

Е.А. Шмелева¹, С.М. Попкова², Т.Н. Фирсова¹, Л.В. Сердюк², Е.Б. Ракова², М.М. Губин³

СОДЕРЖАНИЕ ПРОТИВОДИФТЕРИЙНЫХ АНТИТОКСИЧЕСКИХ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ В СЫВОРОТКАХ ЗДОРОВЫХ ВЗРОСЛЫХ ЛЮДЕЙ

¹ Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского (Москва)² Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН (Иркутск)³ ООО «Фирма «ВИПС-МЕД» (Москва)

В статье с использованием метода биномиального распределения анализируется напряженность популяционного антитоксического (АТ) и антибактериального (АБ) иммунитета к дифтерии по уровню специфических противодифтерийных антител в сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в России и Италии. Последняя, в отличие от России, в годы эпидемии имела лишь единичные случаи заболевания дифтерией.

Для популяции людей из Италии определялись оптимальные показатели напряженности АТ иммунитета (бимодальное распределение концентраций АТ антител), в то время как для популяции взрослых из России отмечалась аномально высокая перенапряженность АТ иммунитета (отсутствие бимодального распределения). Уровень концентрации АБ антител изотипов М, G, А в обеих странах соответствовал синтезу общих иммуноглобулинов этих изотипов в онтогенезе: так, в сыворотках крови взрослых в возрасте от 20 до 40 лет преобладают АБ антитела изотипа G. Низкие показатели концентрации антитоксина в крови большинства взрослых людей, проживающих в Италии, восполняются высоким содержанием в этих же сыворотках АБ IgG и оптимальными концентрациями АБ IgM и IgA, что свидетельствует о возможности отмены массовой ревакцинации взрослых и создания индивидуального подхода к ревакцинации взрослого населения. Оптимальное бимодальное распределение АБ антител в популяции здоровых взрослых людей, как в РФ, так и в Италии, является дополнительной противодифтерийной защитой к антитоксической резистентности.

Ключевые слова: дифтерия, вакцинопрофилактика, антитоксические антитела, антибактериальные антитела, популяционный анализ, бимодальное распределение.

CONTENTS DIPHThERIA ANTITOXIC AND ANTIBACTERIAL ANTIBODIES IN THE SERUM OF HEALTHY ADULTS

Е.А. Shmeleva¹, S.M. Popkova², T.N. Firsova¹, E.B. Rakova², L.V. Serdyuk², M.M. Gubin³¹ Gabrichevsky Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow² Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk³ Firm "VIPS-MED" Ltd, Moscow

In the article using the binomial distribution analysis of the intensity of population antitoxic (AT) and anti-bacterial (AB) of immunity to diphtheria in terms of specific diphtheria antibodies in the sera of healthy adults aged 20 to 51 years and older, living in Russia and Italy. The latter, in contrast to Russia, during the epidemic was only a few cases of diphtheria. For the population of people from Italy the optimal parameters of tension antibody immunity (bimodal distribution of the concentrations of AT antibodies) are determined, whereas for the adult population of Russia experienced an abnormally high overvoltages antibody immunity (lack of bimodal distribution). The level of concentration of antibody isotypes AB M, G, A in both countries match the total synthesis of immunoglobulin isotypes in the ontogeny of these: thus, in the sera of adults aged 20 to 40 years AB antibody IgG prevail. Low concentrations of antitoxin in the blood of most adults living in Italy, recharged high AB IgG in these same serum and optimal concentrations of AB IgM and IgA. This indicates the possibility lifting the mass revaccination of adults, and creating an individual approach to their boosters. Optimal bimodal distribution of AB antibodies in the population of healthy adults, both in Russia and in Italy, is an additional protection to the diphtheria antitoxic resistance.

Key words: diphtheria immunizations, antitoxic antibodies, anti-bacterial antibodies, population analysis, a bimodal distribution

Проведение профилактических прививок дифтерийным анатоксином создает антитоксический иммунитет и спасает от заболевания дифтерией. Вместе с тем в иммунных коллективах продолжается свободная циркуляция *C. diphtheriae* tox+ и tox- [4, 14, 15, 17]. Носительство, а, следовательно, и колонизация коринебактериями слизистых носоглотки человека с последующей передачей другим индивидуумам являются резервуаром сохранения вида в природе. Единая видовая принадлежность, а также общность антигенов клеточной стенки позволяют считать *C. diphtheriae* tox+ и tox- частью

симбионтного микробиоценоза человека. Привнесение гена tox+ в *C. diphtheriae* tox- не меняет общей схемы генома микробной клетки [3, 5, 16]. Развитие популяций *C. diphtheriae* контролируется иммунными механизмами, которые, выполняя роль фактора аутостабилизации в симбионтной системе, оказывают лимитирующее воздействие на популяцию коринебактерий. Наряду с антитоксином в крови людей определяются и антибактериальные противодифтерийные антитела. Широкий диапазон показателей их концентрации в сыворотках крови является отражением интенсивности сти-

муляции иммунной системы бактериальными антигенами [6, 9, 16, 12].

Целью данной работы явилось определение противодифтерийных антитоксических (АТ) и антибактериальных (АБ) антител в сыворотках крови здоровых взрослых людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в России и Италии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Противодифтерийные АТ (IgG) и АБ (IgM, IgG, IgA) антитела определяли с помощью непрямого твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в абсолютных показателях (мкг/мл) [6, 8, 12]. В качестве антигена для антитоксических антител использовали очищенный несорбированный дифтерийный анатоксин, предоставленный ГИСК им. Л.А. Тарасевича. В качестве антигена для определения антибактериальных антител использовали бактериальную субклеточную вакцину Кодивак, состоящую из антигенов клеточных стенок *C. diphtheria* tox- пептидополисахаридной природы [16]. Для определения АТ IgG и АБ IgM, IgG, IgA использовали конъюгат антител к μ -, γ -, α -цепям иммуноглобулина человека, меченных пероксидазой хрена (производство компании «Сорбент»). Изучение АТ и АБ антител проводили в сыворотках крови здоровых взрослых людей – доноров из России и Италии. Всего изучено АТ IgG в 108, IgM – в 262, IgG – в 262, IgA – в 252 пробах сывороток крови.

Расчет количества АТ и АБ антител (мкг/мл) в сыворотках крови проводили по компьютерной программе «MSFL ELA.exe» разработанной в МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского (Козлов Л.В., 1995). Для обработки полученных данных проводили среднеарифметический расчет показателей концентрации антител. Для оценки напряженности АТ и АБ иммунитета использовали метод популяционного анализа, который позволяет определить распределение показателей концентрации АТ и АБ иммуноглобулинов среди всего контингента взрослых людей в каждой стране [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей концентрации АТ антител в сыворотках крови здоровых взрослых людей разных возрастных групп показал, что наибольшее содержание антитоксина зарегистрировано в сыворотках 20 – 30-летних взрослых людей из России (178 ± 16 мкг/мл, табл. 1). Содержание антитоксина

в сыворотках лиц этой же возрастной группы из Италии составляло 103 ± 32 мкг/мл, что примерно в 2 раза меньше, чем в России. Концентрация АТ антител в сыворотках людей, начиная с 31 – 40 лет, снижалась, и в группе 41 – 50-летних составляла 26 ± 11 мкг/мл (Россия), 49 ± 7 мкг/мл (Италия) (табл. 1). Наименьшая концентрация АТ антител определялась у лиц в возрасте 51 года и старше как из России, так и из Италии (по 29 ± 6 мкг/мл в обеих странах).

Таблица 1
Противодифтерийные антитоксические антитела в сыворотках здоровых взрослых людей различных возрастных групп

Страна	Возраст	Концентрация, мкг/мл	Кол-во сывороток
Россия	20–30	178 ± 16	25
	31–40	159 ± 18	25
	41–50	26 ± 11	7
	51 и старше	29 ± 6	10
Италия	20–30	103 ± 32	10
	31–40	60 ± 11	10
	41–50	49 ± 7	11
	51 и старше	29 ± 6	10

Таким образом, с увеличением возраста показатели концентрации антитоксина в крови здоровых взрослых людей, независимо от ревакцинации взрослых в России, уменьшались (табл. 1). Понятно, что высокая концентрация АТ антител в крови у лиц из России в возрасте 20 – 30 лет индуцирована, прежде всего, ревакцинацией, проводимой через 10 лет после ревакцинации подростков в 14 лет согласно Национальному календарю профилактических прививок [1].

Повышенные концентрации антитоксина в крови ревакцинированных взрослых, так же, как и высокие концентрации, определяемые у носителей *C. diphtheriae* tox +, отражают гипериндукцию АТ антител, большую напряженность гуморального иммунитета, который в то же время не препятствует персистенции возбудителя в организме. Известно, что у длительных носителей показатели не только гуморального, но и клеточного звена иммунитета отличаются от нормы составом лимфоцитов, повышенным содержанием В-клеток, высоким уровнем IgG и IgE [11, 16, 12]. У таких

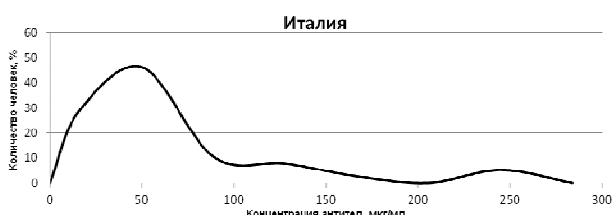
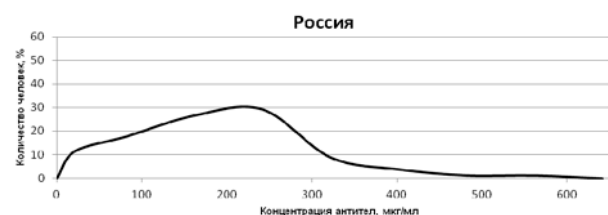


Рис. 1. Профили распределения в популяции показателей концентрации противодифтерийных антитоксических антител, содержащихся в сыворотках взрослых людей.

индивидуумов состояние иммунореактивности можно охарактеризовать как вторичное иммунодефицитное, сопровождающееся, как правило, патологией ротоглотки и ее микродисбиозом [2, 7, 13].

Напряженность АТ иммунитета в популяциях взрослых определяли с помощью расчета биномиального вариационного ряда распределения признака [10]. Анализ показал, что в Италии профиль распределения показателей концентрации АТ антител является бимодальным. Значительная часть взрослого населения этой страны содержала антитела в низких концентрациях (от 12 до 100 мкг/мл, 1-й модальный пик), и меньшая — в более высоких концентрациях (2-й модальный пик). Профили распределения показателей концентрации АТ антител у лиц из Италии практически соответствуют нормальному бимодальному эволюционно закрепленному вариационному ряду, что является отражением оптимальной напряженности противодифтерийного АТ иммунитета [1].

В популяции взрослых из России профиль распределения концентрации АТ антител отличается от нормального распределения, характерного для взрослых из Италии. Первый модальный пик представляет собой удлинненное плато, отражающее наличие большого количества людей в популяции с высокой концентрацией антитоксина (от 100 до 400 мкг/мл), что свидетельствует о гипернатяженности АТ иммунитета. Показатели концентрации 2-го модального пика сливаются с показателями 1-го. Бимодальное распределение признака в этих группах индивидуумов отсутствует. При том, что ситуация считается нормальной, когда большее количество людей в популяции обладает оптимальным ответом на любое антигенное воздействие, то есть у большего процента людей в популяции концентрация индуцированных антител умеренная (1-й модальный пик), а у меньшего процента — выше оптимальной нормы (2-й модальный пик).

Итак, использование метода биномиального распределения показывает, что оптимальная напряженность АТ иммунитета достигается при бимодальном распределении показателей концентрации АТ антител в популяции взрослых людей. От-

сутствие бимодального распределения показателей концентрации АТ антител в популяции (Россия), т.е. наличие большого количества людей с высокими и гипервысокими концентрациями антитоксина в крови приводит к снижению напряженности коллективного АТ иммунитета. Бимодальное распределение показывает, что вне зависимости от возраста количество людей с оптимальными невысокими концентрациями антитоксина в крови составляет большинство (1-й модальный пик) в популяции Италии, в то время как в России — меньшинство. На иммунной структуре популяции неблагоприятно сказывается большая доля индивидуумов с гипертитрами антитоксина в крови, так как повышенный синтез АТ антител сопровождается изменением иммунной реактивности, формированием вторичного иммунодефицита, патологией дисбиотического состояния ротоглотки и носительством. Увеличение количества носителей повышает плотность циркуляции возбудителя среди населения. В популяции, где выявлены отклонения от бимодального распределения концентрации АТ антител, изменение иммунной структуры сопровождается снижением уровня специфической коллективной защиты. Подтверждением этому служит высокий уровень заболевших дифтерией в России (более 120 000 случаев за период с 1991 по 2008 гг.) по сравнению с Италией (4 случая за этот же период, с отсутствием таковых после 1996 г.) [18].

Известно, что синтез и количественный состав иммуноглобулинов разных изотипов определяется филогенетически и претерпевает различные изменения в онтогенезе. В первые годы жизни ребенка гуморальный ответ характеризуется повышенной продукцией макроглобулинов. С возрастом происходит переключение реакции гуморального иммунитета на синтез IgG, обеспечивающего противоифекционную антиоксическую защиту. IgG, отсутствующие у новорожденных, появляются после трех месяцев жизни. Оптимальное их содержание в крови и секретах устанавливается к пубертатному возрасту, после которого к 18–20 годам происходит окончательное созревание иммунной системы и формируются сильный и слабый

Таблица 2
Антибактериальные противодифтерийные антитела в сыворотках здоровых взрослых людей

Страна	Возраст	IgM		IgG		IgA	
		Концентрация, мкг/мл	Количество человек	Концентрация, мкг/мл	Количество человек	Концентрация, мкг/мл	Количество человек
Россия	20–30	171 ± 16	91	385 ± 36	87	109 ± 8	89
	31–40	210 ± 24	28	820 ± 80	27	95 ± 15	27
	41–50	295 ± 62	19	474 ± 86	20	92 ± 17	15
	51 и старше	198 ± 32	9	386 ± 48	10	68 ± 12	8
Италия	20–30	185 ± 23	20	336 ± 38	18	119 ± 13	18
	31–40	172 ± 14	31	559 ± 63	36	114 ± 12	36
	41–50	179 ± 15	37	190 ± 18	37	142 ± 16	37
	51 и старше	113 ± 12	27	638 ± 87	27	146 ± 18	22

типы гуморального иммунного ответа, характерные для популяции здоровых взрослых людей [2, 7, 13].

В исследованных сыворотках крови здоровых взрослых лиц из России и Италии концентрация АБ IgM определялась от 171 ± 16 до 295 ± 62 мкг/мл и от 113 ± 12 до 185 ± 23 мкг/мл соответственно (табл. 2).

Профили распределения показателей концентрации АБ IgM у лиц из России и Италии соответствовали бимодальному, то есть у большого количества людей они определялись в концентрации в среднем 110 мкг/мл, у меньшего количества людей – 250–300 мкг/мл и у отдельных индивидуумов свыше 300 мкг/мл.

Концентрации АБ IgG определялись в сыворотках крови взрослых в более высоких концентрациях, чем IgM. Показатели концентрации АБ IgG составили для лиц из России от 385 ± 36 до 820 ± 80 мкг/мл, а для индивидуумов из Италии от 190 ± 18 до 638 ± 87 мкг/мл (табл. 2).

Профиль распределения показателей АБ IgG в популяции соответствовал бимодальному для контингентов из России и Италии, то есть у большинства индивидуумов из этих стран в сыворотках крови содержались оптимально низкие концентрации АБ IgG (1-ый модальный пик распределения), а у небольшого количества – высокие концентрации (2-й модальный пик).

Изучение содержания АБ IgA в сыворотках крови взрослых индивидуумов из России и Италии показало, что они, как и IgM, содержатся в более низких концентрациях, чем IgG. Так, показатели концентрации АБ IgA составили для лиц из России

от 68 ± 12 до 109 ± 8 мкг/мл, а для лиц из Италии – от 114 ± 12 и 146 ± 18 мкг/мл. В то же время из представленных в таблице 2 данных видно, что содержание АБ IgA в сыворотках крови взрослых из Италии значительно превышает содержание этих же антител в сыворотках взрослых из России. Причем у индивидуумов из Италии наблюдается тенденция к увеличению концентрации АБ IgA с возрастом, а в России – к снижению.

Бимодальное распределение показателей концентрации АБ IgA для этого контингента отсутствует, концентрации сливаются в сплошное плато высоких показателей. Бимодальное распределение показателей концентрации АБ IgA также отсутствует и для контингентов взрослых из России [1].

Таким образом, АБ антитела изотипов М, G, А содержатся в сыворотках крови людей из России и Италии в возрасте от 20 до 51 года и старше в широком диапазоне концентраций. Иммуноглобулины А и макроглобулины играют большую роль в антиколониционной, антибактериальной резистентности детского и взрослого организма. Основная функция IgA и sIgA – предотвращение проникновения в организм бактериальных антигенов с внешней поверхности слизистых оболочек. Значительные концентрации АБ противодифтерийных IgA, выявленные в сыворотках взрослых из России и Италии, свидетельствуют о высокой устойчивости к адгезии *C. diphtheriae*.

Таким образом, низкие показатели концентрации антитоксина в крови большинства взрослых людей, проживающих в Италии, восполняются

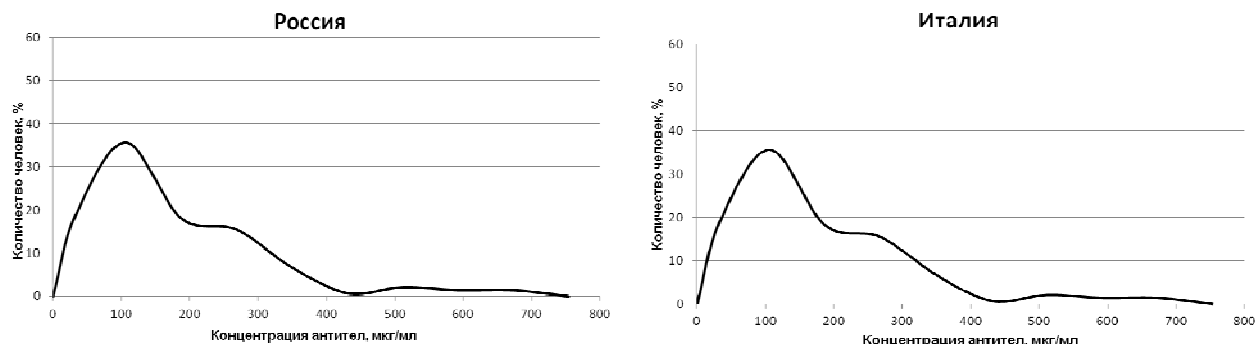


Рис. 2. Профили распределения в популяции показателей концентрации антибактериальных IgM, содержащихся в сыворотках взрослых.

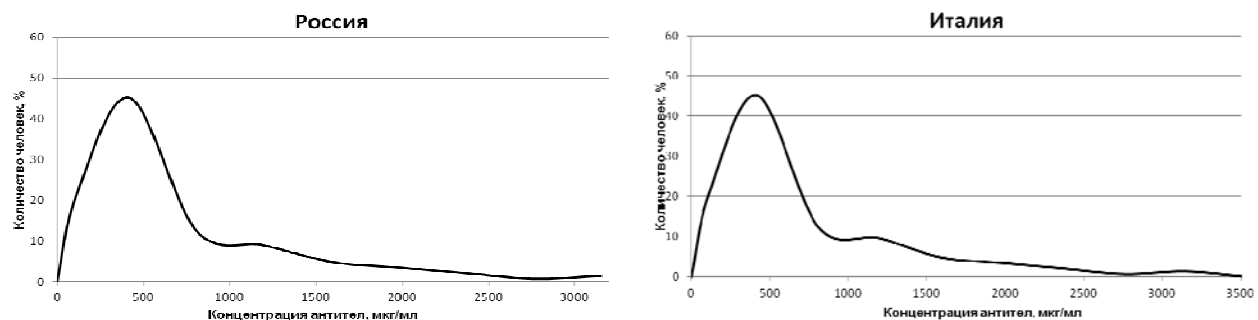


Рис. 3. Профили распределения в популяции показателей концентрации антибактериальных IgG, содержащихся в сыворотках взрослых.

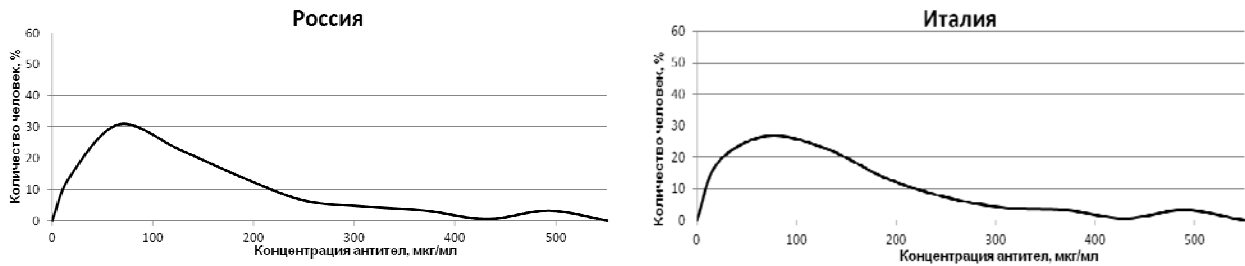


Рис. 4. Профили распределения в популяции показателей концентрации антибактериальных IgA, содержащихся в сыворотках взрослых.

высоким содержанием в этих же сыворотках АБ IgG и оптимальными концентрациями АБ IgM и IgA, что свидетельствует о возможности отмены массовой ревакцинации взрослых и создании индивидуального подхода к ревакцинации взрослого населения. Следовательно, напряженность популяционного АТ иммунитета должна соответствовать эволюционно закрепленному бимодальному распределению концентраций. Оптимальное содержание АБ IgG и IgM при низких концентрациях АТ IgG в этих же сыворотках свидетельствует о роли антибактериального иммунитета в создании антиколониционной резистентности к возбудителю дифтерии.

ВЫВОДЫ

1. В сыворотках крови людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в России и Италии, выявляются АТ и АБ противодифтерийные антитела в концентрации от 29 ± 6 до 178 ± 16 и от 68 ± 12 (IgA) до 820 ± 80 мкг/мл (IgG) соответственно.

2. В сыворотках лиц в возрасте 20–40 лет из России, где проводится ревакцинация взрослых, концентрация антитоксических антител значительно выше, чем в этой же возрастной группе лиц из Италии. С увеличением возраста концентрация АТ-антител в сыворотках крови людей, как из России, так и из Италии, снижается и к 41–50 годам и старше регистрируется практически в одинаково низких показателях.

3. Для популяции людей из Италии определяются оптимальные показатели напряженности АТ иммунитета (бимодальное распределение концентраций АТ антител), в то время как для популяции взрослых из России отмечается аномально высокая перенапряженность АТ-иммунитета (отсутствие бимодального распределения).

4. Противодифтерийные АБ-антитела изотипов М, G, А определяются в сыворотках крови у всех людей в возрасте от 20 до 51 года и старше, проживающих в России и Италии. Уровень концентрации АБ антител изотипов М, G, А соответствует синтезу общих иммуноглобулинов этих изотипов в онтогенезе: так, в сыворотках крови взрослых в возрасте от 20 до 40 лет преобладают АБ антитела изотипа G.

5. Напряженность противодифтерийного иммунитета характеризуется содержанием в

сыворотках крови как АТ-, так и АБ-антител, распределение показателей концентрации которых должно соответствовать бимодальному.

6. Оптимальное бимодальное распределение АБ антител в популяции здоровых взрослых людей, как в РФ, так и в Италии, свидетельствует о дополнительной противодифтерийной защите к антитоксической резистентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антитоксические противодифтерийные антитела в сыворотках крови здоровых взрослых людей при разных схемах вакцинации / Е.А. Шмелева [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2012. — № 3 (85), Часть 2. — С. 241–248.
2. Вельтищев Ю.Е. Становление иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунодиагностика // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. Приложение. Лекция 17. — № 21. — М., 1996.
3. Далин М.В., Фиш Н.Г. Белковые токсины микробов. — М.: Медицина, 1980.
4. Костюкова Н.Н., Кадырова Х.В., Гукасян Л.А. Патогенез дифтерийного бактерионосительства в микробиологическом и иммунологическом аспекте // Журнал микробиол. — 1973. — № 2. — С. 135–138.
5. Крылова М.Д. Биологические, генетические, эпидемиологические аспекты дифтерии и нормальная микрофлора человека // Журнал микробиол. — 1985. — № 3. — С. 37–45.
6. Макарова С.И. Выявление противодифтерийных антибактериальных антител с помощью ИФА: автореф. дис. канд. биол. наук. — М., 2005.
7. Медуницын Н.В. Вакцинология. — М.: Триада-Х, 2004.
8. Некоторые показатели иммунитета при дифтерийной инфекции / Е.А. Шмелева [и др.] // Эпидемиол. и вакцинопроф. — 2002. — № 3–4. — С. 31–35.
9. Печуркин Н.С. Популяционная микробиология. — Новосибирск: Наука, 1979.
10. Плохинский Н.А. Биометрия // Изд. Сибирского отд. АН СССР. — 1961. — С. 16–21.
11. Попкова С.М., Шмелева Е.А., Лещук С.И. Иммунитет и экологические аспекты бактерионосительства при дифтерии // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. — 2005. — № 1. — С. 134–140.
12. Современный взгляд на старые истины о противодифтерийном иммунитете / Е.А. Шмелева

[и др.] // Эпидем. и вакцинопроф. — 2003. — № 2 (9). — С. 26–32.

13. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста // Рук-во для врачей. — М.: Медицина, 1996.

14. Сухорукова Н.Л. Эпидемиологическая оценка дифтерийной инфекции в условиях высокого уровня противодифтерийного иммунитета : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1978. — 46 с.

15. Фаворова Л.А. Эпидемиологическое значение различных источников инфекций (на модели дифтерии и менингококкового менин-

гита) : автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 1967. — 39 с.

16. Шмелева Е.А. Биологическая функция антигенов клеточной стенки *S. Diphtheria* и научно-производственная разработка иммуномодулирующего препарата Кодивак : автореф. дис. ... докт. биол. наук. — М., 1991.

17. Эпидемиологический надзор за дифтерийной инфекцией. Методические указания. МУ 3.1.1082-01. Минздрав России — М., 2002.

18. <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization>.

Сведения об авторах

Шмелева Елена Александровна — профессор, доктор биологических наук, руководитель сектора иммуномодуляторов микробного отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10.; тел. +7 (495) 4521814; e-mail: elena.a.shmeleva@mail.ru)

Попкова София Марковна — доктор биологических наук, руководитель лаборатории микробиологии, ФБГУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; р.т. 8(3952) 33-34-41; e-mail: smporkova@gmail.com)

Фирсова Татьяна Николаевна — научный сотрудник сектора иммуномодуляторов микробного отдела ФБУН «Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора (125212, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, 10; тел. +7 (495) 4521814)

Сердюк Людмила Викторовна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории микробиологии, к.б.н. ФБГУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. 8(3952) 33-34-41; e-mail: radugarose@yandex.ru)

Ракова Елена Борисовна — к.б.н., научный сотрудник лаборатории микробиологии, ФБГУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАМН (664025, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; тел. 8(3952) 33-34-41; e-mail: lenova@mail.ru)

Губин Михаил Михайлович — кандидат технических наук, генеральный директор ООО «Фирма «ВИПС-МЕД» (141190, Московская область, г. Фрязино, Заводской проезд, 4; тел. (495) 22-181-22; e-mail: market@vipsmed.ru)