованного пародонтита.

Материалы и методы

Обследовано 58 человек в возрасте 38–65 лет, разделенных на четыре группы. При формировании групп руководствовались критериями включения пациентов обоего пола зрелого возраста с диагнозом «хронический пародонтит» (K05.3 по МКБ-10). В 1 группу вошли пациенты ($n = 12$) с легкой степенью тяжести пародонтита. Во 2 группу были включены пациенты ($n = 16$) со средней степенью тяжести пародонтита. В 3 группу вошли пациенты ($n = 15$) с тяжелой степенью тяжести пародонтита. Группа контроля – 4 была сформирована из 15 человек в возрасте 30–42 лет с удовлетворительным уровнем гигиены рта, отсутствием заболеваний пародонта, очень низким уровнем интенсивности кариеса зубов.

Исследование проводили на базе лабораторного отделения ГВКГ им. акад. Н.Н. Бурденко Министерства обороны РФ в 2020–2021 гг. Клиническое обследование пациентов включало сбор жалоб, анамнеза, стандартный стоматологический осмотр согласно клиническим рекомендациям.

При обследовании пациентов уточняли жалобы, их характер и продолжительность. Фиксировали наличие и проявление аллергических реакций, соматических сопутствующих заболеваний. После разъяснения и полного понимания пациентом всех этапов сотрудничества им подписывалась форма информированного согласия на участие в исследовании.

Состояние местной клеточной иммунной системы ротовой полости оценивалось по следующим параметрам:

- Нейтрофилы, CD64⁺CD16⁺CD14⁻;
- Моноциты, CD14, CD14⁺HLA-DR⁺;
- NK-клетки, CD3⁻CD16⁺CD56⁺;
- Т-лимфоциты: CD3, CD4, CD8, Такт. CD3⁺HLA-DR⁺, Treg CD4⁺CD25⁺CD127^{Low}, Т-NK CD3⁺CD16⁺CD56⁺;

- В-лимфоциты: CD19⁺, CD19⁺ HLA-DR, B1 CD19⁺5⁺B27⁻, B2 CD19⁺5⁻B27⁺, Впам CD19⁺CD5⁻B27⁺.

Для анализа концентрации, размера и жизнеспособности клеток в образце проводили подсчет клеток на автоматическом счетчике клеток TC20 (ООО «БИО-РАД Лаборатории», США). Проточную цитометрию проводили на приборе Cytomics FC 500 (ООО «Бекмен Культер», США) моноклональными антителами (ООО «Бекмен Культер», США).

Пациенты проводили полоскание ротовой полости натошак, без утренней чистки зубов, 50 мл стерильного 0,9% NaCl. 10 мл образца отбирали в центрифужную пробирку, центрифугировали 10 мин на 1500 об/мин. Отбирали надосадочную жидкость. Осадок разводили в 500 мкл фосфатно-солевого буфера. К 30 мкл осадка добавляли 3 мкл моноклональных антител. Инкубировали 90 мин при 28 °С, снимали результат.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft, США) версия 12.0 с расчетом средних арифметических величин с ее предельными отклонениями и среднеквадратичной ошибки. Соответствие данных нормальному распределению проверяли по критерию Колмогорова–Смирнова. При отсутствии нормального распределения данных использовали непараметрические критерии. В качестве критерия достоверности использовали статистический критерий Манна–Уитни для двух несвязанных групп и Краскела–Уоллиса ANOVA для трех и более несвязанных групп. При анализе взаимосвязей внутри пары количественных или порядковых качественных признаков использовали корреляционный анализ по методу Спирмена. Достоверными принимались значения при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследование уровня нейтрофилов CD64⁺CD16⁺CD14⁻ при различных степенях тяжести пародонтита выявило статистически значимое увеличение количества клеток при развитии заболевания. При легкой степени тяжести ХГП выявилось существенное повышение уровня CD64⁺16⁺14⁻ Me = 36,16% ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой (Me = 7,7%; $Q_{0,25} = 2,4\%$; $Q_{0,75} = 12\%$). При средней и тяжелой степени пародонтита концентрация CD64⁺CD16⁺CD14⁻ несколько снижалась относительно легкой степени тяжести, диапазон основных значений был сопоставим и выше чем в контрольной группе.

Исследование относительного количества моноцитов CD14⁺ при различных степенях тяжести пародонтита выявило статистически значимое увеличение количества клеток тяжелой степени пародонтита (рис. 1). При этом, хотя диапазон значений был сопоставим у пациентов контрольной группы (Me = 243200 кл/мл) и пациентов с заболеванием, наблюдалась тенденция к снижению моноцитов при легкой (Me = 10984 кл/мл) и средней степени тяжести ХГП (Me = 54600 кл/мл) и существенное повышение уровня CD14⁺ (Me = 118000 кл/мл; $Q_{0,25} = 68400$ кл/мл; $Q_{0,75} = 180600$ кл/мл, $p < 0,05$) при тяжелой степени по сравнению с контрольной группой.

Исследование количества лимфоцитов при различных степенях тяжести пародонтита выявило существенное снижение по сравнению с контрольной группой. Эта тенденция к снижению была при легкой ($Me = 83332$ кл/мл), средней степени тяжести ХГП ($Me = 71631$ кл/мл) и тяжелой $CD3^+$ ($p < 0,05$) ($Me = 47600$ кл/мл; $Q_{0,25} = 30600$ кл/мл; $Q_{0,75} = 171500$ кл/мл). При этом относительный уровень лимфоцитов был ниже, чем у здоровых лиц ($Me = 41,95\%$; $Q_{0,25} = 37\%$; $Q_{0,75} = 44\%$), независимо от степени тяжести заболевания.

Исследование уровня лимфоцитов $CD4^+$ при различных степенях тяжести пародонтита не выявило статистически значимых различий. Диапазон основных значений был 0,2-1,7%. Исследование уровня лимфоцитов $CD8^+$ при различных степенях тяжести пародонтита также не выявило статистически значимых различий. Диапазон основных значений был 0,1-1,6%. Хотя при средней и тяжелой степени тяжести ХГП был выявлен больший разброс значений.

Исследование уровня регуляторных Т-лимфоцитов $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ при различных степенях тяжести пародонтита выявило статистически значимое снижение количества клеток при развитии заболевания (рис. 2). При легкой степени тяжести ХГП выявилось снижение уровня $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ ($p < 0,05$) ($Me = 1356$ кл/мл) по сравнению с контрольной

группой ($Me = 10666$ кл/мл). Хотя при средней степени пародонтита концентрация $CD4^+25^+127^{low}$ ($Me = 4709$ кл/мл) повысилась относительно легкой степени тяжести, диапазон основных значений был сопоставим и ниже чем в контрольной группе. При тяжелой степени пародонтита происходило существенное снижение концентрации регуляторных Т-лимфоцитов ($Me = 2637$ кл/мл).

Тяжесть и степень пародонтита зависят от взаимодействия между запускающими микробными факторами и иммунной системой хозяина. В этом процессе, гетерогенные по своей природе и функциям, моноциты и макрофаги играют важную роль. Наши анализы выявили высокое содержание моноцитов $CD14^+$ у пациентов с пародонтитом и более высокую экспрессию у этих клеток HLA-DR, повышенная экспрессия которого, связана с более высокой продукцией IL-1 β и IFN γ при стимуляции Toll-подобных рецепторов. Эти данные указывают на то, что управление балансом макрофагов может быть вариантом терапии пародонтита. Поскольку макрофаги играют ключевую роль в патогенезе пародонтита при диабете, функция макрофагов и модуляция фенотипа могут быть разумной терапевтической мишенью для лечения воспаления пародонта и связанной с ним резорбции костной ткани у пострадавших лиц. В одном из исследований описан повышенный процент $CD14^+CD16^+$ моноцитов

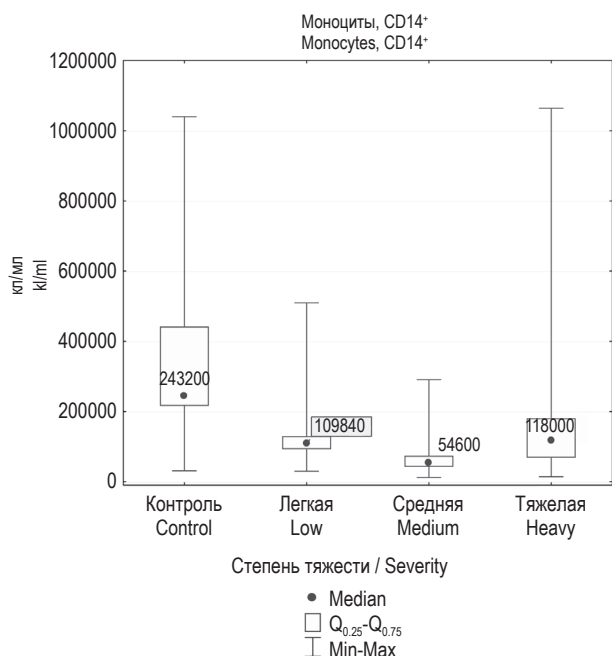


Рисунок 1. Уровень моноцитов $CD14^+$ у пациентов с ХГП различной степени тяжести

Figure 1. Number of $CD14^+$ monocytes in patients with chronic periodontitis of varying severity

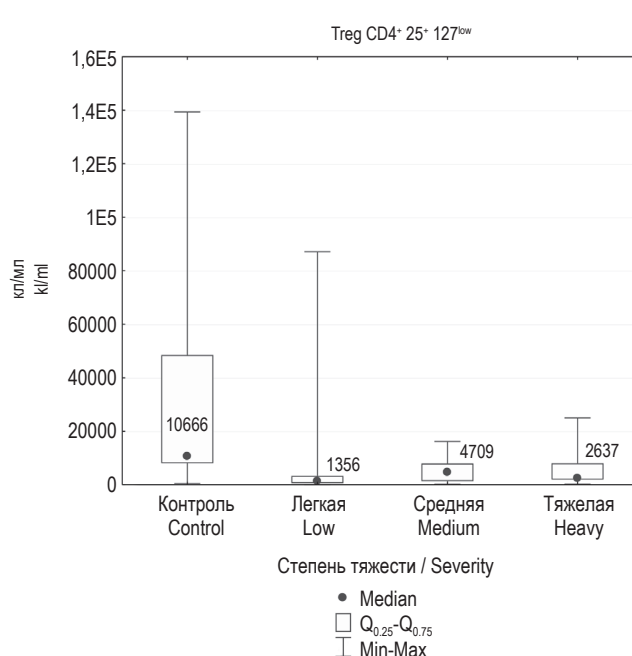


Рисунок 2. Уровень регуляторных Т-лимфоцитов $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ у пациентов с ХГП различной степени тяжести

Figure 2. Number of regulatory T lymphocytes $CD4^+CD25^+CD127^{low}$ in patients with chronic periodontitis of varying severity

в периферической крови пациентов с хроническим пародонтитом по сравнению со здоровыми лицами [8].

Роль макрофагов памяти в тканях пародонта изучена недостаточно. Распределение и роль этих макрофагов, механизмы рекрутирования промежуточных моноцитов в воспалительную нишу и их способность дифференцироваться в макрофаги все еще неясны в контексте пародонтита и нуждаются в изучении в будущих исследованиях. В частности, в будущих исследованиях следует оценить функциональный анализ фагоцитоза и точное перепрограммирование макрофагов в ответ на окружающую среду и бактериальный вызов в десневой среде. Но в целом данные о популяциях моноцитов периферической крови при пародонтите скудны [14].

Полученные результаты подтверждают противовоспалительную регулируемую функцию Treg. Функция этих клеток была описана в *Porphyromonas gingivalis*-индуцированном пародонтите у мышей, где подавление Treg было связано с прогрессированием заболевания, а индукция Treg была связана со снижением иммунновоспалительного ответа. Различные терапевтические стратегии, включающие Treg, потенциально могут подавлять иммунновоспалительную реакцию и восстанавливать гомеостаз альвеолярной кости во время пародонтита [10, 13]. Тем не менее, существенная методологическая вариабельность в получении результатов предполагают осторожность при оценке результатов этих исследований [3]. Исследования показывают, что Treg играют защитную роль против

резорбции костной ткани при заболеваниях пародонта, вероятно, за счет снижения экспрессии RANKL, опосредованной клетками Th1 и Th17 при пародонтите [6]. Влияние баланса между Th17-клетками и Treg-клетками на костную массу очевидно. Если баланс Th17/Treg-клеток смещается в сторону Th17-клеток, резорбция костной ткани усиливается и риск остеопороза значительно увеличивается [11].

Заключение

В настоящее время лечение остеопороза в основном включает замещение эстрогенов, лечение фосфатами, кальцием и витамином D. Углубленное изучение факторов, влияющих на баланс Th17/Treg клеток при остеопорозе, поможет в дальнейшем определить цели для новых препаратов для лечения остеопороза, которые также имеют решающее значение для поддержания здоровья человека. Однако имеющиеся данные о клетках продуцирующих IFN γ , IL-4, IL-17 не являются окончательными.

Направление иммунологии — остеоиммунология, указывает на связь между клетками иммунной системы и гомеостазом костной ткани. Понимание механизмов, контролируемых процессы ремоделирования костной ткани прояснит не только события, участвующие в регуляции гомеостаза костной ткани, но и патофизиологию ускоренной потери костной массы, наблюдаемой при хроническом пародонтите тяжелой степени и при других заболеваниях, таких как остеопороз и ревматоидный артрит.

Список литературы / References

1. Alnubarak A., Kiran K., Tanagala K., Papapanou P.N., Lalla E., Momen-Heravi F. Disruption of monocyte and macrophage homeostasis in periodontitis. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 330. doi: 10.3389/fimmu.2020.00330.
2. Arul D., Rao S. Isolation of naturally Induced T-regulatory cells in gingival tissues of healthy human subjects and subjects with gingivitis and chronic periodontitis. *Cureus*, 2019, Vol. 11, no. 3, e4283. doi: 10.7759/cureus.4283
3. Cafferata E.A., Jerez A., Vernal R., Monasterio G., Pandis N., Faggion C.M. The therapeutic potential of regulatory T lymphocytes in periodontitis: A systematic review. *J. Periodontal Res.*, 2019, Vol. 54, Iss. 3, pp. 207-217.
4. Chen X.T., Chen L.L., Tan J.Y., Shi D.H., Ke T., Lei L.H. Th17 and Th1 lymphocytes are correlated with chronic periodontitis. *Immunol. Invest.*, 2016, Vol. 45, pp. 243-254.
5. Cheng W.-C., Saleh F., Abuaisa Karim B., Hughes F.J., Taams L.S. Comparative analysis of immune cell subsets in peripheral blood from patients with periodontal disease and healthy controls. *Clin. Exp. Immunol.*, 2018, Vol. 194, no. 3, pp. 380-390.
6. Cifcibasi E., Ciblak M., Kiran B., Badur S., Firatli E., Issever H., Cintan S. The role of activated cytotoxic T Cells in etiopathogenesis of periodontal disease: does it harm or does it heal? *Sci. Rep.*, 2015, Vol. 5, 9262. doi: 10.1038/srep09262.
7. da Motta R.J.G., L.Y. Almeida, Villafuerte K.R.V., Ribeiro-Silva A., León J.E., Tirapelli C. FOXP3⁺ and CD25⁺ cells are reduced in patients with stage IV, grade C periodontitis: A comparative clinical study. *J. Periodontal Res.*, 2020, Vol. 55, Iss. 3, pp. 374-380.
8. Jagannathan R., Lavu V., Rao S.R. Comparison of the proportion of non-classic (CD14⁺CD16⁺) monocytes/macrophages in peripheral blood and gingiva of healthy individuals and patients with chronic periodontitis. *J. Periodontol.*, 2014, Vol. 85, pp. 852-858.
9. Medara N., Lenzo J.C., Walsh K.A., O'Brien-Simpson N.M., Reynolds E.C., Darby I.B. Peripheral T helper cell profiles during management of periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 2021, Vol. 48, pp. 77-91.

10. Nagai K., Ideguchi H., Kajikawa T., Li X., Chavakis T., Cheng J., Messersmith P.B., Heber-Katz E., Hajishengallis G. An injectable hydrogel-formulated inhibitor of prolyl-4hydroxylase promotes T regulatory cell recruitment and enhances alveolar bone regeneration during resolution of experimental periodontitis. *FASEB J*, 2020, Vol. 34, no. 10, pp. 13726-13740.

11. Rojas C., Campos-Mora M., Cárcamo I., Villalón N., Elhusseiny A., Contreras-Kallens P., Refisch A., Gálvez-Jirón F., Emparán I., Montoya-Riveros A., Vernal R., Pino-Lagos K. T regulatory cells-derived extracellular vesicles and their contribution to the generation of immune tolerance. *J. Leukoc. Biol.*, 2020, Vol. 108, no. 3, pp. 813-824.

12. Schmidt J., Jentsch H., Stingu C.S., Sack U. General immune status and oral microbiology in patients with different forms of periodontitis and healthy control subjects. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, e109187. doi: 10.1371/journal.pone.0109187.

13. Wei L., Xu M., Xiong H. An update of knowledge on the regulatory role of Treg cells in apical periodontitis. *Oral Dis.*, 2021, Vol. 27, no. 6, pp. 1356-1365.

14. Zhu L., Hua F., Ding W., Ding K., Zhang Y., Xu C. The correlation between the Th17/Treg cell balance and bone health. *Immun. Ageing.*, 2020, Vol. 17, 30. doi: 10.1186/s12979-020-00202-z.

Авторы:

Мудров В.П. — к.м.н., ассистент кафедры медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; врач клинической лабораторной диагностики ГБУЗ «Диагностический клинический центр № 1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Давыдова Н.В. — врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Мишина Т.Е. — врач клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Казakov С.П. — д.м.н., доцент, заведующий кафедрой медицинской биохимии и иммунопатологии Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения РФ; начальник центра клинической лабораторной диагностики ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны РФ, Москва, Россия

Authors:

Mudrov V.P., PhD (Medicine), Assistant Professor, Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Academic Center of Fundamental and Translational Medicine, Russian Medical Academy for Postgraduate Medical Education; Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, Diagnostic Clinical Center No. 1, Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Davidova N.V., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Mishina T.E., Doctor of Clinical Laboratory Diagnostics, N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

Kazakov S.P., PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Head, Department of Medical Biochemistry and Immunopathology, Academic Centre for Translational and Fundamental Medicine, Russian Medical Academy for Postgraduate Medical Education; Head, Centre of Clinical Laboratory Diagnostics, N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation