

ПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНИЯ ФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА У МЫШЕЙ НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ СЕЗОННЫМ ВИРУСОМ ГРИППА А/Н1N1

Анна Владимировна КОВНЕР, Ольга Григорьевна КУРСКАЯ,
Александр Михайлович ШЕСТОПАЛОВ

*НИИ экспериментальной и клинической медицины ФИЦ фундаментальной
и трансляционной медицины
630117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, 2*

Помимо повреждения респираторного тракта, острая вирусная инфекция, обусловленная вирусом гриппа А, в организме человека может вызывать повреждение центральной нервной системы. Основываясь на предыдущих исследованиях, свидетельствующих о том, что высокопатогенный вирус гриппа А/Н5N1 А/Goose/Krasnoozerskoye/627/05 является нейротропным и индуцирует воспаление в ЦНС, в настоящей работе был исследован нейротропный и провоспалительный потенциал сезонного вируса гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 на мышинной модели. **Материал и методы.** Работа проведена на двухмесячных мышах-самцах линии BALB/c, разделенных на две группы – интактные (5 животных) и инфицированные интраназально одной минимальной полулетальной дозой вируса гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 (20 животных для вирусологических и 35 – для гистологических работ). Титрование вируса, полученного из гомогенатов легких и головного мозга, проводили на клетках MDCK, рассчитывали по методу Кербера в модификации Ашмарина и выражали в IgTCID₅₀/мл. Гистологические работы включали в себя иммуногистохимический анализ легких и головного мозга для детекции вируса гриппа, маркеров воспаления и репарации ткани, а также морфологический анализ деструктивных изменений в тканях фронтальной коры головного мозга. **Результаты и их обсуждение.** Впервые показано, что сезонный вирус гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 не обладает нейротропным потенциалом. Моделирование гриппозной инфекции с использованием выбранного штамма вызывает повреждение фронтальной коры головного мозга, выражающееся периваскулярным и перицеллюлярным отеком, мелкими очагами геморрагий и глиоцитозом. Инфицирование мышей линии BALB/c выбранным штаммом вируса гриппа А приводит к активации клеток микроглии фронтальной коры головного мозга. При этом классической смены фенотипа с М1 на М2 не происходит, на поздних сутках эксперимента (21–30) преобладает провоспалительный классический фенотип.

Ключевые слова: вирус гриппа А/Н1N1, фронтальная кора головного мозга, отек, воспаление, поляризация клеток микроглии.

Вирусы гриппа А способны инфицировать широкий круг животных, от птиц до людей. Эпидемии гриппа происходят каждую зиму [4], что приводит к увеличению госпитализации и смертности, особенно среди детей и людей пожилого возраста, и поэтому профилактика и лечение данного заболевания становится приоритетным во многих регионах мира [16]. Мультисегментарный вирус гриппа покрыт оболочкой с одноцепочечной РНК негативной полярности, принадлежит к семейству Orthomyxoviridae [19]. Вирусы гриппа делятся на три типа: А, В и С, из которых А и В

являются клинически наиболее важными. Сезонные штаммы вирусов гриппа А представляют собой серотипы Н1N1 и Н3N2 [10]. В дополнение к респираторным нарушениям острая вирусная инфекция в организме человека может привести к повреждению ЦНС, что сопровождается прогрессирующей энцефалопатией в сочетании с тяжелой головной болью, а также комой на фоне увеличения локусов отека и воспаления головного мозга до летального исхода [6]. В настоящее время существует ограниченное количество работ, в которых демонстрируется потенциал вирусов гриппа,

Ковнер А.В. – к.б.н., старший научный сотрудник, и.о. зав. лабораторией структурных основ патогенеза социально значимых заболеваний, e-mail: anya.kovner@gmail.com

Курская О.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник, e-mail: kurskaya_og@mail.ru

Шестопалов А.М. – д.б.н., проф., рук. отдела, e-mail: shestopalov2@mail.ru

не являющихся нейротропными, инициировать различные нейродегенеративные поражения [16, 17, 19]. Однако механизмы индукции повреждения головного мозга являются спорными: с одной стороны, они могут быть связаны с первичной реакцией клеток в ответ на присутствие вируса в ткани ЦНС, а с другой – результатом системного иммунного ответа, вторичного по отношению к инфекционному возбудителю.

Высказано предположение, что глия-опосредованное нейровоспаление в сочетании с респираторной инфекцией может привести к кумулятивному повреждению нейронов на протяжении всей жизни [13]. Функциональное состояние клеток микроглии может варьироваться от активированного провоспалительного (M1) до альтернативно активированного (M2) или приобретенного неактивного (M3) [8]. Известно, что почти во всех случаях воспалительного энцефалита происходит проникновение периферических лимфоцитов в ЦНС, что, скорее всего, связано с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера [20]. Однако работа S. Sadasivan et al. показала, что при интраназальном инфицировании не нейротропным штаммом A/H1N1 инфильтрация Т-клетками отсутствовала и, следовательно, увеличение количества клеток микроглии было связано с внутренними нейротоксическими факторами [17]. Учитывая, что нейровоспаление способствует возникновению и прогрессированию ряда серьезных нейродегенеративных нарушений [3], работы в данном ключе подчеркивают потенциал многих других циркулирующих не нейротропных вирусов выступать в качестве вероятных инициаторов различных поражений ЦНС [8, 12, 18]. Таким образом, целью данного исследования является комплексное морфологическое исследование повреждения фронтальной коры головного мозга мышей, инфицированных сезонным гриппом A/H1N1.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на 60 мышах-самцах линии BALB/c шестинедельного возраста с массой тела 20–25 г, полученных из Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» (Кольцово). Животных содержали в стандартных условиях со свободным доступом к пище и воде, продолжительность периода адаптации перед проведением эксперимента составила две недели. Из эксперимента мышей выводили путем дислокации позвонков в шейном отделе. Инфицирование 55 мышей вирусами гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 проводили интрана-

зально одной минимальной полулетальной дозой (МЛД₅₀) (20 животных для вирусологических и 35 – для гистологических работ), контрольной группой служили интактные 5 мышей.

Для определения нейротропности вируса гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 изготавливали гомогенаты легких и головного мозга мышей, забранных на 1-, 3-, 6- и 10-е сутки после инфицирования. Титрование вируса гриппа в культуре клеток MDCK осуществляли на 96-луночных культуральных планшетах в концентрации 3×10^4 клеток/лунку. Планшеты с суточным монослоем клеток дважды отмывали раствором Хенкса и вносили разведения вируса в объеме 100 мкл в лунку, используя 8 лунок на разведение. Планшеты инкубировали в CO₂-инкубаторе при температуре 37 °С и подаче 5 % CO₂ в течение 30 мин для адсорбции вируса, затем содержимое лунок удаляли и вносили в каждую лунку по 200 мкл среды Игла-МЕМ, содержащей 0,2 % бычьего сывороточного альбумина, 2 мкг/мл трипсина-TPCK и 50 мкг/мл гентамицина сульфата. Ежедневно под микроскопом контролировали состояние монослоя клеток. Инфекционный титр вируса для культуры клеток MDCK рассчитывали по методу Кербера в модификации Ашмарина и выражали в lgTCID₅₀/мл (lg дозы вируса, инфицирующего 50 % клеточной культуры/мл) [2].

Для морфологического исследования образцы головного мозга забирали на 1-, 3-, 6-, 10-, 14-, 21- и 30-е сутки после инфицирования. Далее материал подвергали стандартной гистологической обработке и окрашивали гематоксилином и эозином, а также проводили иммуногистохимический анализ [11] с использованием специфических первичных антител – к вирусу гриппа А (anti-Influenza A, «Abcam», США; разведение 1 : 200), к микроглия/макрофаг-специфическому белку Iba1 («Abcam», разведение 1 : 150), к TNF-α («Abcam», разведение 1 : 200), к индуцибельной NO-синтазе (iNOS) («SBS», США; разведение 1 : 150), к аргиназе-1 («Abcam», разведение 1 : 100). Численную плотность (Nai) исследуемых типов клеток, сосудов, объемную плотность (Vv) зон отека, кровоизлияний и глиоцитоза определяли методом морфометрии с помощью закрытой тестовой системы из 100 точек площадью $9,1 \times 10^4$ мкм² и инструментов программы AxioVision (rel. 4.12) [1].

Статистическую обработку результатов исследования проводили, вычисляя среднее арифметическое значение (M), ошибку среднего арифметического значения (m), и представляли в виде $M \pm m$. Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, достоверными считались результаты при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Инфицирование мышей сезонным вирусом гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 сопровождалось конъюнктивитом, уменьшением активности, потерей веса, изменением качества шерсти, одышкой, вибрацией грудной клетки во время дыхания; смертность составила 15 %. Во время 30-дневного наблюдения у животных не было признаков неврологических осложнений. Присутствие вирусной инфекции было подтверждено титрованием вируса из гомогената легкого и головного мозга на клетках MDCK. Из таблицы видно, что за 10 суток эксперимента вирус в головном мозге не выявлен. При иммуногистохимическом анализе в легких инфицированных мышей на всех сроках исследования визуализировалось позитивное окрашивание на вирусный антиген в клетках различного генеза, что согласуется с данными, полученными ранее [15]. Иммуногистохимическое исследование образцов фронтальной области головного мозга продемонстрировало отсутствие положительного окрашивания в тканях во все периоды исследования. Таким образом, полученные данные свидетельствуют об отсутствии нейротропизма сезонного гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 в мышинной модели.

Через сутки после инфицирования в ткани головного мозга мышей фиксировали наличие локусов периваскулярного и перичеселлюлярного отека, кровоизлияний, что свидетельствует о нарушении целостности гематоэнцефалического барьера. Зоны кровоизлияний визуализировались преимущественно вокруг сосудов мелкого и среднего калибра. Максимальное количество объемной плотности кровоизлияний было на 3-и сутки эксперимента, локусов отека – на 3-и и 14-е сутки. Также с течением эксперимента детектировали увеличение числа глиальных клеток (преимущественно под оболочками головного мозга) – глиоцитоз, пик которого пришелся на 14-е сутки эксперимента (рис. 1). При этом наблюдались единичные зоны разволокнения ткани.

Нарастающие деструктивные изменения в тканях фронтальной коры головного мозга инфицированных мышей повлекли за собой изменение клеточной архитектоники. Так, количество Iba1-позитивных клеток микроглии увеличивалось начиная с первых суток эксперимента и достигало максимума на 30-е сутки (рис. 2). Для оценки течения воспаления в тканях исследуемой области головного мозга были проанализированы провоспалительные и репаративные маркеры микроглии. Экспрессия провоспалительного маркера

Таблица

Титр вируса гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010 на клетках линии MDCK, IgTCID₅₀/мл

Исследуемый орган	Время после инфицирования, сут			
	1	3	6	10
Легкие	4,4 ± 0,89	5,2 ± 0,36	5,6 ± 0,11	4,3 ± 0,26
Головной мозг	0	0	0	0

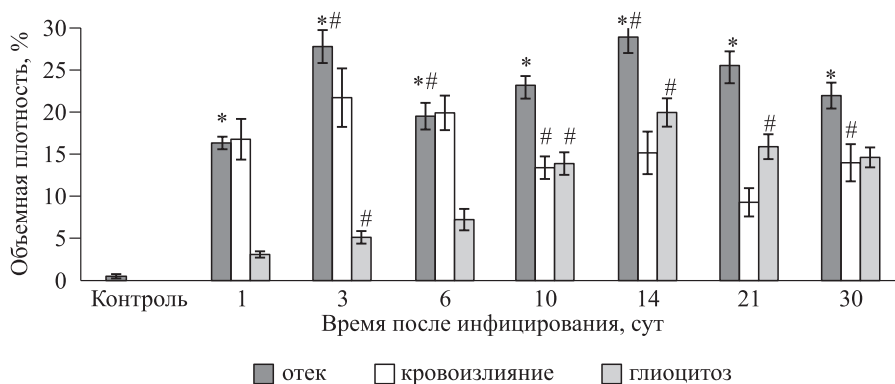


Рис. 1. Результаты исследования объемной плотности деструктивных изменений фронтальной коры головного мозга мышей линии BALB/c, инфицированных сезонным вирусом гриппа А/Н1N1 А/Tomsk/13/2010. Здесь и на рис. 2 обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей: * – контроля, # – предыдущего срока исследования

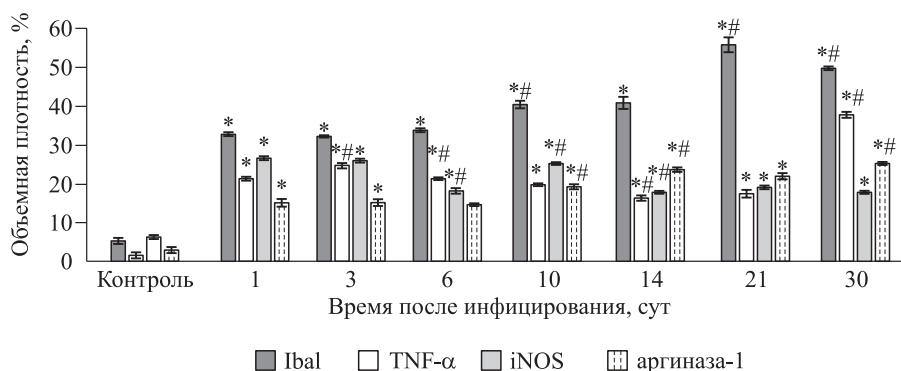


Рис. 2. Результаты иммуногистохимического исследования численной плотности позитивных по выбранным маркерам клеток микроглии фронтальной коры головного мозга мышей линии BALB/c, инфицированных сезонным вирусом гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010

(TNF- α) во фронтальной коре головного мозга возрастала уже через сутки после инфицирования, значительно превышая аналогичные параметры в группе контроля, не снижаясь к 30-м суткам эксперимента (см. рис. 2). Несмотря на то что цитокин TNF- α является одним из ранних маркеров при воспалении, увеличение его концентрации на 21-е сутки говорит об отсроченном развитии острой фазы воспаления и большей ее продолжительности. Еще одним классическим маркером провоспалительного M1-фенотипа является iNOS, количество позитивных по ней клеток было также максимальным на поздних сроках исследования (см. рис. 2).

Также была проведена оценка количества клеток, позитивных по аргиназе-1, которая вовлечена в ослабление воспалительного ответа в ЦНС, особенно посредством «деактивации» микроглии [21]. Через сутки после инфицирования количество клеток микроглии, экспрессирующих данный фермент, было в 1,5 раза больше по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе. Однако в дальнейшем увеличения количества клеток не произошло (см. рис. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

В проведенном исследовании впервые продемонстрировано, что сезонный вирус гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010, циркулирующий на территории Западной Сибири, не обладает нейротропным потенциалом, однако способен индуцировать повреждения ткани фронтальной коры головного мозга. Деструкция ткани проявлялась формированием выраженных зон периваскулярного и перицеллюлярного отека, а также очаговыми кровоизлияниями и клеточной инфильтрацией глиального генеза. Формирование данных пато-

морфологических изменений начиналось на ранних сроках периода инфицирования с сохранением величин исследуемых параметров на высоком уровне, вплоть до окончания эксперимента. Прогрессирующие деструктивные изменения коры сопровождалось увеличением общего количества активированной микроглии, которое начиналось уже с первых суток после инфицирования и продолжалось до конца срока наблюдения (30-е сутки эксперимента). В дополнение к повышению числа активированных клеток микроглии также отметили возрастание количества M1-клеток в исследуемой области головного мозга.

Клетки микроглии, имеющие моноцитарное происхождение, действуют аналогично врожденным иммунным клеткам. Они высокопластичны, могут иметь несколько фенотипов и переключаться в состоянии активности в ответ на различные факторы и изменения микроокружения [7]. Функциональная пластичность микроглии является свойством ее микроокружения и, в зависимости от высвобождаемых молекул, функциональное состояние микроглии может изменяться от активированного провоспалительного (M1) до альтернативно активированного (M2) или приобретенного дезактивированного (M3). Показано, что микроглия в фенотипическом состоянии M2 играет важную роль в восстановлении и разрешении воспаления [5].

В результате проведенного исследования продемонстрировано значительное увеличение количества микроглии с активированной морфологией во фронтальной коре, начиная уже с первых суток после инфицирования вплоть до поздних 30-х суток эксперимента. Используя иммуногистохимический анализ, были исследованы ключевые маркеры, участвующие в активации и подавлении воспалительного ответа, и показано

увеличение количества клеток микроглии, позитивных по TNF- α , на протяжении всего эксперимента, что сопровождалось повышением числа iNOS-позитивных клеток, свидетельствующих о преобладающем секреторном и воспалительном фенотипе. Примечательно, что при инфицировании высокопатогенным вирусом гриппа A/H5N1 в коре не детектировалось возрастание экспрессии TNF- α , в то время как содержание других провоспалительных цитокинов IL-2 и IL-9 было повышено [9]. Следует отметить, что переключения на противовоспалительный, репаративный фенотип клеток микроглии не происходит.

Во многих случаях развитие воспалительных реакций в различных отделах ЦНС коррелирует с тканевой инфильтрацией периферических лимфоцитов, которая предположительно возникает из-за кратковременных нарушений в гематоэнцефалическом барьере [14]. При инфицировании сезонным вирусом гриппа A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 аналогично экспериментам с A/H1N1 CA/09 развитие воспалительной реакции, глиоцитоза и активация микроглии происходили без Т-клеточной инфильтрации [17]. Исходя из этого, можно предположить, что формирование деструктивных изменений в тканях фронтальной коры и повышение числа клеток активированной микроглии связаны с увеличением содержания цитокинов и с вероятным угнетением нейтрофильных факторов [11].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, впервые продемонстрировано отсутствие нейротропности у сезонного вируса гриппа A/H1N1A/Tomsk/13/2010, циркулирующего на территории Западной Сибири, на мышинной модели. Тем не менее на фоне инфицирования мышей линии BALB/c данным штаммом детектировали масштабные зоны периваскулярного и перирелллярного отека, очаги геморрагий и глиоцитоза. На фоне развивающейся воспалительной реакции происходила активация клеток микроглии. При этом классической смены клеточного фенотипа с провоспалительного на репаративный не визуализировалось. Данная работа подтверждает, что потенциал не нейротропных вирусов способствует развитию нейровоспаления и таким образом участвует в инициации различных нейродегенеративных заболеваний.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-315-00257) и на базе оборудования Центра коллективного пользования НИИ экспериментальной и клинической медицины Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины «Современные оптические системы».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 2001. 379 с.
2. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. Статистические методы в микробиологических исследованиях. Л.: Медгиз, 1962. 180 с.
3. Block M.L., Hong J.S. Chronic microglial activation and progressive dopaminergic neurotoxicity // *Biochem. Soc. Trans.* 2007. 35. (Pt. 5). 1127–1132.
4. Boktor S.W., Hafner J.W. Influenza. StatPearls Publishing, 2018. 15 p.
5. Colton C.A. Heterogeneity of microglial activation in the innate immune response in the brain // *J. Neuroimmune Pharmacol.* 2009. 4. (4). 399–418.
6. Ekstrand J.J., Herbener A., Rawlings J., Turney B., Ampofo K., Korgenski E.K., Bonkowsky J.L. Heightened neurologic complications in children with pandemic H1N1 influenza // *Ann. Neurol.* 2010. 68. (5). 762–766.
7. Hanisch U.K. Functional diversity of microglia – how heterogeneous are they to begin with? // *Front. Cell Neurosci.* 2013. 14. (7). 65.
8. Hayakawa K., Okazaki R., Morioka K., Nakamura K., Tanaka S., Ogata T. Lipopolysaccharide preconditioning facilitates M2 activation of resident microglia after spinalcord injury // *J. Neurosci. Res.* 2014. 92. (12). 1647–1658.
9. Jang H., Boltz D., McClaren J., Pani A.K., Smeyne M., Korff A., Webster R., Smeyne R.J. Inflammatory effects of highly pathogenic H5N1 influenza virus infection in the CNS of mice // *J. Neurosci.* 2012. 32. (5). 1545–1559.
10. Kidd M. Influenza viruses: update on epidemiology, clinical features, treatment and vaccination // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014. 20. (3). 242–246.
11. Kovner A.V., Potapova O.V., Shkurupy V.A. Morphofunctional changes in the lung vascular endotheliocytes in mice with influenza A/H5N1 A/goose/Krasnoozerskoye/627/05 // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. 154. (4). 476–479.
12. Madore C., Joffre C., Delpech J.C., De Smedt-Peyrusse V., Aubert A., Coste L., Layé S., Nadjar A. Early morphofunctional plasticity of microglia in response to acute lipopolysaccharide // *Brain Behav. Immun.* 2013. 34. 151–158.
13. Majde J.A. Neuroinflammation resulting from covert brain invasion by common viruses – a potential

role in local and global neurodegeneration // *Med. Hypotheses*. 2010. 75. (2). 204–213.

14. Muldoon L.L., Alvarez J.I., Begley D.J., Boado R.J., Del Zoppo G.J., Doolittle N.D., Engelhardt B., Hallenbeck J.M., Lonser R.R., Ohlfest J.R., Prat A., Scarpa M., Smeyne R.J., Drewes L.R., Neuwelt E.A. Immunologic privilege in the central nervous system and the blood-brain barrier // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013. 33. (1). 13–21.

15. Potapova O.V., Kovner A.V., Anikina A.G., Cherdantseva L.A., Sharkova T.V., Shkurupy V.A., Vasil'eva E.V., Shestopalov A.M. Studies of influenza A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 virus topology during development of infectious process in mammals // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016. 160. (5). 683–686.

16. Redlberger-Fritz M., Aberle J.H., Popow-Kraupp T., Kundi M. Attributable deaths due to influenza: a comparative study of seasonal and pandemic influenza // *Eur. J. Epidemiol.* 2012. 27. (7). 567–575.

17. Sadasivan S., Zanin M., O'Brien K., Schultz-Cherry S., Smeyne R.J. Induction of microglia activation after infection with the non-neurotropic A/CA/04/2009 H1N1 influenza virus // *PLoS One*. 2015. 10. (4). e0124047.

18. Taylor R.A., Sansing L.H. Microglial responses after ischemic stroke and intracerebral hemorrhage // *Clin. Dev. Immunol.* 2013. 2013. 746068.

19. Wang G., Li R., Jiang Z., Gu L., Chen Y., Dai J., Li K. Influenza virus induces inflammatory response in mouse primary cortical neurons with limited viral replication // *Biomed. Res. Int.* 2016. 2016. 8076989.

20. Xie L., Yang S.H. Interaction of astrocytes and T cells in physiological and pathological conditions // *Brain Res.* 2015. 1623. 63–73.

21. Zarruk J.G., Greenhalgh A.D., David S. Microglia and macrophages differ in their inflammatory profile after permanent brain ischemia // *Exp. Neurol.* 2018. 301. (Pt. B). 120–132.

PATHOGENESIS OF MOUSE BRAIN FRONTAL CORTEX DAMAGE IN THE BACKGROUND OF SEASONAL INFLUENZA VIRUS A/H1N1 INFECTION

Anna Vladimirovna KOVNER, Olga Grigor'evna KURSKAYA,
Aleksandr Mikhaylovich SHESTOPALOV

*Research Institute for Experimental and Clinical Medicine of Federal Research Center
for Fundamental and Translational Medicine
630117, Novosibirsk, Timakov str., 2*

In addition to the respiratory tract damage, an acute viral infection caused by the influenza A virus in the human body can cause central nervous system damage. Based on previous studies suggesting that the highly pathogenic influenza virus A/H5N1 A/Goose/Krasnoozerskoye/627/05 is neurotropic and induces inflammation in the central nervous system, the neurotropic and proinflammatory potential of seasonal influenza virus A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 was studied on the mouse model. **Material and methods.** Work was carried out on the 2 month male mice BALB/c line divided into two groups – intact (5 animals) and intranasal infected with influenza A/H1N1 A/Tomsk/13/2010 dose of 1 MLD₅₀ (20 animals for virological and 35 animals for histological studies). Viral titration obtained from the homogenates of lungs and brain was performed on MDCK cells, calculated by the method of Kerber in the modification of Ashmarin and expressed in lgTCID₅₀/ml. Histological studies included an immunohistochemical analysis of the lungs and the brain to detect influenza virus, markers of inflammation and tissue repair, as well as a morphological analysis of destructive changes in the tissues of the brain frontal cortex. **Results and discussion.** It was shown for the first time that the seasonal influenza A/H1N1 virus A/Tomsk/13/2010 does not have neurotropic potential. Simulation of influenza infection using the selected strain causes damage to the brain frontal cortex, which is expressed by perivascular and pericellular edema, small foci of hemorrhages and gliocytosis. Infection of BALB/c mice with a selected strain of influenza A virus causes activation of microglial cells of the frontal cerebral cortex. At the same time, the classical change of the phenotype from M1 to M2 does not occur, in the late days of the experiment (21–30) the proinflammatory classical phenotype prevails.

Key words: influenza virus A/H1N1, frontal cerebral cortex, edema, inflammation, polarization of microglial cells.

Kovner A.V. – candidate of biological sciences, senior researcher, acting head of special pathogens laboratory: socially significant diseases, e-mail: anya.kovner@gmail.com

Kurskaya O.G. – candidate of medical sciences, senior researcher, e-mail: kurskaya_og@mail.ru

Shestopalov A.M. – doctor of biological sciences, professor, head of department, e-mail: shestopalov2@mail.ru