

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

УДК 579.841.95+616-092.19

**С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова, В.И. Дубровина, А.С. Сорокоумова, В.В. Войткова,
В.Б. Николаев, С.А. Татарников, К.М. Корытов**

ИЗМЕНЕНИЯ В ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ ОРГАНАХ МОРСКИХ СВИНОК, ИММУНИЗИРОВАННЫХ ЛИПОПОЛИСАХАРИДОМ *FRANCISELLA TULARENSIS*

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, г. Иркутск

Проведены исследования по изучению влияния препаратов липополисахарида туляремийного микроба на морфологические изменения в иммунокомпетентных органах экспериментальных животных при подкожном введении с помощью методов обзорной микроскопии и морфометрии. Установлена слабовыраженная активизации В-зависимых и Т-зависимых зон в иммунокомпетентных органах. Пролиферация антигенпредставляющих клеток на ранних сроках исследования указывает на активизацию клеточного иммунитета. Патоморфологические изменения, вызванные введением липополисахарида, однотипны и носят доброкачественный характер.

Ключевые слова: липополисахарид туляремийного микроба, иммунокомпетентные органы, морфометрия, микроскопия

CHANGES IN IMMUNOCOMPETENT GUINEA PIGS IMMUNIZING WITH *FRANCISELLA TULARENSIS* LIPOPOLYSACCHARIDE

**S.A. Vityazeva, T.P. Starovoytova, V.I. Dubrovina, A.S. Sorokoumova, V.V. Voitkova,
V.B. Nikolaev, S.A. Tatarnikov, K.M. Korytov**

Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Irkutsk

Influence of Francisella tularensis lipopolysaccharide preparations on morphological changes in immunocompetent experimental animals was studied by subcutaneous introduction using survey microscopy and morphometric methods. Low expressed activation of B- and T-dependent bands in immunocompetent organs was determined. Proliferation of antigen-presented cells at early stages of investigation indicates the cell immunity activation. Pathomorphological alterations caused by lipopolysaccharide inoculation are homogeneous and benignant.

Key words: Francisella tularensis lipopolysaccharide, immunocompetent organ, morphometry, microscopy

Известно, что патоморфологические изменения при введении иммуногенного препарата должны носить доброкачественный характер, характеризующийся преимущественно развитием продуктивного воспаления. Недопустимыми являются экссудативные и некротические процессы [4, 8]. Оценка морфологических, микроскопических и морфофункциональных изменений дает возможность оценить безвредность и иммуногенность вводимых препаратов.

Одним из направлений в разработке препаратов нового поколения является использование таких иммуногенов, как липополисахарид (ЛПС), который не обладает летальной токсичностью для экспериментальных животных и способен активировать систему комплемента по классическому пути. ЛПС также отводят ведущую роль в формировании иммунного ответа как основного антигена *F. tularensis*. Тем не менее, исследований, касающихся оценки действия ЛПС туляремийного микроба на морфофункциональные изменения в органах и тканях экспериментальных животных, на сегодняшний день сравнительно немного.

Цель работы: сравнительная оценка морфологических изменений в иммунокомпетентных органах морских свинок, иммунизированных ЛПС *Francisella tularensis* разных подвидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальной моделью в опыте служили 220 беспородных, но стандартных по условиям содержания и массе (180–200 г) морских свинок обоих полов. В качестве объекта исследования использовали ЛПС туляремийного микроба разных подвидов. Экстракцию ЛПС проводили твином (ЛПСт) [5] и водно-фенольным способом (ЛПСф) [2] из штаммов возбудителя туляремии – *Francisella tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu, *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* А-120, *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112, полученных из музея живых культур ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Эксперимент повторяли дважды. Животных разделили на пять опытных групп по 20 морских свинок,

которым ЛПС вводили подкожно (в правую заднюю лапку) в дозе 10 мкг/0,2 мл ЗФР: 1 группа – ЛПС *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, 2 группа – ЛПС *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112, 3 – *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-120, 4 – *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, 5 – *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu. В первом эксперименте животным вводили ЛПСт, во втором – ЛПСф. Контролем служили 10 интактных морских свинок. Животных всех групп выводили из эксперимента на 3, 7, 14, 21-е сутки от момента иммунизации.

Для оценки иммуногенеза исследовали иммунокомпетентные органы (регионарные лимфатические узлы, селезенка, тимус). Материал фиксировали в 10 % нейтральном формалине, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, заливали в парафин. Тканевые срезы толщиной 6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином [6], метиловым зеленым-пиронином [7], по Ван-Гизону [6].

В работе использовали методы обзорной микроскопии. Количественную оценку клеточного состава и объемных долей коркового и мозгового вещества лимфатического узла и тимуса, а также белой и красной пульпы селезенки проводили с использованием морфометрии (при увеличении окуляра – 7, объектив – 8, на площади квадрата сетки 360000 мкм², в 10 полях зрения) [1] и компьютерной программы «Motic Images Plus» (версия 2) в следующих структурных компонентах: лимфатический узел – герминативный центр (реактивный) и корона лимфатического фолликула; тимус – корковое и мозговое вещество; селезенка – периартериальная зона, реактивный центр, мантийная и краевая зоны лимфатического фолликула (100 измерений клеточных элементов в различных участках на 5 срезах при помощи 25-узловой сетки на условной единице площади гистологического среза, равной 2500 мкм², с использованием масляной иммерсии при увеличении окуляра – 7, объектива – 90). Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Moticam 2000», разрешение 1392 × 1040 пикселей, объектив 100. Подсчитывали число следующих видов клеток с помощью программы «ВидеоТест – Морфология», версия 4 (Санкт-Петербург): бластные формы клеток, малые лимфоциты, средние лимфоциты, плазматические клетки, макрофаги, а также стромальные элементы. Критериями дифференцировки являлись: форма, размер и цвет клетки, ядерно-цитоплазматическое соотношение, плотность ядра.

Относительное содержание венозных сосудов, а также соединительной ткани и телец Гассала определяли, подсчитывая их количество в узловых точках стереометрической сетки на стандартной площади среза – 14400 мкм².

Полученные в ходе экспериментальной работы материалы обработаны статистически стандартными параметрическими методами с использованием t-критерия Стьюдента и непараметрическим методом Манна-Уитни с применением стандартного пакета программ «Statistica», версия

6 (©StatSoft, Inc 19842001, ИПЧИ 31415926535897). Средневыборочные характеристики (среднее арифметическое, m – ошибка среднего) вычисляли для каждой выборки. Достоверными считали результаты, если вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Корреляционный анализ проводили методом ранговой корреляции Спирмена (r_s).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования выявлено, что патологические изменения у экспериментальных животных, вызываемые введением как ЛПСт, так и ЛПСф, однотипны и имеют доброкачественный характер. Лимфогистиоцитарная реакция, гранулематоз и сосудисто-экссудативные изменения, регистрируемые на ранних сроках, нивелируются к 21-м суткам. Эозинофилия органов и тканей; нейтропения, лимфоцитоз или лимфопения в периферической крови сохраняется во все сроки исследования, что характерно при аллергических осложнениях. Лейкопения, малое количество больших, широкоплазменных лимфоцитов и овальноядерных моноцитов в периферической крови, слабо выраженная активизация В-зависимых и Т-зависимых зон в иммунокомпетентных органах и отсутствие плазматической реакции, свидетельствует о слабо выраженной реакции гуморального типа. Данные изменения наиболее обнаружены у животных второй опытной группы (морские свинки, иммунизированные ЛПСф). Во всех экспериментальных группах отмечено повышение лейкоцитарного индекса интоксикации на 7–14-е сутки до 1,2 раза в первой группе (ЛПСт) и до 1,3 раза во второй группе (ЛПСф) по сравнению с показателями у интактных животных. К 21-м суткам данные показатели приближались к контрольным значениям.

При морфометрии лимфоузлов и селезенки обнаружены не существенные структурные признаки развития иммунных реакций по гуморальному типу, которые проявляются в основном в отдаленные сроки на 14–21-е сутки. Основой гуморального звена иммунитета является активизация В-лимфоцитов и их дифференцировка в антителообразующие клетки (плазматиты). Пролиферация и бласттрансформация происходит в реактивных центрах иммунокомпетентных органов после антигенной стимуляции. Отмечено увеличение площади белой пульпы у экспериментальных животных, иммунизированных ЛПС т/ф туляремийного микроба. Максимальное изменение процентного соотношения белой пульпы к общей площади селезенки выявлены на 14-е сутки у животных, иммунизированных ЛПСт/ф *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ, *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112 и *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-120. Так, в случае ЛПСт *F. tularensis* эти показатели превосходят контрольные значения в 1,6–2,3 раза, а ЛПСф *F. tularensis* – в 1,5–2,2 раза (табл. 1, 2).

У животных, иммунизированных туляремийным ЛПСт/ф *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu и *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, максимальное увеличение

Таблица 1

Процентное соотношение белой и красной пульпы в селезенке морских свинок, иммунизированных ЛПСт *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	16,0 ± 0,5	84,0 ± 2,7	18,1 ± 0,9*	81,9 ± 0,3*	35,1 ± 0,7*	64,9 ± 1,8*	32,3 ± 0,3*	7,7 ± 0,4*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	25,8 ± 0,5*	4,5 ± 1,6*	31,7 ± 0,7**	68,3 ± 1,4**	34,8 ± 0,5*	5,2 ± 0,9*	24,3 ± 0,4	5,7 ± 0,7*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	15,6 ± 0,9	84,4 ± 1,2	14,2 ± 0,8	85,8 ± 0,7	24,8 ± 0,6*	75,2 ± 1,6	32,1 ± 0,2*	7,9 ± 1,6*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	17,5 ± 0,4*	82,5 ± 2,8	23,2 ± 0,4*	76,8 ± 2,2*	23,7 ± 0,6*	78,3 ± 2,4	34,1 ± 0,8*	65,9 ± 0,3*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	18,5 ± 0,4*	81,5 ± 0,6*	39,4 ± 0,7**	60,6 ± 0,8**	35,3 ± 0,9*	64,7 ± 0,5*	21,3 ± 0,4	78,7 ± 1,6
Контроль	15,7 ± 0,5	84,3 ± 0,4						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; Б – процентное отношение белой пульпы селезенки к общей площади органа; К – процентное отношение красной пульпы селезенки к общей площади фолликула.

Таблица 2

Процентное соотношение белой и красной пульпы в селезенке морских свинок, иммунизированных ЛПСф *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	Б	К	Б	К	Б	К	Б	К
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	18,6 ± 0,4*	81,4 ± 0,2*	20,9 ± 0,6*	79,1 ± 0,5*	37,5,5 ± 0,7*	64,5 ± 1,3*	34,8 ± 0,9**	67,2 ± 0,5*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	29,6 ± 0,2*	80,4 ± 0,4	35,8 ± 0,8*	64,2 ± 0,6*	36,1 ± 0,3**	63,9 ± 0,7*	27,2 ± 0,6*	72,8 ± 1,8*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	14,2 ± 0,7*	85,8 ± 0,4*	14,9 ± 0,5	85,1 ± 2,9	33,3 ± 0,9**	66,6 ± 0,5	34,8 ± 1,2**	69,2 ± 1,6*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	16,5 ± 0,6*	82,5 ± 0,5*	21,3 ± 0,7*	78,7 ± 0,9*	25,9 ± 0,7	74,1 ± 0,8*	27,4 ± 0,5*	74,9 ± 1,6*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	17,4 ± 0,5*	80,5 ± 0,7*	37,4 ± 0,5**	59,8 ± 0,7**	34,3 ± 0,8*	62,4 ± 0,7*	20,1 ± 0,7	79,8 ± 1,2
Контроль	15,7 ± 0,5	84,3 ± 0,1						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; Б – процентное отношение площади белой пульпы селезенки к общей площади органа; К – процентное отношение красной пульпы к общей площади фолликула.

Таблица 3

Площадь фолликула и реактивного центра регионарного лимфатического узла морских свинок, иммунизированных ЛПСт *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,0	1,1 ± 0,3	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,3*	0,2 ± 0,0*	1,2 ± 0,4	0,2 ± 0,0*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	1,2 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	1,5 ± 0,4*	0,3 ± 0,0*	1,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	0,7 ± 0,1	0,1 ± 0,0
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	1,3 ± 0,1*	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	1,0 ± 0,1	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,5	0,1 ± 0,1
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,0	1,0 ± 0,2	0,3 ± 0,0*	1,4 ± 0,2*	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,3	0,1 ± 0,2
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	0,8 ± 0,1	0,1 ± 0,0	1,1 ± 0,2	0,1 ± 0,0	1,2 ± 0,3*	0,3 ± 0,0**	1,0 ± 0,6	0,1 ± 0,0
Контроль	0,9 ± 0,2	0,1 ± 0,0						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; S фол. – общая площадь фолликула в мкм; S р.ц. – площадь реактивного центра в мкм.

Площадь фолликула и реактивного центра регионарного лимфатического узла морских свинок, иммунизированных ЛПСФ *F. tularensis* разных подвидов ($M \pm m$)

ЛПС	Сроки наблюдения, сутки							
	3		7		14		21	
	S фол.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.	S ф.	S р.ц.	S фол.	S р.ц.
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> Utah 112	1,0 ± 0,0	0,1 ± 0,0	1,1 ± 0,0	0,2 ± 0,0*	1,6 ± 0,0**	0,2 ± 0,0*	1,1 ± 0,0	0,1 ± 0,0
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15	1,3 ± 0,1*	0,3 ± 0,0**	1,4 ± 0,3*	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,1	0,2 ± 0,0*	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,0
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediasiatica</i> A-120	0,7 ± 0,1	0,1 ± 0,0	0,8 ± 0,2	0,1 ± 0,0	1,2 ± 0,2	0,3 ± 0,0**	0,9 ± 0,2	0,2 ± 0,0*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>tularensis</i> Schu	1,1 ± 0,1	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,4*	0,2 ± 0,0*	1,4 ± 0,3*	0,4 ± 0,0**	1,1 ± 0,4	0,2 ± 0,0*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> И-250	1,0 ± 0,1	0,2 ± 0,1*	1,3 ± 0,3*	0,2 ± 0,1*	1,3 ± 0,2*	0,4 ± 0,0**	1,0 ± 0,3	0,2 ± 0,0*
Контроль	0,9 ± 0,1	0,1 ± 0,0						

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ статистическая значимость различий по отношению к контролю; S ф. – средняя площадь фолликула в мкм; S р.ц. – площадь реактивного центра в мкм.

белой пульпы приходилось на 21 сутки, превосходя значение у контрольных животных в 2,0–2,2 раза в случае применения ЛПС, а ЛПСФ – в 1,7–2,2 раза.

Изменения микроанатомической организации (увеличение площади фолликула и реактивного центра) у морских свинок, во все сроки исследования были не существенные. Площадь герминативного центра лимфатических узлов и селезенки во все сроки исследования оставалась слабо выраженной (табл. 3).

Максимальное увеличение площади фолликула в первой опытной группе регистрировалось на 14-е сутки, превосходя площадь фолликула у интактных животных в 1,2–2,0 раза. Увеличение площади герминативных центров, как у морских свинок, иммунизированных ЛПС, так и ЛПСФ выявлены на 14–21-е сутки наблюдения, что превышает показатели у интактных животных в 3 раза (табл. 4).

Таким образом, изменения у животных, вызванные введением ЛПС или ЛПСФ туляремийного микроба, полученных из пяти штаммов: *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ; *F. tularensis* subsp. *tularensis* Schu, *F. tularensis* subsp. *holarctica* И-250, *F. tularensis* subsp. *mediasiatica* A-120 и *F. tularensis* subsp. *novicida* Utah 112 – однотипны и носят доброкачественный характер. Пролиферация антигенпредставляющих клеток (дендритные ретикулярные клетки, макрофаги, гистиоциты, фибробласты, лимфоциты, кератиноциты, гранулоциты, энтелиальные и другие интердигитирующие клетки) на ранних сроках исследования указывает на активизацию клеточного иммунитета. Патоморфологические изменения, вызванные введением липополисахарида, полученного из различных подвидов туляремийного микроба методом твин-экстракцией или водно-фенольным способом, не имеют каких-либо характерных особенностей.

С учетом полученных нами ранее данных [3] и о том, что ЛПС туляремийного микроба обладает выраженной иммуногенностью, свидетельствуют

о возможности применения ЛПС туляремийного микроба в качестве средства, повышающего резистентность организма экспериментальных животных в отношении *F. tularensis*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Адамс Г.А. Выделение липополисахаридов из грамотрицательных бактерий / Г.А. Адамс // Методы исследования углеводов: Пер. с англ. – М.: Мир, 1975. – С. 126–130.
3. Дубровина В.И., Коновалова Ж.А., Николаев В.Б., Войткова В.В. и др. Особенности влияния липополисахарида туляремийного микроба разных подвидов на метаболическую активность фагоцитов в условиях *in vitro* // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. – № 108. – С. 57–60.
4. Исупов И.В., Бугоркова С.А., Кутырев В.В. Патоморфологические аспекты доклинических испытаний различных вакцин против чумы, сибирской язвы и холеры – Саратов: ОАО «Приволжское книжное издательство», 2004. – 180 с.
5. Николаев В.Б. Физико-химические и иммунобиологические свойства антигенов туляремийного микроба: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.07 / В.Б. Николаев; ФГУЗ Иркутск НИПЧИ Сибири и ДВ Роспотребнадзора. – Иркутск, 2005. – 23 с.
6. Лили Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. – М.: Мир, 1969. – 645 с.
7. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
8. Серов В.В., Ярыгин Н.Е., Пауков В.С. Патологическая анатомия. – Атлас. – М.: Медицина, 1986. – 368 с.

REFERENCES

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry / G.G. Avtandilov. – M.: Medicina, 1990. – 384 s.

2. Adams G.A. Secretion of lipopolysaccharide from gram-negative bacterium / G.A. Adams // *Metody issledovaniya uglevodov: Per. s angl.* – M.: Mir, 1975. – S. 126–130.
3. Dubrovina V.I., Konovalova Zh.A., Nikolaev V.B., Vojtkova V.V. Peculiarities of influence of lipopolysaccharide of tularemia microbe of different subspecies on metabolic activity of fagocytes *in vitro* // *Problemy osobo opasnyh infekcij.* – 2011. – № 108. – S. 57–60.
4. Isupov I.V., Bugorkova S.A., Kutyrev V.V. Patomorphological aspects of preclinical tests of different anti-plague, anti-anthrax and anti-cholera vaccines. – Saratov: OAO «Privolzhskoe knizhnoe izdatel'stvo», 2004. – 180 s.
5. Nikolaev V.B. Physicochemical and immunobiological features of antigens of tularemia microbe: avtoref. dis. ... kand. med. nauk: 03.00.07 / V.B. Nikolaev; FGUZ Irkutsk NIPChI Sibiri i DV Rospotrebnadzora. – Irkutsk, 2005. – 23 s.
6. Lili R. Pathohistological technique and practical histochemistry. – M.: Mir, 1969. – 645 s.
7. Merkulov G.A. Course of pathohistological technique. – L.: Medicina, 1969. – 423 s.
8. Serov V.V., Jarygin N.E., Paukov V.S. Pathological anatomy. – Atlas. – M.: Medicina, 1986. – 368 s.

Сведения об авторах

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел. 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, зав. лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Николаев Валерий Борисович – старший научный сотрудник биохимического отдела ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Корытов Константин Михайлович – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Information about the authors

Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – candidate of medical sciences, scientific officer of the department of microbiology of plague of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor (Irkutsk, Trilissera str., 78, 664047; tel. 8 (3952) 22-01-35, fax: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Starovoytova Tatiana Panteleevna – scientific officer of the department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor

Dubrovina Valentina Ivanovna – doctor of medical sciences, MD, senior scientific officer, head of the department of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor

Nikolaev Valeriy Borisovich – senior scientific officer of the biochemical department of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor

Korytov Konstantin Mikhaylovich – research laboratory assistant of the laboratory of pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor