

Старовойтова Т.П., Дубровина В.И., Витязева С.А., Корнева А.В., Иванова Т.А., Котлов М.Ю., Балахонов С.В.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПЕРЕСТРОЙКИ ОРГАНИЗМА БЕЛЫХ МЫШЕЙ, ИММУНИЗИРОВАННЫХ КЛЕТОЧНЫМИ СТЕНКАМИ FRANCISELLA TULARENSIS РАЗНЫХ ПОДВИДОВ

ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

В настоящее время актуальной проблемой является разработка эффективных вакцин нового поколения, в частности в отношении возбудителя туляремии, что обуславливает поиск антигенных детерминант с высокой иммуногенной активностью. Рядом авторов показано, что белки наружной мембраны *F. tularensis* обладают иммунологической активностью. Данный факт послужил основанием для получения и всестороннего изучения клеточных оболочек туляремийного микроба как перспективного компонента при конструировании вакцин. Проведена оценка морфологических изменений в иммунокомпетентных органах экспериментальных животных, иммунизированных клеточными стенками *Francisella tularensis* разных подвидов. Для выделения клеточных стенок в качестве штаммов-продуцентов использовали *F. tularensis subsp. mediaasiatica* A-61, *F. tularensis subsp. tularensis novicida* B-399 A-Cole, *F. tularensis subsp. holarctica* 306 и вакцинного штамма *F. tularensis subsp. holarctica* 15 НИИЭГ.

Показано, что клеточные стенки *F. tularensis* независимо от подвидовой принадлежности штамма-продуцента оказывают стимулирующее действие на выработку антителообразующих клеток, а также на клеточную пролиферацию в Т-зависимых зонах лимфатических узлов и селезенке. Установлено, что введение этих антигенных препаратов приводит к увеличению паракортикальной зоны, коркового вещества лимфатических узлов и увеличению количества плазматических клеток и малых лимфоцитов.

Установлено, что клеточные стенки *F. tularensis* разных подвидов не вызывают стрессовой реакции организма экспериментальных животных, поскольку во все сроки исследования в надпочечниках экспериментальных животных показатели содержания в опытных образцах аргирофильных и аргентаффиновых клеток соответствовали значениям в контроле.

На основании полученных данных существует необходимость дальнейшего детального исследования иммуногенных свойств клеточных оболочек *F. tularensis subsp. holarctica* 306, *F. tularensis subsp. mediaasiatica* A-61 и *F. tularensis subsp. tularensis* B-399 A-Cole в качестве перспективных компонентов при конструировании вакцин против туляремии.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, апудоциты, клеточные стенки, морфометрия

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF IMMUNOLOGICAL RECONSTRUCTION OF WHITE MICE IMMUNIZED BY CELL WALL OF DIFFERENT SUBSPECIES OF FRANCISELLA TULARENSIS

Starovoitova T.P., Dubrovina V.I., Vityazeva S.A., Korneva A.V., Ivanova T.A., Kotlov M.Yu., Balakhonov S.V.

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (664047, ul. Trilissera, 78, Irkutsk, Russian Federation)

At present, development of effective vaccines of new generation is an actual problem, in particular concerning the tularemia causative agent. It determines the need to search antigen determinants with high immunogenic activity. Some authors demonstrate that outer membrane proteins of *Francisella tularensis* possess immunological activity. This fact gave occasion to isolation and comprehensive study of *F. tularensis* cellular envelopes as a perspective component in vaccine engineering. The influence of cell walls of *F. tularensis* was studied for morphological changes in immunocompetent organs of experimental animals. Cell walls were obtained from three virulence strains of living cultures: *F. tularensis subsp. mediaasiatica* A-61, *F. tularensis subsp. nearctica* B-399 A-Cole, *F. tularensis subsp. holarctica* 306 and vaccine strain *F. tularensis subsp. holarctica* 15 (extracted by Research Institute of Epidemiology and Hygiene). Cell walls of different subspecies of *F. tularensis* stimulate the production of antibody forming cells and cell proliferation more in T-dependent zones of lymph nodes and spleen. It has been determined that these antigen preparations do not cause stress reaction of the experimental animal organisms.

Basing on the findings, we made a conclusion that there is a need for further detailed investigation of immunogenic properties of CE *F. tularensis subsp. holarctica* 306, *F. tularensis subsp. mediaasiatica* A-61 and *F. tularensis subsp. tularensis* B-399 A-Cole as perspective components in development of tularemia vaccines.

Key words: tularemia, morphometry, apudocytes, cell wall, morphometry

ВВЕДЕНИЕ

Туляремия – зоонозная природно-очаговая бактериальная инфекция, эндемичные очаги которой широко распространены во всем Северном полушарии, в том числе и на территории Российской

Федерации. Возбудитель туляремии – *Francisella tularensis*, обладающий высокой вирулентностью и контагиозностью, включён в высшую категорию тип А.I, как потенциальный агент биотерроризма [2, 7]. Предупредить вспышку заболевания или купировать

эпидемиологический процесс в очаге позволяет вакцинопрофилактика [1, 5]. Применяемая в настоящее время живая туляремийная вакцина наряду со своими достоинствами, имеет ряд недостатков, что даёт основание говорить об актуальности проведения исследований в области создания профилактических препаратов. Современная стратегия иммунопрофилактики туляремии во многом определяется поиском средств, способных потенцировать иммунные реакции макроорганизма. На специфичность иммунного ответа макроорганизма у возбудителя туляремии влияют липополисахарид (ЛПС) и белки внешней мембраны (ВМ), которые рассматриваются как основа профилактических и диагностических препаратов [5, 9, 13]. Показано, что независимо от подвидовой принадлежности штаммов-продуцентов, полученные препараты обладают выраженной антигенной активностью, нетоксичны для животных и обладают иммуногенностью [7].

При введении иммуногенных препаратов происходит перестройка иммунной системы, а также изменения в нейроэндокринной системе, тесно с ней связанной [5]. Нейроэндокринная система (APUD-система), считается одной из систем реагирования, контроля и защиты макроорганизма. Открытие иммуномодулирующих свойств нейропептидов позволило существенно дополнить представление о механизмах передачи сигналов от нервной системы к иммунной. Апудоциты располагаются практически во всех жизненно важных органах и участвуют в поддержании гомеостаза на органном уровне путём выработки биогенных аминов и пептидных гормонов, которые оказывают влияние на хемотаксис моноцитов, полиморфноядерных лейкоцитов и Т-клеток, регулируют синтез супероксидных анионов макрофагами и тимоцитами, влияют на тучные клетки, а также на развитие гуморального иммунного ответа. Они оказывают влияние на пролиферацию Т-клеток эффекторов и на активность цитотоксических клеток и ЕКК (естественных клеток киллеров), влияют на выраженность и скорость иммунных реакций, модулируя участие в них иммунокомпетентных клеток и их медиаторов [1, 2, 4, 5, 6, 8]. Исходя из этого, большой интерес представляет оценка структурно-функциональных зон иммунокомпетентных органов, а также роль апудоцитов в иммунном ответе организма экспериментальных животных при введении антигенного препарата.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Оценить в динамике иммунологическую перестройку в организме белых мышей, примированных клеточными стенками (КС) *F. tularensis* разных подвидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали экспериментальные препараты клеточных стенок (КС) *F. tularensis* разных подвидов, полученные из штаммов-продуцентов: *F. tularensis* subsp. *mediaasiatica* A-61, *F. tularensis* subsp. *tularensis novicida* B-399 A-Cole, *F. tularensis* subsp. *holarctica* 306 и вакцинного штамма *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ.

Экспериментальную моделью в опытах служили 90 сертифицированных беспородных белых мышей обоих полов, весом 18–22 г. Животные были разделены на четыре опытных (по двадцать голов в каждой группе) и контрольную (десять интактных белых мышей) группы. Белым мышам опытных групп однократно, подкожно в область правого бедра в объёме 0,5 мл вводили КС *F. tularensis* в дозе 95 мкг (при пересчёте на белок). Животным контрольной группы вводили изотонический раствор хлорида натрия pH 7,2 в том же объёме.

Белых мышей выводили из эксперимента под наркозом на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки с момента иммунизации в соответствии с «Правилами лабораторной практики», утверждёнными Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 708 от 23.08.2010 г.

Для гистологического исследования органы (селезёнка, надпочечники, почки, печень, лёгкие, тимус), регионарный и отдалённый (паховый) лимфатические узлы фиксировали в 10%-м водном растворе формалина pH 7.0–7.2. Обработку материала проводили по общепринятой схеме. Полутонкие целлоидиновые срезы окрашивали общепринятыми методами – гематоксилином и эозином, тионином, для выявления антителообразующих клеток применяли окраску по Браше. С целью выявления аргирофильных (АГ) клеток в тканях образцов использовали метод по Гримелиусу, аргентаффиновые (АТ) клетки выявляли по Массону [10, 11]. В работе использовали методы обзорной микроскопии [3]. Количественную оценку АТ и АГ клеток подсчитывали в 10 полях зрения при увеличении $\times 400$ раз, оценивали их размер, форму, сдвиг ядра в апикальную часть клетки и наличие секреторных гранул в базальной части клетки, которые дают положительную реакцию с серебром [3]. Изменения структурно-функциональных зон в иммунокомпетентных органах оценивали с помощью компьютерной программы «Motic Images Plus» (версия 2). Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Levenhuk» при увеличении $\times 1000$. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы «Статистика», версия 6 (Новосибирск). Достоверными считали различия при $p < 0,05$, $p < 0,01$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При макроскопическом исследовании во все сроки наблюдения у белых мышей опытных групп на месте введения препарата, в лёгких, печени, почках, надпочечниках, в лимфатических узлах и в других органах видимые изменения отсутствовали. Селезёнка у животных привитых КС *F. tularensis* subsp. *holarctica* 15 НИИЭГ во все сроки исследования была обычного вида и размеров. При введении КС *F. tularensis* subsp. *holarctica* 306 и *F. tularensis* subsp. *tularensis novicida* B-399 A-Cole на 7-е сутки исследования селезёнка увеличена, но обычной консистенции и вида. У белых мышей примированных КС *F. tularensis* subsp. *mediaasiatica* A-61, на 3–7-е сутки селезёнка заметно увеличена, с умеренным

полнокровием сосудов и гиперплазией фолликулов. На более поздние сроки исследования (14–21-е сутки) у животных всех опытных групп изменения отсутствовали.

При микроскопическом исследовании изменения отмечались только в селезёнке и регионарных лимфатических (РЛУ) узлах. У животных всех опытных групп в РЛУ на 3-и сутки исследования имели место пролиферация лимфоидных клеток, наличие полиморфно-ядерных нейтрофилов в паракортикальной зоне и гиперплазия ткани фолликулов. При морфометрическом исследовании сравнительный анализ между группами подопытных животных в зависимости от использованного препарата показал, что достоверное различие по увеличению объёмной доли коркового вещества по сравнению с контрольной группой животных имело место на 7-е сутки с постепенным снижением к 21-м суткам. При этом наиболее высокие значения данных показателей отмечались у животных, иммунизированных КС *F. tularensis* subsp. *mediaasiatica* А-61 и КС *F. tularensis* subsp. *tularensis novicida* В-399 А-Сол. Следует также отметить, что на 3-и сутки установлена тенденция к увеличению Т-зависимой зоны (паракортикальной), в которой происходит антиген-зависимая пролиферация и дифференцировка Т-лимфоцитов. Максимальные значения этих показателей выявлены на 7-е сутки, а к 21-м суткам достоверных различий с контрольной группой не установлено (табл. 1).

Исследование лимфатических узлов опытных животных показало, что с 3-х суток после иммунизации отмечается увеличение количества фолликулов со светлыми центрами, появление плазмобластов в реактивном центре и короне узелка и единичные

плазматические клетки. Максимальное число плазматических клеток в мозговых тяжках лимфатического узла отмечается на 7-е сутки исследования, показатели в 13,2–17,5 раза превышают таковые значения у интактных животных (табл. 2). При этом не отмечено достоверного отличия между группами по срокам исследования. На 3-и сутки эксперимента установлено повышение количества малых лимфоцитов в короне лимфатического узелка у животных опытных групп. Малые лимфоциты являются наиболее активными участниками иммунных реакций, повышение их содержания отражает развитие иммунологической перестройки в организме животных. Согласно полученным данным, пролиферация малых лимфоцитов отмечается на 3–14-е сутки, превышая показатели у интактных животных на 10–15 %. Наиболее значимые отличия отмечаются на 7-е сутки у животных, иммунизированных КС *F. tularensis* subsp. *tularensis novicida* В-399 А-Сол (на 15 %) и *F. tularensis* subsp. *mediaasiatica* А-61 (на 16,2 %). К 21-м суткам их число снижается, оставаясь при этом выше значений интактных животных.

Таким образом, установлено, что введение экспериментальных препаратов КС, полученных из четырёх штаммов культур *F. tularensis*, приводит к увеличению паракортикальной зоны, коркового вещества лимфатических узлов и увеличению количества плазматических клеток и малых лимфоцитов. Данный процесс может указывать на стимуляцию иммунных реакций организма и усиление иммунного ответа.

При гистологическом исследовании селезёнки на 3-и сутки у животных опытных групп отмечается полнокровие венозных сосудов, гиперплазия лим-

Таблица 1
Соотношение структурных зон лимфатических узлов экспериментальных животных ($M \pm m$)

КС	Зона	Сроки наблюдения, сутки			
		3	7	14	21
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15 НИИЭГ	КВ	33,6 ± 0,4	37,1 ± 0,6*	35,9 ± 0,9	33,8 ± 0,6
	ПКЗ	11,8 ± 0,7	12,5 ± 0,9	11,5 ± 0,2	11,3 ± 0,4
	МВ	54,6 ± 0,9	50,3 ± 0,4	52,6 ± 0,7	54,9 ± 0,9
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 306	КВ	33,8 ± 0,4	37,8 ± 0, *4	36,4 ± 0,5*	34,2 ± 0,5
	ПКЗ	11,7 ± 0,1	12,7 ± 0,9	12,1 ± 0,9	11,7 ± 0,9
	МВ	54,5 ± 0,8	49,5 ± 0,7*	51,1 ± 0,4	54,1 ± 0,3
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediaasiatica</i> А-61	КВ	34,2 ± 0,7	39,1 ± 0,6	36,2 ± 0,4	34,1 ± 0,8
	ПКЗ	11,9 ± 0,2	13,0 ± 0,3 *	11,9 ± 0,9	11,0 ± 0,3
	МВ	53,9 ± 0,5	47,9 ± 0,9 *	51,9 ± 0,6*	54,9 ± 0,3
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> В-399 А-Сол	КВ	35,1 ± 0,9*	40,6 ± 0,3*	38,5 ± 0,1 *	35,2 ± 0,9
	ПКЗ	12,2 ± 0,5	13,4 ± 0,9 *	12,1 ± 0,9	11,8 ± 0,5
	МВ	52,7 ± 0,7	46,0 ± 0,4 *	49,4 ± 0,6 *	53,0 ± 0,8
Контроль	КВ	30,3 ± 0,8			
	ПКЗ	10,9 ± 0,3			
	МВ	58,8 ± 0,5			

Примечание. КВ – корковое вещество; ПКЗ – паракортикальная зона; МВ – мозговое вещество; * – $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

Таблица 2
Количество плазмочитов в мозговых тьяжах регионарных лимфатических узлов экспериментальных животных (M ± m)

Сроки наблюдения, сутки	Контроль	КС			
		<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15 НИИЭГ	<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 306	<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediaasiatica</i> A-61	<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> B-399 A-Cole
3	0,52 ± 0,03	1,81 ± 0,36	2,12 ± 0,40*	2,61 ± 0,55*	2,40 ± 0,12*
7		7,52 ± 0,72*	7,91 ± 0,39*	8,62 ± 0,44*	9,11 ± 0,04*
14		5,11 ± 0,35*	4,93 ± 0,54*	5,31 ± 0,32*	5,91 ± 0,21*
21		2,32 ± 0,06*	2,12 ± 0,14*	2,44 ± 0,38*	2,50 ± 0,15*

Примечание. * – p < 0,05 (по сравнению с контролем).

Таблица 3
Соотношение объёмных долей красной и белой пульпы селезёнки экспериментальных животных (M ± m)

КС	Объёмная доля	Сроки наблюдения, сутки			
		3	7	14	21
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15 НИИЭГ	БП	32,6 ± 0,2	40,9 ± 0,3*	40,7 ± 0,9*	37,2 ± 0,8
	КП	67,4 ± 0,7	59,1 ± 0,4*	59,3 ± 0,6*	62,8 ± 0,5
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 306	БП	34,6 ± 0,4	39,5 ± 0,9*	38,9 ± 0,4*	36,9 ± 0,8
	КП	65,4 ± 0,2	60,5 ± 0,4*	61,1 ± 0,8	53,1 ± 0,3*
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediaasiatica</i> A-61	БП	35,1 ± 0,9	43,1 ± 0,2*	43,4 ± 0,9*	38,1 ± 0,7
	КП	64,9 ± 0,3	56,9 ± 0,4*	56,6 ± 0,2*	61,9 ± 0,9
<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> B-399 A-Cole	БП	34,9 ± 0,7	46,9 ± 0,5*	46,1 ± 0,5*	40,1 ± 0,6*
	КП	65,1 ± 0,3	53,1 ± 0,3*	53,9 ± 0,7*	59,9 ± 0,3
Контроль	БП	28,8 ± 0,7			
	КП	71,2 ± 0,5			

Примечание. * – p < 0,05 (по сравнению с контролем).

фатических фолликулов, увеличение ретикулярных клеток.

При проведении анализа изменений структурных зон селезёнки белых мышей, вызванных введением КС *F. tularensis* разных подвидов, отмечено, что, начиная с 3-х суток исследования, имеет место преобладание белой пульпы над красной за счёт увеличения реактивных центров и периартериальных зон фолликулов. Развитие центра размножения зависит от антигенной стимуляции и играет важную роль в развитии В-клеток памяти и в выработке плазматических клеток. Максимального значения относительно контроля данные показатели достигает на 7–14-е сутки. Следует отметить, на 7-е сутки у животных, иммунизированных *F. tularensis* subsp. *tularensis* *novicida* B-399 A-Cole, преобладает доля белой пульпы над красной (выше значений в контроле в 1,6 раза). В других опытных группах этот показатель был в пределах от 1,3 до 1,5 раза с последующим снижением в более поздние сроки (табл. 3).

Анализ результатов, полученных у всех групп животных, начиная с 3-х суток, позволил выявить увеличение плазматических клеток в селезёнке, однако максимальные значения наблюдаются на 7-е сутки исследования у белых мышей, привитых *F. tularensis* subsp. *tularensis* *novicida* B-399 A-Cole и *F. tularensis* subsp. *mediaasiatica* A-61. К последующим срокам наблюдения (14–21-е сутки) значение сни-

жается, оставаясь значительно выше показателей в контроле (табл. 4).

При иммунизации экспериментальных животных количество апудоцитов и синтезируемых ими биологически активных веществ меняется. Реакция клеток APUD-системы у опытных белых мышей на 3–7-е сутки эксперимента в лимфатических узлах, селезёнке и тимусе была снижена, по сравнению с контролем. Данные изменения могут быть связаны с выходом биологически активных веществ, образующихся в клетках, в межклеточную жидкость, которые оказывают влияние на межклеточное взаимодействие. Биологически активные вещества, выделяемые клетками APUD-системы, являются пролиферотропными и могут как активировать, так и подавлять процесс клеточного деления, способствуя стимуляции иммунного процесса [12]. На более поздних сроках исследования количество апудоцитов в опытных группах не отличались от контрольных. Это можно связать с тем, что уровень гормонов в организме экспериментальных животных не отличается от интактных животных, что даёт возможность развиваться сбалансированному процессу пролиферации и апоптозу.

В надпочечниках во все сроки исследования количество АГ и АТ клеток соответствовало значениям в контроле, что указывает на отсутствие стрессовой реакции в организме иммунизированных животных [5].

Таблица 4

Количество плазмоцитов в селезёнке экспериментальных животных ($M \pm m$)

Сроки наблюдения, сутки	Контроль	КС			
		<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 15 НИИЭГ	<i>F. tularensis</i> subsp. <i>holarctica</i> 306	<i>F. tularensis</i> subsp. <i>mediaasiatica</i> A-61	<i>F. tularensis</i> subsp. <i>novicida</i> B-399 A-Cole
3	0,78 ± 0,07	3,10 ± 0,02*	3,72 ± 0,05*	3,81 ± 0,07*	4,11 ± 0,02*
7		5,92 ± 0,14*	6,20 ± 0,34*	6,61 ± 0,43*	6,02 ± 0,04*
14		3,91 ± 0,09*	4,13 ± 0,25*	3,90 ± 0,03*	4,54 ± 0,12*
21		1,41 ± 0,05	1,94 ± 0,03*	2,75 ± 0,08*	3,13 ± 0,05*

Примечание. * – $p < 0,05$ (по сравнению с контролем).

Таким образом, результаты проведённого исследования показали, что клеточные оболочки *F. tularensis* разных подвидов оказывают стимулирующее действие на выработку антителообразующих клеток, а также на клеточную пролиферацию в большей степени в Т-зависимых зонах лимфатических узлов и селезёнке и не вызывают стрессовую реакцию в организме экспериментальных животных.

**ЛИТЕРАТУРА
REFERENCES**

1. Абрамов В.В., Абрамова Т.Я., Козлов В.А. Принципы вегетативной регуляции функций иммунокомпетентных клеток: фундаментальное и прикладное значение // Успехи современной биологии. – 2006. – Т. 126, № 4. – С. 379–387.

Abramov VV, Abramova TY, Kozlov VA. (2006). Principles of vegetative regulation of immunocompetent cells functions: fundamental and applied significance [Printsipy vegetativnoy regulyatsii funktsiy immunokompetentnykh kletok: fundamental'noe i prikladnoe znachenie]. *Uspekhi sovremennoy biologii*, (4), 379-387.

2. Абрамов В.В., Козлов В.А., Кармацких О.Л. Взаимодействие нервной и иммунной систем. – Оренбург, 1990. – 172 с.

Abramov VV, Kozlov VA, Karmatskikh OL. (1990). Interaction of nervous and immune systems [Vzaimodeystvie nervnoy i immunnoy sistem]. Orenburg, 172 p.

3. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

Avtandilov GG. (1990). Medical morphometry [Meditsinskaya morfometriya]. Moskva, 384 p.

4. Акимаев И.Г. Взаимодействие основных регуляторных систем (нервной, эндокринной и иммунной) и клиническая манифестация их нарушений // Клиническая медицина. – 1997. – № 11. – С. 8–13.

Akimaev IG. (1997). Interaction of the main regulatory systems (nervous, endocrine and immune) and clinical manifestation of their disorders [Vzaimodeystvie osnovnykh regulatornykh sistem (nervnoy, endokrinnoy i immunnoy) i klinicheskaya manifestatsiya ikh narusheniya]. *Klinicheskaya meditsina*, (11), 8-13.

5. Бугоркова С.А., Задумина С.Ю., Кутырев В.В. Реакция клеток APUD-системы экспериментальных биомоделей на подкожную иммунизацию вакцинным штаммом *Yersinia pestis* EV // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. – № 3 (97). – С. 46–49.

Bugorkova SA, Zadulina SY, Kutyrev VV (2008). Reaction of APUD-system cells of experimental biomodels to subcutaneous immunization by *Yersinia pestis* EV vaccine strain [Reaktsiya kletok APUD-sistemy eksperimental'nykh biomodeley na podkozhnyuyu immunizatsiyu vaktinnym shtammom *Yersinia pestis* EV]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, (3), 46-49.

6. Коржевский Д.Э., Драй Р.В., Костюкевич С.В. Иммуноцитохимический метод выявления ЕС – (энтерохромоаффинных) клеток эпителия слизистой оболочки кишки крысы // Морфология. – 2008. – № 1. – С. 78–81.

Korzhevskiy DE, Drai RV, Kostiukevich SV. (2008). Immunocytochemical method for the demonstration of EC – (enterochromaffin) cells in the gut mucosal epithelium of the rat [Immunotsitokhimicheskiy metod vyyavleniya ES – (enterokhromaffinnykh) kletok epiteliya slizistoy obolochki kishki krysy]. *Morfologiya*, (1), 78-81.

7. Кузнецова Е.М., Шепелёв И.А., Волох О.А. Структурно-функциональная характеристика основных антигенов *Francisella tularensis* // Проблемы особо опасных инфекций. – 2009. – № 2 (100). – С. 44–49.

Kuznetsova EM. (2009). Structural and functional characterization of main *Francisella tularensis* antigens [Strukturno-funktsional'naya kharakteristika osnovnykh antigenov *Francisella tularensis*]. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*, (2), 44-49.

8. Ленинджер А. Основы биохимии. В 3 т. – М.: Мир, 1985. – Т. II. – С. 376–731.

Leninzher A. (1985). Fundamentals of biochemistry [Osnovy biokhimii]. Moskva, (2), 376-731.

9. Медуницин Н.В. Вакцинология. Изд. 3-е, перераб. и доп. – М.: Триада-Х, 2010. – 512 с.

Medunitsin NV. (2010). Vaccination [Vaktinologiya]. Moskva, 512 p.

10. Меркулов Г.А. Курс патологической техники. – М.: Медицина, 1969. – 423 с.

Merkulov GA. (1969). Pathohistological techniques course [Kurs patologicheskoy tekhniki]. Moskva, 423 p.

11. Пирс Э. Гистохимия. – М.: Иностранная литература, 1962. – 962 с.

Pierce E. (1962). Histochemistry [Gistokhimiya]. Moskva, 962 p.

12. Суходоло И.В., Геренг Е.А. Структурно-функциональная организация клеток диффузной эндокринной системы в дыхательных путях в норме и при патологии // Бюллетень сибирской медицины. – 2008. – № 1. – С. 71–75.

Sukhodolo IV, Gereng EA. (2008). Structurally functional organization of diffuse endocrine system cells in the respiratory tract in normal and pathological conditions [Strukturno-funktsional'naya organizatsiya kletok diffuznoy endokrinnoy sistemy v dykhatel'nykh putyakh v norme i pri patologii]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*, (1), 71-75.

13. Фирстова В.В., Калмантаева О.В., Горбатов А.А., Тюрин Е.А. Специфические клеточные реакции, от-

ражающие наличие поствакцинального противотуберкулезного иммунитета // *Бактериология*. – 2016. – Т. 1 (1). – С. 102–108.

Firstova VV, Kalmantayeva OV, Gorbatov AA, Tyurin EA. (2016). Specific cellular reactions reflecting antituberculosis postvaccinal immunity [Spetsificheskie kletochnye reaktsii, otrazhayushchie nalichie postvaksinal'nogo protivotulyaremiynogo immuniteta]. *Bakteriologiya*, (1), 102-108.

Сведения об авторах
Information about the authors

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78; тел.: (3952) 22-01-35, факс: (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Dubrovina Valentina Ivanovna – Doctor of Biological Sciences, Head of Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (664047, Irkutsk, ul. Trilissera, 78; tel. (3952) 22-01-35; fax (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru)

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Starovoitova Tatyana Panteleyevna – Research Officer at the Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Department of Plague Microbiology of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Корнева Александра Владимировна – младший научный сотрудник биохимического отдела ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Korneva Aleksandra Vladimirovna – Junior Research Officer at Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (e-mail: ita0707@mail.ru)

Ivanova Tatyana Aleksandrovna – Head of the Laboratory of Experimental Animals of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Котлов Михаил Юрьевич – лаборант-исследователь лаборатории патофизиологии ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Kotlov Mikhail Yuryevich – Junior Research Officer at the Pathophysiological Laboratory of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (e-mail: konstmikhkor@yandex.ru)

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор ФКУЗ Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия населения (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)

Balakhonov Sergey Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East awarded with Order of the Red Banner (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru)