

## 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. Пролiferация 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 мкм<sup>2</sup>, 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 мкм<sup>2</sup>, 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 мкм<sup>2</sup>.

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 туляремиального 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 туляремиальным 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 ЛПС *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 ЛПС *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 ЛПС *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.

Таблица 4

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