

Дубровина В.И.¹, Витязева С.А.¹, Корытов К.М.¹, Пятидесятникова А.Б.¹, Войткова В.В.¹,
Прозорова Г.Ф.², Поздняков А.С.², Иванова А.А.², Балахонов С.В.¹

Функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы под действием сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и металлосодержащих нанокompозитов

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Роспотребнадзора
(664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)
² ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
(664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1, Россия)

В настоящее время актуальным направлением в медицине является создание иммунобиологических препаратов для повышения эффективности специфической иммунотерапии и иммунопрофилактики, содержащих в своём составе иммуномодуляторы, способные стимулировать отдельные реакции иммунного ответа. В связи с этим поиск и разработка новых безопасных и эффективных искусственных биоорганических комплексов, способных обеспечить иммунный ответ организма с целью снижения инфекционной заболеваемости, является важным направлением исследований.

В качестве таких перспективных соединений на данный момент могут выступать водорастворимые полимерные материалы и органо-неорганические полимерные нанокompозиты с наночастицами различных металлов, обладающие иммуномодулирующими и бактерицидными свойствами.

Проведено исследование действия сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и нанокompозитов на его основе с наночастицами золота и серебра на острую токсичность, функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы экспериментальных животных и продукцию цитокинов IFN- γ , TNF- α и IL-4 лимфоцитами крови человека. Установлено, что исследуемые препараты не вызывают повышение температуры тела, уменьшение массы и гибель животных. Экспериментально показано, что они обладают разнонаправленным действием в условиях *in vitro* на продукцию цитокинов клетками крови человека, а также способностью повышать активность фермента окислительного взрыва и антиоксидантной защиты фагоцитов.

Полученные данные позволяют обосновать необходимость дальнейшего исследования действий сополимера и нанокompозитов на его основе в условиях *in vitro* и *in vivo*.

Ключевые слова: сополимер 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном, нанокompозиты, фагоциты, клетки крови, цитокины, острая токсичность

Для цитирования: Дубровина В.И., Витязева С.А., Корытов К.М., Пятидесятникова А.Б., Войткова В.В., Прозорова Г.Ф., Поздняков А.С., Иванова А.А., Балахонов С.В. Функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы под действием сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и металлосодержащих нанокompозитов. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 132-136, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.19.

Action of 1-Vinyl-1,2,4-Triazole Copolymer with N-Vinylpyrrolidone and Metal-Containing Nanocomposites on Functional State of Phagocytic Cells

Dubrovina V.I.¹, Vityazeva S.A.¹, Korytov K.M.¹, Pyatidesyatnikova A.B.¹, Voytkova V.V.¹,
Prozorova G.F.², Pozdnyakov A.S.², Ivanova A.A.², Balakhonov S.V.¹

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(ul. Trilissera 78, Irkutsk 664047, Russian Federation)
² A.E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS
(ul. Favorskogo 1, Irkutsk 664033, Russian Federation)

The creation of immuno-biological drugs to increase the effectiveness of specific immunotherapy and immunoprophylaxis is a current trend in medicine to date. Therefore, the search and development of new safe and effective artificial bioorganic complexes (immunomodulators) capable of stimulating individual responses of immune system to reduce infectious morbidity is an important area of research.

At the moment, such promising preparations can be considered water-soluble polymeric materials and organo-inorganic polymer nanocomposites with nanoparticles of various metals which possess immunomodulating and bactericidal properties.

The study results of the effects of 1-vinyl-1,2,4-triazole copolymer with N-vinylpyrrolidone and nanocomposites based on it with gold and silver nanoparticles on acute toxicity and functional state of immunophagocytic cells of experimental animals, as well as the production of IFN- γ , TNF- α and IL-4 by human blood lymphocytes are represented in this article. It was established that the tested preparations do not cause increase in body temperature, decrease in mass and death of animals. It was shown that they also have the multidirectional action on cytokine production by human blood cells *in vitro*, the ability to increase activity of oxidative stress-related enzymes and antioxidant protection of phagocytes. The data obtained by us allow to explain the need for further investigation of the actions of nanocomposites and copolymer *in vitro* and *in vivo*.

Key words: copolymer, 1-vinyl-1,2,4-triazole with N-vinylpyrrolidone, nanocomposite, phagocyte, cell of blood, cytokine

For citation: Dubrovina V.I., Vityazeva S.A., Korytov K.M., Pyatidesyatnikova A.B., Voytkova V.V., Prozorova G.F., Pozdnyakov A.S., Ivanova A.A., Balakhonov S.V. Action of 1-Vinyl-1,2,4-Triazole Copolymer with N-Vinylpyrrolidone and Metal-Containing Nanocomposites on Functional State of Phagocytic Cells. Acta biomedica scientifica, 3 (5), 132-136, DOI 10.29413/ABS.2018-3.5.19.

Современным направлением исследований в медицине является создание иммунобиологических препаратов для повышения эффективности специфической иммунотерапии и иммунопрофилактики, экстренной индукции неспецифической резистентности в эпидемически опасной ситуации. Используемые в практике вакцинные препараты содержат различного рода вещества, добавляемые с целью стабилизации, консервации или сорбции антигена, которые могут приводить к тяжёлым последствиям (осложнения и аллергизация привитых). Кроме того, некоторые бактериальные антигены и продукты геномных технологий, используемые при создании вакцинных препаратов, обладают недостаточной иммуногенностью. Поэтому возникает необходимость включения в состав вакцин иммуномодуляторов, которые способны стимулировать отдельные реакции иммунного ответа [2, 6, 8]. Данные обстоятельства обуславливают необходимость создания безопасных и эффективных искусственных биоорганических комплексов, способных обеспечить иммунный ответ организма. С учётом того, что специфические факторы, влияющие на резистентность макроорганизма, не всегда достаточно эффективны, важность поиска новых способов стимуляции иммунитета не вызывает сомнений.

В настоящее время перспективными в этом направлении являются водорастворимые полимерные материалы и органо-неорганические полимерные нанокompозиты с наночастицами различных металлов, обладающие иммуномодулирующими и бактерицидными свойствами [1, 5, 7, 9]. Разработка на их основе эффективных отечественных средств и препаратов для создания новых и усовершенствования уже имеющихся вакцин против возбудителей инфекционных болезней является актуальным.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить действие сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и его металло-содержащих нанокompозитов на функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы в условиях *in vitro*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе в качестве объекта исследования использовали экспериментальные препараты, полученные в лаборатории функциональных полимеров Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН: сополимер 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном (СПЛ), нанокompозит на основе СПЛ с наночастицами золота (НК-Au, содержание золота составляет 8,3 %, размеры наночастиц находятся в диапазоне 1–14 нм, из них преимущественное количество наночастиц золота (90 %) имеют размеры 1–4 нм) и с наночастицами

серебра (НК-Ag, содержание серебра составляет 3,9 % с размерами наночастиц 2–6 нм). СПЛ синтезировали методом радикальной сополимеризации соответствующих мономеров в присутствии инициатора азобисизобутиронитрила. Нанокompозиты НК-Ag и НК-Au синтезировали методом химического восстановления ионов металла из нитрата серебра (AgNO_3) и золотохлористоводородной кислоты (HAuCl_4) в водных растворах СПЛ с последующей диализной очисткой через мембрану с размером пор 5 КДа (MFPI, Cellu Sep H1) и лиофильной сушкой. СПЛ и нанокompозиты НК-Ag и НК-Au хорошо растворяются в воде и органических растворителях [4, 5].

Исследования проведены на 30 морских свинок (масса 200–250 г) и 100 белых беспородных мышках (18–20 г) обоих полов стандартных по условиям содержания, полученных из питомника ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора. Животных выводили из эксперимента в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», Приложение № 4, СП 1.3.1285-03, «Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских целях» (2010), Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (Страсбург, 1986). Количество животных для опыта подбирали с учётом получения статистически достоверных результатов. Для каждого срока наблюдения во всех сериях эксперимента материал брали от 5–10 морских свинок или белых мышей.

При изучении действия экспериментальных препаратов на продукцию лимфоцитами $\text{IFN-}\gamma$, $\text{TNF-}\alpha$ и IL-4 использовали кровь от пяти добровольцев, предоставивших своё добровольное информированное согласие для участия в исследовании.

Изучение спонтанной/индуцированной продукции цитокинов клетками крови человека проводили в группах: 1 – образцы со спонтанной продукцией цитокинов (контроль); 2 – индуцированные препаратом СПЛ; 3 – индуцированные НК-Au; 4 – индуцированные НК-Ag. К 1 мл крови добавляли препараты в концентрации 20,0 мкг/мл и инкубировали в течение 24 часов при 37 ± 1 °С. Концентрацию цитокинов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Кольцово, Новосибирская область) согласно инструкции производителя и выражали в пг/мл. Учёт оптической плотности осуществляли на автоматическом ридере ELx 808 IU (Biotek Instruments Inc, США) при длине волны 450 нм.

Для изучения влияния металло-содержащих нанокompозитов на функциональное состояние клеток морских свинок фагоциты (10^6 фагоцитов/1,0 мл) в

условиях *in vitro* примировали СПЛ, НК-Au или НК-Ag в дозах 20,0 и 30,0 мкг/мл, в течение 60 мин при 37 ± 1 °C с последующим определением суммарной активности Г-6-ФДГ [3]. Контролем служили клетки интактных животных. Активность супероксиддисмутазы (СОД) определяли в системах, содержащих макрофаги (10^6 фагоцитов в 1,0 мл) интактных морских свинок в условиях *in vitro*, стимулированных экспериментальными препаратами в течение 60 мин, контролем служили интактные фагоциты [3]. Учёт оптической плотности осуществляли на автоматическом ридере ELx 808 IU (Biotek Instruments Inc, США) при длине волны 340 нм в случае Г-6-ФДГ и 540 нм – в случае СОД. Об активации ферментов Г-6-ФДГ и СОД перитонеальными макрофагов судили по индексу стимуляции (ИС), который рассчитывали по формуле $(\frac{ПО - ПК}{ПО})100$ %, где ПО – показатели в опытной группе, ПК – показатели в контрольной группе).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» версия 6.1 параметрическим критерием Стьюдента с поправкой Бонферрони и непараметрическим критерием Краскела – Уоллиса для сравнения нескольких независимых выборок. Полученные данные выражали в виде медианы (Me) и диапазона квартильных отклонений (Q25; Q75). При этом различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При испытании тестируемых препаратов (СПЛ, НК-Au, НК-Ag) на острую токсичность установлено, что они при однократном подкожном введении в дозах 1,0; 0,1 и 0,01 г сухого вещества на кг веса животного не вызывали гибели белых мышей, а также повышения температуры и уменьшения массы тела, по сравнению с исходной. Важно отметить, что при подкожном введении экспериментальным животным НК-Au в дозах 1,0 и 0,1 г/кг веса в месте введения выявлен некроз и яркое окрашивание в чёрный цвет подлежащей ткани. Кроме того, в случае применения НК-Au в дозе 1,0 г/кг печень дрябловатая, глинистого цвета, что может указывать на развитие интоксикации.

Показано, что применение СПЛ, НК-Au или НК-Ag способствует повышению ИС ферментов окислительного взрыва (Г-6-ФДГ) по сравнению с контролем (табл. 1), при этом наиболее выраженный эффект выявлен в случае применения НК-Au и НК-Ag.

Препараты НК-Au и НК-Ag в дозе 30 мкг на 10^6 клеток/мл статистически значимо ($p < 0,05$) повышают активность Г-6-ФДГ перитонеальных макрофагов (ПМ) морских свинок по сравнению с СПЛ. Так, ИС в случае применения НК-Au в 2,1 раза, а НК-Ag – 2,5 раза выше, чем данный показатель у фагоцитов, примированных СПЛ. Стоит отметить, что в пробах с клетками, стимулированными НК-Au в дозе 20 мкг/мл, ИС Г-6-ФДГ был достоверно ($p < 0,05$) в среднем в 1,4 раза выше, чем в аналогичных пробах с СПЛ и НК-Ag. В меньших дозах значимых различий между интактными клетками и пробами с СПЛ и наноконтролями не установлено.

Таким образом, проведённые исследования показали, что в ПМ, примированных экспериментальными препаратами, в условиях *in vitro* повышается активность фермента гексозомонофосфатного шунта (Г6ФДГ), а наибольшее усиление каталитической активности Г6ФДГ отмечено в фагоцитах, примированных НК-Ag.

Также было установлено, что препараты СПЛ, НК-Au и НК-Ag достоверно повышают активность супероксиддисмутазы (СОД) фагоцитов по сравнению с контролем (интактные клетки). Тем не менее, в случае применения НК-Au показатель ИС клеток иммунофагоцитарной системы достоверно в 2,5 раза ($p < 0,01$) превышал ИС фагоцитов, примированных НК-Ag (табл. 1).

Таким образом, экспериментальные препараты СПЛ, НК-Au и НК-Ag в дозе 30 мкг/ 10^6 клеток в 1 мл способствуют повышению продукции фагоцитами медиатора воспаления – супероксиддисмутазы, вместе с тем, выраженность этого процесса зависит от использованного в эксперименте препарата.

Большую роль в функциональной активности клеток, принимающих участие в различных реакциях иммунной системы на местном и системном уровне, будь то пролиферация и дифференцировка иммунокомпетентных клеток, переключение синтеза иммуноглобулинов или индукция цитотоксичности макрофагов, играют низкомолекулярные белки, цитокины. Поэтому определение их уровня отражает текущую работу иммунной системы и развитие защитных реакций, при этом спонтанная индукция свидетельствует об активности клеток в результате развития воспаления или иммунопатологического процесса, а индуцированная – о потенциальной способности этих клеток.

Следующим этапом в исследовании стала оценка влияния тестируемых препаратов на спонтанную и индуцированную продукцию провоспалительных (TNF-α и IFN-γ) и противовоспалительных (IL-4) цитокинов лимфоцитами периферической крови. При этом было установлено, что в группе 3, в которой клетки индуцировались НК-Au, значение медианы концентрации IL-4 достоверно в 3,7 раза выше, чем в контроле ($p = 0,005$), а в группах 2 и 3 – в среднем в 3,6 раза выше, чем в группе 4, индуцированной НК-Ag ($p < 0,005$). Продукция IFN-γ в пробе 4 достоверно ($p < 0,05$) в 1,2 раза выше как в контроле, так и в пробах 2 и 3. Выработка лимфоцитами крови человека TNF-α в пробах 1 и 2 статистически значимо ($p < 0,05$) выше в среднем в 9,1 раза, чем в пробах 3 и 4 (рис. 1).

Таблица 1
Влияние наноконтролей на показатели функционального состояния фагоцитов морских свинок

Table 1
Effect of nanocomposites on the functional state indicators of phagocytes in guinea pigs

| Препарат | ИС, % | |
|----------|---------|--------|
| | Г-6-ФДГ | СОД |
| СПЛ | 2,1 | 1,0 |
| НК-Au | 4,4* | 35,2** |
| НК-Ag | 5,3* | 13,8 |

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с СПЛ.

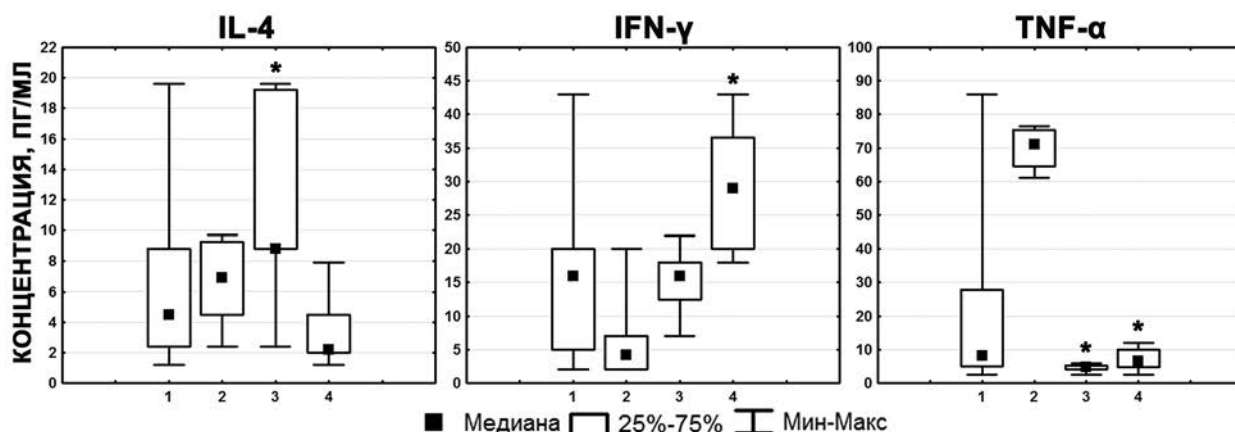


Рис. 1. Продукция цитокинов под влиянием СПЛ и нанокompозитов на его основе. 1 – группа образцов со спонтанной продукцией цитокинов; 2 – группа образцов, индуцированных СПЛ; 3 – группа образцов, индуцированная НК-Au; 4 – группа образцов, индуцированная НК-Ag; * – статистически значимое различие в сравнении с контролем ($p < 0,05$).

Fig. 1. Production of cytokines under the action of copolymer and nanocomposites based on it. 1 – group of samples with spontaneous production of cytokines; 2 – group of samples induced by copolymer; 3 – group of samples induced by NK-Au; 4 – group of samples induced by NK-Ag; * – statistically significant difference in comparison with control ($p < 0.05$).

Важно отметить, что показатели продукции цитокинов в контрольной (спонтанной) пробе, т.е. лимфоциты крови человека не стимулированные металлосодержащими нанокompозитами (НК-Au и НК-Ag) или СПЛ, не превышали значений цитокинового статуса в норме (согласно инструкции тест-системы).

Таким образом, сравнительный анализ действия металлосодержащих нанокompозитов и сополимера на функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы опытных животных и клеток крови человека показал, что НК-Au и НК-Ag в условиях *in vitro* обладают способностью повышать активность фермента окислительного взрыва (Г-6-ФДГ) и антиоксидантные свойства (СОД) фагоцитов. СПЛ в дозах 20 и 30 мкг/мл не вызывает повышения функциональной активности фагоцитов в условиях *in vitro*.

Установлено разнонаправленное действие экспериментальных препаратов в условиях *in vitro* на продукцию цитокинов клетками крови человека. Так, концентрация IL-4 лимфоцитами, стимулированными СПЛ и НК-Au, выше ($p < 0,005$), а продукция IFN-γ ниже ($p < 0,05$), чем в случае применения НК-Ag. Кроме того, СПЛ статистически значимо ($p < 0,05$) повышает продукцию TNF-α лимфоцитами крови человека, в отличие от НК-Au и НК-Ag.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего комплексного исследования действия металлосодержащих нанокompозитов (НК-Au и НК-Ag) и сополимера на функциональное состояние клеток иммунофагоцитарной системы как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Иванова А.А., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Сополимеры 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном и нанокompозиты золота на их основе // Фаворский-2017: Сборник тезисов докладов Международного юбилейного конгресса, посвящённого 60-летию Иркутского института химии им. А.Е. Фаворского СО РАН. – 2017. – С. 130.

Ivanova AA, Ermakova TG, Prozorova GF. (2017). Copolymers of 1-vinyl-1,2,4-triazole with N-vinylpyrrolidone and nanocomposites of gold based on them. [Sopolimery 1-vinil-1,2,4-triazola s N-vinilpirrolidonom i nanokompozity zolota na ikh osnove]. *Favorskiy-2017: Sbornik tezisev dokladov Mezhdunarodnogo yubileynogo kongressa, posvyashchennogo 60-letiyu Irkutskogo instituta khimii im. A.E. Favorskogo SO RAN*. Irkutsk, 130.

2. Иммуномодулирующее действие металлосодержащих нанокompозитов / Под ред. профессора С.В. Балахонова. – Иркутск: ООО «Мегапринт», 2017. – 77 с.

Balakhonov SV. (ed.). (2017). Immunomodulating effect of metal-containing nanocomposites [*Immunomoduliruyushchee deystvie metallosoderzhshchikh nanokompozitov*]. Irkutsk, 77 p.

3. Клеточные и гуморальные факторы иммунитета в патогенезе туляремии / Под ред. профессора С.В. Балахонова. – Иркутск: ФГБНУ «ИНЦХТ», 2017. – 136 с.

Balakhonov SV. (ed.). (2017). Cellular and humoral immunity factors in the pathogenesis of tularemia [*Kletochnyye i gumoral'nyye faktory immuniteta v patogeneze tulyaremi*]. Irkutsk, 136 p.

4. Поздняков А.С., Иванова А.А., Емельянов А.И., Ермакова Т.Г., Прозорова Г.Ф. Нанокompозиты с наночастицами серебра на основе сополимера 1-винил-1,2,4-триазола с N-винилпирролидоном // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2017. – № 6. – С. 1099–1103.

Pozdnyakov AS, Ivanova AA, Emelyanov AI, Ermakova TG, Prozorova GF. (2017) Nanocomposites with silver nanoparticles based on copolymer of 1-vinyl-1,2,4-triazole with N-vinylpyrrolidone [Nanokompozity s nanochastitsami serebra na osnove sopolimera 1-vinil-1,2,4-triazola s N-vinilpirrolidonom]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, (6), 1099-1103.

5. Прозорова Г.Ф., Коржова С.А., Поздняков А.С., Емельянов А.И., Ермакова Т.Г., Дубровина В.И. Иммуномодулирующие свойства серебросодержащего нанокompозита на основе поливинилтриазола // Из-

вестия Академии наук. Серия химическая. – 2015. – № 6. – С. 1437–1439.

Prozorova GF, Korzhova SA, Pozdnyakov AS, Emelyanov AI, Ermakova TG, Dubrovina VI. (2015). Immunomodulatory properties of silver-containing nanocomposite based on polyvinyltriazole. [Immunomoduliruyushchie svoystva serebrosoderzhashchego nanokompozita na osnove poliviniltriazola]. *Izvestiya Akademii nauk. Seriya khimicheskaya*, (6), 1437-1439.


6. Bourquin C, Wurzenberger C, Heidegger S., Fuchs S, Anz D, Weigel S, Sandholzer N, Winter G, Coester C, Endres S. (2010). Delivery of immunostimulatory RNA oligonucleotides by gelatin nanoparticles triggers an efficient antitumoral response. *J Immunother*, (33), 935-944. DOI: 10.1097/CJI.0b013e3181f5dfa7

7. Dallas P, Zboril R, Sharma VK. (2011). Silver polymeric nanocomposites as advanced antimicrobial agents: classification, synthetic paths, applications, and perspectives. *Adv Colloid Interface Sci*, 166 (1-2), 119-135. DOI: 10.1016/j.cis.2011.05.008


8. Dubrovina VI, Balakhonov SV, Voitkova VV, Vityazeva SA, Starovoitova TP, Korytov KM, Prozorova GF, Aleksandrova GP, Kolesnikov SI. (2017). Effect of metal-containing nanocomposites on functional status of the thymus in experimental animals. *Bull Exp Biol Med*, 162 (5), 666-670. DOI: 10.1007/s10517-017-3642-0


9. Jones CF, Grainger DW. (2009). In vitro assessments of nanomaterial toxicity. *Adv Drug Deliv Rev*, 61 (6), 438-456. DOI: 10.1016/j.addr.2009.03.005

Сведения об авторах Information about the authors


Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилисера, 78; тел. +7 (3952) 22-01-35, факс +7 (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>


Dubrovina Valentina Ivanovna – Doctor of Biological Sciences, Head of Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (664047, Irkutsk, ul. Trilissera, 78; tel. (3952) 22-01-35, fax (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)  <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>


Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора.  <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>


Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Department of Plague Microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor.  <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>


Корытов Константин Михайлович – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора.  <http://orcid.org/0000-0003-1137-6049>


Korytov Konstantin Mikhaylovich – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor.  <http://orcid.org/0000-0003-1137-6049>


Пятидесятникова Анна Борисовна – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора.  <http://orcid.org/0000-0002-6381-4517>


Pyatidesyatnikova Anna Borisovna – Laboratory Assistant at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor.  <http://orcid.org/0000-0002-6381-4517>


Войткова Валентина Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора.  <http://orcid.org/0000-0002-0685-7625>


Voitkova Valentina Vladimirovna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor.  <http://orcid.org/0000-0002-0685-7625>


Прозорова Галина Фирсовна – доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (664033, г. Иркутск, ул. Фаворского, 1; тел. (3952) 51-14-28; e-mail: prozorova@irioch.irk.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3833-9002>


Prozorova Galina Firsovna – Doctor of Chemical Sciences, Leading Research Officer, A.E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS (664033, Irkutsk, ul. Favorskogo 1; tel. (3952) 51-14-28; e-mail: prozorova@irioch.irk.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-3833-9002>


Поздняков Александр Сергеевич – кандидат химических наук, заведующий лабораторией функциональных полимеров, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН (тел. (3952) 42-65-11)  <http://orcid.org/0000-0002-9365-3697>

Pozdnyakov Aleksandr Sergeevich – Candidate of Chemical Sciences, Head of the Laboratory of Functional Polymers, A.E. Favorsky Institute of Chemistry SB RAS (tel. (3952) 42-65-11)  <http://orcid.org/0000-0002-9365-3697>

Иванова Анастасия Андреевна – сотрудник биохимического отдела, ФГБУН Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН.  <http://orcid.org/0000-0003-4738-8906>

Ivanova Anastasiya Andreevna – Research Officer at the Biochemical Department, A.E. Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry SB RAS.  <http://orcid.org/0000-0003-4738-8906>

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Balakhonov Sergey Vladimirovich – Doctor Medical Sciences, Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)  <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>