

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ АНТИГЕЛЬМИНТИКОВ ЭРЛИМА И ЭКОРСОЛА НА МОРФОМЕТРИЮ ЯДЕР ГЕПАТОЦИТОВ ХОМЯКОВ С ИНДУЦИРОВАННЫМ ОПИСТОРХОЗОМ

НАЧЕВА Л.В., НЕСТЕРОК Ю.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ORIGINAL ARTICLE

INFLUENCE OF PLANT ANTHELMINTICS ERLIM AND EKORSOL ON MORPHOMETRY OF HEPATOCYTE NUCLEI IN HAMSTERS WITH INDUCED OPISTHORCHIASIS

LYUBOV V. NATCHEVA, YULIYA A. NESTEROK

*Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056),
Russian Federation*

Резюме

Цель. Изучение морфометрии ядер гепатоцитов хомяков с индуцированным описторхозом при воздействии антигельминтиков растительного происхождения – Эрлима и Экорсола.

Материалы и методы. Моделирование описторхоза проводилось на сирийских хомяках (*Mesocricetus auratus*) чистой линии. Животные были разделены на 4 группы: 1) без описторхоза и без лечения; 2) с описторхозом и без лечения; 3) с описторхозом, лечение Эрлимом (0,023 г/кг массы тела животного в течение 5 суток); 4) с описторхозом, лечение Экорсолом (0,26 г/кг массы тела животного в течение 5 суток). Хомяков заражали в дозе 100 метацеркариев на одну особь, через 90 суток проводили лечение Эрлимом и Экорсолом. Спустя 14 дней после лечения осуществлялся вывод животных из экспериментов с последующей эксплантацией печени, которую фиксировали в 10%-ном нейтральном формалине. После заливки в парафин делали серийные срезы, для окраски срезов использовали гематоксилин-эозин и галлоцианин. Всего было изготовлено 1200 микропрепаратов. Для морфометрического анализа ядер гепатоцитов использовали пакет программ Aperio ImageScore.

Результаты. Выявлена изменчивость размеров диаметров ядер гепатоцитов в разных экспериментальных группах. После воздействия антигельминтиком Эрлимом наблюдалась положительная динамика размеров диаметра ядра гепатоцитов, что указывает на активацию пролиферативных процессов. Размах размеров ядер гепатоцитов составил 9,62 у.е., до воздействия препарата – 8,91 у.е., что подтверждает балансировку в сторону восстановления и свидетельствует об антигельминтной эффективности Эрлима при описторхозе. После воздействия антигельминтиком Экорсолом наблюдалось сохранение патологии печеночных клеток. Размах размеров диаметра ядер гепатоцитов составил 6,64 у.е. Стабилизация размеров диаметра свидетельствует о пролонгированном, замедленном состоянии восстановительных процессов.

Заключение. Установлено, что Эрлим по сравнению с Экорсолом более эффективно воздействует на ядра гепатоцитов, восстанавливая их морфометрию.

Ключевые слова: индуцированный описторхоз, золотистый хомяк, ядра гепатоцитов, морфометрия, антигельминтики, Эрлим, Экорсол.

Abstract

Aim. To study morphometry of hepatocyte nuclei in hamsters with induced opisthorchiasis after the treatment with plant anthelmintics Erlim and Ekorsol.

Materials and Methods. Syrian hamsters (*Mesocricetus auratus*) were divided into 4 groups: 1) without experimentally induced opisthorchiasis and treatment; 2) with opisthorchiasis and without treatment; 3) with opisthorchiasis and treatment using Erlim (0.023 g/kg body weight for 5 days); 4) with opisthorchiasis and treatment using Ekorsol (0.26 g/kg body weight for 5 days). Infectious dose was 100 metacercariae per animal, treatment with Erlim or Ekorsol was started 90 days postinfection. After 14 days of treatment,

the animals were sacrificed with a subsequent liver explantation and histological examination (300 slides per group). Morphometric analysis was performed employing Aperio ImageScope package.

Results. Ranges of hepatocyte nuclei in the groups of healthy untreated, Erlim- and Ekorsol-treated hamsters were 9.62, 8.91, and 6.64 u.e., respectively. Therefore, treatment with Erlim but not with Ekorsol induced proliferation and regeneration of liver tissue.

Conclusions. Erlim is more efficient plant anthelmintic compared to Ekorsol.

Keywords: experimental opisthorchiasis, Golden hamster, hepatocyte nuclei, morphometric analysis, anthelmintic, Erlim, Ekorsol.

◀ English

Введение

В последние годы часть работ по описторхозу посвящена экспериментальным исследованиям на животных [1,2,3]. Появились работы, посвященные изучению генотоксического и цитотоксического разнообразия воздействий мариц описторхов на соматические клетки, которое характеризуется увеличением количества одноцепочечных разрывов и щелочно-лабильных сайтов ядерной ДНК, апоптоза в клетках крови, костного мозга и печени *in vivo* [4,5].

Сформировалось убеждение, что лечение описторхоза остается традиционным — празиквантелом, реже — альбендазолом. После лечения празиквантелом снижается степень воспалительных повреждений тканей и канцерогенеза печени [6]. Привлекает внимание изучение препаратов, изготовленных из растительного сырья. Диапазон таких исследований разнообразен — от изучения цитогенетических эффектов воздействия экстрактов лекарственных растений [7] до физико-химических и фармакологических исследований вновь синтезированного комплекса альбендазола и полисахарида арабиногалактана из древесины лиственницы [6], разработки комбинированного метода лечения описторхоза человека [8]. Изучена морфология и некоторые морфометрические параметры печени лабораторных животных [9]. Подробно описаны дистрофические процессы печени при экспериментальном описторхозе [10]. В частности, компенсаторные процессы в паренхиме печени проявляются образованием двуядерных и гипертрофированных гепатоцитов и усилением митотической активности.

Сделан анализ клеточных реакций при гельминтозах [11]. Интересные данные были получены при изучении влияния инвазии трематоды *Opisthorchis felinus* на состояние иммунного статуса организма и пролиферативную активность соматических клеток [12]. Также был опубликован ряд работ по изучению патоморфологии печени после воздействия антигельминтиков [13].

Цель исследования

Изучение морфометрии ядер гепатоцитов хомяков с индуцированным описторхозом при воздействии антигельминтиков растительного происхождения — Эрлима и Экорсола.

Материалы и методы

Для проведения экспериментальных исследований было получено разрешение комитета по этике и доказательности медицинских научных исследований КемГМУ (выписка из протокола № 32/э заседания от 12.12.2007г.).

Экспериментальной моделью для создания хронического описторхоза были сирийские, или золотистые хомяки (*Mesocricetus auratus*), так как они используются как модель как в паразитологических, так и в генетических исследованиях [14]. Животные (n = 120) были разделены на 4 группы (n = 30 в каждой): 1) без описторхоза и без лечения; 2) с описторхозом и без лечения; 3) с описторхозом, лечение Эрлимом (0,023 г/кг массы тела животного в течение 5 суток); 4) с описторхозом, лечение Экорсол (0,26 г/кг массы тела животного в течение 5 суток).

Хомяков заражали в дозе 100 метацеркариев на одну особь (м/о), через три месяца (90 суток) проводили лечение Эрлимом (Ростовская фармацевтическая фабрика) и Экорсом (Биолит). В состав Эрлима входят: пижма (*Tanacetum vulgare*), имбирь (*Zingiber officinale*), тысячелистник (*Achillea millefolium*), корень одуванчика (*Taraxacum officinale*), хвощ полевой (*Equisetum arvense*), полынь (*Artemisia absinthium*). В состав Экорсола входят экстракт коры осины (*Populus tremula*) и экстракт солянки холмовой (*Salsola collina*). Спустя 14 дней после лечения животных выводили из эксперимента с последующей эксплантацией печени, которую фиксировали в 10% нейтральном формалине. Образцы заливали в парафин с добавлением воска и делали серийные срезы (толщина 5-6 мкм). Срезы окрашивали гематоксилином Карацци-эозином и галлоцианином. Всего было изготовлено 1200 микропрепаратов, т.е. по 300 микропрепаратов печени из каждой группы.

Для морфометрического анализа ядер гепатоцитов использовали пакет программ Aperio ImageScore. Размеры диаметра ядер измеряли в условных единицах (у.е.). Все препараты изучались с использованием микроскопа Альтами БИО 7. Статистический анализ проводился при помощи критерия Манна-Уитни. Максимально допустимая вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу (p) принималась равной 0,05.

Результаты и обсуждение

Микроморфологические исследования печени золотистых хомяков, зараженных описторхами без последующего лечения, показали, что гепатоциты могут иметь разную форму и размеры, которые определяются степенью патоло-

гического процесса, вызванного токсическим воздействием описторхов, паразитирующих в желчных протоках печени. Одной из распространенных патологий печени при описторхозе, как мы выявили, являются дистрофии). Чаще обнаруживались явления гидропической или «баллонной» дистрофии, при которой гепатоциты гипертрофированы за счёт вакуолизации цитоплазмы, в то время как само ядро уменьшается в размерах. Вокруг ядра и вдоль клеточных мембран в гепатоцитах определяли эозинофильную зернистость. Проявлялась слабая базофилия ядра, наблюдался кариолизис. Местами обнаруживали очаги некроза. Особым видом некроза в печени является апоптоз, картину которого нам удалось наблюдать при интактном описторхозе. Апоптоз был выражен на препаратах «самодеструкцией» гепатоцитов, сморщиванием их и сепарацией с образованием конденсированных фрагментов клеток, заполненных негомогенным содержимым. Реже обнаруживалась картина ацидофильной дистрофии (предшествует стадии развития коагуляционного некроза). Гепатоциты при этом имели уменьшенные объемы, были сморщены, с плотной гомогенной цитоплазмой, интенсивно окрашивающейся эозином, и с пикнотичными ядрами. Обычная округлая форма гепатоцитов утрачивается, наружные контуры их приобретают вид изломанной линии. Такие гепатоциты, по-видимому, недолго могут находиться в составе печеночной пластинки. Они подвергаются «мумификации» и выталкиваются в синусоиды. Некротизированные гепатоциты называются тельцами Каунсилмена. Они имеют различные размеры, интенсивно окрашенную эозином цитоплазму и оттесненное к периферии сморщенное ядро с неровными границами, часто приобретающее форму полулуния (Рисунок 1).

Морфометрия показала, что средний диаметр ядер гепатоцитов хомяков, не подвергавшихся заражению описторхами и лечению (группа 1), составил 20,87, с разбросом значений 16,12-25,03 у.е. (Рисунок 2). Средний диаметр ядер гепатоцитов хомяков, зараженных описторхами без лечения (группа 2), составил 16,37 у.е., разброс в пределах 12,13-19,78.

При сравнении морфометрических показателей ядер гепатоцитов первых двух групп, можно констатировать значительное уменьшение их размеров во второй группе. Это объясняется токсическим воздействием описторхов на

Рисунок 1. Фрагмент печени золотистого хомяка с описторхозом и без лечения (группа 2). Микрофото. Ув. ок. 10 × об. 20. Окраска гематоксилином эозином

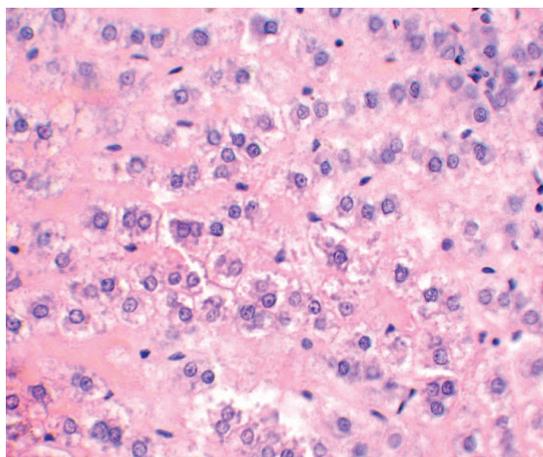


Figure 1. A fragment of Golden hamster liver with experimentally induced opisthorchiasis and without treatment, hematoxylin and eosin treatment, x200

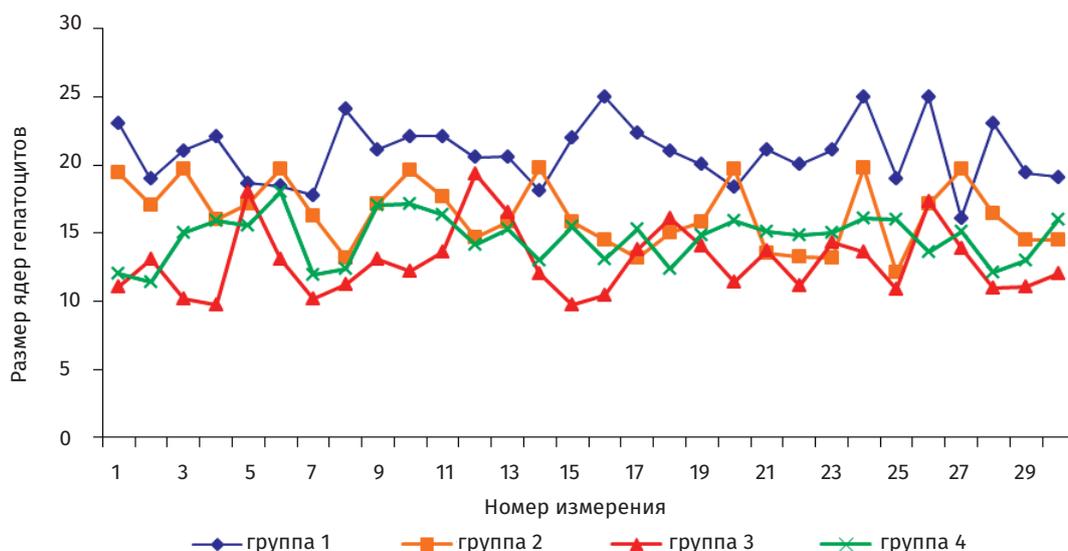


Рисунок 2. Изменение размеров ядер гепатоцитов у золотистых хомяков с индуцированным описторхозом

Figure 2. Change in size of hepatocyte nuclei in Golden hamsters with experimental opisthorchiasis

клетки печени хомяков этой группы, что соответствует воспалительной реакции.

После лечения Эрлимом клеточные дистрофии носили обратимый характер – снижались явления гидропической дистрофии. Гепатоциты приобретали полигональную форму, сходную с таковой у животных первой группы (**Рисунок 3**), восстанавливалась базофильная окраска ядра, наблюдалось восстановление трабекул. Определялась митотическая активность гепатоцитов (наличие четко хроматиноконтрастируемых двуядерных клеток).

Наблюдалось повышение тканевой реактивности и усиление тинкториальных свойств гепатоцитов (**Рисунок 4**). Средний диаметр ядер гепатоцитов животных, зараженных описторхами с последующим лечением Эрлимом (группа 3) составил 12,92 у.е. с разбросом 9,69-19,31, что доказывает усиление восстановительных процессов ядер гепатоцитов. Разброс морфометрических данных диаметров ядер гепатоцитов группы 3 сходен с группой 1, что указывает на благоприятное воздействие Эрлима.

После лечения Экорсолом определялось частичное восстановление морфологии гепатоцитов и соединительнотканых структур. Несмотря на то, что кариопикноз в гепатоцитах не выявляли, клетки имели четкие контуры с хорошо контурируемыми ядрами, прослеживались линии трабекул и просматривались синусоиды, тинкториальные свойства клеток были снижены, базофилии ядер не проявлялась (**Рисунок 5**).

Средний диаметр ядер гепатоцитов животных, зараженных описторхами с последую-

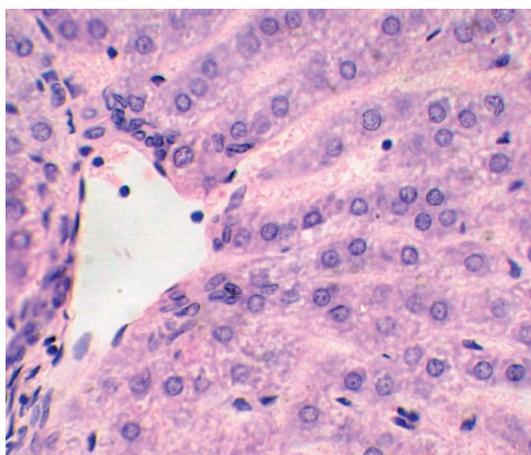


Рисунок 3. Фрагмент печени золотого хомяка без описторхоза и без лечения (группа 1). Микрофото. Ув. ок. 10 × об. 20. Окраска гематоксилин эозином

Figure 3. A fragment of Golden hamster liver without experimentally induced opisthorchiasis and without treatment, hematoxylin and eosin treatment, x200.

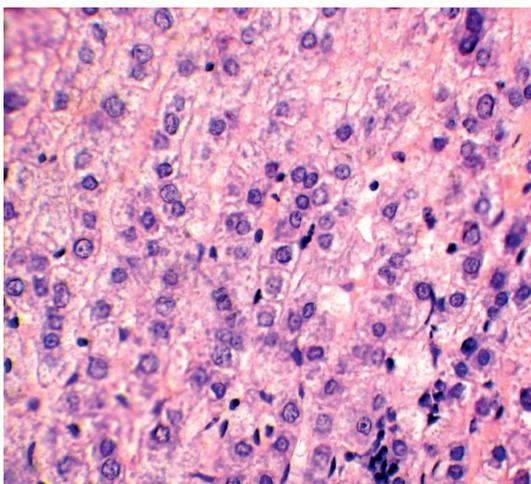


Рисунок 4. Фрагмент печени золотого хомяка с описторхозом, лечение Эрлимом (группа 3). Микрофото. Ув. ок. 10 × об. 20. Окраска гематоксилин эозином

Figure 4. A fragment of Golden hamster liver with experimentally induced opisthorchiasis treated with Erlim, hematoxylin and eosin treatment, x200.

щим лечением Экорсолом (группа 3) составил 14,63 у.е. с разбросом 11,37-18,01. В этом случае, при сравнении группы 4 с другими, мы наблюдаем сходство морфометрических данных ядер гепатоцитов в большей степени с группой 2.

Рисунок 5. Фрагмент печени золотого хомяка с описторхозом, лечение экорсол (группа 4). Микрофото. Ув. ок. 10 × об. 20. Окраска гематоксилин-эозином

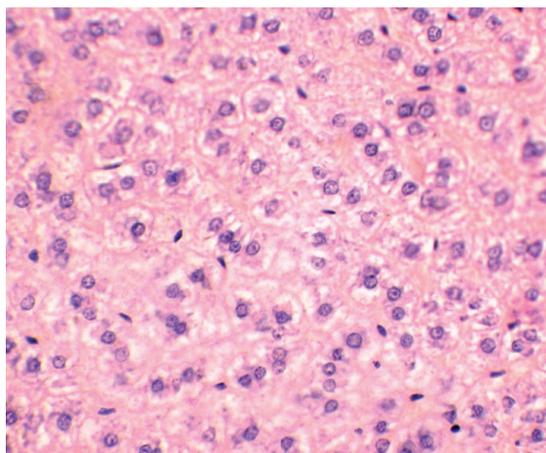


Figure 5. A fragment of Golden hamster liver with experimentally induced opisthorchiasis treated with Ekorzol, hematoxylin and eosin treatment, x200.

Если сравнить составляющие этих двух антигельминтиков, то необходимо обозначить, что Эрлим содержит пажу, имбирь, тысячелистник, корень одуванчика, хвощ полевой, полынь. Эти растительные ингредиенты способствуют нормализации работы печени и поджелудочной железы хозяина и пищеварительной системы в целом. Препарат обладает противомикробным, противовоспалительным, противопаразитарным, детоксицирующим, мочегонным, желчегонным, регулирующим водно-солевой обмен, усиливающим лейкопоз, антисклеротическим и антиаллергическим.

Экорсол состоит из экстракта коры осины и солянки холмовой. Фармакологические эффекты коры осины определяются комплексом биологически активных веществ, которые обладают гелминтоцидным, желчегонным, противовоспалительным и спазмолитическим действиями. Экстракт солянки холмовой нормализует функцию и метаболизм паренхимы печени.

Вещества, входящие в состав и Эрлима, и Экорсола ускоряют регенерацию и способствуют восстановлению функциональной активности гепатоцитов, улучшают окислительно-восстановительные процессы в печени. Но, при сравнении воздействия этих двух препаратов, мы наблюдали сохранение патологического состояния гепатоцитов после лечения Экорсолом, что проявляется их гидропической дистрофией. Размах размеров диаметра ядер гепатоцитов составил 6,64 у.е. Стабилизация размеров диаметра ядер гепатоцитов является доказательством, что восстановительные процессы находятся в пролонгированном состоянии, то есть замедлены.

После лечения Эрлимом проявлялась положительная динамика размеров диаметра ядра гепатоцитов, что указывает на активацию пролиферативных процессов, то есть имеет место репаративная регенерация клеток печени. Размах размеров ядер гепатоцитов составил 9,62 у.е., а до воздействия препарата – 8,91 у.е., что подтверждает балансировку в сторону восстановления. Этот факт свидетельствует об антигельминтной эффективности Эрлима при описторхозе.

Заключение

Установлено, что Эрлим по сравнению с Экорсолом более эффективно воздействует на ядра гепатоцитов, восстанавливая их морфометрию. ●

Литература / References:

1. Magen E., Bychkov V., Ginovker A., Kashuba E. Chronic *Opisthorchis felinus* infection attenuates atherosclerosis – An autopsy study, Original Research Article. International Journal for Parasitology. September 2013; 43(10): 819-824. Russian (Мэген Э., Бычков В., Гиновкер А., Кашуба Э. Хроническая инвазия *Opisthorchis felinus* ослабляет атеросклероз – исследование аутопсии // Международный журнал по паразитологии. Сентябрь 2013. Т. 43. № 10. С. 819-824).
2. Semenov D.E., Zhukova N.A., Tolstikova T.G., Sorokina I.V., Lushnikova E.L. Specific Features of Progression of the Parasitic Invasion, caused by *Opisthorchis felinus*, in Golden Hamsters. Bull Exp Biol Med. Aug. 2016; 161(4): 481-486. Doi: 10.1007/s10517-016-3443-x. Russian (Семенов Д.Е., Жукова Н.А., Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Лучникова Е.Л. Особенности развития глистных инвазий, вызванных *Opisthorchis felinus* в золотистых хомяках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2016. Вып. 4. С. 481-486).
3. Tskhai V.F., Brazhnikova N.A., Merzlikin N.V., Maksimov M.A., Saipov M.B., Yeskov I.M., Khlebnikova Yu.A. Opisthorchosis liver abscesses. Bulletin of Siberian Medicine. 2011; (3): 129-134. Russian (Цхай В. Ф., Бражникова Н. А., Мерзликин Н.В., Максимов М. А., Саипов М. Б., Еськов И. М., Хлебникова Ю. А. Описторхозные абсцессы печени // Бюллетень сибирской медицины. 2011. №3. С.129-134).
4. Kuzhel D.K., Bekish V.Y., Zorina V.V. Genotoxic and cytotoxic effects of Marit cat Fluke on somatic cells of the host. Vestnik of Vitebsk State Medical University. 2013; 12(3): 106-115. Russian (Кужель Д.К., Бекиш В.Я., Зорина В.В. Генотоксическое и цитотоксическое воздействие марит кошачьего сосальщика на соматические клетки хозяина // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2013. Т. 12. № 3.С.106-115).
5. Kuzhel D.K., Bekish V.Y., Zorina V.V. Changes of values obtained in Single Cell Gel Electrophoresis of host somatic cells at experimental opisthorchosis. Russian Parasitological Journal. 2014; (3): 52-58. Russian (Кужель Д.К., Зорина В.В., Бекиш В.Я. Изменения показателей щелочного геля электрофореза соматических клеток хозяина при экспериментальном описторхозе // Российский паразитологический журнал. 2014. №3. С. 52-58).
6. Chistyachenko Y.S., Meteleva E.S., Pakharukova M.Y., Katokhin A.V., Khvostov M.V., Varlamova A.I. A physicochemical and pharmacological study of the newly synthesized complex of albendazole and the polysaccharide arabinogalactan from larch wood. Current Drug

Delivery. 2015; 12(5): 477-490. Russian (Кристиченко Ю.С., Метелева Е.С., Пахарукова М.Ю., Катохин А.В., Хвостов М.В., Варламова А.И. Физико-химическое и фармакологическое исследование вновь синтезированных комплексов альбендазола и полисахарида арабиногалактана из древесины лиственницы // Current Drug Delivery. 2015. Т.12. №. 5. С. 477-490).

7. Maksimova G.A., Pakharukova M.Y., Kashina E.V., Zhukova N.A., Lvova M.N., Khvostov M.V., Baev D.S., Katokhin A.V., Tolstikova T.G., Mordvinov V.A. The morphofunctional and biochemical characteristics of opisthorchiasis-associated cholangiocarcinoma in a Syrian hamster model. Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii – Vavilov Journal of Genetics and Breeding. 2015; 19(4): 466-473. DOI 10.18699/VJ15.062 Russian (Максимова Г.А., Пахарукова М.Ю., Кашина Е.В., Жукова Н.А., Львова М.Н., Хвостов М.В., Баев Д.С., Катохин А.В., Толстикова Т. Г., Мордвинов В.А. Морфофункциональные и биохимические показатели у золотистых хомяков при развитии холангиокарциномы, ассоциированной с описторхозом // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 4. С. 466-473).

8. Kuzhel D.K., Bekish V.Ya., Semenov M.V., Zhmakina D.A., Bekish L.E., Mitsura V.M., Zorina V.V. The Development of a combined method of treatment of human opisthorchiasis. Vestnik of Vitebsk State Medical University. 2014; 13(1): 70-76. Russian (Кужель Д.К., Бекиш В.Я., Семенов В.М., Жмакина Д.А., Бекиш Л.Э., Мицура В.М. Разработка комбинированного метода лечения описторхоза человека // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2014. Т. 13. № 1. С. 70-76).

9. Azizova M.A. Morphology and some morphometric parameters of the liver of laboratory animals with various nature of food. Eruditio Juvenium. 2016; (2): 6-13. Russian (Азизова М.А. Морфология и некоторые морфометрические параметры печени лабораторных животных с различным характером питания // Наука молодых. 2016. № 2. С. 6-13).

10. Nacheva L.V., Bezzabotnov N.O., Kozhemyakin A.M. Pathomorphology of the liver, pancreas, and the duodenum Golden hamsters in experimental opisthorchiasis. // Russian Parasitological Journal. 2012; (1): 78-81. Russian (Начева Л.В., Беззаботнов Н.О., Кожемякин А.М. Патоморфология печени, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки золотистых хомяков при экспериментальном описторхозе // Российский паразитологический журнал (международный журнал по фундаментальным и прикладным вопросам паразитологии). 2012. №1. С.78-81).

11. Nacheva L.V., Lityagina A.V. Cell response in helminth infections. Russian Parasitological Journal. 2012; (3): 80-86. Russian (Начева Л.В., Литягина А.В. Клеточные реакции при гельминтозах // Российский паразитологический журнал. 2012. №3. С. 80-86).

12. Rybka A.G. The biotic factor of trematode *Opisthorchis felineus* invasion influence on host immune status and somatic cells proliferative activity. Russian Journal of Infection and Immunity. 2016; 6(3): 232–236. Doi: 10.15789/2220-7619-2016-3-232-236. Russian (Рыбка А.Г. К вопросу о влиянии биотического фактора – инвазии трематоды *Opisthorchis felineus* – на состояние иммунного статуса организма и пролиферативную активность соматических клеток // Инфекция и иммунитет. 2016. Т. 6. № 3. С. 232-236).

13. Nacheva L.V., Nesterok Yu.A. Micromorphological study of organs and tissues of the host in opisthorchiasis after effects of anthelmintic plant and synthetic origin. Russian Parasitological Journal. 2012; (2): 101-104. Russian (Начева Л.В., Нестерок Ю.А. Микроморфологические исследования органов и тканей хозяина при описторхозе после воздействия антигельминтиков растительного и синтетического происхождения // Российский паразитологический журнал. 2012. № 2. С. 101-104).

14. Lvova M.N., Tangkawattana S., Balthaisong S., Katokhin A.V., Mordvinov V.A., Sripa B. Comparative histopathology of *Opisthorchis felineus* and *Opisthorchis viverrini* in a hamster model: An implication of high pathogenicity of the European liver fluke. Parasitol Int. 2012; 61(1): 167-172. Russian (Львова М.Н., Tangkawattana S., Balthaisong S., Катохин А.В., Мордвинов В.А., Спира Б. Сравнительная гистопатология инвазией *Opisthorchis felineus* и *Opisthorchis viverrini* на модели хомяков: импликация в высокую патогенность Европейского печеночно-го сосальщика // Международная паразитология, Т. 61. Выпуск1.С.167-172).

Сведения об авторах

Начева Любовь Васильевна, профессор, доктор биологических наук, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Вклад в статью: разработка дизайна эксперимента, выполнение экспериментов, написание статьи.

Нестерок Юлия Александровна, кандидат биологических наук, ассистент кафедры микробиологии, иммунологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

Вклад в статью: выполнение экспериментов, написание статьи.

Authors

Prof. Lyubov V. Natcheva, MD, PhD, Head of the Department of Biology, Genetics, and Parasitology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: conceived and designed the study; performed the experiments; wrote the article.

Dr. Yuliya A. Nesterok, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Microbiology, Immunology and Virology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Contribution: performed the experiments; wrote the article.

Acknowledgements: There was no funding for this article.

Корреспонденцию адресовать:

Начева Любовь Васильевна
650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а
E-mail: lubov.nacheva@yandex.ru

Corresponding author:

Prof. Lyubov V. Natcheva,
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,
Russian Federation
E-mail: lubov.nacheva@yandex.ru

Статья поступила: 02.01.17г.

Принята в печать 19. 02.17г.