



ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ЛЕПРОЗНОГО ПРОЦЕССА

Г.Н. Генатуллина, А.Л. Ясенявская, А.А. Цибизова, М.А. Сомотруева
Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

Prediction of the risk of recurrence of the leprosy process
G.N. Genatullina, A.L. Yasyavskaya, A.A. Tsibizova, M.A. Samotrueva
Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

Резюме

Цель: изучить степень активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови больных лепрой на предмет прогнозирования возможного рецидивирования инфекционного процесса.

Материалы и методы: в качестве объекта исследования были использованы электроннограммы биоптатов пораженной кожи и мазков крови 8 больных (5 женщин и 3 мужчин) с пограничной (BB), 9 больных (6 женщин и 3 мужчин) с субполярной лепроматозной (LLs) и 7 больных (4 женщин и 3 мужчин) с полярной лепроматозной (LLr) формами лепры. На ультрамикроскопическом уровне учитывалась выявленная электронно-цитохимическим методом степень активности миелопероксидазы в Мф биоптатов пораженной кожи, как впервые зарегистрированных до начала терапии, так и с активацией процесса на фоне лечения. Рассчитывали процент митохондрий с активностью миелопероксидазы Мф по отношению к миелопероксидазе неактивных клеток. В мазках периферической крови оценивали активность миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов (НГ) по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК).

Результаты: установлено, что у больных с наиболее высоким процентом пероксидазо-активных митохондрий (79–92 %) наличие активности миелопероксидазы на мембранах фагосом и в электронно-прозрачной зоне (вокруг М. leprae) коррелировало с быстрым и стойким регрессом лепрозного процесса и большими сроками безрецидивного периода, что определено в сопоставлении данных историй болезней с результатами, полученными в ходе нашего исследования. Было обнаружено, что у больных без рецидива с формами лепры BB и LLs активность миелопероксидазы в нейтрофилах была выше в 1,3 раза ($p < 0,05$), а процентное содержание пероксидазо-активных митохондрий – в 3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с данными показателями больных с рецидивом заболевания. При сравнении исследуемых маркеров групп больных без рецидива с формой лепры LLr степень активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов возросла в 1,4 раза ($p < 0,05$), процент митохондрий с активностью МП Мф – в 3 раза ($p < 0,01$) относительно больных с рецидивами.

Заключение: определение активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови может выступать прогностическим маркером для определения эффективности противолепрозной терапии и риска развития рецидивов заболевания во время лечения и после него.

Abstract

The aim of the study was to study the degree of neutrophil granulocyte myeloperoxidase activity in peripheral blood of patients with leprosy in order to predict the possible recurrence of the infectious process.

Materials and methods. Electron grams of biopsies of the affected skin and blood smears of 8 (5 women and 3 men) patients with borderline (BB), 9 (6 women and 3 men) patients with subpolar lepromatous (LLs) and 7 (4 women and 3 men) patients with polar lepromatous (LLr) were used as the object of the study forms of leprosy. At the ultramicroscopic level, the degree of MP activity detected by the electron-cytochemical method in the Mf of biopsies of the affected skin, both first registered before the start of therapy and with the activation of the process during treatment, was taken into account. The percentage of mitochondria with MP Mf activity relative to the MP of inactive cells was calculated. In peripheral blood smears, the activity of neutrophilic granulocytes (NG) MP was evaluated by the mean cytochemical coefficient (SCC).

Results. It was found that in patients with the highest percentage of peroxidase-active mitochondria (79-92 %), the presence of MP activity on the membranes of phagosomes and in the electron-transparent zone (around M. leprae) correlated with rapid and persistent regression of the leprosy process and long periods of relapse-free period, which was determined by comparing the data of medical histories with the results obtained in during our research. It was found that in patients without relapse with forms of BB and LLs leprosy, the activity of MP in neutrophils was 1.3 times higher ($p < 0.05$), and the percentage of peroxidase-active mitochondria was 3 times higher ($p < 0.01$) compared with these indicators of patients with relapse of the disease. When comparing the studied markers of groups of patients without relapse with the form of leprosy LLp, the degree of MP NG activity increased by 1.4 times ($p < 0.05$), the percentage of mitochondria with MP Mf activity increased by 3 times ($p < 0.01$) relative to patients with relapses.

Conclusion. Thus, the determination of myeloperoxidase activity of neutrophil granulocytes of peripheral blood can act as a prognostic marker for determining the effectiveness of anti-leprosy therapy and the risk of relapses of the disease during and after treatment.

Ключевые слова: лепра, противолепрозная терапия, миелопероксидаза, нейтрофилы, макрофаги, рецидив заболевания.

Введение

В настоящее время медикаментозная терапия лепры включает комплекс средств, оказывающих этиотропное воздействие на возбудителя, затрагивая несколько механизмов, реализующих антибактериальное действие, что дает возможность повысить эффективность лечения [1]. Однако, несмотря на достигнутые успехи современной противолепрозной терапии, может развиваться рецидивирование инфекционного процесса, что наиболее часто наблюдается у пациентов с пограничной и лепроматозной формой лепры. Одним из основных факторов, способствующих возникновению лепрозных реакций, является появление лекарственно устойчивых форм *Mycobacterium leprae* [2], а также их персистенция в клетках ретикулоэндотелиальной системы — макрофагах, основной функцией которых является фагоцитоз чужеродных частиц [3]. Активация кислородозависимой системы при завершеном фагоцитозе реализуется через усиление свободнорадикального окисления [4]. При этом повышается активность гексозомонофосфатного шунта и образуются активированные кислородные метаболиты (O_2 , H_2O_2 , OH , NO , RO_2 и др.). Существуют предположения, что *M. leprae* не способна инициировать «кислородный взрыв» за счет инактивации уже образовавшихся окислительных радикалов, что происходит в результате синтеза супероксиддисмутазы и каталазы [6]. Именно это приводит к возникновению так называемого феномена незавершеного фагоцитоза, который наблюдается при лепре [7].

Миелопероксидазная система, являясь основной противомикробной системой фагоцитов, состоящей из миелопероксидазы (МП), перекиси водорода и галоидов, рассматривается в качестве биомаркера, указывающего на риск развития рецидива лепрозного процесса [5, 8, 9]. Согласно многочисленным литературным данным, кислые гидролазы способны переварить в фаголизосоме только те бактерии, которые были подвержены токсическому действию миелопероксидазной системы, неферментных катионных белков, кателицидина LL-37, лизоцима и лактоферрина [10, 11].

Подтверждением выбора миелопероксидазы в качестве биомаркера лепрозного процесса могут служить экспериментальные исследования искусственного блокирования активности МП в перитонеальных макрофагах (Мф) мышей, зараженных *M. leprae*. Результаты данных работ показали, что при высокой активности МП в Мф микобактерии в них были дезинтегрированы, а при низкой ак-

Key words: leprosy, anti-leprosy therapy, myeloperoxidase, neutrophils, macrophages, relapse of the disease.

тивности МП в Мф наблюдалась длительная персистенция *M. leprae* (в течение 6 суток), в то время как в интактных Мф процесс фагоцитоза завершался в течение 2 сут [11].

Цель исследования — изучить степень активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови больных лепрой на предмет прогнозирования возможного рецидивирования инфекционного процесса.

Материалы и методы исследования

В качестве объекта исследования были использованы электроннограммы биоптатов пораженной кожи и мазков крови 8 больных (5 женщин и 3 мужчин) с пограничной (ВВ), 9 больных (6 женщин и 3 мужчин) с субполярной лепроматозной (LLs) и 7 больных (4 женщин и 3 мужчин) с полярной лепроматозной (LLp) формами лепры. Все пациенты получали комбинированную противолепрозную терапию.

На ультрамикроскопическом уровне учитывалась выявленная электронно-цитохимическим методом степень активности МП в Мф биоптатов пораженной кожи, как впервые зарегистрированных до начала терапии, так и с активацией процесса на фоне лечения. Для выявления МП использовали метод, предложенный R.C. Graham и M.J. Karnovsky [12] с модификацией по А.В. Новикову с диаминобензидином [13] и оптимизированными условиями для биоптатов пораженной кожи. Кусочки ткани объемом 1 мм³ фиксировались в 10% формалине на фосфатном буфере pH 7,2 в течение 1–2 ч при 4°C. На микротоме получали срезы толщиной 50 мкм и дополнительно фиксировали 2 ч в 10% формалине на фосфатном буфере pH 7,2 при 4°C. Срезы промывались в течение ночи в фосфатном буфере с 0,25% NaCl. Инкубацию проводили в течение 60 мин при 37°C. Основная среда: 20 мг 3,3'-диаминобензидинтетрагидрохлорида растворяли в 8,8 мл 0,05 М HCl-трисбуфере (pH 7,6) с добавлением 0,1 мл 1% H_2O_2 (свежеприготовленной из 30% H_2O_2). Среда для митохондрий: основную среду готовили на 0,05 М ацетатном буфере (pH 5), добавляли 1,0 мл 0,05 М $MnCl_2$, 0,1 мл 0,1% H_2O_2 и pH доводили до 6,0. Среда для МП: основную среду готовили на 0,05 М малеатном трисбуфере (pH 8), добавляли 1,0 мл 0,05 М $MnCl_2$, 0,1 мл 0,1% H_2O_2 и доводили pH до 8,0. Контрольные образцы инкубировали без H_2O_2 . Срезы промывали в 3 сменах дистиллированной воды. Дополнительно фиксировали в 1,3% OsO_4 .

в течение 90 мин. Материал подвергался обезвоживанию в спиртах (30%, 50%, 70%, 96% и 100%). На этапе обезвоживания в 30% этаноле проводили дополнительное контрастирование срезов 3% раствором уранилацетата в течение 40 мин и 0,3% раствором цитрата свинца в течение 20 мин. Пропитывали срезы 60 мин окисью пропилена, затем по 60 мин в рабочей смеси эпоксидных смол с окисью пропилена в соотношении (1:2, 1:1 и 2:1) и завершали 24-часовым пропитыванием в рабочей смеси эпоксидных смол при 20°C. Из капсул с готовым материалом получали ультратонкие срезы толщиной 50–70 нм на микротоме LKB-8802A. Срезы монтировали на медные сетки и изучали в электронном микроскопе Tesla BS-500 при ускоряющем напряжении 80 кВ. Фотодокументирование проводили с использованием фотопластинок для ядерных исследований. Затем их сканировали и просматривали при помощи ПК. Миелопероксидаза выявляется в митохондриях: продукт реакции обнаруживается в кристах и в наружном отсеке. Учитывали процент митохондрий с миелопероксидазной активностью в 20 фотопластинках. Рассчитывали процент митохондрий с активностью МП Мф по отношению к МП неактивных клеток.

В мазках периферической крови оценивали активность МП нейтрофильных гранулоцитов (НГ) по среднему цитохимическому коэффициенту (СЦК), рассчитываемому по формуле:

$$СЦК = \frac{a \cdot 4 + b \cdot 3 + c \cdot 2 + d \cdot 1 + e \cdot 0}{100},$$

где а, b, c, d, e — количество клеток с очень высокой, средней, низкой активностью и отсутствием ее соответственно, определяемым по интенсивности специфического окрашивания 100 нейтрофилов [13].

С помощью программы StatTech (Россия) осуществляли статистическую обработку результатов исследования. Представляемые данные отражают среднее значение $\pm$ стандартную ошибку среднего. В группах сравнения использовали критерий Манна — Уитни, оценивая различия при постоянно выбранном уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе исследования установлено статистически значимое различие в количестве пероксидазо-активных митохондрий у больных с длительными сроками безрецидивного периода и больных с частыми рецидивами заболевания.

У больных с частыми рецидивами заболевания, независимо от формы лепрозного процесса, отмечалась низкая активность МП Мф с отсутствием отложений маркера в области мембран фагосом и вокруг *M. leprae* в электронно-прозрачной зоне (рис. 1). У больных с формой лепры ВВ процентное



Рис. 1. Группа *M. leprae* на фоне низкой активности МП, локализующейся в мембранах отдельных митохондрий лепрозных макрофагов. Окраска диаминобензидином, дополнительное контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца

содержание митохондрий, активных на МП, колебалось в пределах 6–36%, у больных с формами лепры LLs и LLp — в пределах 17–37% и 9–39% соответственно (табл.). Низкая активность МП Мф коррелировала с таковой в нейтрофилах, что подтверждает постоянную взаимосвязь гранулоцитарной и макрофагальной клеточных систем [5].

Таблица

Связь уровня активности МП лепрозных макрофагов и нейтрофилов крови больных лепрой со степенью регресса заболевания

Показатель	Диагноз	Больные без рецидивов	Больные с рецидивами
МП Мф (%)	ВВ	77,09 $\pm$ 2,88	25,40 $\pm$ 2,86**
	LLs	69,91 $\pm$ 6,95	25,52 $\pm$ 0,93**
	LLp	76,01 $\pm$ 0,68	24,58 $\pm$ 1,66**
МП НГ (усл. ед.)	ВВ	2,51 $\pm$ 3,98	1,83 $\pm$ 0,06*
	LLs	2,45 $\pm$ 2,81	1,89 $\pm$ 0,03*
	LLp	2,54 $\pm$ 0,97	1,78 $\pm$ 0,09*

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ по сравнению с показателями активности МП больных без рецидива заболевания.

Доказано, что недостаточная активность фагоцитарной МП после дегранулирования нейтрофильных клеток в формирующихся фагосомах способствует созданию условий для незавершенного фагоцитоза проглоченных микобактерий.

У больных с наиболее высоким процентом пероксидазо-активных митохондрий (79–92%) наличие активности МП на мембранах фагосом и в электронно-прозрачной зоне (рис. 2, 3) коррелировало с быстрым и стойким регрессом лепрозного процесса и большими сроками безрецидивного периода, что определено в сопоставлении данных историй болезней с результатами, полученными в ходе нашего исследования. Было обнаружено, что у больных без рецидива с формами лепры ВВ и LLs активность МП в нейтрофилах была выше в 1,3 раза ($p < 0,05$),

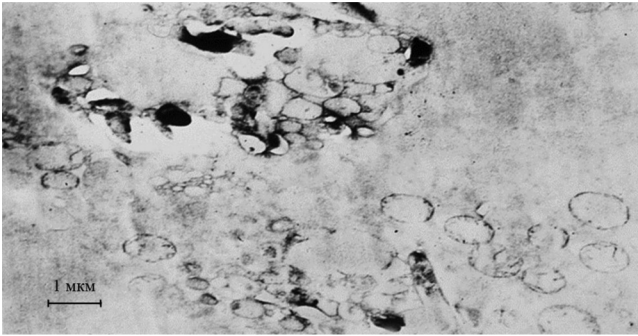


Рис. 2. Высокая активность МП в мембранах отдельных митохондрий лепрозных макрофагов и вокруг *M. Leprae*. Окраска диаминобензидином, дополнительное контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца

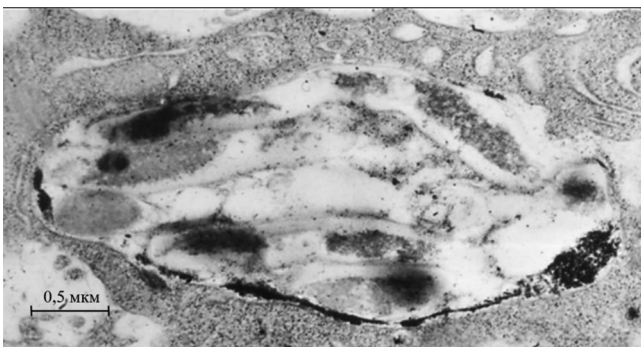


Рис. 3. Активность МП на мембране фагосомы в электронно-прозрачной зоне, окружающей *M. leprae*. Окраска диаминобензидином, дополнительное контрастирование уранилацетатом и цитратом свинца

а процентное содержание пероксидазо-активных митохондрий — в 3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с данными показателями больных с рецидивом заболевания (см. табл.). При сравнении исследуемых маркеров групп больных без рецидива с формой лепры LLr степень активности МП НГ возросла в 1,4 раза ($p < 0,05$), процент митохондрий с активностью МП Мф — в 3 раза ($p < 0,01$) относительно больных с рецидивами (см. табл.).

Обсуждение

Высокая активность МП Мф отражает множественный и сложный синергизм между содержащим фagosом. Мф приобретают отсутствующую у них МП путем поглощения гранул нейтрофильных клеток, с нормальным уровнем МП, являющейся высокореакционно токсичной для бактерий. Предположительно степень активности МП НГ является надежным критерием оценки способности к активному лизису бактерий фагоцитами. Высокая степень активности данного фермента в нейтрофилах, которые направляются в очаг воспаления, разрушаются в тканях и фагоцитируются макрофагами, приводит к инициации образования

гипогалоидов, тем самым повышая антимикробную активность макрофагов [4, 5].

Миелопероксидазная система, являясь основной бактерицидной системой фагоцитов, служит маркером интенсивности воспалительных процессов, от активности которой зависит характер течения инфекционного процесса [14]. Продукты окисления системы миелопероксидазы способны эффективно декарбоксиллировать аминокислоты, чувствительные микроорганизмы до полного их растворения [4]. Риск возникновения инфекционных осложнений у больных тесно связан со снижением активности МП. Низкие показатели МП фагоцитов крови обнаружены у больных с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями [14]. Риск возникновения инфекционных осложнений у больных хроническим миелолейкозом также связан со снижением активности МП нейтрофилов крови [15].

Зрелые Мф, которые составляют основную массу гранулемы при лепре, в норме имеют низкий уровень активности МП [16, 17]. В ходе нашего исследования установлено, что во всех случаях, если степень активности МП в нейтрофилах крови высокая, то и Мф имеют уровень активности МП, достаточный для лизиса и деградации патогенных микроорганизмов. Способность к активному лизису бактерий макрофагами, после поглощения нейтрофилов, богатых МП, определяет один из механизмов барьерной функции организма [17, 18].

Анализ противолепрозной терапии в сопоставлении с уровнем активности МП НГ периферической крови при поступлении больных в стационар показал, что высокий уровень активности МП НГ коррелирует с быстрой элиминацией возбудителя из организма и наибольшей эффективностью терапии. У всех больных с частыми рецидивами и более тяжелым течением заболевания отмечалась более низкая активность МП НГ, чем в группе без рецидива.

Заключение

Таким образом, определение активности миелопероксидазы нейтрофильных гранулоцитов периферической крови может выступать прогностическим маркером для определения эффективности противолепрозной терапии и риска развития рецидивов заболевания во время лечения и после него.

Финансирование

Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации в части проведения НИР по теме «Разработка методов диагностики и лечения лепрозной инфекции на основе принципов персонализированной медицины».

Литература

1. Al-Mendalawi M. Multidrug-resistant tuberculosis and leprosy: An unsolved mystery. *Lung India*. 2017;34(6):579.
2. Fava VM, Dallmann-Sauer M, Schur E. Genetics of leprosy: today and beyond. *Human Genetics*. 2020;139:835-846.
3. Орлов, Ю.П. Патофизиологические аспекты кислородного, гипоксии и свободнорадикального окисления при критических состояниях / Ю.П. Орлов, С.В. Свиридов, Е.Н. Какуля // Клиническое питание и метаболизм. — 2021. — Т. 2, № 2. — С. 66–79.
4. Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *Leukoc Biol*. 2013;93(2):185-98.
5. Rosa TLSA, Marques MAM, DeBoard Z, et al. Reductive Power Generated by Mycobacterium leprae Through Cholesterol Oxidation Contributes to Lipid and ATP Synthesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;28(11):709972.
6. Smokes V, Tavares IF, Pignataro et al. Neutrophils in leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:495.
7. Hilda DN, Das S, Tripathi S, et al. The role of neutrophils in tuberculosis: a bird's-eye view. *Innate Immunity*. 2020;26(4):240-247.
8. Paths VE, Christopher M, Budiamal S. Leprosy and the immune system: A look at the innate immune system. *IJL: Indian Journal of Leprosy*. 2021;93:391-403.
9. Diman A, Talukdar S, Chaubey GK, et al. Regulation of the macrophage cell surface by GAPDH changes the internalization of LL-37 and subsequent effects in the cell. *Journal of Innate Immunity*. 2023;15(1):581-598.
10. Margraf A, Lowell KA, Zarubok A. Neutrophils in acute inflammation: modern concepts and translational consequences. *Blood, Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139(14):2130-2144.
11. Kalagarla S, Aluri R, Soka S, et al. The effectiveness of fluorescence microscopy in comparison with modified Faite-Faraco staining in skin biopsy samples of patients with leprosy is a comparative study. *International Journal of Dermatology*. 2022;61(5):595-599.
12. Abrahamson DR. The Graham and Karnovsky Horseradish Peroxidase Ultrastructural Method: A Premier JHC Citation Classic. *J. Histochem Cytochem*. 2023;71(1):43-45.
13. Гайер Г. Электронная цитохимия / Г.Гайер Под ред. Н.Т. Райхлина, Перевод на русский язык изд-ва Мир. 1974. 488 с.
14. Korablyeva TR, Senchuk IV, Ageeva EE. Modification of the Method for Determining Myeloperoxidase in Blood Neutrophils. *KnE Life Sciences*. 2021;298-304.
15. Филатов, О.Ю. Образраспознающие рецепторы врожденного иммунитета и их роль в иммунотерапии (обзор) / О.Ю. Филатов, В.А. Назаров // Патогенез. — 2020. — Т.18, № 4. — С. 4–15.
16. Notarangelo LD, Uzel G, Rao VK. Primary immunodeficiencies: novel genes and unusual presentations. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2019;1:443-448.
17. Пальчун, В.Т. Морфофункциональное состояние небных миндалин при различных формах хронического тонзиллита / В.Т. Пальчун [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 16. — С. 150–159.
18. Маслов А.К. Возможности прогнозирования эффективности терапии и риска возникновения рецидива лепры / А.К. Маслов, А.А. Ющенко // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 2. — С. 223–225.
19. Prince M, Masuda T, Wheeler MA, et al. Microglia and macrophages associated with the central nervous system — from the origin to the modulation of the disease. *Annual Review of Immunology*. 2021;39:251-277.

References

1. Al-Mendalawi M. Multidrug-resistant tuberculosis and leprosy: An unsolved mystery. *Lung India*. 2017;34(6):579.
2. Fava VM, Dallmann-Sauer M, Schur E. Genetics of leprosy: today and beyond. *Human Genetics*. 2020;139:835-846.
3. Orlov Yu.P., Sviridov S.V., Kakulya E.N. // Klinicheskoe pitanie i metabolizm. — 2021. — T. 2, № 2. — S. 66-79.
4. Klebanoff SJ, Kettle AJ, Rosen H, et al. Myeloperoxidase: a front-line defender against phagocytosed microorganisms. *Leukoc Biol*. 2013;93(2):185-98.
5. Rosa TLSA, Marques MAM, DeBoard Z, et al. Reductive Power Generated by Mycobacterium leprae Through Cholesterol Oxidation Contributes to Lipid and ATP Synthesis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;28(11):709972.
6. Smokes V, Tavares IF, Pignataro et al. Neutrophils in leprosy. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:495.
7. Hilda DN, Das S, Tripathi S, et al. The role of neutrophils in tuberculosis: a bird's-eye view. *Innate Immunity*. 2020;26(4):240-247.
8. Paths VE, Christopher M, Budiamal S. Leprosy and the immune system: A look at the innate immune system. *IJL: Indian Journal of Leprosy*. 2021;93:391-403.
9. Diman A, Talukdar S, Chaubey GK, et al. Regulation of the macrophage cell surface by GAPDH changes the internalization of LL-37 and subsequent effects in the cell. *Journal of Innate Immunity*. 2023;15(1):581-598.
10. Margraf A, Lowell KA, Zarubok A. Neutrophils in acute inflammation: modern concepts and translational consequences. *Blood, Journal of the American Society of Hematology*. 2022;139(14):2130-2144.
11. Kalagarla S, Aluri R, Soka S, et al. The effectiveness of fluorescence microscopy in comparison with modified Faite-Faraco staining in skin biopsy samples of patients with leprosy is a comparative study. *International Journal of Dermatology*. 2022;61(5):595-599.
12. Abrahamson DR. The Graham and Karnovsky Horseradish Peroxidase Ultrastructural Method: A Premier JHC Citation Classic. *J. Histochem Cytochem*. 2023;71(1):43-45.
13. Gajer G. E'lektronnaya citoximiya Pod red. N.T.Rajxlina, Perevod na russkij yazy'k izd-va Mir. 1974. 488 s.
14. Korablyeva TR, Senchuk IV, Ageeva EE. Modification of the Method for Determining Myeloperoxidase in Blood Neutrophils. *KnE Life Sciences*. 2021;298-304.
15. Filatov O.Yu., Nazarov V.A // Patogenez. — 2020. — T.18, № 4. — С. 4-15.
16. Notarangelo LD, Uzel G, Rao VK. Primary immunodeficiencies: novel genes and unusual presentations. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*. 2019;1:443-448.
17. Pal'chun V.T., Kryukov A.I., Gurov A.V., Dubovaya T.K., Ermolaev A.G. // Meditsinskiy sovet. — 2020. — №16. — S.150-159.
18. Maslov A.K., Yushchenko A.A. // Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. — 2009. — T. XVI, № 2 — S. 223-225.
19. Prince M, Masuda T, Wheeler MA, et al. Microglia and macrophages associated with the central nervous system — from the origin to the modulation of the disease. *Annual Review of Immunology*. 2021;39:251-277.

Авторский коллектив:

Генатуллина Гузель Наилевна — заместитель руководителя научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, к.б.н.; тел.: +7-917-081-68-44, e-mail: genatullina@mail.ru

Ясенявская Анна Леонидовна — руководитель научно-исследовательского центра, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: +7-917-188-04-10, e-mail: yasen_9@mail.ru

Цибизова Александра Александровна — доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, к.фарм.н.; тел.: 8-927-282-11-08, e-mail: sasha3633@yandex.ru

Самотруева Марина Александровна — заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии Астраханского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел.: +7-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru