

Статья поступила в редакцию 14.07.2023 г.

DOI: 10.24412/2687-0053-2023-3-21-26

EDN: NUSQWX

Информация для цитирования:

Загрешенко Д.С., Климов А.В., Климов В.В., Кошкарова Н.С., Найдина О.А., Цыплина Е.Ю. ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ЧЕРТЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP1 ПРИ АТОПИЧЕСКИХ АЛЛЕРГИЯХ // Медицина в Кузбассе. 2023. №3 С. 21-26.

Загрешенко Д.С., Климов А.В., Климов В.В., Кошкарова Н.С., Найдина О.А., Цыплина Е.Ю.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск, Россия



ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ЧЕРТЫ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP1 ПРИ АТОПИЧЕСКИХ АЛЛЕРГИЯХ

Обзорная статья посвящена инфламмасоме NLRP1, которая была открыта раньше других, но оказалась наименее исследованной. Возникновение инфламмасы в клетках-контейнерах, относящихся к естественному иммунитету – это раннее событие, которое предшествует развитию любого воспалительного процесса, включая аллергическое воспаление. В обзорной статье дана характеристика структуры, основных активационных сигналов, процесса активации NLRP1 и связи с болезнями человека с акцентом на такие атопии, как атопический дерматит, аллергический ринит и аллергическую астму, а также дан обоснование ассоциаций мутаций в гене сенсора NLRP1 и генах, соответствующих предрасположенности к атопии. Также отмечается связь NLRP1 со злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: атопии; инфламмасома NLRP1; пироптоз; IL-1 β ; IL-18; IL-33**Zagreshenko D.S., Klimov A.V., Klimov V.V., Koshkarova N.S., Naidina O.A., Tsyplina E.Yu.**Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

INFLAMMASOME NLRP1 DISTINCTIVE FEATURES IN ATOPIC CONDITIONS

The review article focuses on the NLRP1 inflammasome, which was discovered before the others but has been the least investigated. The emergence of the inflammasome in innate immunity container cells is an early event that precedes the development of any inflammatory process, including allergic inflammation. The review article describes a structure, major activation signals, NLRP1 activation process, and association with human disease, focusing on atopic conditions, such as atopic dermatitis, allergic rhinitis, and allergic asthma, and provides a rationale for the link of mutations in the NLRP1 sensor gene with genes corresponding to atopy predisposition. The association of NLRP1 with malignant neoplasms is also reported.

Key words: atopic conditions; NLRP1 inflammasome; pyroptosis; IL-1 β ; IL-18; IL-33

Инфламмасома является самой ранней стадией при запуске любого воспалительного процесса, связанного не только с внедрением патогенных микробов в организм через один или несколько барьерных органов за счёт болезнетворного воздействия физических и химических факторов на организм, но и начала аллергического воспаления как основы всех атопических болезней. Инфламмасомы были открыты в 2002 г. [23], и в настоящее время интенсивность их исследований набирает обороты [25, 35]. Инфламмасомы развиваются в клетках-контейнерах, таких как макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки, эпителиоциты и другие, которые реализуют преимущественно механизмы естественного иммунитета, но также участвуют и в адаптивных иммунных ответах. Инфламмасома представляет собой высокомолекулярный протеиновый комплекс [17, 21, 25], локализующийся в цитозоле и содержащий паттерн-распознающие рецепторы [11, 19, 25], сигнальные молекулы (включая ASC) [9, 27], ферменты (включая каспазы) [30, 33] и другие компоненты [21, 22, 35]. Разработаны ме-

тодические подходы к изучению инфламмасом и их визуализации [2, 32].

Описано около 20 инфламмасом: NLRP1-NLRP14, NLRC4/NAIP, AIM2, IFI16, CARD8, and PYRIN [11, 22]; NOD-сенсоры дали название самому многочисленному семейству инфламмасом, разделённому на пять подсемейств: NLRP, NLRA, NLRB, NLRC и NLRX [11, 36]. Среди всех инфламмасом, NLRP3 и AIM2 исследованы наиболее глубоко. Однако для барьерных органов на пути внедрения аллергенов и последующего развития аллергического воспаления, особенно в коже и респираторном тракте, критически важной инфламмасомой является NLRP1 [7, 15, 18, 21, 25].

АКТИВАЦИЯ ИНФЛАММАСОМЫ NLRP1

Функционирование инфламмасом подразумевает несколько нисходящих эффектов: развитие воспаления за счёт секреции провоспалительных цитокинов с проявлениями одного из типов клеточной смерти,

чаще всего пироптоза [1] или без него; участие в представлении антигенов, транскрипции [11], пост-транскрипционной и пост-трансляционной регуляции [8, 38], клеточном старении и смерти [10, 26], а также канцерогенезе [9, 12, 22, 39]. Но для проявления этих эффектов, инфламмосома должна быть активирована и собрана в сложную структуру. Процесс активации протекает в четыре стадии [21]:

1) подготовка — экспрессия главных компонентов будущей инфламмосомы и неактивных форм цитокинов после распознавания молекулярных паттернов и внешних провоспалительных цитокинов (т.е. сигналов 1-й группы);

2) распознавание активационных сигналов 2-й группы NLRP1-сенсором, находящемся в цитозоле, с мобилизацией ауто-ингибированных доменов [25, 34]; в результате образуется мономер для последующей олигомеризации;

3) олигомеризация — структурная сборка инфламмосомы как высокомолекулярного комплекса со всеми необходимыми компонентами;

4) финальная активация — включает мобилизацию каспаз, конвертацию неактивных форм цитокинов в секретлируемые активные IL-1 β , IL-18 и IL-33 [16, 21, 23], а также гасдермина D (GSDMD), ответственного за образование пор в мембране клетки-контейнера [6], и последующий запуск пироптоза [1].

Описаны три пути активации инфламмосом: канонический, неканонический и альтернативный [21, 35]. NLRP1 может активироваться по каноническому пути, при этом развивается каноническая форма инфламмосомы; в противном случае в эксперименте, согласно [10], формируется другая, несколько отличающаяся форма — неканоническая. Триггерами первой стадии канонического пути активации или сигналами 1-й группы являются: 1) патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMP) и молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMP), которые распознаются как TLR-рецепторами, экспрессированными на клеточной мембране, так и эндосомальными TLR-рецепторами, и 2) внешние цитокины TNF и IL-1, связывающиеся с соответствующими сенсорами. Начинается сигнальная трансдукция, которая включает вовлечение адапторных белков MyD88 и TRIF, а затем транскрипционных факторов AP-1, NF- κ B и IRF-3, которые стимулируют экспрессию генов, кодирующих компоненты будущей инфламмосомы [21]. На этом стадия подготовки заканчивается. Для получения наглядной информации см. рисунок.

Сигналы 2-й группы происходят из нескольких источников. Предлагалось несколько гипотез относительно их состава и точек приложения [8, 24]. Согласно последним исследованиям [3, 4, 33], главными импульсами являются следующие: энтеровирусные 3С-протеазы и длинные двуспиральные РНК (dsRNA). Эти факторы запускают энзиматическую подготовку сенсоров NLRP1 и конформационные изменения в них. Также к триггерам 2-й группы относятся УФИБ и ответ на риботоксический стресс [12, 18, 25]. Вторая стадия включает

ся в распознавании сигналов 2-й группы и активации компонентов NLRP1-сенсора. Далее происходит его олигомеризация — сборка многомерной молекулы инфламмосомы NLRP1. Инфламмосома NLRP1 мобилизует каспазу-1, которая расщепляет незрелые формы цитокинов IL-1 β , IL-18, IL-33 и про-форму GSDMD. Активированный GSDMD образует поры в мембране клетки-контейнера [6], включается пироптоз [1], а цитокины IL-1 β , IL-18, IL-33 секретируются во внеклеточное пространство [25]. Таким образом, создаются условия для развития воспаления.

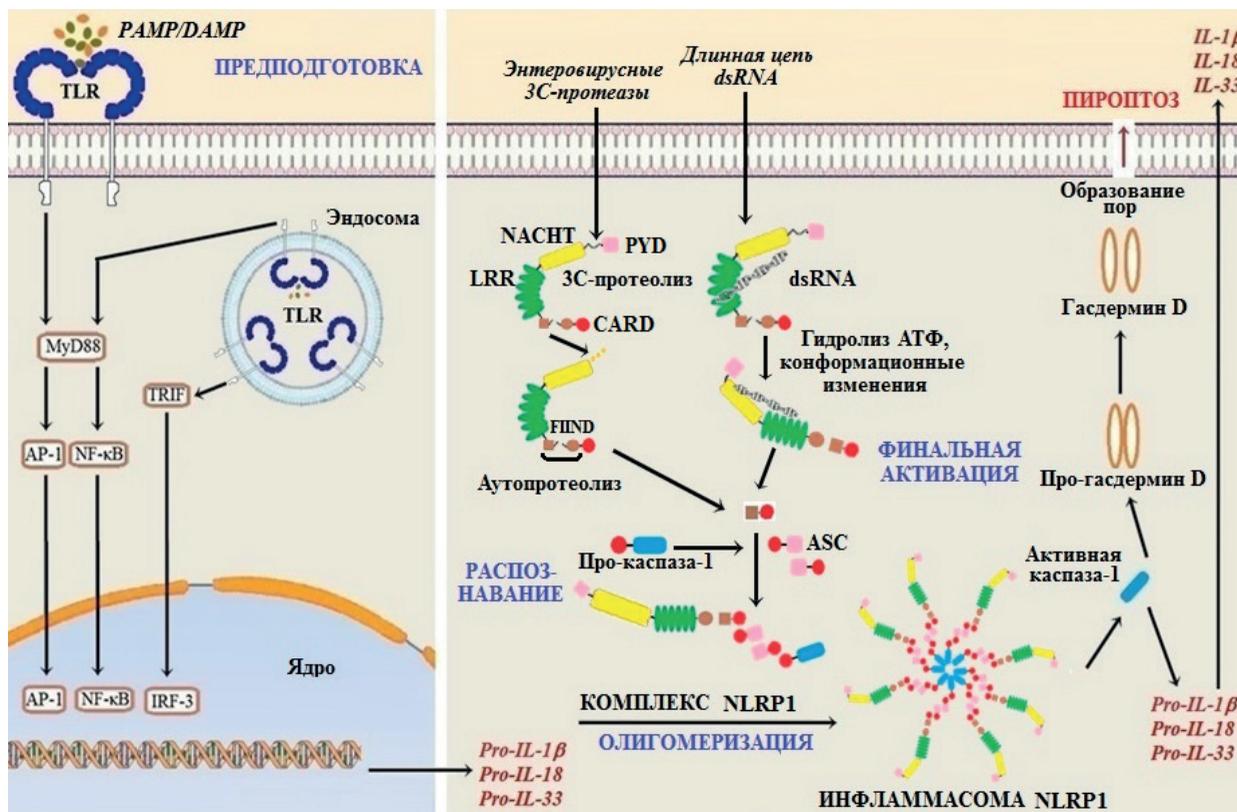
Пироптоз — это опосредуемый инфламмосомами тип программированной клеточной смерти, который происходит при вовлечении белков семейства гасдерминов на последней стадии активации инфламмосомы [1]. Это типичный процесс, вовлекаемый активированными инфламмосомами. Некроптоз является наиболее неблагоприятным типом программированной клеточной смерти для органов и тканей. Некроптоз участвует в патогенезе многих тяжёлых состояний (например, токсического эпидермального некролиза, известного также как синдром Лайелла). При блокаде сигнальной трансдукции при апоптозе происходит активация некроптоза с вовлечением каспазы-8, киназ PIP1/PIP3, псевдокиназы MLKL [13]. Иногда некроптоз развивается вследствие функционирования инфламмосом [1].

БОЛЕЗНИ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С АНОМАЛЬНОЙ АКТИВАЦИЕЙ ИНФЛАММОСОМЫ NLRP1

Адекватная активация инфламмосом является физиологическим событием для организма, чтобы защититься от внедрения патогенных микробов, реактивации собственной условно-патогенной микрофлоры с использованием механизмов естественного иммунитета, а главное, не допустить развитие хронических воспалительных заболеваний, к числу которых относятся атопические аллергии, а также рак. Показано, что мутации в генах инфламмосомы NLRP1 и её компонентах ассоциированы с рядом атопических и неатопических заболеваний: генерализованным витилиго и витилиго в сочетании с аутоиммунной патологией [11, 35], атопическим дерматитом [35, 36, 37], аллергической астмой [36], аллергическим ринитом [5], псориазом [14], системной красной волчанкой [31], раком кожи [12, 39]. В случае аномальной активации, инфламмосома NLRP1 и другие инфламмосомы могут вызывать клеточную смерть, повреждение целых тканей, гиперпродукцию провоспалительных цитокинов, что создаёт высокий риск развития острой клинической ситуации, например, «цитокиновый шторм» [30].

К сожалению, к настоящему времени уделялось меньше внимания как NLRP1, так и связи NLRP1 и других инфламмосом с атопическими аллергиями. Более того, упоминания инфламмосом в отечественных исследованиях по цитокинам не являются ча-

Рисунок
Активация инфламмосомы NLRP1 (описание в тексте)
Figure
Inflammasome NLRP1 activation (description is available in the text)



Примечание: PAMP – патоген-ассоциированный молекулярный паттерн; DAMP – молекулярный паттерн, ассоциированный с повреждением; TLR – toll-подобные рецепторы; MyD88, TRIF, ASC – адапторные белки; AP-1, NF-κB, IRF-3 – транскрипционные факторы; dsRNA – двухспиральная РНК; PYD, NACHT, LRR, CARD, FIIND – домены сенсора инфламмосомы NLRP1; АТФ – аденозин трифосфат; IL-1β, IL-18, IL-33 – провоспалительные цитокины. Не все детали процесса активации инфламмосомы NLRP1 указаны на рисунке.

Note: PAMP – pathogen-associated molecular pattern; DAMP – molecular pattern associated with damage; TLR – toll-like receptors; MyD88, TRIF, ASC – adapter proteins; AP-1, NF-κB, IRF-3 – transcription factors; dsRNA – double stranded RNA; PYD, NACHT, LRR, CARD, FIIND – inflammasome sensor domains; ATP – adenosine triphosphate; IL-1β, IL-18, IL-33 – pro-inflammatory cytokines. Not all details of the NLRP1 inflammasome activation process are shown in the figure.

стыми. А между тем, полиморфизм гена NLRP1 и комбинации гаплотипов, идентифицированные у людей с atopической конституцией, дают основание полагать, что NLRP1 может иметь важное значение для манифестации atopических аллергических болезней. Согласно одному из исследований [20], рецептор NOD1 кодируется геном в локусе 7q14-p15, который относится к локусам полигенного наследования предрасположенности к atopии. Показано, что несколько генов положительно коррелируют с высоким содержанием в крови антител класса IgE [11, 25, 36]. Однако, как показали многочисленные исследования, описано очень много генов-кандидатов, ответственных за предрасположенность к atopиям [29].

Вторым вызовом со стороны мутаций в гене NLRP1 для исследователей является связь с разви-

тием злокачественных опухолей [9, 12, 22, 39]. С одной стороны, инфламмосома стимулирует противоопухолевый иммунитет, но, с другой, та же самая инфламмосома может оказывать иммуносупрессивное действие, способствуя выживанию раковых клеток, их пролиферации и метастазированию [22].

NLRP1 не является самой изученной инфламмосомой и, соответственно, разработка терапевтических интервенций пока находится в начальной стадии. Было опробовано использование одобренных для практического использования биологических препаратов против IL-1β и связывающих рецепторы к IL-1α и IL-1β [28]. Однако приоритетным направлением стало исследование эффективности малых молекул как ингибиторов разных инфламмосом, включая NLRP1 [2, 25, 38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время инфламмосомы находятся в центре исследований в иммунологии и смежных специальностях, и поток публикаций продолжает увеличиваться.

Некоторые инфламмосомы, например, NLRP3 и AIM2, изучены очень подробно, однако это касается прежде всего бактериальных триггеров [38], а также УФВ [7, 16] и некоторых других факторов. NLRP1, открытая как самая первая инфламмосома [23], остаётся, тем не менее, недостаточно изученной. Среди систематических исследований последнего времени, посвящённых NLRP1, можно назвать диссертацию Мцскинг [25]. Показано, что NLRP1 может иметь большое значение для аллергического воспаления, поскольку ген сенсора NOD1 находится в одном локусе с генами, кодирующими предрас-

положенность к атопическим болезням (7q14-p15) [20, 36]. Однако этот вопрос нельзя считать решённым, т.к. выявлено не менее 100 генов, связанных с предрасположенностью к атопиям [29].

По мере накопления фундаментальных знаний об инфламмосомах будут предлагаться и исследоваться в эксперименте и клинике терапевтические интервенции, направленные на инфламмосомы, как новые мишени для лечения многих болезней. Такой подход в отношении атопических аллергий представляется задачей ближайшего будущего.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Anderton H, Alqudah S. Cell death in skin function, inflammation, and disease. *Biochem J.* 2022; 479: 1621-1651. doi: 10.1042/BCJ20210606
- Angosto-Bazzara D, Molina-López C, Peñín-Franch A, Hurtado-Navarro L, Pelegrín P. Techniques to study inflammasome activation and inhibition by small molecules. *Molecules.* 2021; 26(6): 1704. doi: 10.3390/molecules26061704
- Bachovchin DA. NLRP1: a jack of all trades, or a master of one? *Mol Cell.* 2022; 81(3): 423-425. doi: 10.1016/j.molcel.2021.01.001
- Bauernfried S, Scherr MJ, Pichlmair A, Duderstadt KE, Hornung V. Human NLRP1 is a sensor for double-stranded RNA. *Science.* 2021; 371(6528): eabd0811. doi: 10.1126/science.abd0811
- Bergougnan C, Dittlein DC, Hümmel E, Riepl R, Eisenbart S, Böck D, et al. Physical and immunological barrier of human primary nasal epithelial cells from non-allergic and allergic donors. *WAO J.* 2020; 13: 100109. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100109
- Bittner ZA, Schrader M, George SE, Amann R. Pyroptosis and its role in SARS-CoV-2 infection. *Cells.* 2022; 11: 1717. doi: 10.3390/cells11101717
- Burian M, Yazdi AS. NLRP1 Is the Key Inflammasome in primary human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 2507-2510. doi: 10.1016/j.jid.2018.08.004
- Christgen S, David E, Place DE, Kanneganti T-D. Toward targeting inflammasomes: Insights into their regulation and activation. *Cell Res.* 2020; 30: 315-327. doi: 10.1038/s41422-020-0295-8
- Ciążyńska A, Bednarski IA, Wódz K, Narbutt J, Lesiak A. NLRP1 and NLRP3 inflammasomes as a new approach to skin carcinogenesis (Review). *Oncol Letters.* 2020; 19: 1649-1656. doi: 10.3892/ol.2020.11284
- Cyr B, Hadad R, Keane RW, Vaccari JPR. The role of non-canonical and canonical inflammasomes in inflammaaging. *Front Mol Neurosci.* 2022; 15: 774014. doi: 10.3389/fnmol.2022.774014
- Danis J, Mellett M. Nod-Like receptors in host defence and disease at the epidermal barrier. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 4677. doi: 10.3390/ijms22094677
- Di Filippo M, Hennig P, Karakaya T, Slafova M, Beer H-D. NLRP1 in cutaneous SCCs: An example of the complex roles of inflammasomes in cancer development. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 12308. doi: 10.3390/ijms232012308
- Dmitriev YuV, Galagudza MM. Necroptosis and the experience of its targeted modulation in the context of personalized medicine. *Russian Journal for Personalized Medicine.* 2022; 2(2): 33-45. Russian (Дмитриев Ю.В., Галагудза М.М. Некроптоз и опыт его таргетной модуляции в контексте персонализированной медицины //Российский журнал персонализированной медицины. 2022; 2(2): 33-45.) doi: 10.18705/2782-3806-2022-2-2-33-45
- Ekman AK, Verma D, Fredrikson M, Bivik C, Enerbäck C. Genetic variations of NLRP1: susceptibility in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2014; 171(6): 1517-1520. doi: 10.1111/bjd.13178
- Fenini G, Karakaya T, Hennig P, Di Filippo M, Beer HD. The NLRP1 inflammasome in human skin and beyond. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(13): 4788. doi: 10.3390/ijms21134788
- Gruber JV, Holtz R. In vitro expression of NLRP inflammasome-induced active Caspase-1 expression in normal human epidermal keratinocytes (NHEK) by various exogenous threats and subsequent inhibition by naturally derived ingredient blends. *J Inflamm Res.* 2019; 12: 219-230. doi: 10.2147/JIR.S215776
- Huang Y, Jiang H, Chen Y, Wang X, Yang Y, Tao J, et al. Tranilast directly targets NLRP3 to treat inflammasome-driven diseases. *EMBO Mol Med.* 2018; 10(4): e8689. doi: 10.15252/emmm.201708689
- Jenster L-M, Lange K-E, Normann S, vom Hemdt A, Wuerth JD, Schifferers LDJ, et al. P38 kinases mediate NLRP1 inflammasome activation after ribotoxic stress response and virus infection. *J Exp Med.* 2023; 220(1): e20220837. doi: 10.1084/jem.20220837

19. Klimov VV. Textbook of allergen tolerance. Cham: Springer, 2022. 326 p.
20. Laitinen T, Daly MJ, Rioux JD, Kauppi P, Laprise C, Petäys T, et al. A susceptibility locus for asthma-related traits on chromosome 7 revealed by genome-wide scan in a founder population. *Nat Genet.* 2001; 28(1): 87-91. doi: 10.1038/ng0501-87
21. Lara-Reyna S, Caseley EA, Topping J, Rodrigues F, Jimenez Macias J, Lawler SE, McDermott MF. Inflammasome activation: from molecular mechanisms to autoinflammation. *Clin Transl Immunol. Clin Transl Immunology.* 2022; 11(7): e1404. doi: 10.1002/cti2.1404
22. Lillo S, Saleh M. Inflammasomes in cancer progression and anti-tumor immunity. *Front. Cell Dev Biol.* 2022; 10: 839041. doi: 10.3389/fcell.2022.839041
23. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspase and processing of proIL-1 β . *Mol Cell.* 2002; 10: 417-426. doi: 10.1016/s1097-2765(02)00599-3
24. Mitchell PS, Sandstrom A, Vance RE. The NLRP1 inflammasome: new mechanistic insights and unresolved mysteries. *Curr Opin Immunol.* 2019; 60: 37-45. doi: 10.1016/j.coi.2019.04.015
25. Möcking J. Investigating the molecular basis of human NLRP1 inflammasome activation. The Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, University of Melbourne. *Thesis.* Bonn/Melbourne, 2020. 238 p. <https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:hbz:5-57831>
26. Murase Y, Takeichi T, Koseki J, Miyasaka Y, Muro Y, Ohno T, et al. UVB-induced skin autoinflammation due to NLRP1b mutation and its inhibition by anti-IL-1 β antibody. *Front Immunol.* 2022; 13: 876390. doi: 10.3389/fimmu.2022.876390
27. Nagar A, Rahman T, Harton JA. The ASC Speck and NLRP3 inflammasome function are spatially and temporally distinct. *Front Immunol.* 2021; 12: 752482. doi: 10.3389/fimmu.2021.752482
28. Nasonov EL. The role of interleukin 1 in the development of human diseases. *Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(S4): 19-27 Russian (Насонов Е.Л. Роль интерлейкина 1 в развитии заболеваний человека // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56, № S4. С. 19-27.) doi: 10.14412/1995-4484-2018-19-27
29. Ortiz RA, Barnes KC. Genetics of allergic diseases. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015; 35(1): 19-44. doi:10.1016/j.jiac.2014.09.014
30. Planès R, Pinilla M, Santoni K, Hessel A, Passemar C, Lay K, et al. Human NLRP1 is a sensor of pathogenic coronavirus 3CL proteases in lung epithelial cells. *Mol Cell.* 2022; 82(13): 2385-2400.e9. doi: 10.1016/j.molcel.2022.04.033
31. Pontillo A, Girardelli M, Kamada AJ, Pancotto JA, Donadi EA, Crovella S, Sandrin-Garcia P. Polymorphisms in inflammasome genes are involved in the predisposition to systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2012; 45(4): 271-278. doi: 10.3109/08916934.2011.637532
32. Rathkey JK, Benson BL, Chirieleison SM, Yang J, Xiao TS, Dubyak GR, et al. Live cell visualization of gasdermin D-driven pyroptotic cell death. *J Biol Chem.* 2017; 292(35): 14649-14658. doi: 10.1074/jbc.M117.797217
33. Robinson KS, Teo DET, Tan KS, Toh GA, Ong HH, Lim CK, et al. Enteroviral 3C protease activates the human NLRP1 inflammasome in airway epithelia. *Science.* 2020; 370(6521): eaay2002. doi: 10.1126/science.aay2002
34. Sandstrom A, Mitchell PS, Goers L, Mu EW, Lesser CF, Vance RE. Functional degradation: a mechanism of NLRP1 inflammasome activation by diverse pathogen enzymes. *Science.* 2019; 364: 6435. doi: 10.1126/science.aau1330Arend
35. Tang L, Zhou F. Inflammasomes in common immune-related skin diseases. *Front Immunol.* 2020; 11: 882. doi: 10.3389/fimmu.2020.00882
36. Tsang MS-M, Hou T, Chan BC-L, Wong CK. Immunological roles of NLR in allergic diseases and its underlying mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2021; 22: 1507. doi: 10.3390/ijms22041507
37. Weidinger S, Klopp N, Rummeler L, Wagenpfeil S, Novak N, Baurecht HJ, et al. Association of NOD1 polymorphisms with atopic eczema and related phenotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116(1): 177-184. doi: 10.1016/j.jaci.2005.02.034
38. Zheng D, Liwinski T, Elinav E. Inflammasome activation and regulation: toward a better understanding of complex mechanisms. *Cell Discov.* 2020; 6(1): 36. doi: 10.1038/s41421-020-0167-x
39. Zhong FL, Mamaï O, Sborgi L, Bousofara L, Hopkins R, Robinson K, et al. Germline NLRP1 mutations cause skin inflammatory and cancer susceptibility syndromes via inflammasome activation. *Cell.* 2016; 167: 187-202.e17. doi: 10.1016/j.cell.2016.09.001

Сведения об авторах:

ЗАГРЕШЕНКО Денис Сергеевич, канд. мед. наук, доцент кафедры клинической лабораторной диагностики, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.

E-mail: zagreshenko@rambler.ru

КЛИМОВ Андрей Владимирович, канд. мед. наук, ассистент кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО СибГМУ, г. Томск, Россия.

E-mail: klimov.lor@mail.ru

КЛИМОВ Владимир Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СибГМУ, г. Томск, Россия. E-mail: klimov@mail.tomsknet.ru

КОШКАРОВА Наталья Сергеевна, канд. мед. наук, доцент кафедры иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СибГМУ, г. Томск, Россия.

E-mail: kasy@list.ru

Information about authors:

ZAGRESHENKO Denis Sergeevich, candidate of medical sciences, docent of the department of clinical laboratory diagnostics, Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: zagreshenko@rambler.ru

KLIMOV Andrey Vladimirovich, candidate of medical sciences, assistant of the department of otorhinolaryngology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: klimov.lor@mail.ru

KLIMOV Vladimir Vasilievich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of immunology and allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: klimov@mail.tomsknet.ru

KOSHKAROVA Natalya Sergeevna, candidate of medical sciences, docent of the department of immunology and allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: kasy@list.ru

НАЙДИНА Оксана Анатольевна, канд. мед. наук, ассистент кафедры иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СибГМУ, г. Томск, Россия.

ЦЫПЛИНА Екатерина Юрьевна, лаборант-исследователь кафедры иммунологии и аллергологии, ФГБОУ ВО СибГМУ, г. Томск, Россия.
E-mail: katyts9917@gmail.com

NAYDINA Oksana Anatolyevna, candidate of medical sciences, assistant of the department of immunology and allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

TSIPLINA Ekaterina Yuryevna, research laboratory assistant, department of immunology and allergology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: katyts9917@gmail.com

Корреспонденцию адресовать: ЗАГРЕШЕНКО Денис Сергеевич, 654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Тел: 8 (3843) 45-48-73. E-mail: zagreshenko@rambler.ru