

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕТИ ЯИЧНИКА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ГЕНИТАЛЬНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

БОРОВАЯ Т.Г.¹, ДИДЕНКО Л.В.¹, НАРОВЛЯНСКИЙ А.Н.², ШЕВЛЯГИНА Н.В.¹, ИВАНОВА А.М.², САНИН А.В.³, ПРОНИН А.В.⁴

HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF RETE OVARIII IN ACUTE PERIOD OF GENITAL HERPES VIRUS INFECTION

BOROVAYA T.G., DIDENKO L.V., NAROVLYANSKY A.N., SHEVLYAGINA N.V., IVANOVA A.M., SANIN A.V., PRONIN A.V.

¹Лаборатория анатомии микроорганизмов (зав. лабораторией – д.м.н. Л.В. Диденко); ²лаборатория цитокинов (зав. лабораторией – профессор А.Н. Наровлянский); ³лаборатория клеточного иммунитета (зав. лабораторией – профессор А.В. Санин); ⁴лаборатория естественного иммунитета (зав. лабораторией – профессор А.В. Пронин), ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Проведено сравнительное изучение структурно-функционального состояния сети яичников здоровых половозрелых самок морских свинок и свинок в остром периоде генитального герпеса. Использованы методы световой и трансмиссионной электронной микроскопии, иммуногистохимического анализа альфа-рецепторов эстрогенов, иммунофлуоресцентного исследования антигенов вируса простого герпеса 2-го типа, количественной морфометрии. У всех животных в остром периоде инфекции выявлена многокамерная кистозная трансформация канальцев сети на фоне выраженных признаков воспаления в мозговом веществе яичников; зарегистрировано снижение активности иммуногистохимического маркирования ядер эпителиоцитов сети на альфа-рецепторы эстрогенов и позитивное иммунофлуоресцентное окрашивание ядер этих клеток на антигены вируса. Сделано заключение о негативном влиянии вируса простого герпеса 2-го типа на регуляторные эффекты эстрогенов и морфофизиологию яичниковой сети с исходом в кистозную трансформацию.

Ключевые слова: сеть, яичник, герпес, вирус, транскрипция, киста

Structural and functional states of the rete ovarii were investigated in healthy mature females Guinea pigs and Guinea pigs during the acute phase of genital herpes virus infection. The methods of light and transmission electron microscopy, immunohistochemical analysis of alpha-receptors to

estrogenes, immunofluorescence studies of herpes simplex virus antigens, quantitative morphometry were used. In the acute phase of genital herpes infection all animals had the multi cystic transformation of the rete ovarii in the background of overt signs of inflammation in the medulla of the ovaries; also a decrease in the activity of immunohistochemical labelling of nuclei of epithelial cells of the rete ovarii to the alpha-receptor of estrogenes and immunofluorescent staining of the nuclei of these cells to the virus antigens was registered. Therefore negative effects of the herpes simplex virus on the regulatory effects of estrogenes and morphophysiology of rete ovarii with the outcome in cystic transformation were showed.

Key words: rete ovarii, herpes, virus, transcription, cyst

Введение. Сеть яичника (лат.: rete ovarii) представляет собой рудиментарные канальцы первичной почки, которые сохраняются в области ворот яичника после завершения его органогенеза. В эмбриональном и раннем постнатальном онтогенезе у многих представителей млекопитающих канальцы мезонефроса выполняют гистогенетическую роль в образовании оболочек для половых клеток и в инициации мейоза [6, 7, 10, 20, 21, 22]. В постнатальном периоде онтогенеза (как считалось ранее) влияние канальцев мезонефроса на физиологию яичников практически не проявляется. В последние годы взгляды на сеть как на пассивный рудимент дефинитивных яичников изменились [1, 3]. В клинических наблюдениях и опытах на животных показано, что rete ovarii может стать источником кистозной и опухолевой патологии яичников в течение всего периода онтогенеза организма [4, 8, 19]. В репродуктивно зрелом возрасте этому способствуют гормональные дисфункции, в процессе старения – возрастные нейро-гуморальные перестройки. В опытах на мутантных линиях животных выявлено возможное первоначальное значение генетических факторов в патологической трансформации сети [9, 10, 12, 13, 14]. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в исследовании причин патологии сети дефинитивных яичников, полной информации

по этому вопросу не получено, как и отсутствуют данные о роли инфекционных факторов.

Цель исследования – оценить влияние острой генитальной герпесвирусной инфекции на структурно-функциональное состояние сети яичников половозрелых морских свинок.

Материал и методы исследования. Объектами исследования служили правый и левый яичники молодых (трехмесячных) половозрелых самок морских свинок в стадии диэструс полового цикла. Животные были распределены на две группы: 1 – интактные морские свинки (контроль, $n = 5$); 2 – свинки, зараженные вирусом простого герпеса 2 типа (ВПГ-2) ($n = 5$). Заражение производили ВПГ-2 штамм «ВН» (получен из «Института вирусологии им. Д.И.Ивановского ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России») путем внутривагинального введения 20 мкл вирусосодержащего материала. Вирус предварительно был размножен на перевиваемой культуре клеток Vero и его титр соответствовал 105 ТЦД₅₀/мл (5,0 Ig ТЦД₅₀/мл). Выделение яичников для анализа производили в остром периоде инфекции – на 10 сутки инфицирования. Выведение животных из опыта и взятие материала осуществляли после усыпления парами хлороформа в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных (1989)». Для анализа материала привлечены методы световой микроскопии, иммуногистохимической детекции альфа-рецепторов эстрогенов, иммунофлуоресцентного определения антигенов ВПГ-2. Для световой микроскопии и иммуногистохимических реакций яичники фиксировали 10% нейтральным формалином. Серийные парафиновые срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином по общепринятой схеме. Для доказательства присутствия в клетках сети ВПГ-2 срезы монтировали на стекла с полилизинным покрытием и проводили реакцию прямой иммунофлуоресценции на антигены вируса: срезы инкубировали в растворе поликлональных антител к ВПГ-2, меченых ФИТЦ (НПФ «Лабдиагностика») в течение 90 мин при комнатной температуре. После промывки фосфатным буфером (рН=7,4) срезы заключали в глицерин. Иммунофлуоресцентный анализ проводился с помощью светового микроскопа Axiostar plus (Zeiss, Germany) с модулем для люминесценции. Параллельно на стеклах с полилизинным покрытием проводили непрямую реакцию иммуномечения на альфа-рецепторы эстрогенов на срединных срезах яичников (где сеть представлена наиболее полно) с использованием моноклональных мышиных антител, клон С-542 (фирмы ABCAM, США) в разведении 1:100, НРР-конъюгата

(DAKO) и DAB-системы визуализации. Контроль на неспецифичность связывания антител проводили по тому же протоколу, но без инкубации с первыми (специфическими к рецепторам эстрогенов) антителами. Подсчет клеток с мечеными ядрами осуществляли на компьютерных изображениях срезов канальцев (по 20 срезов в каждой группе) при общем оптическом увеличении микроскопа равном 400. Иммуногистохимические препараты анализировали и фотографировали в световом микроскопе Axiostar plus (Zeiss, Germany). Для трансмиссионной электронной микроскопии образцы фиксировали в реактиве Ито-Карновски с постфиксацией в 1% растворе OsO₄, дегидратировали в этаноле и заливали в смолу LR White (GmbH, Germany). Ультратонкие срезы (100А) контрастировали 1% раствором уранилацетата и цитрата свинца. Анализ ультратонких срезов яичников проводился в трансмиссионном электронном микроскопе JEM 100В (Jeol, Japan) при ускоряющем напряжении 80кВ.

Результаты исследования и их обсуждение. В гистологических препаратах четырех из пяти контрольных животных сеть яичника была представлена немногочисленными узкими или умеренно расширенными канальцами (рис. 1, фрагмент). Внутреннюю выстилку канальцев формировал один слой эпителиоцитов кубической или низкой столбчатой формы. На апикальных поверхностях большинства эпителиоцитов присутствовали множественные длинные реснички. Прилегающая к эпителию канальцев волокнистая соединительная ткань формировала тонкую внешнюю оболочку с небольшим количеством микрососудов и клеток фибробластического дифферона, которая незаметно переходила в соединительнотканную строму мозгового вещества яичника. У одной из контрольных морских свинок в левом яичнике обнаружено кистозное расширение канальцев сети с уплощением формы эпителиоцитов без сопутствующих признаков воспаления во внешней соединительнотканной оболочке и окружающем мозговом веществе; гистологическая структура канальцев сети правого яичника не отличалась от таковой у остальных контрольных животных. У всех морских свинок контрольной группы присутствовало специфическое иммуногистохимическое маркирование ядер эпителиальных клеток канальцев на альфа-рецепторы эстрогенов (рис. 3). Поскольку канальцы сети имели разные диаметры (и, соответственно, разное число эпителиоцитов в срезах канальцев), подсчета среднего количества эпителиальных клеток с окрашенными ядрами на один каналец не производилось. Общая численность эпителиоцитов, содержащих метку в ядрах, варьировала от 5 – 11 в срезах мелких канальцев до 19 – 28 – в

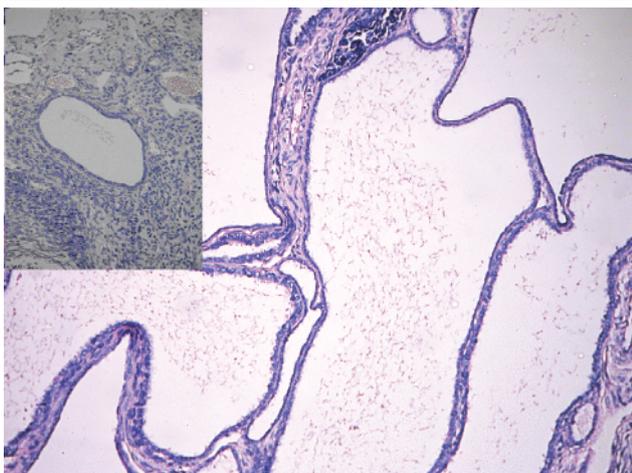


Рис. 1. Многокамерные кисты сети яичника (острый период генитального герпеса). Фрагмент – каналец сети яичника (контроль). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 63.

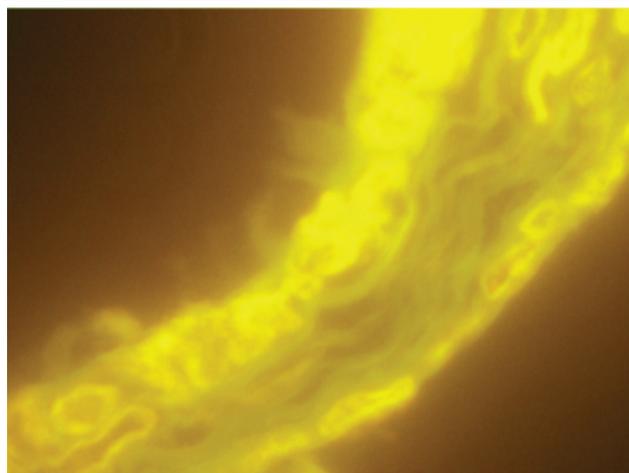


Рис. 2. Стенка кисты яичника (острый период генитального герпеса). Реакция прямой иммунофлуоресценции на антигены ВПГ-2. Ув. 900.

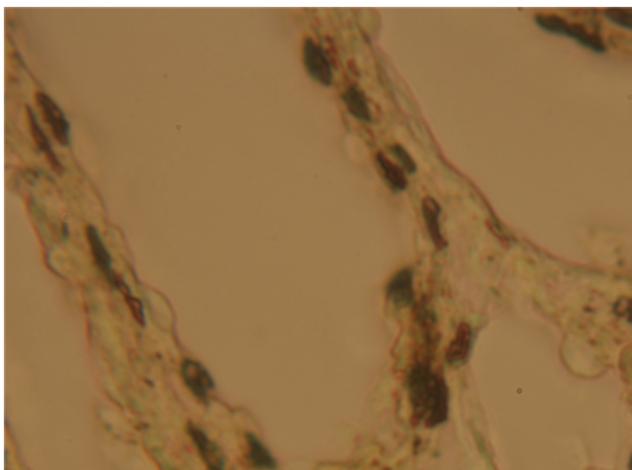


Рис. 3. Канальцы сети яичника (контроль). Иммуногистохимическое окрашивание ядер эпителиоцитов на альфа-рецепторы эстрогенов. Ув. 400.

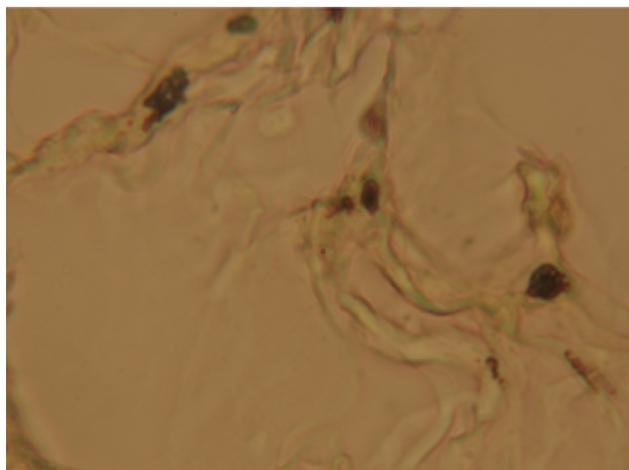


Рис. 4. Фрагмент многокамерной кисты яичника (острый период генитального герпеса). Иммуногистохимическое окрашивание ядер эпителиоцитов на альфа-рецепторы эстрогенов. Ув. 400.

более крупных канальцах с хорошо выраженным просветом. Интенсивное окрашивание на альфа-рецепторы эстрогенов отмечалось также в ядрах эндотелиоцитов сосудов внешней соединительнотканной оболочки канальцев. В кистозно измененных канальцах сети левого яичника одной из свинок контрольной группы число эпителиоцитов с окрашенными ядрами колебалось от 3 до 10 клеток на срез канальца.

Гистологическая картина сети яичников всех инфицированных животных кардинально отличалась от контрольной группы. В обоих яичниках каждой морской свинки сеть выглядела в виде многокамерных кист с резко истонченными стенками и уплощенным (местами “слущенным”)

эпителием. Кистозно-расширенные канальцы имели вид тонкостенных крупных “камер” (рис. 1) и располагались настолько компактно, что внешняя соединительнотканная оболочка в местах контактов канальцев друг с другом практически “исчезала” – была представлена единичными клетками и тонким слоем матрикса. В участках мозгового вещества пограничных с кистами располагались расширенные тонкостенные и кровенаполненные сосуды. При трансмиссионной электронной микроскопии количество реснитчатых эпителиоцитов в эпителиальной выстилке кист, а также высота, толщина и численность ресничек визуально были существенно ниже по сравнению с контролем, во многих эпителиоцитах отмечались

признаки деструкции. В цитоплазме сохранных эпителиальных клеток присутствовали пиноцитозные пузырьки. Результаты реакции прямой иммунофлуоресценции указывали на наличие антигенов вируса в ядрах эпителиоцитов кист у всех инфицированных животных (рис. 2); в контрольных препаратах реакция была отрицательной. Иммуногистохимическая метка на альфа-рецепторы эстрогенов локализовалась в ядрах отдельных эпителиоцитов – от 3 до 9 клеток (рис. 4) на срез канальца (“камеры кисты”). Интенсивность окрашивания ядер по сравнению с контролем была менее выраженной. Во всех участках мозгового вещества яичников отчетливо проявлялись признаки воспалительной реакции: интерстициальный отек, расширение и кровенаполнение сосудов, лейко- и эритропедез, паравазальные скопления плазматических и тучных клеток.

Данные литературы по вопросу кистообразования из канальцев сети яичников у морских свинок в определенной степени противоречивы. По одному из мнений, кисты сети у этих животных встречается довольно часто и в этой связи предлагается считать их “нормальным структурным признаком” яичников [18]. Подавляющее большинство других исследователей [17, 10, 16] поддерживают точку зрения, что кисты сети возникают при старении яичников (у морских свинок в возрасте старше 15 месяцев), когда происходят выраженные гормональные перестройки. В проведенном нами эксперименте были использованы молодые животные и присутствие у одной из свинок одностороннего умеренно выраженного кистозного расширения канальцев сети без признаков воспаления является, скорее всего, исключением. В правом яичнике этой же свинки канальцы сети имели физиологическую гистоструктуру, характерную для стадии диэструс. У всех инфицированных морских свинок сеть яичников трансформировалась в многокамерные кисты с истонченными стенками и занимала значительную часть площади срезов. Однотипность изменений сети у животных этой группы и положительные результаты реакции прямой иммунофлуоресценции на антигены ВПГ-2 в эпителиоцитах кист указывают на возможную патогенетическую роль вируса в развитии кистозного изменения сети. Гистологические признаки воспаления яичников, зарегистрированные у инфицированных животных, также свидетельствуют в пользу патогенного влияния ВПГ-2, обладающего свойством индуцировать воспалительные процессы в пораженных тканях [5]. Превращение канальцев сети в многокамерные кисты, по-видимому, можно рассматривать и с позиций их компенсаторного расширения при дренировании отечной жидкости, накапливающейся в яичнике при воспалении. Осуществление

транспорта жидкости в полость канальцев подтверждают отмеченные в эпителиоцитах признаки пиноцитоза и присутствие дефектов в эпителиальной выстилке. Вместе с тем, в условиях действия вируса нельзя исключать и реактивного возрастания секреторной активности эпителиоцитов, о которой говорится в обзоре [22] как об одном из физиологических свойств сети дефинитивного яичника. По мнению [19] канальцы сети яичника переполняются секреторной жидкостью и превращаются в многокамерные тонкостенные кисты из-за отсутствия выпускников. Существующие в литературе сведения об изменении морфологического статуса канальцев сети в разные фазы полового цикла [23] указывают на их зависимость от уровня эстрогенов. Полученные нами данные иммуногистохимического маркирования ядер эпителиоцитов сети на альфа-рецепторы эстрогенов в контроле подтверждают это свойство, а зарегистрированное снижение активности специфического окрашивания ядер у инфицированных животных позволяет рассматривать этот факт как результат действия вируса, репликация которого происходит внутриядерно с участием клеточных факторов транскрипции [2, 11]. Известно, что регуляторные эффекты эстрогенов также реализуются через воздействие на процесс транскрипции в клетках-мишенях [15], и это является основанием для предположения о том, что в остром периоде герпесвирусной инфекции у животных возникает некий “перекрест” механизмов внутриядерного эффекта эстрогенов (как факторов транскрипции) и репликации вирусов. Это проявляется в снижении численности и интенсивности иммуногистохимического окрашивания ядер эпителиоцитов сети на альфа-рецепторы эстрогенов, изменении морфофункционального статуса сети и развитии кистозной трансформации.

Выводы:

1. В условиях острой генитальной герпесвирусной инфекции канальцы сети яичников половозрелых самок морских свинок трансформируются в крупные многокамерные тонкостенные кисты, занимающие значительную часть яичников. Указанные изменения сопровождаются развитием воспаления.

2. Изменения численности и интенсивности иммуногистохимического окрашивания ядер эпителиоцитов канальцев сети яичников в условиях острого генитального герпеса свидетельствуют о нарушении механизма реализации регуляторных эффектов эстрогенов на клетки сети с исходом в кистозную трансформацию.

ЛИТЕРАТУРА:

1. О.В. Волкова, Т.Г.Боровая, Е.О.Погорельская, В.А.Степаненко. Морфогенетическая роль сети

- в физиологии и патологии яичников//Медико-биологические науки. – 2002. – № 4. – С. 21 – 22. O.V.Volkova, T.G. Borovaya, E.O.Pogorelskaya, V.A.Stepanenko. Morfogeneticheskaya rol seti v fiziologii yaichnikov//Mediko-biologicheskie nauki. – 2002. – № 4. – С. 21 – 22.
2. Е. Н. Карева, О. М. Олейникова, В. О. Панов, Н. Л. Шимановский, В.И. Скворцова. Эстрогены и головной мозг // Вестник РАМН. – 2012. – № 2. – С. 48 – 9. E.N.Kareva, O.M. Oleynikova, V.O.Panov, N.L. Shimanovskiy, V.I.Skvorstova. Estrogeny I golovnoy mozg//Vestnik PAMN. . – 2012. – № 2. – С. 48 – 9.
3. Ф.А.Шаповалов, Т.Г. Боровая, Г.Г.Кругликов, Л.М. Каппушева. Морфологические особенности овариальной сети крыс в периоды репродукции и старения//Бюлл.эксп.биол., мед. – 2012. – Т. 154 (12). – С. 772 – 4. F.A. Shapovalov, T.G. Borovaya, G.G.Kruglikov, L.M. Kappusheva. Morfologicheskie osobennosti ovarialnoy seti krysv v periody reproduksii I stareniya// Byull. Eksp.biol., med. – 2012. – Т. 154 (12). – С. 772 – 4.
4. Acikalin MF, Tokar B. Giant cyst of the rete ovarii in a child//J Pediatr Surg. – 2005. – V. 40(6). – P. 17 – 19.
5. Anower AK, Shim JA, Choi B, Kwon HJ, Sohn S. The role of classical and alternative macrophages in the immunopathogenesis of herpes simplex virus-induced inflammation in a mouse model//J. Dermatol. Sci. – 2014. – Vol. 73 (3). – P. 198 – 208.
6. Byskov AG. The role of the rete ovarii in meiosis and follicle formation in the cat, mink, and ferret//J Reprod Fertil. – 1975. – V. 45. – P. 201 – 209.
7. Byskov AG, Skakkebaek NE, Stafanger G, et al. Influence of ovarian surface epithelium and rete ovarii on follicle formation//J Anat. – 1977. V. – 123. – P. 77 – 86.
8. Crum, C. P. The female genital tract: Ovarian tumors. – 2005. – P. 1093–1104. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. (Kumar, V., Abbas, A.K. and Fausto, N. eds.) Elsevier Saunders, Philadelphia.
9. Jiang J, Take Y, Kobayashi Y, et al. Adenomatous hyperplasia of the rete ovarii in beagle//J Toxicol Pathol. – 2004. – V. 17. – P. 127 – 128.
10. Keller LS, Griffith JW, Lang CM. Reproductive failure associated with cystic rete ovarii in guinea pigs//Vet Pathol. – 1987. – V. 24(4). – P. 335 – 9.
11. Knipe DM. The role of viral and cellular nuclear proteins in herpes simplex virus replication//Adv. Virus Res. – 1989. – Vol. 37. – P. 85 – 123.
12. Kon Y, Konno A, Hashimoto Y, et al. Ovarian cysts in MRL/MpJ mice originate from rete ovarii//Anat Histol Embryol. – 2008. – V. 36. P. 172 – 178.
13. Lee S, Ichii O, Otsuka S, et al. Quantitative trait locus analysis of ovarian cysts derived from rete ovarii in MRL/MpJ mice//Mamm Genome. – 2010. – V. 21. – P. 162 – 171.
14. Lee SH, Ichii O, Otsuka S, Hashimoto Y, Namiki Y, Kon Y. Identifying a new locus that regulates the development of rete ovarian cysts in MRL/MpJ mice// Jpn J Vet Res. – 2011. – V. 59(2-3). – P. 79 – 88.
15. McInerney EM, Weis KE, Sun J, Mosselman S, Katzenellenbogen BS. Transcription activation by the human estrogen receptor subtype beta (ER beta) studied with ER beta and ER alpha receptor chimeras//Endocrinology. – 1998. – Vol. 139 (11). – P. 4513 – 22.
16. Pilny A. Ovarian cystic disease in guinea pigs// Vet Clin North Am Exot Anim Pract. – 2014. – V. 17(1). – P. 69 – 75.
17. Quattropani SL. Serous cysts of the aging guinea pig ovary. II. Scanning and transmission electron microscopy//Anat Rec. – 1978. – V. 190(2). – P. 285 – 98.
18. Shi F, Petroff BK, Herath CB, Ozawa M, Watanabe G, Taya K. Serous cysts are a benign component of the cyclic ovary in the guinea pig with an incidence dependent upon inhibin bioactivity//J Vet Med Sci. – 2002. – V. 64(2). – P. 129 – 35.
19. Sung-Woo, Yong-Hoon, Sang-Rae, Kyoung-Min, Young-Jeon, Kang-Jin, Kwon-Sik, Doo, Hwa-Young, Dong-Suck and Kyu-Tae Bilateral Ovarian Cysts Originating from Rete Ovarii in an African Green Monkey (*Cercopithecus Aethiops*) online in J-STAGE 21 May 2012.
20. Upadhyay S, Luciani JM, Zamboni L. The role of the mesonephros in the development of indifferent gonads and ovaries of the mouse//Ann Biol Anim Biochim Biophys. – 1979. – V. 19. – P. 1179 – 1196.
21. Waterberg H. Development of the early human ovary and role of the mesonephros in the differentiation of the cortex//Anat Embryol. – 1982. – V. 165. – P. 253 – 280.
22. Wenzel JG, Odend'hal S. The mammalian rete ovarii: a literature review//Cornell Vet. – 1985. – V. 75. – P. 411 – 425.
23. Wenzel JG, Odend'hal S, Player EC. Histological and histochemical characterization of the bovine rete ovarii through the estrous cycle and gestation.//Anat Histol Embryol. – 1987. – Vol. 16(2). – P. 124-35.

Авторская справка:

1. Боровая Татьяна Геннадьевна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, главный научный сотрудник лаборатории анатомии микроорганизмов, ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18. 8(499)193-30-40; E-Mail: tbor27@yandex.ru

2. Диденко Любовь Васильевна, д.м.н.; заведующая лабораторией анатомии микроор-

ганизмов ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18.; 8(499)193-30-40; E-Mail: lyubov_didenko@mail.ru

3. Наровлянский Александр Наумович, д.б.н., профессор; заведующий лабораторией цитокинов ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; 8(495)2262895; E-Mail: narovl@yandex.ru

4. Иванова Алла Ивановна, к.б.н.; старший научный сотрудник, лаборатория цитокинов ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; +7(916)6499201; E-mail: 5893211@bk.ru

5. Шевлягина Наталья Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории ана-

томии микроорганизмов, ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; 8(499)193-30-40; E-mail: microbanatomy@gmail.com

6. Пронин Александр Васильевич, д.б.н., профессор; заведующий лабораторией естественного иммунитета, ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; 89852262899; E-mail: proninalex@yandex.ru

7. Санин Александр Владимирович, д.б.н., профессор; заведующий лабораторией клеточного иммунитета, ФГБУ «Федеральный Научно-исследовательский Центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства Здравоохранения Российской Федерации; 123098, Москва, ул. Гамалеи, д. 18; 89852262897; E-mail: saninalex@inbox.ru.