

О.В. Юрьева, В.И. Дубровина, К.М. Корытов, Г.Б. Мухтургин, Т.А. Иванова,
С.А. Витязева, Е.Г. Токмакова, С.В. Балахонов

ОСОБЕННОСТИ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ ЧУМНОГО МИКРОБА С РАЗНЫМ ПЛАЗМИДНЫМ СПЕКТРОМ

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Роспотребнадзора, Иркутск, Россия

Изучена антиоксидантная активность *Yersinia pestis* с разным плазмидным спектром. Показано, что супероксиддисмутазная активность исследованных штаммов *Y. pestis*, выделенных в Горно-Алтайском и Тувинском очагах, и их изогенных субкультур не зависят от плазмидного спектра. Все изученные штаммы чумного микроба и их изогенные варианты, отличающиеся по плазмидному профилю, обладают перекись-разрушающей активностью. Степень общей перекись-разрушающей активности может быть связана с наличием в геноме плазмиды pYP.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, плазмиды, супероксиддисмутаза, перекись-разрушающая активность

CHARACTERISTICS OF AN ANTIOXIDANT ACTIVITY OF *YERSINIA PESTIS* WITH DIFFERENT PLASMID SPECTRUM

O.V. Yuryeva, V.I. Dubrovina, K.M. Korytov, G.B. Mukhturgin, T.A. Ivanova, S.A. Vityazeva,
E.G. Tokmakova, S.V. Balakhonov

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor, Irkutsk, Russia

Experimental data concerning complex study of antioxidant activity of *Y. pestis* with different plasmid spectrum (wild-type *Yersinia pestis* subsp. *pestis*, *Yersinia pestis* subsp. *altaica* and their isogenic variants) are represented in the article. Superoxide dismutase activity of the tested *Y. pestis* strains was from 6.0 to 9.0×10^9 microbe cells. Significant differences between the *Y. pestis* strains with different plasmid composition were not detected by this parameter. Our results, consistent with the data of other authors, tell that superoxide dismutase activity is a thermo-inducible feature and does not depend on a plasmid spectrum. High peroxide destroying activity was also detected in all tested *Y. pestis* strains. The differences between the strains regarding their common peroxide destroying activity were found. This parameter of the plague microbe strains lacking pYP plasmid was at least 3 times lower than common peroxide destroying activity in strains with this plasmid in the genome. In our opinion these revealed differences were caused by characteristics of plasmid spectrum. The common peroxide destroying activity's degree of *Y. pestis* strains can be associated with the presence of pYP plasmid in the genome. The isogenic variants of *Y. pestis* strains lacking one of the plasmids had smaller pathogenic activity. This fact points to the need for further study of these strains.

Key words: *Yersinia pestis*, plasmids, superoxide dismutase, peroxide destroying activity

ВВЕДЕНИЕ

В трансмиссии возбудителя чумы *Yersinia pestis* ключевую роль играют паразитирующие на грызунах блохи. В отношении млекопитающих этот патоген является факультативным внутриклеточным паразитом, способным персистировать в фагоцитирующих клетках. Проникая внутрь фагоцитов, микроб подвергается воздействию факторов противомикробной защиты. Одной из первых реакций, индуцируемых при фагоцитозе, является так называемый «окислительный взрыв». В основе последнего лежит цепь ферментативных реакций, приводящих к образованию супероксиданиона O_2^- и перекиси водорода H_2O_2 . Эти токсичные продукты окислительного метаболизма фагоцитов обладают повреждающим действием в отношении жизненно важных молекул и структур микроорганизма. Антиоксидантная система патогенных бактерий нейтрализует активные формы кислорода O_2^- и H_2O_2 , образующиеся при кислородзависимом фагоцитозе, а также в результате эндогенных окислительно-восстановительных реакций. Активные формы кислорода образуются у всех аэробов и факультативных анаэробов, растущих в аэробных условиях [2].

В антиоксидантную систему микроорганизмов входят супероксиддисмутазы, превращающие O_2^- в H_2O_2 , каталазы, расщепляющие её до молекулярного кислорода и воды, а также пероксидазы, окисляющие органические субстраты при помощи H_2O_2 . Субстраты пероксидаз также входят в антиоксидантную систему микроорганизмов [4].

Показано, что чумной микроб проявляет супероксиддисмутазную активность, однако пока сложно сделать определённые выводы в отношении разнообразия форм этого фермента у *Y. pestis*. Например, Н.А. Видяева с соавт. (2008) изучала супероксиддисмутазу нескольких штаммов возбудителя чумы с разным плазмидным составом. Все изученные авторами штаммы продуцировали только одну форму супероксиддисмутазы с одинаковой электрофоретической подвижностью и не различались между собой по степени её активности, что позволило сделать вывод о независимости этого признака от плазмидного состава [1].

У возбудителя чумы обнаружено несколько функциональных протеинов, обладающих каталазной и/или пероксидазной активностью. Показано, что некоторые из них непосредственно связаны со

способностью патогена выживать внутри иммунокомпетентных клеток [1, 5, 8].

В 1993 г. R.J. Mehig и R.R. Brubaker идентифицировали секретируемый белок KatY, обладающий каталазной и пероксидазной активностью. Экспрессия этого белка происходила при 37 °C или в Ca²⁺-дефицитной среде, а его активность в экстрактах клеток *Y. pestis* составляла менее 10 % от общей перекись-разрушающей активности. Авторы установили, что протеин KatY является одним из термоиндукцибельных антигенов возбудителя чумы, ранее известным как антиген 5 или Е (этот белок перекрёстно реагировал с антителами, полученными к антигену 5) [9]. KatY обнаруживали как в цитоплазматической, так и в периплазматической фракциях чумного микроба. Позже было показано, что детерминанта KatY локализована на хромосоме, а его экспрессия может быть индуцирована также экзогенной H₂O₂ [7]. Несмотря на то, что H₂O₂ и температурный режим (37 °C) являются основными элементами фаголизосомальной микро-среды, пока не получено весомых доказательств доминирующей роли KatY в механизме устойчивости *Y. pestis* к фагоцитарному «окислительному взрыву», поскольку делеционный мутант KatY был высоко вирулентным для мышей [7, 8, 10].

В отличие от KatY, экспрессия консервативной для многих микроорганизмов монофункциональной каталазы KatA изменяется по фазам роста культуры *Y. pestis* и имеет ключевое значение для традиционной физиологической роли в механизме устойчивости микробной клетки к экзогенной перекиси водорода [8].

С.Р. Саямов с соавт. (2008) охарактеризовал внеклеточную несекретируемую каталазу *Y. pestis*, которая неспецифически сорбируется на наружной мембране бактерий. Максимальная экспрессия этого фермента происходила при 28 °C, в связи с чем автор предположил, что данная каталаза способствует устойчивости возбудителя к летальному действию H₂O₂ фагоцитов непосредственно после заражения

макроорганизма блохами. По мнению авторов, на более поздних сроках инфекционного процесса главную роль в защите микроба осуществляют секретируемые каталазы, экспрессируемые при 37 °C [5].

Следует отметить, что количество опубликованных работ, посвящённых изучению роли каталаз и пероксидаз *Y. pestis* в патогенезе чумы и локализации их детерминант, ограничено. Также нет единого мнения о вкладе плазмид чумного микроба в его антиоксидантный потенциал.

Поскольку нейтрализация перекиси водорода бактериальными клетками может быть результатом работы совокупности антиоксидантных ферментов (каталаз и пероксидаз), в настоящей работе будет использовано понятие «общая перекись-разрушающая активность».

Целью настоящей работы является изучение общей супероксиддисмутазной и перекись-разрушающей активности *Y. pestis* с разным плазмидным составом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали 7 штаммов *Y. pestis* из коллекции музея ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (табл. 1).

Все манипуляции с культурами *Y. pestis*, связанные с образованием аэрозоля, проводили в боксе микробиологической безопасности III класса в соответствии с СП 1.3.3118-13 «Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)».

Культуры выращивали на агаре Хоттингера при температуре 28 °C в течение 48 часов. Из полученных агаровых культур готовили взвесь 10⁹ микробных клеток (м. к.) в фосфатном буфере, содержащем 0,05 М этилендиаминтетрауксусной кислоты натриевой соли (рН = 7.8 для определения супероксиддисмутазной активности, рН = 7.0 для определения общей перекись-разрушающей активности). Взвесь инкубировали при 37 °C в течение 24 часов. Затем

Таблица 1

Характеристика тестируемых штаммов чумного микроба

Штамм	Место выделения	Плазмидный спектр
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И-2638	Тувинский природный очаг чумы	pYP (6 мДа) pYV (45 мДа) pYT (61 мДа) pTP33 (22,5 мДа)
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И-3479*	Иркутский противочумный институт	pYP (6 мДа) pYT (61 мДа) pTP33 (21,5 мДа)
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И-3480*	Иркутский противочумный институт	pYT (61 мДа) pTP33 (21,5 мДа)
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>pestis</i> И-3560	Горно-Алтайский природный очаг чумы	pYP (6 мДа) pYV (45 мДа) pYT (61 мДа) pTP33 (22,5 мДа)
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>altaica</i> И-2359	Горно-Алтайский природный очаг чумы	pYP (6 мДа) pYV (45 мДа) pYT (65 мДа)
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>altaica</i> И-2948	Горно-Алтайский природный очаг чумы	pYV (45 мДа) pYT (65 мДа)
<i>Y. pestis</i> subsp. <i>altaica</i> И-2948/3**	Иркутский противочумный институт	pYT (65 мДа)

Примечание: * – штаммы селекционированы из штамма *Y. pestis* subsp. *pestis* И-2638; ** – штамм селекционирован из штамма *Y. pestis* subsp. *pestis* И-2948.

определяли супероксиддисмутаазную и общую перекись-разрушающую активность.

Для определения активности супероксиддисмутазы в 300 мкл микробной взвеси, приготовленной в фосфатном буфере pH = 7,8, вносили 390 мкл смеси 0,16 М раствора феназинметосульфата (Sigma, США) и 0,61 мМ нитросинего тетразолия (Sigma, США) в соотношении 1,5/5 мл. Реакцию начинали добавлением в реакционную смесь 210 мкл НАДН (Sigma, США). Через 1 мин инкубации реакцию останавливали внесением 300 мкл ледяной уксусной кислоты. Реакционную смесь центрифугировали при 6000 об./мин. Результаты регистрировали на фотометрическом анализаторе ELx 808 Biotex (США) при длине волны 540 нм. За единицу активности фермента принимали такое его количество, которое уменьшало скорость неингибированной реакции на 50 %.

Для определения общей перекись-разрушающей активности в 1 мл взвеси вносили 1 мл 0,1%-го H_2O_2 , инкубировали в течение 5 мин, затем в смесь вносили 1 мл 4%-го молибдата аммония в 10%-й H_2SO_4 , центрифугировали в течение 5 мин при 6000 об./мин. Результаты регистрировали на спектрофотометрическом анализаторе ELx 808 Biotex (США) при длине волны 410 нм. Общую перекись-разрушающую активность выражали в эквивалентных каталазе единицах на 1 мл взвеси [6].

Эксперименты проводили в 8 аналитических и 3 биологических повторностях.

Статистическую обработку данных проводили при помощи стандартного пакета прикладных программ Statistica v. 6.1 (StatSoft Inc., США; лицензия № 19842001, ИПЧИ 31415926535897) с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Бонферрони. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) $\pm$ среднее квадратичное отклонение (s). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Определены различия между штаммами по активности супероксиддисмутазы (рис. 1). Несмотря на то, что в отдельных случаях указанные различия не

были статистически значимыми, выявлена некоторая закономерность. Так, при сравнении активности супероксиддисмутазы штамма *Y. pestis* subsp. *pestis* И-2638 (pYP⁺pYV⁺pYT⁺pTP33⁺), выделенного в Тувинском природном очаге, и его изогенного варианта *Y. pestis* subsp. *pestis* И-3479 (pYP⁺pYV⁺pYT⁺pTP33⁺), лишённого плазмиды pYV⁻, статистически значимых различий по активности супероксиддисмутазы не установлено ($6,8 \pm 1,0$ и $8,4 \pm 1,4$ ед./ 5×10^9 м. к. соответственно; $p < 0,01$). Однако у последнего штамма активность супероксиддисмутазы существенно (в 1,8 раз) выше, чем у другого селекционного штамма *Y. pestis* subsp. *pestis* И-3480 (pYP⁻pYV⁻pYT⁺pTP33⁺), также полученного от исходного штамма И-2638. У штаммов, выделенных в Горно-Алтайском природном очаге, статистически значимые различия по активности супероксиддисмутазы обнаружены только между *Y. pestis* subsp. *pestis* И-3560 (pYP⁺pYV⁺pYT⁺pTP33⁺), обладающим полным набором плазмид, характерным для Тувинского природного очага, и селекционным *Y. pestis* subsp. *altaica* И-2948/3 (pYP⁻pYV⁻pYT⁺). У первого этот показатель был существенно выше, чем у второго ($7,0 \pm 1,0$ и $5,8 \pm 0,8$ ед./ 5×10^9 м. к. соответственно; $p < 0,01$). В целом на основании полученных данных сложно сделать выводы о роли какой-либо из плазмид в активности супероксиддисмутазы чумного микроба. Это заключение подтверждают данные других авторов, которые показали, что супероксиддисмутазная активность является термоиндуцибельным признаком и не связана с плазмидным составом [1, 3]. Тем не менее, однозначные выводы о роли плазмид в активности супероксиддисмутазы *Y. pestis* можно будет сделать после более детального исследования с использованием в качестве объектов бесплазмидных и одноплазмидных штаммов.

У всех исследованных штаммов чумного микроба выявлена высокая общая перекись-разрушающая активность. Способность *Y. pestis* разрушать H_2O_2 хорошо изучена. Однако такие исследования, как правило, ограничиваются качественным определением перекись-разрушающей активности. Опубликованные работы, посвящённые количественной оценке этого показателя у штаммов *Y. pestis* с разным плазмидным

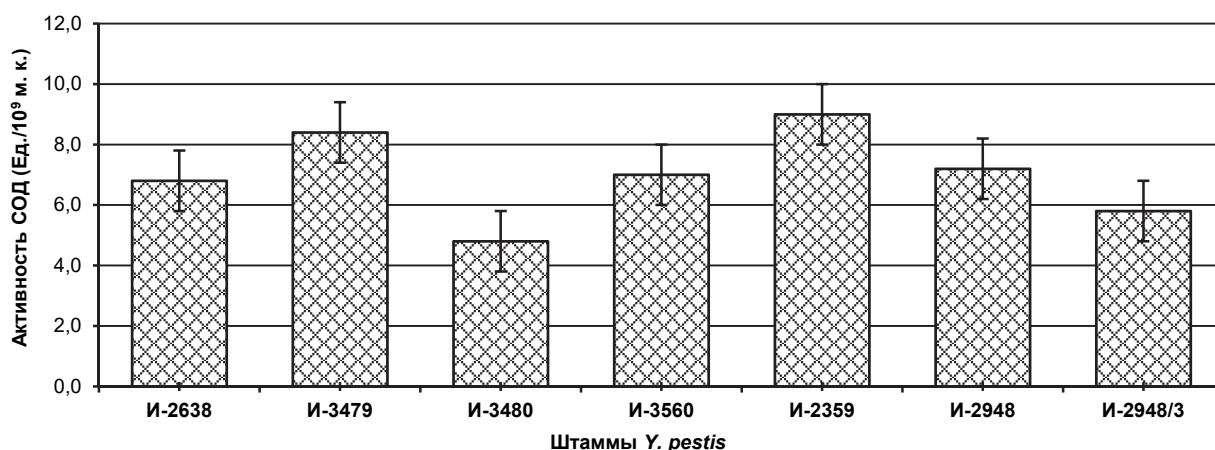


Рис. 1. Супероксиддисмутазная активность чумного микроба с разным плазмидным составом: СОД – супероксиддисмутаза.

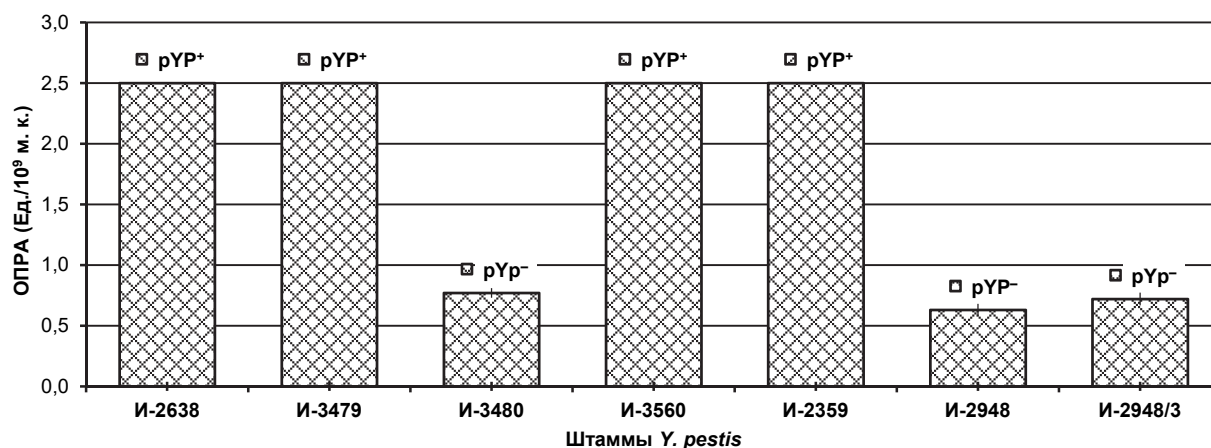


Рис. 2. Общая перекись-разрушающая активность *Y. pestis* с разным плазмидным составом: ОПРА – общая перекись-разрушающая активность.

составом, встречаются редко. Также немногочисленны и противоречивы сведения о корреляционной зависимости каталазной активности от вирулентности чумного микроба [1, 7, 8, 10].

Нами обнаружены различия между изученными штаммами в отношении общей перекись-разрушающей активности (рис. 2). У штаммов *Y. pestis*, которые лишены плазмиды pYP (6 мДа) этот показатель как минимум в 3 раза ниже, чем у штаммов, в геноме которых присутствует эта плазида. Следует отметить, что максимальное значение общей перекись-разрушающей активности у штаммов, обладающих pYP, превышало порог чувствительности использованного метода, что не позволило судить о реальной величине вышеуказанных отличий. Известными генетическими элементами плазмиды pYP, ассоциированными с вирулентностью, являются детерминанты продукции пестицина, фибринолизина и плазмокоагулазы. Не удалось обнаружить каких-либо сведений, свидетельствующих в пользу участия этой плазмиды в общей антиоксидантной активности чумного микроба. Возможно, обнаруженная нами закономерность повышения степени перекись-разрушающей активности у штаммов чумного микроба разных подвидов косвенно связана с плазмидой pYP. Важно отметить, что антиоксидантный потенциал микроорганизмов складывается из экспрессии многих ферментных систем. Установить вклад каждой из них в общую активность возможно только при помощи более сложных и трудоёмких методов, которые не позволяют исследовать одновременно несколько штаммов. Полученные в ходе экспериментов данные являются одним из этапов комплексного изучения свойств чумного микроба и могут послужить основой для дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. Супероксиддисмутазная активность исследованных штаммов *Y. pestis*, выделенных в Горно-Алтайском и Тувинском очагах, и их изогенных субкультур не зависит от плазмидного состава.
2. Все изученные штаммы чумного микроба и их изогенные варианты, отличающиеся по плазмидному

профилю, обладают перекись-разрушающей активностью. Возможно, степень общей перекись-разрушающей активности связана с наличием в геноме плазмиды pYP.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Видяева Н.А., Гаева А.В., Куклева Л.М., Одинок Г.Н., Кутырев В.В. Сравнительная характеристика антиоксидантных ферментов штаммов *Yersinia pestis* различных подвидов и *Yersinia pseudotuberculosis* // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. – Вып. 96. – С. 29–32.
2. Vidyaeva NA, Gaeva AV, Kukleva LM, Odinokov GN, Kutyrev VV (2008). Comparative analysis of antioxidant enzymes of *Yersinia pestis* strains of different subspecies and *Yersinia pseudotuberculosis* strains [Sравnitel'naya kharakteristika antiokislitel'nykh fermentov shtammov *Yersinia pestis* razlichnykh podvidov i *Yersinia pseudotuberculosis*]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, (96), 29–32.
3. Галактионов В.Г. Иммунология. – М.: Академия, 2004. – 523 с.
4. Galaktionov VG (2004). Immunology [Immunologiya], 523.
5. Куликов О.А., Дробков В.И., Дармов И.В., Смирнов Е.В. Супероксиддисмутазы чумного микроба // Вестн. Рос. АМН. – 1996. – № 6. – С. 45–49.
6. Kulikov OA, Drobkov VI, Darmov IV, Smirnov EV (1996). Superoxide dismutases of *Yersinia pestis* [Superoksidismutazy chumnogo mikroba]. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*, (6), 45–49.
7. Курбанов А.И. Антиоксидантные ферменты микроорганизмов как потенциальные факторы патогенности // Международный медицинский журнал. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 136–139.
8. Kurbanov AI (2009). Antioxidant enzymes of microorganisms as potential factors of pathogenicity [Antioksidantnye fermenty mikroorganizmov kak potentsial'nye faktory patogennosti]. *Mezhdunarodnyy meditsinskiy zhurnal*, 15 (1), 136–139.
9. Саямов С.Р., Гончаров Е.К. Механизм продукции несекретируемой внеклеточной каталазы

клетками *Yersinia pestis* // Биотехнология. – 2008. – № 2. – С. 15–20.

Salyamov SR, Goncharov EK (2008). Mechanism of *Yersinia pestis* production of non-excreted extracellular catalase [Mekhanizm produktsii nesekretiruemykh vnekletchnoy katalazy kletkami *Yersinia pestis*]. *Biotekhnologiya*, (2), 15–20.

6. Юрьева О.В., Дубровина В.И., Иванова Т.А., Мухтургин Г.Б., Корытов К.М., Николаев В.Б., Пятидесятникова А.Б., Балахонов С.В. Определение протеолитической, супероксиддисмутазной и общей перекись-разрушающей активности чумного микроба с применением фотометрического анализатора. Методические рекомендации. – Иркутск, 2015. – 12 с.

Yuryeva OV, Dubrovina VI, Ivanova TA, Mukhturgin GB, Korytov KM, Nikolayev VB, Pyatidesyatnikova AB, Balakhonov SV (2015). Determination of *Yersinia pestis* proteolytic, superoxide dismutase and common peroxide-destrorying activity using photometric analyzer. Guidelines [Opredelenie proteoliticheskoy, superoksiddismutaznoy

i obshchey perekis'-razrushayushchey aktivnosti chumnogo mikroba s primeneniem fotometricheskogo analizatora. Metodicheskie rekomendatsii], 12.

7. Garcia E, Nedialkov YA, Elliott J, Motin VL, Brubaker RR (1999). Molecular characterization of KatY (antigen 5), a thermoregulated chromosomally encoded catalase-peroxidase of *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.*, (181), 3114–3122.

8. Han Y, Geng J, Qiu Y, Guo Z, Zhou D, Bi Y, Du Z, Song Y, Wang X, Tan Y, Zhu Z, Zhai J, Yang R (2008). Physiological and regulatory characterization of KatA and KatY in *Yersinia pestis*. *DNA Cell Biol.*, (8), 453–462.

9. Mehig R, Brubaker R (1993). Major stable peptides of *Yersinia pestis* synthesized during the low-calcium response. *Infect. Immun.*, 61 (1), 13–22.

10. Motin VL, Georgescu AM, Fitch JP, Gu PP, Nelson DO, Mabery SL, Garnham JB, Sokhansanj BA, Ott LL, Coleman MA, Elliott JM, Kegelmeyer LM, Wyrobek AJ, Slezak TR, Brubaker RR, Garcia E (2004). Temporal global changes in gene expression during temperature transition in *Yersinia pestis*. *J. Bacteriol.*, (186), 6298–6305.

Сведения об авторах Information about the authors

Юрьева Ольга Викторовна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: 8 (3952) 22-01-35, факс: 8 (3952) 22-01-40; e-mail: olga.yur1963@gmail.com)

Yuryeva Olga Viktorovna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of the Laboratory Pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (664047, Irkutsk, Trilisser str., 78; tel.: +7 (3952) 22-01-35, fax: +7 (3952) 22-01-40; e-mail: olga.yur1963@gmail.com)

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Dubrovina Valentina Ivanovna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Корытов Константин Михайлович – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: konstmikhkor@yandex.ru)

Korytov Konstantin Mikhaylovich – Junior Research Officer of the Laboratory of Pathophysiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (e-mail: konstmikhkor@yandex.ru)

Мухтургин Геннадий Борисович – младший научный сотрудник лаборатории экспериментальных животных ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Mukhturgin Gennadiy Borisovich – Junior Research Officer of the Laboratory of Experimental Animals of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора

Ivanova Tatyana Aleksandrovna – Head of the Laboratory of Experimental Animals of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора

Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer of the Department of Plague Microbiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East

Токмакова Елена Геннадьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора

Tokmakova Elena Gennadyevna – Candidate of Biological Sciences, Senior Research Officer of the Department of Plague Microbiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора

Balakhonov Sergey Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East