

МИЕЛОПЕПТИДЫ В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ МАКРОФАГОВ ПРИ СТРЕССЕ *IN VIVO* *

Т.В. Гаврилова, *Пермский государственный медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера*

О.Н. Гейн, *Пермская государственная фармацевтическая академия*

С.В. Гейн, *Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН;
Пермский государственный национальный исследовательский университет*

М.В. Черешнева, *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*

В.А. Черешнев, *Институт иммунологии и физиологии УрО РАН*

Исследовано *in vivo* влияние миелопептидов МП-5 и МП-6 на продукцию активных форм кислорода, продукцию про- и противовоспалительных цитокинов перитонеальными макрофагами в норме и в условиях стресса. Оценено *in vivo* влияние миелопептидов МП-5 и МП-6 на апоптоз макрофагов и динамику продукции кортикостерона на фоне стресса. Установлено, что введение животным миелопептидов оказывает модулирующий эффект на изменения стрессиндуцированной продукции активных форм кислорода, про- и противовоспалительных цитокинов. Введение МП-5 и МП-6 нивелирует индуцированное иммобилизационным стрессом угнетение микробицидного потенциала и продукции IL-1 β . На апоптоз клеток перитонеального смыва и продукцию кортикостерона при стрессе миелопептиды влияния не оказывали.

Ключевые слова: миелопептиды, стресс, макрофаги, IL-1, IL-10.

Введение

В настоящее время очевидным является факт многокомпонентности иммунной системы, нормальное функционирование которой обеспечивается сложной сетью взаимосвязанных информационных сигналов, опосредуемых эндогенными информационными субстанциями. Примером может служить цитокиновая сеть, которая обеспечивает взаимосвязанное функционирование звеньев иммунной системы в процессе развития иммунного ответа и воспаления. Помимо цитокинов, представляющих собой полипептидные макромо-

лекулы, в процессах иммунорегуляции участвуют низкомолекулярные пептиды. В настоящее время описано три класса таких пептидов: нейропептиды, пептиды тимуса и пептиды костного мозга (миелопептиды) [10]. Изучением миелопептидов занималась группа российских ученых под руководством академика Р.В. Петрова. Идея поиска иммуотропных веществ в костном мозге базируется на том, что он является одним из центральных органов иммунной системы, где происходит миело- и гемопоэз, а значит, клетки костного мозга продуцируют молекулы,

* Работа поддержана грантом РФФИ 16-44-590156-р-а «Миелопептиды в регуляции функциональной активности макрофагов при стрессе *in vivo*».

которые контролируют процессы гемопоэза, пролиферации и дифференцировки клеток. Такие вещества были обнаружены в костном мозге в 70-е годы XX века. Позже, на основе веществ, выделенных из костного мозга свиньи, был создан препарат Миелопид (Myelopidum), обладающий широким спектром биологической активности. Миелопид представляет собой комплекс биорегуляторных пептидов – миелопептидов, с молекулярной массой 500–3000 Да. Миелопид используется в клинической практике с 1994 г. [4].

Более детальное изучение отдельных миелопептидов – их выделение, выяснение структуры, свойств, началось лишь в 90-е годы XX века в Институте биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН. Методом обращённо-фазовой хроматографии низкого давления были выделены из супернатанта культур клеток костного мозга свиньи два биологически активных пептида. Анализ полученных пептидов показал, что полученные вещества – гексапептиды следующего строения: Phe – Leu – Gly – Phe – Pro – Thr (МП-1) и Leu – Val – Val – Tyr – Pro – Trp (МП-2), обладающие иммуномодулирующей и нейротропной активностью. Теми же авторами были получены синтетические пептиды того же строения, свойства которых не отличались от свойств их природных аналогов. Еще 4 биологически активных пептида были выделены из супернатанта культуры клеток костного мозга свиньи методами твердофазной экстракции и обращенно-фазовой ВЭЖХ. Аминокислотные последовательности полученных пептидов были следующими: Phe – Arg – Pro – Arg – Ile –

Met – Thr – Pro (МП-4), Val – Val – Tyr – Pro – Asp (МП-5), Val – Asp – Pro – Pro (МП-6) [4]. Изучение пространственного строения, особенностей связывания пептидов с клетками, их многочисленных и разнообразных биологических эффектов остаётся актуальным до сих пор (рис. 1).

Важнейшей проблемой современной иммунологии является разработка методов направленной иммунокоррекции различных иммунопатологических состояний, таких как иммунодефицитные состояния, воспалительные процессы разного генеза. Одной из главных причин развития последних является стресс, при котором нарушения функций иммунной системы являются одним из ведущих факторов патогенеза. Ранее нами было показано угнетающее влияние миелопептидов МП-1, МП-3, МП-5, МП-6 на ФГА-индуцированный пролиферативный ответ лимфоцитов и ЛПС-индуцированную продукцию IL-1β [2], а также индуцированную зимозаном продукцию активных форм кислорода и продукцию IL-1β и TNF-α *in vitro* [7, 8]. Также нами было установлено, что введение МП-3 отменяло стрессиндуцированное угнетение продукции кислородных радикалов и провоспалительных цитокинов перитонеальными макрофагами при стрессе [1]. В то же время иммунорегуляторные эффекты МП-5 и МП-6, обладающих дифференцировочной активностью в отношении лейкозных клеток, в условиях стресса изучены недостаточно.

Целью настоящей работы является исследование роли миелопептидов МП-5 и МП-6 в регуляции функций перитонеальных макрофагов при различных вариантах иммобилизационного стресса *in vivo*.

| Название | Аминокислотная последовательность | Некоторые из обнаруженных эффектов |
|----------|-----------------------------------|---|
| МП-1 | Phe-Leu-Gly-Phe-Pro-Thr | Восстановление антителогенеза |
| МП-2 | Leu-Val-Val-Tyr-Pro-Trp | Противоопухолевый иммунитет |
| МП-3 | Leu-Val-Cys-Tur-Pro-Gln | Действие на моноцитарное звено |
| МП-4 | Phy-Arg-Pro-Arg-Ile-Met-Thr-Pro | Фактор клеточной дифференцировки, регулятор гемопоэза |
| МП-5 | Val-Val-Tyr-Pro-Asp | Фактор клеточной дифференцировки |
| МП-6 | Val-Asp-Pro-Pro | Фактор клеточной дифференцировки |

Рис. 1. Структура и функции миелопептидов

Экспериментальная часть

В экспериментах *in vivo* использовали белых беспородных мышей-самцов массой тела 17–22 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при двухразовом питании натуральным кормом в количестве, соответствующем суточным нормам, при неограниченном доступе к питьевой воде. Эксперименты проводили в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по работе с лабораторными животными «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986 г.).

В качестве стрессорного воздействия использовался двух- и шестичасовой иммобилизационный стресс. Пептиды МП-5 или МП-6 вводили внутривентрально за 30 мин. до начала индукции стресса в дозе 40 мкг/кг. Животные были разделены на 4 группы: 1 – контрольная (интактные мыши); 2 – стресс; 3 – стресс + МП-5 или МП-6; 4 – введение МП-5 или МП-6 без стрессорного воздействия. По окончании действия стресса животных декапитировали под эфирным наркозом. Для получения перитонеальных макрофагов мышам внутривентрально вводили 2 мл раствора Хенкса с добавлением 20 ЕД/мл гепарина и 50 мкл/мл эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС). После вскрытия брюшной полости раствор собирали с помощью автоматического дозатора и подсчитывали клеточные элементы в камере Горяева.

Оценку продукции активных форм кислорода (АФК) перитонеальными клетками производили с помощью реакции люминолзависимой хемилюминесценции (ЛЗХЛ). Реакцию проводили в 96-луночных плоскодонных планшетах («Greiner», Германия). Каждая лунка содержала $2 \cdot 10^5$ клеток в 0,2 мл раствора Хенкса. В качестве индуктора ЛЗХЛ использовали опсонизированный зимозан в концентрации 150 мкг/мл, в качестве маркера выраженности реакции ЛХЗЛ – люминол в концентрации 10^{-5} М. Результаты регистрировали в течение 1 ч каждые 5 мин с помо-

щью многофункционального спектрофотометра («TecanTrading AG», Швейцария).

Для оценки продукции цитокинов перитонеальные макрофаги культивировали в 24-луночных планшетах («Costar», США). В каждую лунку помещали 10^6 клеток в 1 мл приготовленной *ex tempore* полной культуральной среды на основе RPMI 1640 (Gibco, «ThermoFisherScientific», США), содержащей 10 мМ HEPES («Sigma-Aldrich», США), 2 мМ L-глутамин («Sigma-Aldrich»), 100 мкг/мл пенициллина, 100 ед./мл стрептомицина и 10% ЭТС («Биолот», Россия). В качестве индуктора продукции провоспалительных цитокинов использовали опсонизированный зимозан в концентрации 150 мкг/мл. Супернатанты 24-часовых культур собирали, замораживали и хранили при -20°C . Количественное определение ИЛ-1 β и ИЛ-10 проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов («R&D», США) согласно методике, предложенной производителем. Оценку апоптоза клеток перитонеального смыва проводили на проточном цитофлюориметре. Окраску клеток осуществляли с использованием коммерческого набора реагентов аннексина-FITC и 7AAD согласно инструкции производителя (BeckmanCoulter, США). Определение доли клеток, экспрессирующих фосфатидилсерин, осуществляли на проточном цитофлюориметре FACSCalibur (BectonDickinson, США). Статистический анализ проводили с помощью непарного *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В результате исследования влияния миелопептидов МП-5 и МП-6 на микробицидную активность клеток врожденного иммунитета на фоне двухчасового иммобилизационного стресса были получены следующие данные (рис. 2). Двухчасовой иммобилизационный стресс не влиял на спонтанную продукцию АФК. Миелопептид МП-5 стимулировал спонтанную продукцию АФК макрофагами в течение всего периода наблюдений, в то время как статистически

значимых эффектов МП-6 на спонтанную ЛЗХЛ зарегистрировано не было.

При анализе стимулированной ЛЗХЛ нами установлено, что двухчасовой стресс угнетал продукцию АФК, введение мышам на фоне стресса МП-5 отменяло стресс-индуцированное снижение микробицидности, и показатели ЛЗХЛ в этой группе мышей не отличались от контроля. При введении мышам МП-6 на фоне двухчасовой иммобилизации наблюдалось усиление продукции АФК по сравнению как с контрольной группой, так и с группой животных, подвергнутых одному стрессу. Таким образом, миелопептиды МП-5 и МП-6 оказывали модулирующее действие на функции стимулированных зимозаном перитонеальных макрофагов, отменяя стресс-индуцированное угнетение продукции АФК. При оценке влияния миелопептидов МП-5 и МП-6 на микробицидную активность клеток вро-

ждённого иммунитета на фоне шестичасового иммобилизационного стресса были получены следующие данные. В группе животных, подвергнутых только шестичасовому стрессовому воздействию, интенсивность спонтанной продукции активных форм кислорода статистически значимо не изменялась. Также не было зарегистрировано и эффектов МП-5, МП-6 через 6 часов на спонтанную продукцию АФК по сравнению с контролем (данные не приводятся).

Стимулированная зимозаном продукция АФК (рис. 3) при стрессе угнеталась по сравнению с животными контрольной группы практически в течение всего периода наблюдений. Изолированное введение как МП-5, так и МП-6 выражено усиливало продукцию АФК перитонеальными макрофагами. Введение животным МП-5 на фоне стресса отменяло стресс-индуцированное угнетение продукции

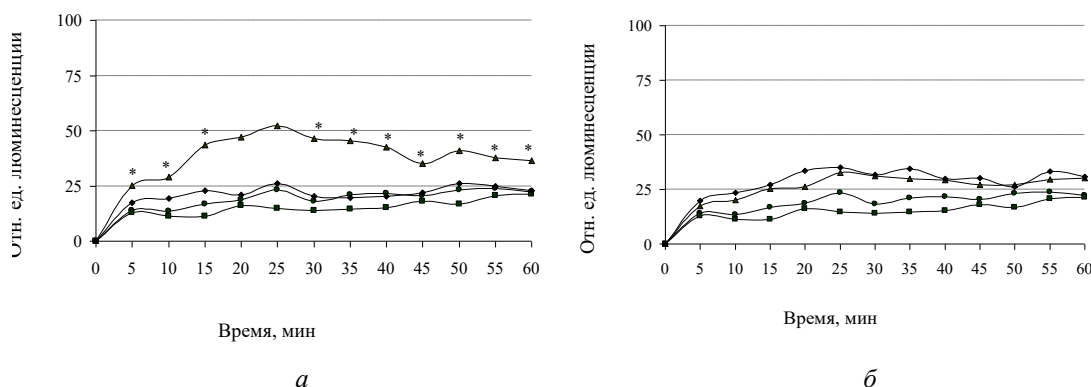


Рис. 2. Влияние МП-5 (А) и МП-6 (Б) на спонтанную продукцию АФК перитонеальными макрофагами при 2 ч иммобилизационном стрессе *in vivo*. Здесь и на рис. 2: ● – контроль; ■ – стресс; ◆ – стресс + МП; ▲ – МП. * $p < 0,05$ при сравнении с контролем, # $p < 0,05$ при сравнении со стрессом, $n = 12$.

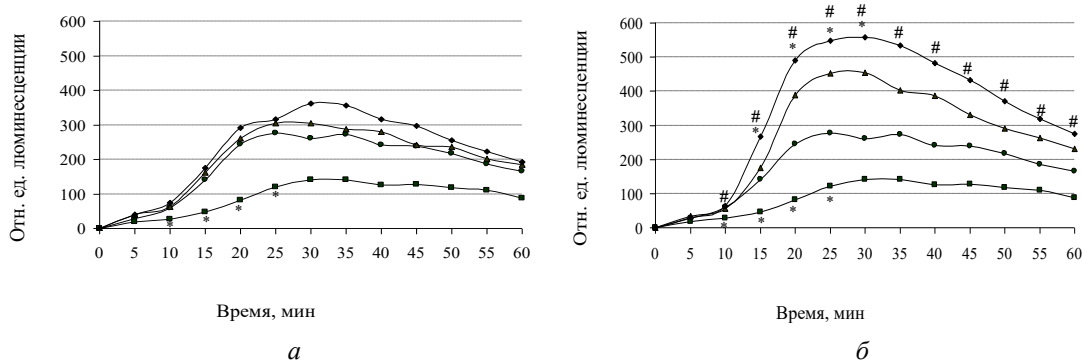
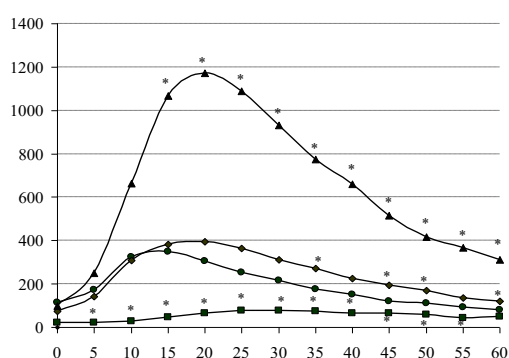


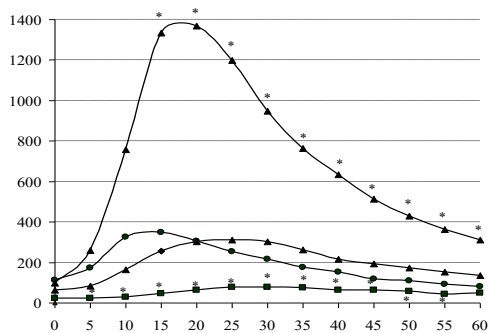
Рис. 3. Влияние МП-5 (А) и МП-6 (Б) на стимулированную продукцию АФК перитонеальными макрофагами при 2 ч иммобилизационном стрессе *in vivo*

АФК и даже приводило к стимуляции по сравнению с контролем. МП-6 на фоне стресса так же отменял стресс-индуцированную супрессию продукции АФК, однако, без стимуляции по сравнению с животными контрольной группы (рис. 4).

В следующей серии экспериментов нами оценивалось влияние МП-5 и МП-6 при стрессе на продукцию про- (IL-1 β) и противовоспалительного (IL-10) цитокинов (табл. 1). Как видно из таблицы, двухчасовой стресс угнетал зимозаниндуцированную продукцию IL-1 β . Предварительное введение мышам МП-5 и МП-6



а



б

Рис. 4. Влияние МП-5 (А) и МП-6 (Б) на стимулированную продукцию активных форм кислорода перитонеальными макрофагами при шестичасовом иммобилизационном стрессе *in vivo* (n=12)

отменяло стресс-индуцированное угнетение IL-1 β . На продукцию IL-10 стресс влияния не оказывал, в то же время нами зарегистрировано выраженное снижение спонтанной и стимулированной продукции IL-10 в группе животных, подвергнутых стрессу на фоне введения МП-5.

Шестичасовой иммобилизационный стресс не приводил к изменениям продукции IL-1 β и IL-10. Введение на фоне стресса миелопептидов также не изменяло продукцию IL-1 β и IL-10. Однако через 6 ч после изолированного введения миелопептидов отмечены стимуляция спонтанной и стимулированной продукции IL-1 β под воздействием МП-5 и активация стимулированной продукции данного цитокина под воздействием МП-6. Статистически значимых изменений продукции IL-10 не выявлено (табл. 2).

Иммобилизационный стресс и МП-6 влияния на связывание аннексина клетками перитонеального смыва мышей не оказывали. На концентрацию кортикостерона в периферической крови при стрессе введение миелопептидов не влияло (данные не приводятся).

Заключение

Таким образом, в нашем исследовании было установлено модулирующее действие миелопептидов МП-5 и МП-6 на функции стимулированных зимозаном перитонеальных макрофагов как при двухчасовом, так и при шестичасовом иммобилизационном стрессе, что проявлялось отменой его угнетающего действия на продукцию АФК и IL-1 β . В то же время миелопептиды МП-5 и МП-6 не оказывали влияния на апоптоз клеток перитонеальной полости и уровень кортикостерона в плазме крови.

Ранее [1] нами было показано, что аналогичным действием по отношению к продукции кислородных радикалов и IL-1 β обладал МП-3. Другими авторами [4] было установлено, что МП-1 оказывал модулирующее влияние на пролиферацию клеток селезенки мышей в модели иммунодефицитного состояния, вызванного введением цитостатика циклофосфамида в дозе 200 мг/кг. Введение МП-1 мышам, получавшим циклофосфамид, вызывало статистически достоверное усиление клеточной пролиферации в ответ на стимуляцию Кон А, но не оказывало такого эффекта на ЛПС-стимулирован-

Влияние двухчасового иммобилизационного стресса на продукцию IL-1 β и IL-10 перитонеальными макрофагами мышей на фоне введения МП-5 и МП-6

| Группа | Индуктор | IL-1 β , пг/мл | IL-10, пг/мл |
|---------------|---------------|----------------------|---------------------|
| Контроль | Без индуктора | 21,35 \pm 8,02 | 91,13 \pm 26,71 |
| | Зимозан | 50,86 \pm 10,45 | 141,61 \pm 32,92 |
| Стресс | Без индуктора | 17,46 \pm 3,82 | 78,63 \pm 11,02 |
| | Зимозан | 20,69 \pm 6,57* | 109,16 \pm 20,69 |
| Стресс + МП-5 | Без индуктора | 32,42 \pm 15,78 | 12,63 \pm 4,97* |
| | Зимозан | 40,71 \pm 15,32 | 52,07 \pm 7,36* |
| Стресс + МП-6 | Без индуктора | 28,04 \pm 10,4 | 146,28 \pm 54,54 |
| | Зимозан | 104,44 \pm 25,09 | 168,37 \pm 38,58 |
| МП-5 | Без индуктора | 16,01 \pm 2,43 | 60,07 \pm 29,01 |
| | Зимозан | 49,07 \pm 19,3 | 117,325 \pm 51,01 |
| МП-6 | Без индуктора | 13,60 \pm 4,25 | 117,7 \pm 55,15 |
| | Зимозан | 44,22 \pm 8,71 | 147,45 \pm 51,14 |

Примечание: $M \pm m$, $n = 8$ для каждой группы, * $p < 0,05$ по сравнению с контролем

Таблица 2

Влияние шестичасового иммобилизационного стресса на продукцию IL-1 β и IL-10 перитонеальными макрофагами мышей на фоне введения МП-5 и МП-6

| Группа | Индуктор | IL-1 β , пг/мл | IL-10, пг/мл |
|---------------|---------------|-----------------------|---------------------|
| Контроль | Без индуктора | 95,11 \pm 32,40 | 222,15 \pm 57,27 |
| | Зимозан | 660,61 \pm 58,96 | 712,17 \pm 118,70 |
| Стресс | Без индуктора | 130,91 \pm 48,74 | 292,70 \pm 17,39 |
| | Зимозан | 700,47 \pm 133,03 | 715,86 \pm 49,19 |
| Стресс + МП-5 | Без индуктора | 72,46 \pm 22,90 | 283,51 \pm 22,55 |
| | Зимозан | 607,44 \pm 25,31 | 857,03 \pm 101,80 |
| Стресс + МП-6 | Без индуктора | 66,08 \pm 15,22 | 230,85 \pm 18,97 |
| | Зимозан | 749,17 \pm 58,08 | 799,57 \pm 23,61 |
| МП-5 | Без индуктора | 295,11 \pm 91,99* | 350,78 \pm 77,29 |
| | Зимозан | 1053,89 \pm 147,23* | 761,26 \pm 72,84 |
| МП-6 | Без индуктора | 104,18 \pm 30,83 | 332,82 \pm 67,99 |
| | Зимозан | 1145,47 \pm 62,42* | 965,33 \pm 148,57 |

Примечание: результаты представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$), число животных (n) $n = 8$ для каждой группы, * $p < 0,05$ по сравнению с контролем

ные спленциты мышей, обработанных циклофосфамидом. Полученные в настоящей работе данные о стимулирующем влиянии МП-5 на спонтанную продукцию АФК также не противоречат существующим представлениям об эффектах миелопептидов. Ранее активирующее действие на спонтанную продукцию IL-1 β *in vitro* было установлено для МП-3, 5, 6 [7].

Известно, что различные фракции миелопептидов могут оказывать специфичное действие на разные звенья иммунитета [4]. Однако наши исследования указывают на

наличие некоторой однонаправленности в иммунорегуляторном действии миелопептидов. Возможно, это может быть связано с особенностями проникновения пептидов в клетки. Так, известно [4, 5], что на поверхности клеток есть специфические рецепторы низкой и средней аффинности к разным фракциям миелопептидов. Для МП-4 описан возможный механизм проникновения в клетку [3]. Можно предположить, что короткие молекулы миелопептидов могут проникать в клетку и без участия специфичных рецепторов

путём транслокации через мембрану. Подобный механизм был показан для коротких (не более 20 аминокислотных остатков, масса до 3,5 кДа) регуляторных пептидов [9]. Одним из таких неспецифических механизмов является пиноцитоз, характерный в большей степени для коротких гидрофильных основных пептидов, содержащих в своем составе остатки аргинина и лизина и способных преодолевать кислые молекулы гликокаликса. Другим

неспецифическим путём проникновения в клетку может служить диффузия через фосфолипидный бислой поверхностной мембраны гидрофобных пептидов, содержащих в своем составе остатки ароматических аминокислот – фенилаланина, триптофана, тирозина [6].

Итак, полученные нами данные указывают на перспективность дальнейшего исследования иммунокорректирующего влияния МП-5, МП-6 и других миелопептидов.

Библиографический список

1. *Гейн С.В., Гаврилова Т.В., Журавлёва Л.С., Черешнева М.В., Кирилина Е.А., Черешнев В.А.* Влияние МП-3 на динамику респираторного взрыва и продукцию IL-1 β и TNF- α перитонеальными макрофагами мыши при стрессе in vivo // Доклады Академии наук. - 2014. – Т. 455. – № 2. – С. 232–234.
2. *Гейн С.В., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А., Черешнева М.В.* Влияние миелопептидов на пролиферацию лимфоцитов и продукцию IL-1 β и TNF- α мононуклеарами, моноцитами и нейтрофилами // Цитокины и воспаление.- 2008. – Т. 7. – № 1. – С. 24 – 28.
3. *Гущин И.С.* Аллергическое воспаление и его фармакологический контроль. – М.: ФармарусПринт, 1998. – 252 с.
4. *Петров Р.В., Михайлова А.А., Фомина Л.А., Степаненко Р.Н.* Миелопептиды. – М.: Наука., 2000. – 181 с.
5. *Фомина Л.А., Трещалина Е.М., Белевская Р.Г., Азьмуко А.А., Ефремов М.А., Седакова Л.А., Кирилина Е.А.* Синтез и противоопухолевые свойства миелопептида МП-1 // Биоорганическая химия. – 2012. – Т. 38. – № 4. – С. 406–412.
6. *Хавинсон В.Х., Соловьев А.Ю., Тарновская С.И., Линькова Н.С.* Механизмы биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов // Успехи современной биологии. – 2013. – Т. 133. – № 3. – С. 310–316.
7. *Черешнев В.А., Гейн С.В., Мазунина Л.С., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В.* Регуляция микробицидной и секреторной активности эффекторов врожденного иммунитета миелопептидами // Доклады Академии наук. – 2011. – Т. 436. – № 1. – С. 125–128.
8. *Черешнев В.А., Мазунина Л.С., Гейн С.В., Гаврилова Т.В., Черешнева М.В.* Влияние миелопептидов на генерацию активных форм кислорода и продукцию IL-1 β И TNF- α клетками периферической крови // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – Т.1. – С. 19–22.
9. *Marinova Z., Vukojevic V., Surcheva S.* [et al.] Translocation of dynorphin neuropeptides across the plasma membrane. A putative mechanism of signal transmission. // Journal of Biological Chemistry. – 2005. – Vol. 280. - № 28. – P. 26360–26370.
10. *Mikhailova A., Fonina L., Kirilina E.* [et al.] Immunoregulatory properties, of hexapeptide isolated from porcine bone marrow cell culture // RegulatoryPeptides. – 1994. – Vol. 53. – P. 203–209.

MYELOPEPTIDES IN THE REGULATION OF FUNCTIONAL
ACTIVITY OF MACROPHAGES UNDER STRESS *IN VIVO*

T.V. Gavrilova¹, O.N. Gein², S.V. Gein^{3,4}, M.V. Chereshneva⁵, V.A. Chereshnev⁵

¹ Perm State Medical University named after E.A. Wagner

² Perm State Pharmaceutical Academy

³ Institute of Ecology and Genetics of Microorganisms UB RAS

⁴ Perm State National Research University

⁵ Institute of Immunology and Physiology of the UB RAS

«In vivo» effect of the myelopeptides MP-5 and MP-6 on the production of reactive oxygen species, the production of pro- and anti-inflammatory cytokines by peritoneal macrophages under normal conditions and under stress has been studied. «In vivo» effect of the myelopeptides MP-5 and MP-6 on macrophage apoptosis and the dynamics of corticosterone production under stress has been evaluated. It has been found out that the administration of myelopeptides to animals has a modulating effect on changes in the stress-induced production of reactive oxygen species, pro- and anti-inflammatory cytokines. The introduction of MP-5 and MP-6 levels the inhibition of the microbicidal potential and production of IL-1 β induced by immobilization stress. Myelopeptides did not influence apoptosis of peritoneal washout cells and corticosterone production under stress.

Keywords: myelopeptides, stress, macrophages, IL-1, IL-10.

Сведения об авторах

Гаврилова Татьяна Валерьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой офтальмологии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера (ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера), 614000, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26; e-mail: gavrilova.tv@mail.ru

Гейн Оксана Николаевна, кандидат биологических наук, доцент, кафедра фармакологии, Пермская государственная фармацевтическая академия (ПГФА); 614990, Пермь, ул. Полевая, 2; e-mail: hein73@mail.ru

Гейн Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, зам. директора, Институт экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН – филиал Пермского федерального исследовательского центра УрО РАН (ИЭГМ УрО РАН); 614081, г. Пермь, ул. Голева, 13; e-mail: gein@iegm.ru

Черешнева Маргарита Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, Институт иммунологии и физиологии УрО РАН (ИИФ УрО РАН), 620049, г. Екатеринбург, ул. Первомайская, 106; e-mail: mchereshneva@mail.ru

Черешнев Валерий Александрович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, главный научный сотрудник, ИИФ УрО РАН; e-mail: Chereshnev@prm.uran.ru

Материал поступил в редакцию 28.10.2019 г.