

УДК 616-092

# Противовоспалительное действие релиз-активных антител к интерферону-гамма, CD4-рецептору и гистамину при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции\*

Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Морозов С.Г.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии».  
125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

**Актуальность.** Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) вызывает наиболее опасные инфекции у детей, особенно до 1 года, являясь основной причиной смертельных исходов, и способствует развитию бронхиальной астмы. Эффективной терапии в отношении вызываемой им инфекции не существует, а меры профилактики ограничены. Перспективным может быть использование препаратов на основе релиз-активных антител (РА АТ), действие которых направлено на иммунные реакции организма. **Целью** работы являлось изучение эффектов РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину при РСВ-инфекции *in vivo* при их профилактическом введении. **Методы.** Мышей линии Balb/c инфицировали интраназально РСВ в дозе  $5 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub>/мышь, в течение 5 суток до инфицирования животным вводили РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину, или отрицательный контроль (вода очищенная). Через 6 суток после инфицирования оценивали инфильтрацию клеток воспаления в дыхательные пути. **Результаты.** РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину статистически значимо ( $p < 0,05$ ) снижают общую инфильтрацию клеток воспаления в легкие, а также уровень лимфоцитов и макрофагов по сравнению с контрольными группами. **Заключение.** Профилактическое применение РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину способствует снижению выраженности воспаления дыхательных путей экспериментальных животных, зараженных РСВ.

**Ключевые слова:** респираторно-синцитиальный вирус; релиз-активные антитела; интерферон-гамма; гистамин; CD4-рецептор; воспаление.

**Для цитирования:** Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Морозов С.Г. Противовоспалительное действие релиз-активных антител к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции.

Патогенез. 2019; 17(1): 85-89.

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.85-89

Для корреспонденции: Емельянова Александра Геннадиевна, e-mail: agemelianova@gmail.com

Финансирование. ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» выступала в роли спонсора описанных исследований.

**Конфликт интересов.** ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» выступала в роли спонсора описанных исследований. Емельянова А.Г., Тарасов С.А., являясь сотрудниками ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», участвовали в планировании экспериментального дизайна исследования, статистическом анализе и обобщении его результатов. ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» осуществляет производство и продажу препарата «Эргоферон», активный фармацевтический ингредиент которого тестировали в данной работе. Материалы статьи нигде ранее не публиковались.

Поступила: 04.10.2018

## Anti-inflammatory activity of released-active antibodies to interferon-gamma, CD4-receptor, and histamine against respiratory-syncytial viral infection

Emelianova A.G., Tarasov S.A., Morozov S.G.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

**Background.** Respiratory syncytial virus (RSV) causes the most dangerous infections in children, especially those under one year, being the main cause of deaths and contributing to the development of bronchial asthma. There is no effective treatment for the causative infection, and preventive measures are limited. The use of drugs based on released-active antibodies (RA Abs) that target the immune response may be promising. **Aim.** The aim of the work was to study preventive effects of RA Abs to interferon-gamma (IFN-gamma), CD4 receptor, and histamine on RSV infection *in vivo*. **Methods** Balb/c mice were infected with RSV intranasally at a dose of  $5 \times 10^6$  TCID<sub>50</sub> per mouse. For 5 days prior to infection, RA Abs to IFN-gamma, CD4 receptor, and histamine or the negative control (purified water) were intragastrically administered to the animals. Infiltration of inflammatory cells into the respiratory tract was evaluated 6 days after infection. **Results.** RA Abs to IFN-gamma, CD4 receptor, and histamine significantly ( $p < 0.05$ ) reduced the total infiltration of inflammatory cells into the lungs, as well as levels of lymphocytes and macrophages compared with the control groups. **Conclusion.** The prophylactic use of RA Abs to IFN-gamma, CD4 receptor, and histamine helps to alleviate severity of airway inflammation in experimental animals infected with RSV.

**Key words:** respiratory-syncytial virus, released-active antibodies, interferon-gamma, histamine, CD4 receptor, inflammation

**For citation:** Emelianova A.G., Tarasov S.A., Morozov S.G. [Anti-inflammatory activity of released-active antibodies to interferon-gamma, CD4-receptor, and histamine against respiratory-syncytial viral infection]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2019; 17(1): 85-89 (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2019.01.85-89

\* Мнения авторов публикации и редакционной коллегии могут не совпадать.

**For correspondence:** Emelianova Alexandra Gennadiyevna, e-mail: agemelianova@gmail.com

**Funding.** LLC «NPF Materia Medica Holding» acted as a sponsor of the described studies.

**Conflict of interest.** LLC «NPF Materia Medica Holding» acted as a sponsor of the described studies. Emelianova A.G., Tarasov S.A. being employees of LLC «NPF Materia Medica Holding» participated in planning of experimental design of this research, statistical analysis of its results and made conclusions. LLC «NPF Materia Medica Holding» manufactures and sells the drug Ergoferon, the active pharmaceutical ingredient of which was tested in this study. Materials of the paper have not been previously published elsewhere.

**Received:** 04.10.2018

## Введение

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является этиологической причиной наиболее опасных инфекций у детей, вызывая большинство случаев младенческой смертности (в возрасте до 1 года), а также — 50-60% всех вирусных пневмоний, 70% бронхитов и бронхиолитов и способствуя развитию бронхиальной астмы [1].

Несмотря на актуальность проблем противодействия данной инфекции, существует только один препарат, который может быть использован для лечения РСВ-инфекции — рибавирин, аналог гуанозина, способный нарушать транскрипцию вируса. В то же время, рибавирин обладает тератогенным эффектом, а также рядом побочных эффектов, которые отличаются в зависимости от лекарственной формы, в связи с чем его применение ограничено [2]. Что касается мер эффективной профилактики развития РСВ-инфекции, то разработка вакцины затруднена в связи с отсутствием развития стойкого иммунного ответа на реинфекцию даже после естественного перенесённого заболевания, а попытки использовать первую вакцину, созданную в 60-х годах XX века, приводили к усугублению заболевания и даже случаям смертельных исходов [1]. В настоящее время для профилактики используются моноклональные антитела — паливизумаб — к одному из белков вируса, ответственному за его прикрепление и вход в клетку. Однако их применение требует значительных финансовых затрат, длительного введения, и одобрено для применения только у группы детей с высоким риском заболевания (в возрасте до 2 лет) [1, 2].

Использование в качестве мер профилактики и лечения РСВ-инфекции релиз-активных (РА) антител (АТ) к компонентам иммунного ответа может быть одним из перспективных подходов. РА препараты на основе АТ к интерферону-гамма (ИФН-гамма), CD4-рецептору и гистамину могут эффективно применяться для лечения и профилактики ряда инфекционных заболеваний, в том числе, ОРВИ [3]. Кроме того, воздействуя на механизмы иммунной защиты организма [4, 5], они обеспечивают борьбу с инфекцией за счет его собственного защитно-приспособительного потенциала и нивелируют риски развития лекарственной резистентности. Ранее мы показали, что РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину могут быть перспективны при РСВ-инфекции, поскольку в экспериментах *in vitro* они демонстрировали противовирусные эффекты после введения

их в лечебном режиме [6]. Целью настоящей работы являлось изучение эффектов РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину при РСВ-инфекции *in vivo* при профилактическом режиме введения.

Материалы и методы исследования

В работе использовали 30 линейных мышей Balb/c (самки массой 18-24 г на начало исследований), полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН «Научного центра биомедицинских технологий» ФМБА России. Мыши содержались в неполной барьерной системе по 5 особей, в пластиковых клетках при температуре воздуха 18-22°C и 12-часовом цикле день/ночь, при свободном доступе к воде и пище. Исследования были проведены в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (Страсбург, 1986), со статьей 11 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ред. от 04.06.2018), и [7]. Все процедуры с животными, используемыми в экспериментах, были рассмотрены и утверждены комиссией по биоэтике ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России на предмет соответствия регулирующим актам, протокол комиссии № 6/17 от 06.12.2017.

В экспериментах также использовали РСВ штамм А2, полученный из ФГБУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», размноженный на культуре клеток Нер2 (эпителиальные клетки аденокарциномы гортани человека). Размноженный вирус хранили в жидком азоте (-196°C), перед началом работы с ним его размораживали и титровали в 96-луночных планшетах на клетках МА-104. Титр вируса рассчитывали по методу Спирмена-Кербера и выражали как тканевую цитопатогенную дозу, вызывающую гибель 50% клеток (ТЦД<sub>50</sub>/мл). Титр вируса составил  $1 \times 10^9$  ТЦД<sub>50</sub>/мл.

Мышей инфицировали РСВ интраназально под легким кетаминным наркозом при относительной влажности 50-70% и температуре 24°C в дозе  $5 \times 10^6$  ТЦД<sub>50</sub>/мышь. РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину вводили животным ( $n = 10$ ) в виде водного раствора внутривентрикулярно в дозе 20 мл/кг/сут 2 раза в сутки в течение 5 суток до заражения. В качестве контроля инфицирования в исследование была включена группа зараженных животных ( $n = 10$ ), которым не вводили какие-либо препараты (нелечебный контроль). Животные отрицательного контроля

( $n = 10$ ) получали воду очищенную по схеме введения РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину. РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину, а также вода очищенная были предоставлены в зашифрованном виде как водные растворы, готовые к использованию, компанией ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг».

В исследовании оценивали клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) на 6 день после инфицирования. Анализ БАЛ проводился по методике, описанной ранее [8]. Животных умерщвляли путем цервикальной дислокации шейных позвонков и выделяли трахею. В переднюю поверхность средней трети трахеи через инъекционную иглу вводили 1 мл предварительно подготовленной теплой среды (RPMI 1640, 10% эмбриональная телячья сыворотка, 0,2% этилендиаминтетраацетата натрия), затем шприцем отсасывали введенную в легкие жидкость и переносили ее в отдельные стерильные пробирки. Полученный БАЛ центрифугировали при 150 об/мин в течение 10 минут, клеточный осадок ресуспендировали и наносили на предметное стекло, изготавливали мазки и окрашивали азуром и эозином по Романовскому по стандартной методике. С помощью иммерсионной световой микроскопии (увеличение в 400 раз) подсчитывали содержание макрофагов, лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов бронхоальвеолярного тракта на 300 клеток мазка.

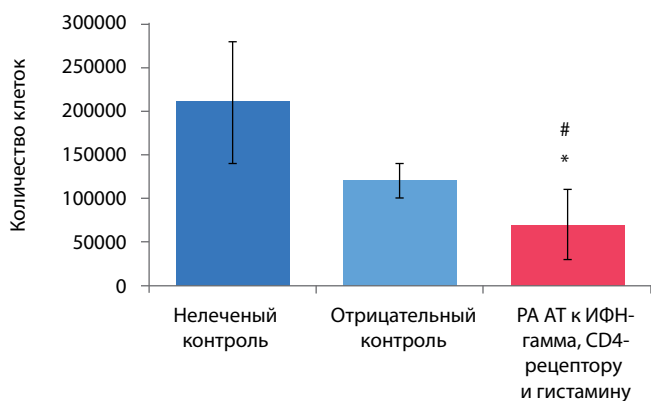
Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы SAS 9.4. После проверки полученных данных на нормальность распределения и однородность дисперсий для статистической обработки данных использовали дисперсионный анализ над логарифмированными данными с последующим множественным сравнением методом симуляции критерия Тьюки. Данные представлены в виде  $M \pm SD$  ( $M$  – среднее,  $SD$  – стандартное отклонение). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

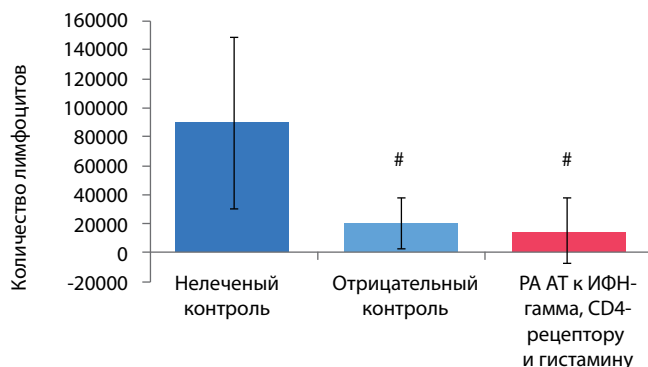
При инфицировании животных РСВ штамма А2 происходила инфильтрация клеток в легкие (рис. 1). Дисперсионный анализ показал наличие статистически значимых различий между группами:  $F_{(3,26)} = 6930,0$ ,  $p < 0,001$ . У мышей, получавших курс профилактического введения РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину, отмечалось статистически значимое снижение количества клеток в БАЛ в 3 и 1,8 раза по сравнению с инфицированными мышами группы нелеченого контроля ( $p < 0,001$ ), а также мышами, получавшими отрицательный контроль, соответственно ( $p = 0,003$ ).

Инфицирование РСВ ожидаемо приводило к выраженной инфильтрации лимфоцитов в легкие мышей группы нелеченого контроля. Дисперсионный анализ также выявил наличие статистически значимых отличий между группами:  $F_{(3,24)} = 669,8$ ,  $p < 0,001$ . Так, количество лимфоцитов в БАЛ снижалось в 4,5 раза у мышей группы отрицательного контроля ( $p = 0,033$  по сравнению с группой нелеченого контроля). Однако максимальное снижение количества лимфоцитов в БАЛ происходило в группе, получавшей РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину – в 6,5 раз. Тем не менее, оно достигло статистической значимости только по сравнению с группой нелеченого контроля ( $p < 0,001$ ); сравнение с группой отрицательного контроля статистически значимых отличий не выявило ( $p = 0,097$ ) (рис. 2).

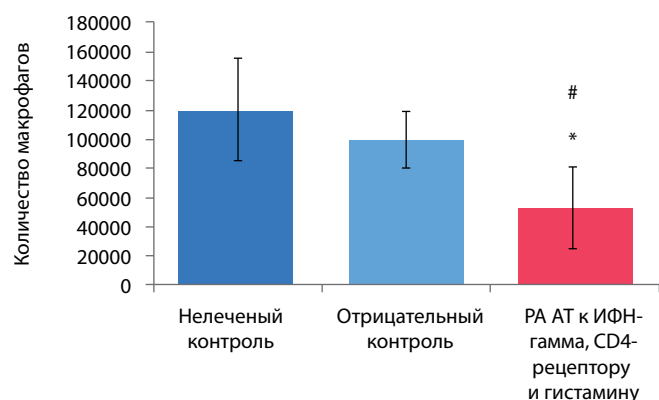
Анализ инфильтрации макрофагов в БАЛ животных показал статистически значимые различия между группами ( $F_{(3,26)} = 8585,7$ ). Дальнейший *post-hoc* анализ выявил значимое снижение данного показателя в группе РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину по сравнению с группами обоих контролей ( $p = 0,002$  по сравнению с отрицательным контролем;  $p < 0,001$  по сравнению с нелеченым контролем) (рис. 3).



**Рис. 1.** Общая инфильтрация клеток воспаления в 1 мл БАЛ экспериментальных мышей. Обозначения статистической значимости отличий ( $p < 0,05$ ): \* – от отрицательного контроля; # – от нелеченого контроля.



**Рис. 2.** Инфильтрация лимфоцитов в 1 мл БАЛ экспериментальных мышей. Обозначения статистической значимости отличий – как на рис. 1.



**Рис. 3.** Инфильтрация макрофагов в 1 мл БАЛ экспериментальных мышей. Обозначения статистической значимости отличий — как на рис. 1.

В результате изучения клеточного состава БАЛ было показано, что инфильтрации нейтрофилов и эозинофилов в легкие при развитии РСВ-инфекции практически не происходило, поэтому статистическому анализу эти данные не подвергали.

### Обсуждение

На экспериментальной модели РСВ-инфекции мы показали уменьшение выраженности лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации, характерных для мышей с данной инфекцией [9], у животных, получавших профилактически РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину. Выявленное снижение клеточной инфильтрации характеризует ослабление воспалительного процесса [10], которое может быть обусловлено наличием противовоспалительных эффектов у компонентов изучаемого комплекса РА АТ. Так, ранее было показано, что РА АТ к гистамину проявляют свойства антагонистов в отношении рецепторов H4 гистамина [4]. При этом известно, что H4-рецепторы в большинстве своём представлены на клетках иммунной системы и играют ключевую роль в гистамин-индуцированном хемотаксисе и активации эозинофилов, тучных клеток, а также других иммунных клеток [11]. Снижая степень активации H4-рецептора, РА АТ к гистамину, вероятно, подавляют инфильтрацию воспалительных клеток в легкие и соответственно их содержание в БАЛ. С другой стороны, известно, что РСВ способен подавлять продукцию ИФН-гамма и сдвигать Т-хелперные иммунные реакции в сторону образования Т-хелперов 2 [1, 10], при этом для РА АТ к ИФН-гамма показано усиление ИФН-гамма-зависимых реакций [5]. Таким образом, наблюдаемый эффект комплекса РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину, вероятно, связан с активацией ИФН-гамма, сдвигом равновесия в сторону образования Т-хелперов 1 типа, необходимых для элиминации вируса, а также блокированием передачи сигнала от H4 рецепторов гистамина.

### Заключение

Профилактическое применение РА АТ к ИФН-гамма, CD4-рецептору и гистамину снижает инфильтрацию воспалительных клеток в дыхательные пути экспериментальных животных, зараженных респираторно-синцитиальным вирусом.

### Список литературы

1. Кешишян Е.С. Иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: 15 лет мирового опыта. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10(4): 6-14. DOI: 10.15690/pf.v10i4.750
2. Graham B.S., Anderson L.J. Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2013; 372: 391-404. DOI: 10.1007/978-3-642-38919-1\_20
3. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., Пак Т.Е., Бальдерович Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Перминова О.А., Сабитов А.У. Жидкая лекарственная форма Эргоферона — эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014; 59(5-6): 6-14.
4. Наплекова П.Л., Емельянова А.Г., Тарасов С.А., Кожевникова Е.Н., Морозов С.Г. Влияние релиз-активных антител к гистамину на функциональную активность H4-рецепторов in vitro. *Патогенез*. 2018; 16(3): 134-136. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.135-137
5. Тарасов С.А., Качанова М.В., Горбунов Е.А., Заболотнева Ю.А., Хейфец И.А., Белополюнская М.В., Бородавкина М.В., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Анаферон — эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. *Вестник Международной Академии Наук, Русская секция*. 2010; 1: 23-27.
6. Шиловский И.П., Корнилова Г.В., Хаитов М.Р. Новые возможности в терапии респираторно-синцитиальной вирусной инфекции: данные доклинического исследования препарата «Эргоферон». *Иммунология*. 2012; 33(3): 144-148.
7. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Часть первая. Под ред. А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
8. Khaitov M.R., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A., Shershakova N.N., Kamyshnikov O.Y., Babakhin A.A., Zverev V.V., Johnston S.L., Khaitov R.M. Small interfering RNAs targeted to interleukin-4 and respiratory syncytial virus reduce airway inflammation in a mouse model of virus-induced asthma exacerbation. *Hum. Gene Ther.* 2014; 25(7): 642-650. DOI: 10.1089/hum.2013.142
9. Bem R.A., Domachowski J.B., Rosenberg H.F. Animal models of human respiratory syncytial virus disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011; 301(2): L148-156. DOI: 10.1152/ajplung.00065.2011
10. Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P., Walker J., Sarmiento X., Guardiola J., Saad M., Yu J. Inflammatory mechanisms in the lung. *J. Inflamm. Res.* 2009; 2: 1-11.
11. Allie S.R., Randall T.D. Pulmonary immunity to viruses. *Clin. Sci. (Lond.)* 2017; 131(14): 1737-1762. DOI: 10.1042/CS20160259

### References

1. Keshishyan E.S. [Respiratory syncytial virus infection immunization: 15 years of global experience]. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2013; 10(4):6-14. DOI: 10.15690/pf.v10i4.750 (in Russian)
2. Graham B.S., Anderson L.J. Challenges and opportunities for respiratory syncytial virus vaccines. *Curr. Top Microbiol. Immunol.* 2013; 372: 391-404. DOI: 10.1007/978-3-642-38919-1\_20
3. Geppe N.A., Kondiurina E.G., Galustyan A.N., PAK T.E., Baltserovich N.B., Zhiglinskaya O.V., Kamaev A.V., Lazareva S.G., Laleko S.L., Melnikova I.M., Perminova O.A., Sabitov A.U.

- 
- [Ergoferon liquid dosage form – efficacious and safe treatment for childhood acute respiratory infections. interim outcomes of a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial]. *Antibiotiki i Khimioterapiya [Antibiotics and chemotherapy]*. 2014; 59(5-6): 6-14. (in Russian)
4. Naplyokova P.L., Emelyanova A.G., Tarasov S.A., Kozhevnikova E.N., Morozov S.G. [Effect of release-active antibodies on the in vitro functional activity of H4-receptors]. *Patogenez [Pathogenesis]*. 2018; 16(3): 134-136. DOI: 10.25557/2310-0435.2018.03.135-137(in Russian)
  5. Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A., Zabolotneva J.A., Kheifets I.A., Belopolskaya M.V., Borodavkina M.V., Dugina J.L., Sergeeva S.A., Epstein O.I. [Anaferon – effective medicine for treatment and profilaxis a wide spectrum of infections]. *Vestnik Mezhdunarodnoj Akademii Nauk, Russkaya sekcija [Bulletin of the International Academy of Sciences, Russian section]*. 2010; 1: 23-27. (in Russian)
  6. Shilovsky I.P., Kornilaeva G.V., Khaitov M.R. [Novel possibilities for the treatment of the respiratory –syncytial viral infection: the results of the preclinical study of ergoferon]. *Immunologija [Immunology]*. 2012; 33(3): 144-148. (in Russian)
  7. [Guidelines for conducting preclinical studies of drugs]. Part One. Ed. A.N.Mironov. M.: Grief and K, 2012. 944 p. (in Russian)
  8. Khaitov M.R., Shilovskiy I.P., Nikonova A.A., Shershakova N.N., Kamyshnikov O.Y., Babakhin A.A., Zverev V.V., Johnston S.L., Khaitov R.M. Small interfering RNAs targeted to interleukin-4 and respiratory syncytial virus reduce airway inflammation in a mouse model of virus-induced asthma exacerbation. *Hum. Gene Ther.* 2014; 25(7): 642-650. DOI: 10.1089/hum.2013.142
  9. Bem R.A., Domachowske J.B., Rosenberg H.F. Animal models of human respiratory syncytial virus disease. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2011; 301(2): L148-156. DOI: 10.1152/ajplung.00065.2011
  10. Moldoveanu B., Otmishi P., Jani P., Walker J., Sarmiento X., Guardiola J., Saad M, Yu J. Inflammatory mechanisms in the lung. *J. Inflamm. Res.* 2009; 2: 1-11.
  11. Allie S.R., Randall T.D. Pulmonary immunity to viruses. *Clin. Sci. (Lond.)* 2017; 131(14): 1737-1762. DOI: 10.1042/CS20160259

#### Сведения об авторах:

*Емельянова Александра Геннадиевна* – научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

*Тарасов Сергей Александрович* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

*Морозов Сергей Георгиевич* – доктор медицинский наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»

Federal State Budgetary Scientific Institution  
«Institute of General Pathology and Pathophysiology»

# PATHOGENESIS

Journal of Basic and Applied Medicine

Founded in 2003  
Quarterly issue

Volume 17, №1, 2019

JANUARY—MARCH

Editor-in-Chief

A.A. KUBATIEV (Moscow)

Co-editors

A.M. Dygay (Tomsk), E.A. Korneva (Saint-Petersburg), S.G. Morozov (Moscow)

Secretary

M.Yu. Karganov, P.F. Litvitsky, I.Yu. Malyshev (Moscow)

Editorial board

Archakov A.I. (Moscow), Aftanas L.I. (Novosibirsk), Baranov V.M. (Moscow), Beregovykh V.V. (Moscow), Bobryshev Y.V. (Sydney, Australia), Ginter E.K. (Moscow), Grachev S.V. (Moscow), Downey H.F. (Fort Worth, USA), Kashkin K.P. (Moscow), Kzhyshkowska J.G. (Heidelberg, Germany), Kolesnikov S.I. (Moscow), Kushlinskii N.E. (Moscow), Manukhina E.B. (Fort Worth, USA), Ninkina N.N. (Cardiff, United Kingdom), Novitskiy V.V. (Tomsk), Paltsev M.A. (Moscow), Panchenko L.F. (Moscow), Petrov V.I. (Volgograd), Puzyrev V.P. (Tomsk), Revishvili A.Sh. (Moscow), Sandrikov V.A. (Moscow), Sofronov G.A. (Saint-Petersburg), Sukhikh G.T. (Moscow), Tutelian V.A. (Moscow), Ugriumov M.V. (Moscow), Frank G.A. (Moscow), Chereshev V.A. (Ekaterinburg), Chekhonin V.P. (Moscow), Shabalin V.N. (Moscow), Shvets V.I. (Moscow), Shliakhto E.V. (Saint-Petersburg)

Publish Department chief Irishkin D.A.  
Scientific editor Pankova N.B.  
Technical editor Arkhipova E.M.

*Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»*

# ПАТОГЕНЕЗ

Научно-практический журнал

Основан в 2003 году  
Выходит 4 раза в год

Том 17, №1, 2019

ЯНВАРЬ-МАРТ

Главный редактор  
КУБАТИЕВ А. А. (Москва)

Соредакторы  
Дыгай А.М. (Томск), Корнева Е.А. (Санкт-Петербург), Морозов С.Г. (Москва)

Ответственные секретари  
Карганов М.Ю., Литвицкий П.Ф., Малышев И.Ю. (Москва)

## Редакционная коллегия

Арчаков А.И. (Москва), Афтанас Л.И. (Новосибирск), Баранов В.М. (Москва), Береговых В.В. (Москва), Бобрышев Ю.В. (Сидней, Австралия), Гинтер Е.К. (Москва), Грачев С.В. (Москва), Дауни Г.Ф. (Форт-Уэрт, США), Кашкин К.П. (Москва), Кжишковска Ю.Г. (Гейдельберг, Германия), Колесников С.И. (Москва), Кушлинский Н.Е. (Москва), Манухина Е.Б. (Форт-Уэрт, США), Нинкина Н.Н. (Кардифф, Великобритания), Новицкий В.В. (Томск), Пальцев М.А. (Москва), Панченко Л.Ф. (Москва), Петров В.И. (Волгоград), Пузырев В.П. (Томск), Ревитович А.Ш. (Москва), Сандриков В.А. (Москва), Софронов Г.А. (Санкт-Петербург), Сухих Г.Т. (Москва), Тутельян В.А. (Москва), Угрюмов М.В. (Москва), Франк Г.А. (Москва), Черешнев В.А. (Екатеринбург), Чехонин В.П. (Москва), Шабалин В.Н. (Москва), Швец В.И. (Москва), Шляхто Е.В. (Санкт-Петербург)

Зав. редакцией Иришкин Д.А.  
Научный редактор Панкова Н.Б.  
Технический редактор Архипова Е.М.

---

Внимание авторов и читателей: рукописи и иллюстрации не возвращаются. При перепечатке материалов согласие с редакцией журнала «Патогенез» обязательно.  
За содержание рекламных публикаций ответственность несет рекламодатель.  
Журнал зарегистрирован в Федеральном агентстве по печати и массовым коммуникациям. Регистрационный номер ПИ № 77-12736 от 27 мая 2002 г. ISSN 2310-0435  
Почтовый адрес редакции: 125315, Москва, а/я 9. e-mail: genius-media@mail.ru; тел.: +7 (495) 518-1451.  
Формат 210x290 мм. Бумага офсетная.  
Подписано в печати 05.03.2019. Тираж 300 экз. Отпечатано в типографии «ПКФ «СОЮЗ-ПРЕСС», Ярославль.

© ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»  
© ООО Издательство «Гениус Медиа».