

В.В. Ерохин¹, Л.Н. Лепеха¹, М.В. Ерохина^{1,2}, И.В. Бочарова¹, А.В. Курынина², Г.Е. Онищенко²

¹ Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза РАМН, Москва, Российская Федерация

² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Российская Федерация

Избирательное влияние легочного сурфактанта на разные субпопуляции альвеолярных макрофагов при туберкулезе

Исследовано влияние экзогенного легочного сурфактанта на ультраструктуру различных субпопуляций альвеолярных макрофагов в условиях химиотерапии экспериментального туберкулеза легких морских свинок. Показано, что введение животным экзогенного природного сурфактанта дополнительно к химиотерапии нормализует гетерогенный состав альвеолярных макрофагов, оказывая стимулирующий эффект на их созревание и фагоцитарную активность. На культуре моноцитарных клеток человека линии ТНР-1 продемонстрировано, что экзогенный сурфактант также способствует появлению в культуре более зрелых по своей морфологии и фагоцитарной активности макрофагальных клеток.

Ключевые слова: туберкулез, экзогенный сурфактант, макрофаги, дифференцировка.

22

Введение

Система мононуклеарных фагоцитов — ключевое звено в патогенезе туберкулезного воспаления, развитие и исход которого зависят от функционального статуса ее элементов. К настоящему времени накоплен значительный фактический материал, свидетельствующий о непосредственном участии легочного сурфактанта в процессах захвата и переработки макрофагами различных объектов фагоцитоза [1–4]. По результатам экспериментальных исследований, при развитии туберкулезного воспаления функциональная активность фагоцитирующих мононуклеаров поддерживается на достаточно высоком уровне до тех пор, пока в альвеолах сохраняется высокое содержание фосфолипидов сурфактанта [5–7]. Установлено, что

белковые молекулы сурфактанта избирательно взаимодействуют с рецепторами макрофагов, что и ускоряет фагоцитоз микобактерий [8, 9]. По мере прогрессирования туберкулезного воспаления и затухания внутриклеточной выработки сурфактанта альвеолоцитами II типа активность фагоцитарной функции альвеолярных макрофагов снижается. В популяции этих клеток накапливаются молодые биосинтезирующие макрофаги со слабо развитым лизосомальным аппаратом и без выраженных признаков фагоцитоза, что является диагностическим признаком активности туберкулезного процесса [10, 11]. Возрастает число зрелых макрофагов с незавершенным фагоцитозом, что способствует длительному персистированию возбудителя в организме хозяина. Для повышения эффективности химиотерапии туберкулеза органов дыхания необходим поиск дополнительных

V.V. Erokhin¹, L.N. Lepkha¹, M.V. Erokhina^{1,2}, I.V. Bocharova¹, A.V. Kurygina², G.E. Onischenko²

¹ Central Tuberculosis Research Institute of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University, Russian Federation

Selective effects of pulmonary surfactant on various subpopulations of alveolar macrophages in the model of experimental tuberculosis

Pulmonary surfactant is necessary component for maintenance of high level of phagocytic activity of alveolar macrophages. Tuberculosis inflammation reduces the production of surfactant by type II cells and phagocytic activity of alveolar macrophages. The effects of exogenous pulmonary surfactant on the ultrastructural changes of various subpopulations of alveolar macrophages were studied by TEM-method. For investigations the bronchial alveolar lavage fluid from guinea pigs infected of M. tuberculosis and treated by isoniazid or isoniazid + exogenous pulmonary surfactant were used. It was shown that isoniazid + exogenous pulmonary surfactant normalizes the heterogeneous population of alveolar macrophages providing stimulating effects on their maturation and phagocytic activity more effectively than isoniazid therapy.

Key words: tuberculosis, exogenous pulmonary surfactant, macrophages, differentiation.

путей воздействия, направленных как на нормализацию популяционного состава макрофагальных клеток, так и на повышение фагоцитарной активности зрелых клеток. В связи с этим представляется перспективным использование препаратов легочного сурфактанта (природного стимулятора активности альвеолярных макрофагов), т.к. возможно его влияние на различные субпопуляции этих клеток.

Цель исследования: установить характер стимулирующего влияния экзогенного легочного сурфактанта на разные субпопуляции альвеолярных макрофагов в условиях туберкулезного воспаления.

Задачи исследования состояли в том, чтобы изучить:

- стимулирующее влияние экзогенного сурфактанта на молодые биосинтезирующие макрофаги в целях нормализации популяционного состава этих клеток в условиях химиотерапии экспериментального туберкулеза;
- влияние экзогенного сурфактанта на фагоцитирующие альвеолярные макрофаги в условиях химиотерапии экспериментального туберкулеза;
- характер влияния экзогенного сурфактанта на моноцитарно-макрофагальные клетки *in vitro*.

Материалы и методы

Для экспериментального изучения влияния легочного сурфактанта на макрофагальные элементы в легочной ткани и материале бронхоальвеолярного лаважа получили классическую модель генерализованного туберкулеза у 45 морских свинок, которым подкожно в паховую область вводили по 0,001 мг вирулентной культуры *Mycobacterium tuberculosis* штамма H₃₇Rv. Все опытные животные были разделены на 3 группы:

- 1 — зараженные и нелеченые морские свинки — спонтанное течение туберкулезного процесса;
- 2 — зараженные морские свинки, получавшие изониазид в дозе 25 мг/кг ежедневно внутрижелудочно в течение 3 мес;
- 3 — зараженные морские свинки, получавшие изониазид внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг и отечественный препарат натурального сурфактанта (С-БЛ, ООО «Биосурф», Россия) ингаляционно в течение 3 мес.

Введение С-БЛ осуществляли ежедневно в течение 1 мес и через день в течение последующих 2 мес. Препарат распыляли 20 мин в ингаляционной камере с использованием ультразвукового ингалятора «Ингпорт» (Россия), генерирующего частицы аэрозоля от 0,5 до 5 мкм. Лечение животных начинали через 2 нед от момента заражения. С-БЛ ингалировали из расчета 100 мг на 5 морских свинок в камере размером 45×25×28 см. В качестве контрольной группы использовали 10 интактных животных.

Забой животных осуществляли внутрибрюшинным введением тиопентала натрия. Правое легкое фиксировали 10% формалином, заключали в парафин и использовали для гистологического подтверждения развития туберкулеза.

Кусочки левого легкого фиксировали 2,5% раствором глutarового альдегида на 0,1 М какодилатном буфере (рН 7,2–7,4), дофиксировали 1% OsO₄ и заключали в эпон-аралдит. На ультратонких срезах,

контрастированных цитратом свинца, с помощью электронного микроскопа «JEM-100В» (Япония) изучали ультраструктурную организацию макрофагальных элементов.

Кроме того, части морских свинок (по 10 животных в каждой группе) выполняли бронхоальвеолярный лаваж, материал которого использовали для определения числа и жизнеспособности легочных макрофагов, подсчета относительного процентного содержания биосинтезирующих макрофагов, отражающих активность туберкулезного воспаления и эффективность проводимого лечения.

Для экспериментов в условиях *in vitro* применяли перевиваемую культуру острой моноцитарной лейкемии человека линии ТНР-1. Культивирование моноцитов проводили на стеклах в чашках Петри с использованием среды RPMI-1640, содержащей 10% эмбриональной телячьей сыворотки, в атмосфере, обогащенной 5% углекислого газа. Для дифференцировки моноцитов в макрофаги *in vitro* использовали препарат форболового эфира (PMA) в концентрации 10⁻⁷ М (Sigma, США).

Для изучения фагоцитарной активности макрофагов в культуральную среду на 2 ч добавляли латексные шарики, меченные флуоресцеин изотиоцианатом (FITC) (Sigma, США). Затем клетки в течение 20 мин фиксировали 10% параформальдегидом на фосфатно-солевом буфере (рН 7,2–7,4), докрашивали ядерным красителем DAPI. Оценка состояния лизосомального компартмента проводили методом прижизненного окрашивания акридиновым оранжевым. Для оценки фагоцитарной активности клеток вся клеточная популяция была разбита на 2 подгруппы. В первую подгруппу входила субпопуляция клеток, которые не содержали частицы латекса или содержали единичные частицы. Ко второй подгруппе отнесли субпопуляцию клеток, цитоплазма которых была заполнена латексными шариками. Подсчет клеток выполняли на 100 полей зрения, выбранных случайным образом. Препараты просматривали в лазерном сканирующем конфокальном микроскопе «SPE» (Leica, Германия). Подсчет фагоцитарного индекса (определялся процент фагоцитированных клеток от общего числа клеток) проводился по результатам 3 экспериментов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием непараметрической статистики с применением пакета программ STATISTICA v.6.0. Отличия считались достоверными по сравнению с контролем при $p \leq 0,05$.

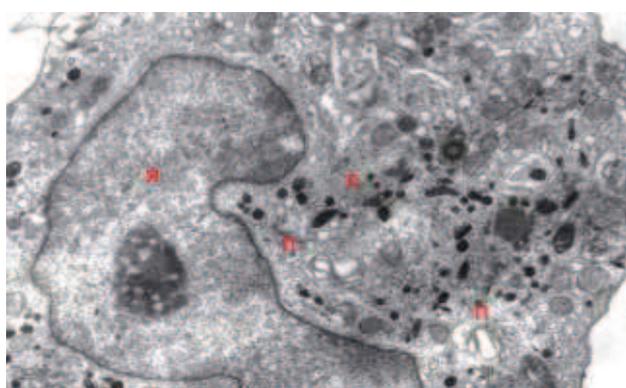
Результаты

Туберкулезное воспаление у нелеченых морских свинок характеризуется образованием в легких множественных эпителиоидно-клеточных гранулем и более крупных очагов казеозного некроза, окруженных слоем грануляционной ткани. Периваскулярно и перибронхиально определяются крупные клеточные инфильтраты, содержащие мононуклеары, незрелые макрофаги и нейтрофильные лейкоциты. Зрелые макрофаги чаще всего определяются в просветах альвеол и альвеолярных ходов, где они формируют скопления. Они содержат фагосомные вакуоли с клеточным детритом, включениями нейтральных липидов и осмиофильного пластинчатого материала, что характерно для

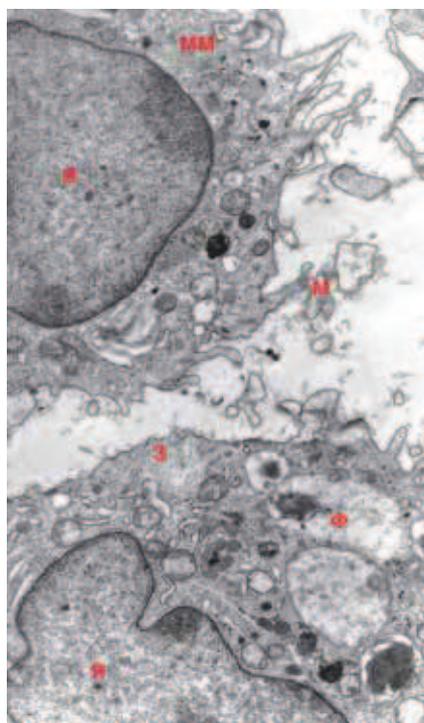
Таблица. Цитологическая характеристика макрофагов бронхоальвеолярного лаважа больных туберкулезом морских свинок, получавших противотуберкулезные препараты и сурфактант-БЛ

Группы животных	Число АМ в 1 мл БАЛ × 10 ⁶	Относительное содержание АМ в цитограмме, %	Жизнеспособность АМ, %	Относительное содержание биосинтезирующих АМ, %
I. Интактные (контроль)	0,65±0,012	91,08±0,09	95,87±0,435	13,61±0,70
II. Больные туберкулезом				
Нелеченные (3 мес в поле зрения)	0,898±0,039***	52,71±0,10***	42,82±0,230***	41,52±0,91***
Леченные (3 мес, ПТП)	0,814±0,024***	81,82±0,39**	72,07±0,935**	29,72±0,83**
Леченные (3 мес, ПТП+С-БЛ)	0,725±0,034*	88,18±0,24	90,81±0,656	18,61±0,34

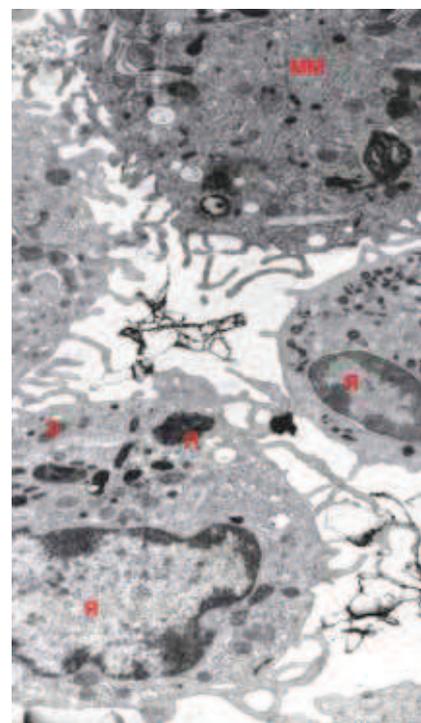
Примечание. Достоверность: * — $p \leq 0,05$; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$ (по сравнению с контролем). БАЛ — бронхоальвеолярный лаваж, С-БЛ — препарат натурального сурфактанта, ПТП — противотуберкулезные препараты, АМ — альвеолярные макрофаги.



a



б



в

Рис. 1. Ультраструктурная организация альвеолярных макрофагов в легочной ткани зараженных морских свинок: нелеченых (а), леченных одним изониазидом (б) или в комплексе с С-БЛ (в): а — молодой биосинтезирующий макрофаг с хорошо развитыми элементами пластинчатого комплекса, содержащий первичные лизосомы (ув. 46000); б — молодой и зрелый макрофаги с умеренно развитой клеточной поверхностью, небольшим числом первичных и вторичных лизосом (ув. 21000); в — молодой и зрелый макрофаги с большим числом длинных псевдоподий, первичных и вторичных лизосом, рядом располагаются мембраны сурфактанта (ув. 21000).

Примечание. ММ — молодой макрофаг, ЗМ — зрелый макрофаг, ПК — пластинчатый комплекс, Л — лизосомы, МС — мембраны сурфактанта, ФВ — фагосомная вакуоль, Я — ядро.

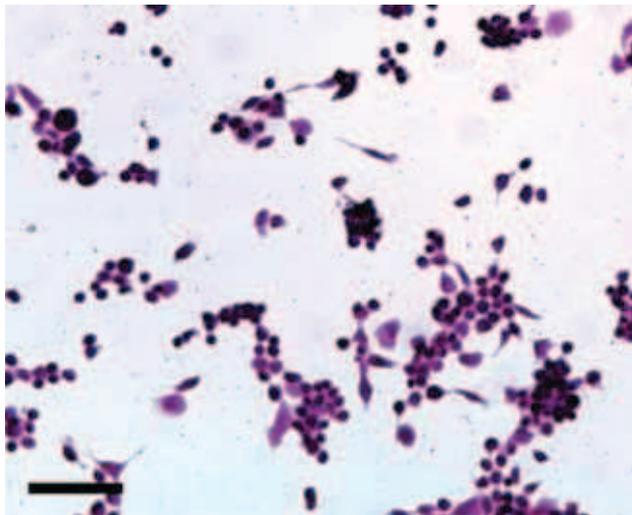
неактивного туберкулезного воспаления у нелеченных животных.

По данным нашего исследования, жизнеспособность легочных макрофагов у нелеченных морских свинок составляла $42,82 \pm 0,230\%$, что более чем в 2 раза ниже нормы (табл.). Снижение относительного процентного содержания этих клеток в цитограмме лаважа сопровождалось значительным повышением в составе популяции молодых биосинтезирующих клеток ($41,52 \pm 0,910$ против $13,61 \pm 0,700\%$). Последние имели диаметр 18–25 мкм, содержали в цитоплазме хорошо развитые канальцы гранулярной цитоплазматической сети и много свободных полирибосом. Элементы пластинчатого комплекса в таких клетках можно было видеть одновременно в двух и более зонах, где также располагались мелкие первичные лизосомы (рис. 1 а). Вторичные лизосомы и фагосомы в макрофагах этого типа практически не

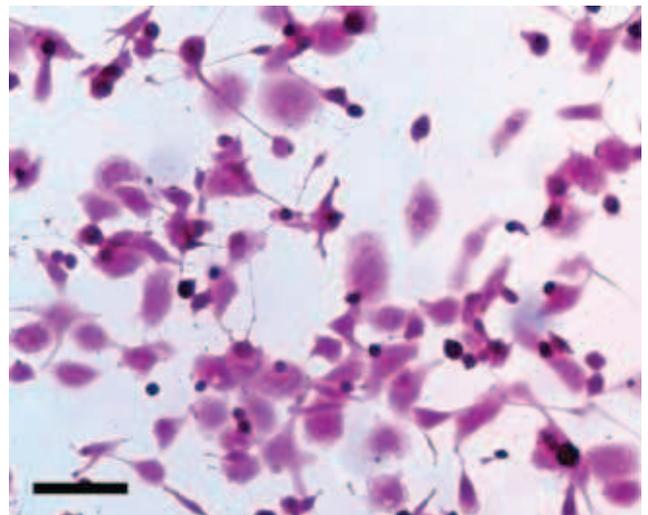
определялись или были представлены единичными структурами.

После 3 мес лечения изониазидом в легких морских свинок очаги туберкулезного воспаления не определялись, но сохранялись отдельные перибронхиальные и множество мелких периваскулярных клеточных инфильтратов. В их составе можно было обнаружить макрофагальные элементы различной степени зрелости. Большинство клеток имело умеренно развитую клеточную поверхность, небольшое число первичных и вторичных лизосом (рис. 1 б). В зрелых фагоцитах встречались крупные фагосомные вакуоли, тогда как в биосинтезирующих макрофагах они по-прежнему не определялись.

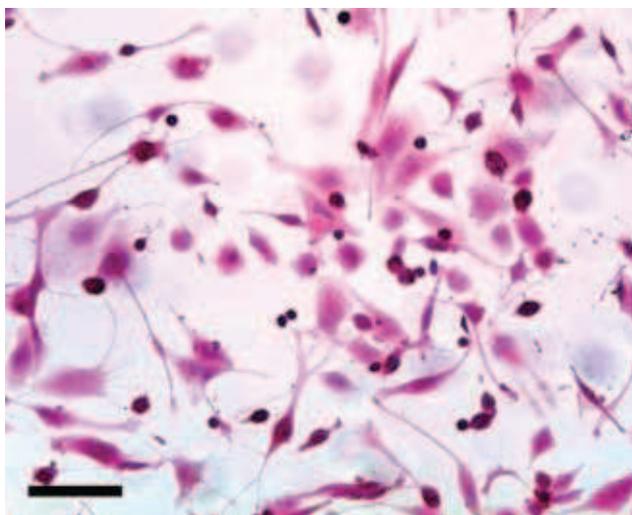
Общее число макрофагов в бронхоальвеолярном лаваже оставалось достоверно высоким ($0,814 \pm 0,024$ против $0,650 \pm 0,012 \times 10^6$ в норме), хотя и имело тенденцию к снижению по сравнению с нелечеными животными (см. табл.).



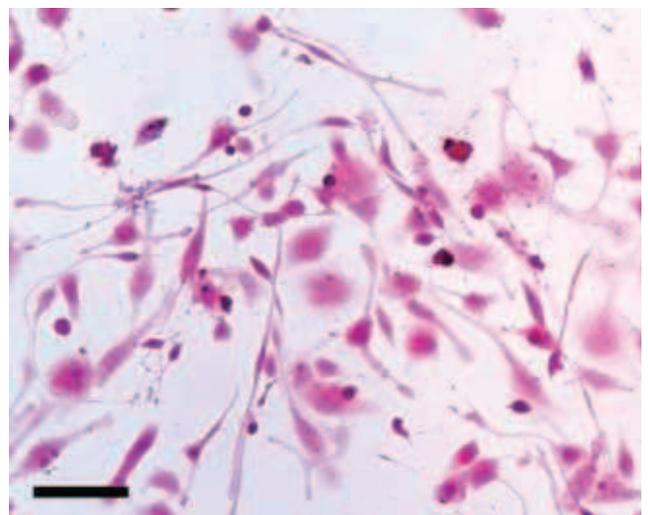
а



б



в



г

Рис. 2. Изменение морфологии моноцитарных клеток человека линии THP-1 в процессе макрофагальной дифференцировки: 1-е сутки (а), 3-и сутки (б), 5-е сутки (в), 7-е сутки (г). Масштабный отрезок 20 мкм.

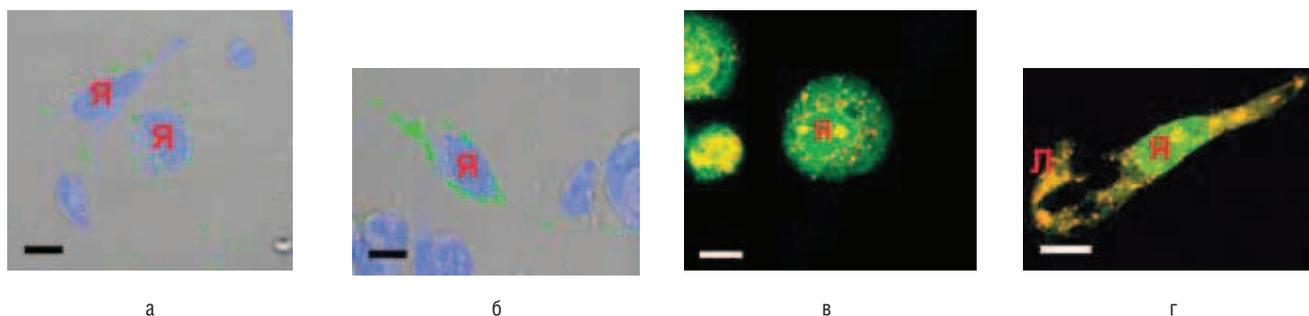


Рис. 3. Локализация экзогенных частиц латекса и лизосомного компартмента в макрофагальных клетках человека линии ТНР-1 в контроле (а, в) и при введении С-БЛ (б, г). а – диффузное распределение отдельных частиц латекса (включения зеленого цвета) по цитоплазме, б – интенсивное заполнение латексом (включения зеленого цвета) длинных отростков клетки, в – околюдерная локализация лизосом (красно-оранжевого цвета), г – распределение лизосом (красно-оранжевого цвета) по всей цитоплазме.
Примечание. Я – ядро, Л – лизосомы. Масштабный отрезок 10 мкм.

26

Жизнеспособность альвеолярных макрофагов к концу курса химиотерапии во 2-й группе составляла $72,07 \pm 0,935\%$, тогда как у здоровых животных — $95,87 \pm 0,435\%$. Относительное процентное содержание этих клеточных элементов в лаваже оставалось ниже контрольных значений. В легких сохранялось достоверно высокое содержание молодых биосинтезирующих макрофагов — $29,72 \pm 0,83\%$ (в интактном контроле — $13,61 \pm 0,70\%$), что свидетельствует о недостаточной эффективности проводимой химиотерапии у этих животных.

Легкие животных 3-й группы, получавших в течение 3 мес изониазид и С-БЛ, имели наиболее близкое к норме гистологическое строение. Во внутриальвеолярных просветах и на поверхности альвеолярного эпителия располагались зрелые альвеолярные макрофаги и их скопления, содержащие в фагосомах материал фосфолипидной природы. Они имели хорошо выраженные профили цитоплазматической сети и пластинчатого комплекса, содержали развитый лизосомальный аппарат. Биосинтезирующие макрофаги выявляли при электронно-микроскопическом исследовании животных 2-й группы. Многие клетки имели хорошо развитую клеточную поверхность с длинными цитоплазматическими выростами и признаками формирования фагосомных вакуолей (рис. 1 в). В цитоплазме содержались не только первичные, но и отдельные вторичные лизосомы, а также фагосомы. Рядом с такими клетками можно было видеть мембранный материал сурфактанта. Именно в этой группе наблюдения содержание и жизнеспособность макрофагов бронхоальвеолярного лаважа практически не отличались от интактного контроля (см. табл.). Показательным являлось и относительно небольшое число присутствующих в легких биосинтезирующих макрофагов ($18,61 \pm 0,94\%$), что указывает на выраженную эффективность комплексного лечения в этой группе.

Таким образом, экзогенный легочный сурфактант способствует повышению жизнеспособности макрофагов, нормализует популяционный состав этих клеток и активирует начальные этапы фагоцитоза в молодых формах макрофагов.

Форболовый эфир — один из традиционных индукторов дифференцировки моноцитарных клеток в макрофагальные элементы. При индукции клеток линии ТНР-1 форболовым эфиром подавляющее большинство моноцитов, находившихся во взвеси, адгезировали на подложку уже через сутки после начала воздействия (рис. 2 а). К 3-м сут на стеклах обнаруживали как моноцитоподобные клетки, так и хорошо распластанные отростчатые макрофаги, появлялись многоядерные клетки (рис. 2 б). На 5–7-е сут после начала дифференцировки большинство клеток приобрело вытянутую отростчатую морфологию (рис. 2 в, г): то есть по мере увеличения сроков дифференцировки моноцитарных клеток в макрофагальные происходили существенные изменения в морфологическом статусе клеток. На 5–7-е сут макрофагальной дифференцировки для культуры ТНР-1 было характерным появление полярных отростчатых макрофагов длиной до 100 мкм.

Было показано, что введение С-БЛ приводит к появлению полярных отростчатых макрофагов длиной свыше 80 мкм уже на 3-и сут дифференцировки ($23,45$ против 8% в контроле). Именно такие клетки отличаются повышенной фагоцитарной активностью, поскольку цитоплазма в них более интенсивно заполнена шариками латекса (рис. 3 а, б). Фагоцитарный индекс в присутствии С-БЛ возрастает в 1,75 раза (с $8 \pm 0,4$ до $14 \pm 0,6\%$). Ранее проведенное исследование лизосомного компартмента в макрофагальных клетках линии ТНР-1 показало, что в процессе дифференцировки (на 5–7-е сут) происходит перераспределение лизосомного компартмента от околюдерной области к плазматической мембране [12]. В присутствии С-БЛ локализация лизосомного компартмента характеризуется преимущественно диффузным распределением по всей цитоплазме уже на 3-и сут дифференцировки в отличие от контрольных клеток, в которых лизосомы сохраняют преимущественно околюдерную локализацию (рис. 3 в, г).

Таким образом, добавление экзогенного сурфактанта к незрелым моноцитарным клеткам обуславливает появление в культуре уже на 3 сут дифференцировки более зрелых по своей морфологии и фагоцитарной активности макрофагальных клеток.

Обсуждение

Таким образом, на моделях *in vivo* и *in vitro* удалось показать, что легочный сурфактант оказывает непосредственное влияние как на созревание, так и на фагоцитарную активность макрофагальных клеток. Введение экзогенного сурфактанта способствует повышению жизнеспособности макрофагов, нормализации их популяционного состава и активации начальных этапов фагоцитоза в молодых биосинтезирующих макрофагах. Данные о влиянии разных препаратов сурфактанта на дифференцировку макрофагов получены и другими авторами на модели моноцитов крови [7] и альвеолярных макрофагов здоровых животных [4]. Ранее нами на материале макрофагов бронхоальвеолярного лаважа, полученных от больных активным диссеминированным туберкулезом органов дыхания, было показано, что введение С-БЛ активирует клеточную поверхность и развитие лизосомного компартмента [13].

Важным моментом является многофакторный эффект экзогенного легочного сурфактанта на разные этапы фагоцитарной функции макрофагов: активацию клеточной поверхности с формированием многочисленных псевдоподий и лизосомного аппарата с распределением его элементов по всей цитоплазме. При этом легочный сурфактант не только активирует фагоцитоз в макрофагах, но и стимулирует появление в цитоплазме макрофагов большего числа лизосом, и что особенно важно — фаголизосом, т.е. способствует более полному

завершению процесса фагоцитоза. Активация слияния фагосом с лизосомами может быть связана с присутствием в составе С-БЛ белка SP-D, который стимулирует образование фаголизосом в макрофагальных клетках человека, инфицированных *M. tuberculosis* [9]. Другой апопротеин — SP-A — повышает способность альвеолярных макрофагов поглощать фосфолипиды сурфактанта [3].

Зарегистрирован положительный эффект применения препарата легочного сурфактанта во фтизиатрической практике. Так, включение С-БЛ в схему этиотропного лечения позволяет нормализовать макрофагальную формулу легких [11], снизить бактериовыделение у больных с деструктивным туберкулезным процессом [14]. В настоящее время разработан новый методический подход использования препаратов сурфактанта в комплексном лечении больных деструктивным туберкулезом органов дыхания [15].

Заключение

Данные, полученные в настоящем исследовании, позволяют установить пути влияния экзогенного сурфактанта на гетерогенную макрофагальную популяцию в условиях туберкулезного воспаления и получить лучший эффект лечения по сравнению с обычной химиотерапией.

Работа поддержана грантом РФФИ 11-04-01518а.

REFERENCES

1. Erokhin V.V., Romanova L.K. Surfaktantnaya sistema legkikh. V kn.: Kletochnaya biologiya legkikh v norme i pri patologii. Ruk-vo dlya vrachei. M.: *Meditsina*. 2000. 495 с.
2. Erokhin V.V., Lepekha L.N. Obshchaya patologiya tuberkuleza: patogenez i gistofunktional'naya kharakteristika. M.: *GEOTAR-Media*. 2007.
3. Chroneos Z.C., Midde K., Sever-Chroneos Z., Jagannath C. Surfactant and tuberculosis. *Tuberculosis*. 2009; 89: 10–14.
4. Kramer B.W., Jobe A.H., Ikegami M. Exogenous surfactant changes the phenotype of alveolar macrophages in mice. *Am. J. Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2001; 280: 689–694.
5. Erokhin V.V., Lepekha L.N. Surfaktant i infektsiya. M. *Izdatel'stvo «Alla Print»*, 2004. 131s
6. Lepekha L.N. Sistema surfaktanta v norme i pri patologii organov dykhaniya. V kn.: Respiratornaya meditsina. M.: *GEOTAR-Media*. 2007. S. 156–165.
7. Gille C., Spring B., Bernhard W., Gebhard C., Basile D., Lauber K., Poets C.F., Orlikowsky T.W. Differential effect of surfactant and its saturated phosphatidylcholines on human blood macrophages. *J. Lipid Res*. 2007; 48: 307–317.
8. Wright J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins. *Nat. Rev. Immunol*. 2005; 5: 58–68.
9. Ferguson J.S., Martin J.L., Azad A.K., McCarthy T.R., Kang P.B., Voelker D.R., Crouch E.C., Schlesinger L.S. Surfactant protein D increases fusion of *Mycobacterium tuberculosis* containing phagosomes with lysosomes in human macrophages. *Infection and immunity*. 2006. С. 7005–7009.
10. Nikolaeva G.M. Tsitologiya tuberkuleza i drugikh granulematozov legkikh. M.: *MNPTsBT*. 2003. 164 s.
11. Lepekha L.N., Lovacheva O.V., Chernichenko N.V. Osobennosti makrofagal'noi formuly bronkhoal'veolyarnogo smyva u bol'nykh s destruktivnym tuberkulezom legkikh. *Probl. tub. i bol. legkikh*. 2003; 12:17–22.
12. Kurygina A.V., Aleksandrova E.A., Onishchenko G.E. Reorganizatsiya elementov tsitoskeleta i pereraspredelenie membrannykh organell pri modelirovanii makrofagal'noi differentsirovki kletok linii TNR-1. *Tsitologiya*. 2011; 53 (9):708–709.
13. Lepekha L.N., Alexandrova E.A., Erokhina M.V. *In vitro* effects of pulmonary surfactant on macrophage morphology and function. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2012; 152:489–493.
14. Lovacheva O.V., Erokhin V.V., Chernichenko N.V., Evgushchenko G.V., Lepekha L.N., Rozenberg O.A. Rezul'taty primeneniya preparata surfaktanta v kompleksnoi terapii bol'nykh destruktivnym tuberkulezom legkikh. *Probl. tub. i bol. legkikh*. 2006; 10: 12–17.
15. Erokhin V.V., Lovacheva O.V., Lepekha L.N., Vasil'eva I.A., Bagdasaryan T.R., Rozenberg O.A. Kompleksnoe lechenie destruktivnogo tuberkuleza legkikh s ispol'zovaniem preparata prirodnogo surfaktanta «surfaktant BL». Metod. rekomendatsii. *Uchrezhdenie RAMN «Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skii institut tuberkuleza RAMN» MZ RF*.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лепеха Лариса Николаевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией патоморфологии ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 785-91-79

E-mail: lep3@yandex.ru

Ерохин Владислав Всеволодович, профессор, член-корреспондент РАМН, директор ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: (499) 785-91-19

E-mail: cniit@ramn.ru

Онищенко Галина Евгеньевна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

Тел.: (495) 939-17-94

E-mail: galina22@mail.ru

Бочарова Ирина Владимировна, кандидат биологических наук, заведующая виварием ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Адрес: 107564, Москва, Яузская аллея, д. 2

Тел.: 499-780-47-14

E-mail: 3595598@mail.ru

Ерохина Мария Владиславовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, старший научный сотрудник лаборатории патоморфологии ФГБУ «ЦНИИТ» РАМН

Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

Тел.: (495) 939-45-67, (499) 785-91-79

E-mail: erokhinam@bk.ru

Курынина Анна Викторовна, ассистент кафедры клеточной биологии и гистологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова

Адрес: 119991, Москва, ГСП-1, Ленинские горы, д. 1

Тел.: (495) 939-45-67

E-mail: frassy@mail.ru