

УДК 612.112.95:612.4:612.621.31:611.018.74

СЕКРЕТОРНО-СИНТЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОНОЦИТОВ/ МАКРОФАГОВ И ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ К ПОЛОВЫМ ГОРМОНАМ В ЭНДОМЕТРИИ

Храмова И.А., Слусарева Е.Е., Каредина В.С.

*ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Владивосток, e-mail: mail@vgmu.ru*

Исследованы уровни синтеза и секреции лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами, стабильность лизосомных мембран этих клеток у 63-х женщин с разной степенью экспрессии рецепторов к половым гормонам на клетках эндометрия. Выявлено, что сильная экспрессия рецепторов к эстрадиолу в пролиферативную фазу маточного цикла сопровождается лабилизацией лизосомных мембран моноцитов/макрофагов, увеличением секреции клеточного лизоцима при снижении его синтеза. Напротив, сильная экспрессия рецепторов к прогестерону в секреторную фазу маточного цикла ведет к стабилизации лизосомных мембран этих клеток, снижению секреции и увеличению синтеза лизоцима в них. Происходящие изменения в моноцитах крови и перитонеальных макрофагах определяют процесс их активации и степень возможного участия в реализации репродуктивной функции женщины за счет эффекторного действия клеток и их лизосомных ферментов.

Ключевые слова: макрофаги, лизоцим, экспрессия рецепторов, эндометрий

SECRETORY-SYNTHETIC KINESIS OF MONOCYTES/MACROPHAGES AND RECEPTOR-EXPRESSING TO THE REPRODUCTIVE HORMONES IN THE ENDOMETRIUM

Khramova I.A., Slusareva E.E., Karedina V.S.

Pacific State Medical University, Vladivostok, e-mail: mail@vgmu.ru

The rate of lysozyme fusion and secretion by blood monocytes and peritoneal macrophages, the stability of lysosome membranes of these cells of 63 women with different rate of receptor-expressing to the reproductive hormones on the endometrium cells were investigated. It was educed that strong receptor-expression towards the estradiol at the proliferating stage of the fallopian cycle is accompanied by the labialization of monocyte's lysosome membranes and peritoneal macrophages, enhancement of the secretion of the intercellular lysozyme and decrease of its fusion. In fact, strong receptor-expression towards the progesterone at the proliferating stage of the fallopian cycle results in the stabilization of the lysosome membranes of these cells, decrease of fusion in it and increase of lysozyme secretion. The occurring changes in the blood monocytes and peritoneal macrophages determine the process of their labialization and the rate of the possible performance during the implementation of the reproductive function of woman by means of the cell effector activity and their lysozyme enzyme.

Keywords: macrophages, lysosome, receptor-expression, endometrium

Важной составляющей здоровья женщины является нормальное функционирование ее репродуктивной системы. К сожалению, число бесплодных браков не имеет тенденции к снижению. В настоящее время установлено, что решающую роль в имплантации играет количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам [5]. При этом эстрадиол повышает концентрацию рецепторов эстрадиола (РЭ) и прогестерона (РП) в цитоллизе клеток, а прогестерон её снижает. В ходе нормального менструального цикла имеются широкие индивидуальные колебания содержания РЭ и РП в эндометрии. Максимальное количество РЭ и РП в эндометрии отмечается в овуляторный период, а в секреторную фазу их количество уменьшается [7, 8].

Патология синтеза рецепторов в матке может происходить под влиянием изменения количества и соотношения половых гормонов, поражения патологическим

процессом матки, дисбаланса других гормонов [14].

Нарушение экспрессии рецепторов стероидных гормонов является ведущим в формировании гиперпластических процессов эндометрия и миомы матки. От состояния рецепторного аппарата матки и уровня сывороточных гормонов зависит также эффект от применяемой гормональной терапии вплоть до полной нечувствительности к ней.

Эстрогены и прогестерон обладают способностью взаимодействовать и с клетками системы макрофагов за счет присутствующих на их плазматической мембране рецепторов к стероидным гормонам [13].

Активация макрофагальных клеток сопровождается усилением экспрессии клеточных рецепторов [1, 4, 10]. В клетках при этом увеличивается количество первичных и вторичных лизосом, повышается активность лизосомных ферментов, изменяется стабильность лизосомных мембран [9].

Цель работы – определить процесс активации моноцитов крови и перитонеальных макрофагов по уровню синтеза и секреции ими лизосомного фермента лизоцима, показателю стабильности лизосомных мембран этих клеток у женщин с разной степенью экспрессии эстрогеновых и прогестероновых рецепторов на клетках эндометрия в разные фазы маточного цикла.

Материалы и методы исследования

Исследованы моноциты крови и перитонеальные макрофаги у 63-х женщин репродуктивного возраста ($30,5 \pm 2,5$ года), находившихся на лечении в КГБУЗ «Владивостокская клиническая больница № 1» и КГБУЗ «Владивостокский клинический родильный дом № 3» с трубно-перитонеальной формой бесплодия. Всем женщинам с диагностической целью проведены гистероскопия и выскабливание полости матки на 10-й или 21-й день менструального цикла в зависимости от времени поступления в стационар. Фаза маточного цикла определялась после гистологического исследования препарата в КГБУЗ «Владивостокское патологоанатомическое бюро». На все обследования пациентками получено информированное согласие.

По данным результатов гистологического исследования женщины разделены на две группы: пациентки, у которых эндометрий находился в фазе пролиферации (первая группа – 31 женщина) и в фазе секреции (вторая группа – 32 женщины). Выделение моноцитов крови проводилось на градиенте плотности фиколл-верографина центрифугированием крови в течение 30 минут при 400 G с последующим отсасыванием микропипеткой кольца градиента [11]. Клетки прикреплялись к поверхности стекла в течение 60 минут при температуре 37°C. Перитонеальные макрофаги получали из суспензии, взятой методом пункций заднего влагалищного свода в день проводимой гистероскопии, также выделяли прикреплением клеток к поверхности стекла.

Концентрацию клеток считали в камере Горяева и доводили стерильным физиологическим раствором до $6 \cdot 10^6$ кл./мл. Определение стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов с расчетом показателя стабильности (ПСЛМ) проводили методом культивирования выделенных клеток в среде 199 с добавлением 0,5% стерильного L-глутамин и 2,5% смешанной человеческой сыворотки, прогретой в течение 30 мин при 56°C в течение 12–15 часов при 37°C. Микрометодом проводили определение секретированного лизоцима ($L_{\text{секр}}$), а после 4-6-кратного замораживания-оттаивания культивируемых клеток – общего лизоцима ($L_{\text{общ}} = L_{\text{секретированный}} + L_{\text{внутриклеточный}}$) [3]. На основании полученных результатов секретированного и общего лизоцима высчитывали ПСЛМ по формуле $\text{ПСЛМ} = L_{\text{секр}}/L_{\text{общ}} \cdot 100\%$. Повышение ПСЛМ выше оптимального значения (53–58%) расценивалось как лабилизация лизосомных мембран, снижение этого показателя – как стабилизация мембран. По результатам оценки разницы $L_{\text{общ}}$ после и до культивирования определяли количество синтезированного лизоцима ($L_{\text{синт}}$) [12].

Определение экспрессии рецепторов к эстрогенам и прогестерону проводили иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных

антител (Dako, США) [2]. Производилась заливка фиксированных кусочков ткани эндометрия в парафин и делались тонкие срезы толщиной 4–5 мкм с помещением их по 3–4 образца на предметные стекла, покрытые поли-L-лизинном. Выявление тканевых антигенов проводили авидин-биотиновым методом, в котором биотилированные вторичные антитела взаимодействуют с соответствующими молекулами пероксидазно-конъюгированного стрептавидина.

Нагревали стекла со срезами, после чего гистологические препараты обрабатывали первичными иммунными сыворотками, содержащими мышинные моноклональные антитела соответственно к рецепторам эстрогенов (Э) и прогестерону (П). На каждом стекле 1 срез (контрольный) обрабатывали неиммунной мышинной сывороткой («Dako», USA). В качестве вторичных сывороток использовали антимишинные биотилированные антитела козы (ИМТЕК, Россия) в концентрации 1:100 и конъюгированную со стрептовидином полипероксидазу (ИМТЕК, Россия) в концентрации 1:100. Анализ окрашенных пероксидазным методом ядер производили при увеличении объектива $\times 40$. Среднюю интенсивность иммуногистохимической реакции оценивали по 4-бальной шкале на 100 клеток: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – сильная реакция.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета программ «Statistica 6» с применением стандартных методов вариационной статистики и критерия Манна–Уитни для оценки статистически значимых различий. Различие считалось достоверным при $p < 0,05$ [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенное исследование показало, что экспрессия рецепторов к эстрадиолу и прогестерону на клетках эндометрия в разные фазы маточного цикла сопряжена с колебанием секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, а также показателем стабильности лизосомных мембран этих клеток.

В фазу пролиферации преобладает эстрадиол, и его действие ведет к нарастанию синтеза и экспрессии рецепторов к данному гормону [2]. Как видно из табл. 1, сильная экспрессия рецепторов на клетках эндометрия к данному гормону сопровождается лабилизацией лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов, в то время как слабая экспрессия рецепторов к эстрадиолу приводит к стабилизации лизосомных мембран этих клеток и снижению ПСЛМ ($p < 0,001$).

Соответственно секреторная активность моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин с сильной экспрессией рецепторов к эстрадиолу на клетках эндометрия наиболее высокая, что видно из табл. 2 ($p < 0,001$ – достоверное различие $L_{\text{секр}}$ моноцитов/макрофагов женщин с сильной и умеренной экспрессией рецепторов к эстрадиолу на клетках эндометрия с женщинами со слабой экспрессией рецепторов).

Таблица 1

Показатель стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин с разным уровнем экспрессии рецепторов к эстрадиолу в пролиферативную фазу маточного цикла

Группы сравнения	n		ПСЛМ в% моноцитов (M ± m)	ПСЛМ в% макрофагов (M ± m)
Женщины со слабой экспрессией рецепторов	10	p ¹	45,7 ± 1,8	55,7 ± 1,0
Женщины с умеренной экспрессией рецепторов	11	p ²	55,6 ± 2,0 p1-p2***	59,9 ± 1,2 p1-p2**
Женщины с сильной экспрессией рецепторов	10	p ³	63,4 ± 1,7 p1-p3***	66,7 ± 1,9 p1-p3***

Примечания: (достоверность различия между сравниваемыми группами):
 ** – различие значимо p < 0,01;
 *** – различие значимо.

Таблица 2

Уровень секреции лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у женщин с разным уровнем экспрессии рецепторов к эстрадиолу в пролиферативную фазу маточного цикла

Группы сравнения	n		L _{секр} мкг/мл моноцитов (M ± m)	L _{секр} мкг/мл макрофагов (M ± m)
Женщины со слабой экспрессией рецепторов	10	p ¹	0,65 ± 0,03	0,76 ± 0,020
Женщины с умеренной экспрессией рецепторов	11	p ²	0,78 ± 0,02 p1-p2***	0,94 ± 0,018 p1-p2***
Женщины с сильной экспрессией рецепторов	10	p ³	0,97 ± 0,07 p1-p3***	1,30 ± 0,120 p1-p3***

Примечания: (достоверность различия между сравниваемыми группами)
 *** – различие значимо p < 0,001.

Таблица 3

Уровень синтеза лизоцима (L_{синт}) моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у женщин с разным уровнем экспрессии рецепторов к эстрадиолу в пролиферативную фазу маточного цикла

Группы сравнения	n		L _{синт} мкг/мл моноцитов (M ± m)	L _{синт} мкг/мл макрофагов (M ± m)
Женщины со слабой экспрессией рецепторов	10	p ¹	0,49 ± 0,015	0,76 ± 0,02
Женщины с умеренной экспрессией рецепторов	11	p ²	0,43 ± 0,012 p1-p2**	0,7 ± 0,01 p1-p2***
Женщины с сильной экспрессией рецепторов	10	p ³	0,4 ± 0,025 p1-p3**	0,69 ± 0,01 p1-p3***

Примечания: (достоверность различия между сравниваемыми группами)
 ** – различие значимо p < 0,01;
 *** – различие значимо p < 0,001.

Синтез лизоцима моноцитами/макрофагами находится в обратной зависимости от уровня экспрессии рецепторов на клетках эндометрия к эстрадиолу, и, очевидно, от содержания эстрадиола (p < 0,001).

В секреторную фазу маточного цикла, развивающуюся после овуляции и образо-

вания желтого тела, закономерным образом происходит подъем содержания прогестерона и спад уровня эстрадиола. При этом наступает резкое снижение экспрессии рецепторов на клетках эндометрия к эстрадиолу и длительная экспрессия рецепторов к прогестерону [2].

Таблица 4

Показатель стабильности лизосомных мембран моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин с разным уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону в секреторную фазу маточного цикла

Группы сравнения	<i>n</i>		ПСЛМ в% моноцитов (M ± m)	ПСЛМ в% макрофагов (M ± m)
Женщины со слабой экспрессией рецепторов	11	p ¹	56,7 ± 1,1	63,7 ± 1,3
Женщины с умеренной экспрессией рецепторов	10	p ²	55,6 ± 1,9 p1-p2*	59,9 ± 2,4 p1-p2*
Женщины с сильной экспрессией рецепторов	11	p ³	45,4 ± 2,5 p1-p3***	49,7 ± 1,8 p1-p3***

Примечания: (достоверность различия между сравниваемыми группами)

* – различие незначимо $p > 0,05$;

*** – различие значимо $p < 0,001$.

Из табл. 4 видно, что при слабой и умеренной экспрессии рецепторов на клетках эндометрия к прогестерону наблюдается практически одинаковое значение ПСЛМ как моноцитов, так и макрофагов с незначительным преобладанием его в группе женщин со слабой экспрессией рецепторов ($p > 0,05$). С усилением экспрессии рецепторов к прогестерону происходит значительное снижение ПСЛМ макрофагальных клеток ($p < 0,001$), свидетельствуя о происходящей стабилизации их лизосомных мембран.

Секреторная активность моноцитов/макрофагов в группе женщин со слабой экспрессией рецепторов к прогестерону на

клетках эндометрия повышена, особенно у перитонеальных макрофагов ($p < 0,01$) по сравнению с ее значением у женщин с умеренной экспрессией рецепторов к гормону. При сильной экспрессии рецепторов к прогестерону наблюдается снижение секреции лизоцима в моноцитах крови и перитонеальных макрофагах ($p < 0,001$). Это может быть связано с прямым возрастающим действием прогестерона на клетки системы макрофагов или опосредованным за счет вариации числа рецепторов к гормону. Вполне вероятно, параллельно количественному изменению рецепторов на клетках эндометрия может происходить их изменение на мембранах макрофагальных клеток.

Таблица 5

Уровень синтеза лизоцима ($L_{\text{синт}}$) моноцитами крови и перитонеальными макрофагами у женщин с разным уровнем экспрессии рецепторов к прогестерону в секреторную фазу маточного цикла

Группы сравнения	<i>n</i>		$L_{\text{синт}}$, мкг/мл моноцитов (M ± m)	$L_{\text{синт}}$, мкг/мл макрофагов (M ± m)
Женщины со слабой экспрессией рецепторов	11	p ¹	0,44 ± 0,012	0,71 ± 0,010
Женщины с умеренной экспрессией рецепторов	10	p ²	0,47 ± 0,02 p1-p2*	0,76 ± 0,01 p1-p2**
Женщины с сильной экспрессией рецепторов	11	p ³	0,56 ± 0,024 p1-p3***	0,84 ± 0,020 p1-p3***

Примечания: (достоверность различия между сравниваемыми группами)

* – различие незначимо $p > 0,05$;

*** – различие значимо $p < 0,001$.

Синтез лизоцима моноцитами/макрофагами также варьируется в секреторную фазу маточного цикла, что может быть также связано с действием прогестерона опосредованно через рецепторы к гормону.

Из табл. 5 видно, что при сильной экспрессии рецепторов на клетках эн-

дометрия к прогестерону имеет место наибольший уровень синтеза лизоцима моноцитами крови и перитонеальными макрофагами ($p < 0,001$), при слабой экспрессии рецепторов к прогестерону наблюдается снижение синтеза лизоцима этими клетками.

Заключение

Таким образом, исследование секреторно-синтетической активности моноцитов крови и перитонеальных макрофагов у женщин в разные фазы менструального цикла выявило взаимосвязь процесса активации макрофагальных клеток с уровнем экспрессии рецепторов на клетках эндометрия к эстрадиолу и прогестерону. Происходящие при этом изменения в макрофагальных клетках определяют процесс их активации и степень возможного участия в реализации репродуктивной функции женщины за счет эффекторного действия клеток и их лизосомных ферментов. Проведенное исследование позволяет рекомендовать в качестве альтернативного метода лечения женщинам с нарушенной экспрессией рецепторов на клетках эндометрия к стероидным гормонам иммунокорректирующую терапию, воздействующую на макрофагальное звено. Она может использоваться как самостоятельно, так и вместе с гормональными препаратами.

Список литературы

1. Говалло В.И. Иммунология репродукции. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
2. Иммуногистохимические исследования экспрессии рецепторов к стероидным гормонам при гиперпластических процессах в эндометрии / О.Н. Лысенко, М.Х. Ашхаб, Н.В. Стрижова, И.И. Бабиченко // Архив патологии. – 2004. – № 2. – С. 7–10.
3. Мотавкина Н.С., Шаронов А.С., Ковалев Б.М. Микрометоды в иммунологии. – Владивосток: ДВГУ, 1987. – 184 с.
4. Плехова Н.Г., Сомова Л.М. Роль моноцитов/макрофагов в патогенезе вирусных инфекций // Тихоокеанский мед. журн. – 2010. – № 3. – С. 5–9.
5. Побединский Н.М., Балтуцкая О.И., Омельченко А.И. Стероидные рецепторы нормального эндометрия // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 3. – С. 5–8.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение прикладных программ «Statistica». – М.: Медиа сфера, 2002. – 305 с.
7. Роль половых гормонов и их рецепторного аппарата при выборе лечения у пациенток с гиперпластическими процессами в эндометрии в сочетании с миомой матки / Н.В. Стрижова, П.В. Сергеев, О.Н. Лысенко, Л.Р. Баянова, О.А. Нестерова, Е.Н. Кареева, Н.В. Кирпичников, Н.И. Слепцова // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 3. – С. 30–33.
8. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2000. – 592 с.
9. Сходова С.А., Дрожеников В.А., Белякова Е.А. Активация лизосомального аппарата фагоцитов миелопептидами // Иммунология. – 1986. – № 5. – С. 84–85.
10. Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: развитие, активация, эффекторные функции // Rus. J. Immunol. – 1999. – Vol. 4, Suppl. 1. – P. 9–15.
11. Череев А.Н. Количественная и функциональная оценка Т и В систем иммунитета у человека // Общие вопросы патологии. Итоги науки и техники. – М.: ВИНТИ, 1976. – Т. 4. – С. 124–160.
12. Шаронов А.С. Фагоциты, лизосомы, мембраны. – Владивосток: Дальнаука, 2007. – 128 с.
13. Fuchs V., Kotasek A., Vackova L. Nektore Immunologicke zmeny pri gestozach // Cs. Gynek. – 1980. – Vol. 45, № 8. – P. 548–553.
14. Richards P.A., Tiltman A.J. Anatomical variation of the estrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri // Virchows Arch. – 1996. – Vol. 193, № 8. – P. 265–275.

References

1. Govallo V.I. Immunologya reproduksii [Immunology of reproduction]. Moscow, Meditsina, 1987. 304 p.
2. Lysenko O.N., Ashhab M.H., Strizhova N.V., Babichenko I.I. Immunogistohimicheskie issledovaniya jekspressii receptorov k steroidnym gormonom pri giperplasticheskikh processah v jendometrii [Immunohistochemical analysis of the receptor expression towards the steroid hormones during the hyperplastic processes at the endometrium]. Arhiv patologii [Archive of pathobiology], 2004, no. 2, pp. 7–10.
3. Motavkina N.S., Sharonov A.S., Kovalev B.M. Mikrometody v immunologii [Microtechnique in the immunology]. Vladivostok, DVGU, 1987. 184 p.
4. Plehova N.G., Somova L.M. Rol monocitov/makrofagov v patogeneze virusnyh infekcij [The role of monocytes/macrophages in the nosogenesis of the virus infection]. Tihookeanskij medicinskij zhurnal [Pacific medical journal], 2010, no. 3, pp. 5–9.
5. Pobedinskij N.M., Baltuckaja O.I., Omelchenko A.I. Steroidnye receptory normal'nogo jendometrija [Steroidal receptor of the normal endometrium]. Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and Gynecology], 2000, no. 3, pp. 5–8.
6. Rebrova O. Ju. Statisticheskij analiz medicinskih danyh. Primenenie prikladnyh programm «Statistica» [Statistical analysis of the medical data. Appliance of the application programs «Statistica»]. Moscow, Mediasfera, 2002. 305 p.
7. Strizhova N.V., Sergeev P.V., Lysenko O.N., Bajanova L.R., Nesterova O.A., Kareeva E.N., Kirpichnikov N.V., Slepceva N.I. Rol polovyh gormonov i ih receptornogo apparata pri vybore lechenija u pacientok s giperplasticheskimi processami v jendometrii v sochetanii s miomoi matki [The role of the sex hormones and their receptor apparatus in case of treatment selection of the female patients with the hyperplastic processes in the endometrium along with the hysterosyoma]. Akusherstvo i ginekologija [Obstetrics and Gynecology], 1998, no. 3, pp. 30–33.
8. Smetnik V.P., Tumilovich L.G. Neoperativnaja ginekologija [Non-operative gynecology]. Moscow, MIA, 2000. 592 p.
9. Skhodova S.A., Drozhennikov V.A., Belyakova E.A. Aktivacija lizosomal'nogo apparata fagocitov mielopeptidami [Arousal of lysosomal apparatus of the phagocytes by the mielo-peptide]. Immunologya [Immunology], 1986, no. 5, pp. 84–85.
10. Frejdlin I. S. Kletki immunnoj sistemy: razvitie, aktivacija, jeffektornye funkcii [Immune systems cells: enlargement, arousal, defective functions]. Rys. J. Immunol. [Rus. J. Immunol.], 1999, Vol. 4, Suppl. 1, pp. 9–15.
11. Cheredeev A.N. Kolichestvennaja i funkcionalnaja ocenka T i V sistem immuniteta u cheloveka. Obshhie voprosy patologii. Itogi nauki i tehniki [Quantity and functional assessment of the T and V systems of the man's immunity. General questions of the pathology. Results of the technology and science]. Moscow, VINITI, 1976. Vol. 4, pp. 124–160.
12. Sharonov A.S. Fagocit, lizosomy, membrany [Phagocytes, lysosomes, membranes]. Vladivostok, Dalnauka, 2007. 128 p.
13. Fuchs V., Kotasek A., Vackova L. Nektore Immunologicke zmeny pri gestozach. Cs. Gynek, 1980, Vol. 45, no. 8, pp. 548–553.
14. Richards P.A., Tiltman A.J. Anatomical variation of the estrogen receptor in the non-neoplastic myometrium of fibromyomatous uteri. Virchows Arch, 1996, Vol. 193, no. 8, pp. 265–275.

Рецензенты:

Рева Г.В., д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины, ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», г. Владивосток;
 Плехова Н.Г., д.б.н., заведующая лабораторией патоморфологии и электронной микроскопии, ФГБУ «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» СО РАМН, г. Владивосток.

Работа поступила в редакцию 18.02.2014.