

ОСОБЕННОСТИ РАССТРОЙСТВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ КАК ОЦЕНОЧНЫЙ КРИТЕРИЙ ЭКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

А. М. Земсков, М. А. Земсков, В. А. Земскова, Н. П. Мамчик, В. И. Золоедов

Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко, Россия

Поступила в редакцию 5 февраля 2015 г.

Аннотация: Проведено выборочно-статистическое обследование лиц, страдающих бронхиальной астмой и проживающих в техногенно загрязненных микрорайонах города Воронежа. В рандомизированной группе лиц обнаружены достаточно большие (в пределах 30-40 % от всей популяции больных) подгруппы с различным уровнем и характером изменений иммуногематологических систем в стадии обострения бронхиальной астмы. Ключевыми маркерами этих подгрупп являются критические значения уровня лейкоцитов, Т-клеток, Тх, СОЭ, моноцитов. В стадии ремиссии информационная значимость этих тестов сохраняется, но существенно снижается. В этот период заболевания маркерными показателями иммунологической реактивности становятся сегментоядерные лейкоциты, молекулы средней массы, циркулирующие иммунные комплексы. Базовая терапия патологии не обуславливает полноценной коррекции иммунологических расстройств, дополнительная дифференцированная моно- и комбинированная иммунотерапия обеспечивает безусловное, но различной степени выраженности стимуляцию иммуно-клинической эффективности стандартного лечения смешанной формы бронхиальной астмы.

Ключевые слова: окружающая среда, экологическая иммунология, бронхиальная астма, формула расстройств иммунной системы, формула мишеней иммунокоррекции.

Abstract: The selective statistical examination of people with bronchial asthma based in residential districts of Voronezh City with high level of technogenic pollution is represented in the article. In the randomized group of people quite large subgroups (30-40 % of all patients) with different levels and patterns of change of immunohematologic systems in the exacerbation phase of bronchial asthma are revealed. The key aspects of such subgroups are following: critical values of leukocytes, T-cells, T helper cells, syncytium forming units and monocytes. In disease-free survival significance of the test persists, however it is substantively reduced. In this period of disease the main characteristics of immune responsiveness is represented by segmental leukocytes, units of average weight and circulating immune complexes. The background therapy of the pathology does not stipulate the full-value correction of immune dissociation and additional differentiated mono- and combined modality immunotherapy provides with absolute but various degree of intensity stimulation of immune-clinical efficiency of the basic treatment of mixed form bronchial asthma.

Key words: environment, ecological immunology, bronchial asthma, immune system disorders formula, immunotherapy targets formula.

Город Воронеж является крупным промышленным центром с выраженными зонами экологического риска для населения. Медико-экологические исследования с применением геоинформационных технологий, проведенные на его территории, подтверждают достоверный вклад воздействия факторов техногенного загрязнения городской среды в формирование заболеваемости населения. При этом установлен повышенный уровень заболева-

ний болезнями органов дыхания, в том числе распространенность бронхиальной астмы у населения, проживающего на неблагоприятных по аэротехногенной нагрузке территориях [1, 4].

Ведущая роль в загрязнении атмосферного воздуха принадлежит предприятиям производства транспортных средств, машиностроения и оборудования (ОАО «Воронежское акционерное самолетостроительное общество», «Воронежский механический завод»), химической промышленности (ОАО «Воронежсинтезкаучук», ЗАО «Воронежский шинный завод»), теплоэнергетики (ТЭЦ-1 и

ТЭЦ-2 ОАО «Квадра»); коммунального хозяйства (Правобережные очистные сооружения ООО «РВК-Воронеж», ООО «Левобережные очистные сооружения») К числу приоритетных загрязнителей атмосферного воздуха в промышленных и транспортных зонах следует отнести диоксид серы, диоксид азота, формальдегид, взвешенные вещества, фенол [1]. Под влиянием агрессивных экологических факторов происходит формирование иммунопатологии, утяжеление течения заболеваний в результате расстройств защитных реакций. Это, в свою очередь, диктует необходимость повышения эффективности базового лечения широкого спектра патологических процессов за счет адресной иммунотерапии [2, 5].

Целью исследования является выявление демонстративных лабораторных маркеров типовых иммунопатологических реакций и возможностей лечебной их коррекции на клинической модели смешанной формы бронхиальной астмы у пациентов, проживающих в зоне опасного экологического риска (крупные автомагистрали, санитарно-защитные зоны промышленных предприятий, прилегающие к ним участки жилой застройки промышленных микрорайонов).

Под наблюдением находилась объединенная группа из 288 больных бронхиальной астмой (смешанной, эндогенной, экзогенной формами), а также 30 здоровых лиц аналогичного возраста, которые обследовались традиционными иммунологическими тестами I-II уровней. Для анализа полученных данных использовали частотный анализ, выявляющий риск развития иммунопатологии по конкретным параметрам от заданного уровня в популяции больных. Определяли количество сильных корреляционных связей рутинных гематологических и иммунологических показателей; ключевые слагаемые типовых формул расстройств иммунной системы (ФРИС), ранговый метод [3].

Для выявления групп пациентов со своеобразным типом иммунного реагирования использовали два методических приема. *Первый* заключался в том, что у больных с помощью частотного анализа выявляли показатели, сформировавшие альтернативные математически значимые вариации конкретных параметров. Исходя из числовых значений 2-3 степени изменений, определяли цифровые пределы их величин и согласно этому из общей популяции больных выбирали группы, согласно ключевому маркеру со стандартной оценкой иммунологической реактивности. *Второй* включал использование несколько последовательных

методов отбора пациентов: а) определение параметров, достоверно отличающихся от уровня нормы по их средним значениям; б) выделение тестов с запредельными величинами с помощью частотного анализа; в) отбор ключевых показателей при совпадении обоих методов; г) составление ФРИС с помощью коэффициента диагностической ценности; д) комплектование подгрупп больных согласно вышеуказанных маркеров.

В объединенной группе больных при поступлении в стационар регистрировалась супрессия Т-звена иммунитета по Т-клеткам (CD3⁺), их регуляторным субпопуляциям (CD4⁺, CD8⁺); дисбаланс гуморальной резистентности, выразившейся в дефиците содержания В-лимфоцитов (CD19⁺), накоплении ЦИК и МСМ. Указанные изменения сформировались на фоне избыточного уровня эозинофилов и незрелых гранулоцитов. Частотный анализ, определяющий риск индукции патологии заданного уровня в популяции больных, выявил достоверную стимуляцию величин параметров 2-3 степени по СОЭ, лейкоцитам, эозинофилам, палочко-ядерным клеткам, моноцитам, Т-лимфоцитам, ЦИК и, одновременно с ними у других пациентов из группы – значимое снижение уровня СОЭ, эозинофилов, моноцитов, Т-клеток (Т), Т-хелперов (Тх), Т-цитотоксических/супрессоров (Тц), В-клеток (В). Обращает на себя внимание то, что по ряду тестов (СОЭ, эозинофилы, моноциты) наблюдается достоверная вероятность как увеличения, так и снижения риска патологии 2-3 степени в общей популяции пациентов с бронхиальной астмой.

В качестве диагностических дифференцировочных лабораторных маркеров были избраны 7 основных показателей: сниженная и увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) 2-3 степени, то же – моноцитов, увеличенное содержание лейкоцитов, сниженное – Т-хелперов и Т-клеток. Количественные критерии отобранных показателей были рассчитаны от нормативных, исходя из 2-3 степени изменений, согласно их значений были сформированы 7 групп больных с бронхиальной астмой для последующего сопоставительного иммунологического анализа. Количество пациентов в этих группах оказалось репрезентативным.

В итоге оказалось, что в острой стадии бронхиальной астмы наибольший уровень иммунологической реактивности документирован у пациентов с повышенной СОЭ (> 14,9 мм/час), на втором месте расположились больные с моноцитопенией (< 0,2 × 10⁹/л), на третьем – с лейкоцитозом (> 8,4 × 10⁹/л) или с уменьшенной СОЭ

(<4,9 мм/час), на четвертом – с дефицитом Тх (<0,49 × 10⁹/л), на пятом – с моноцитозом (>0,8 × 10⁹/л) и на шестом – с дефицитом Т-клеток (<0,67 × 10⁹/л). Согласно значениям этих параметров представляется возможность прогнозировать исход заболевания. В стадии ремиссии у пролеченных больных группой риска следует считать пациентов с сохранившимся моноцитозом, лейкоцитозом и уменьшенной СОЭ. Средние защитные возможности зарегистрированы при ускоренной выше критического значения СОЭ, падении уровня Т-клеток и Т-хелперов. Наивысшая иммунологическая реактивность установлена у больных с уменьшенным содержанием моноцитов.

Таким образом, обнаруженные в остром периоде бронхиальной астмы подгруппы больных с альтернативным типом иммунного реагирования с 7 вышеуказанными маркерами сохранились и в стадии ремиссии. Однако их информативность несколько снизилась, о чем свидетельствуют следующие данные. Итоги оценки иммунного статуса при достижении ремиссии выявили количественно однотипную динамику, как и в остром периоде болезни, но в качественном отношении она оказалась иной. У больных произошла практически полная нормализация Т-, В-звеньев иммунитета и рутинных лабораторных параметров со следующими ключевыми тестами – СЯ₃⁺МСМ₂⁺ЦИК₂⁻.

Определив согласно 3-2 степени изменений ключевых параметров ФРИС, были сформированы 3 отдельные репрезентативные группы пациентов с накоплением сегментоядерных лейкоцитов, или молекул средней массы, или снижением концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Установлено, что у больных из первой группы стимулированными тестами оказались лейкоциты, лимфоциты, моноциты, зрелые и незрелые гранулоциты, Т-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические/супрессоры, МСМ; супрессированными – гемоглобин, эритроциты. ФРИС имела вид: СЯ₃⁺Л₃⁺ЭФ₃⁺ – накопление свидетелей воспаления и сенсibilизации. При обследовании больных, с ключевым тестом – накоплением молекул средней массы, – формула расстройств иммунной системы оказалась модифицированной: МСМ₂⁺ПЯ₃⁺Лф₂⁺. У пациентов со снижением величины маркерного параметра – циркулирующих иммунных комплексов – документированы вариации с преимущественным стимулирующим вектором динамики по лейкоцитам, сегменто- и палочкоядерным гранулоцитам, эозинофилам, тяжелым иммунным глобулинам класса М и уменьшением от норматив-

ного уровня содержания ЦИК, эритроцитов и гемоглобина – свидетелей умеренной анемии. ФРИС у пациентов видоизменилась, приобретая вид: ЦИК₃⁻ПЯ₃⁺СЯ₃⁺, отражая негативную динамику снижения уровня циркулирующих иммунных комплексов на фоне раздражения гранулоцитарного кровяного ростка. Расчет частоты встречаемости указанных маркерных расстройств иммунного статуса у больных с ремиссией заболевания показал высокую вероятность индукции патологии в 32-69 % случаев. Анализ этих данных показывает, что увеличение количества сегментоядерных лейкоцитов у лиц, страдающих бронхиальной астмой в стадии ремиссии, подтверждает у них высокий риск сохранения иммунопатологии. В свою очередь, накопление МСМ маркирует более благополучное состояние иммунологической реактивности. Дефицит ЦИК связан со средним уровнем нарушений защитных реакций.

Как известно, агрессивная экологическая среда обуславливает донозологические изменения реактивности и усугубляет имеющиеся заболевания. При сложном патогенезе бронхиальной астмы – аллергии, аутоиммунопатологии, супрессии антиинфекционной резистентности, наличии элементов иммунологического паралича, дисбаланса Т-, В-звеньев, истощении пула цитокинов и другие – негативное действие внешних факторов, без направленной модуляции реактивности больных делает это заболевание неконтролируемым. В качестве модуляторов на фоне базового лечения пациенты дополнительно получали низкоиммуногенные вакцины – рузам (Ру) или бронхомунал (Бм), синтетические и нативные препараты различного происхождения и механизма действия: тимоген (Ти), гемодез (Г), левамизол (Л), нуклеинат натрия (НН), ридостин (Ри), метаболит антиоксидант гипоксен (Ги), их различные сочетания – Ру+Ри, Ру+НН, Ру+Л, Ру+Г, Ру+Ти, Ги+НН, БМ+Ги+НН (таблица).

Реализация базовой неиммуотропной терапии бронхиальной астмы не привела к полной коррекции иммунологических нарушений. В результате у пациентов при выписке из стационара сохранилось математически значимое изменение уровня лимфоцитов, эозинофилов, гемоглобина, Т-клеток, Т-хелперов, тяжелых иммунных глобулинов класса М, фагоцитарного показателя, сиаловых кислот. Слагаемыми формулы мишеней иммунокоррекции (ФМИ) оказались: Эоз₃⁺М₂⁺Лимф₂[']. Итоговая формула расстройств иммунной системы (Л₂⁺Тх₂⁻Т₂⁻) свидетельствует сохранение у больных иммуноло-

Таблица

Механизмы и эффективность дифференцированной иммунотерапии смешанной бронхиальной астмы

| Лечение | ФМИ | Уровень эффективности* |
|--|---|------------------------|
| Традиционное | $\Theta_3^+ \text{IgM}_2^+ \text{Лф}_2^-$ | 9 |
| +рузам | $\Theta_3^+ \text{В}_3^+ \text{Тц}_3^+$ | 3 |
| +тимоген | $\text{Тц}_3^+ \text{IgM}_2^+ \text{Т}_3^+$ | 7 |
| +гемодез | $\text{В}_2^+ \text{IgA}_2^+ \text{ЦИК}_2^-$ | 2 |
| +ридостин | $\text{В}_3^+ \text{ФП}_3^+ \text{НСТак}_3^+$ | 7 |
| +левамизол | $\text{IgM}_3^+ \text{Т}_2^+ \text{IgA}_2^+$ | 4 |
| +рузам+ридостин | $\text{Т}_3^+ \text{Тх}_3^+ \text{В}_3^+$ | 5 |
| +рузам+нуклеинат натрия | $\text{Т}_3^+ \text{Тц}_3^+ \text{М}_3$ | 4 |
| +рузам+левамизол | $\text{IgA}_3^+ \text{Тц}_3^+ \text{Т}_2^+$ | 8 |
| +рузам+гемодез | $\text{В}_3^+ \text{Тц}_2^+ \text{ФП}_2^+$ | 3 |
| +рузам+тимоген | $\text{Т}_3^+ \text{Тх}_3^+ \text{Тц}_3^+$ | 1 |
| +гипоксен | $\text{Лф}_2^+ \text{IgM}_2^+ \text{Тх}_2^-$ | 5 |
| +гипоксен+нуклеинат натрия | $\text{Т}_3^+ \text{Тц}_3^+ \Theta_2^-$ | 6 |
| +бронхомунал | $\text{Т}_3^+ \text{Тх}_2^+ \text{В}_3^+$ | 7 |
| +бронхомунал+гипоксен+нуклеинат натрия | $\text{ФЧ}_3^+ \text{ИЛ4}_3^+ \Theta_2^-$ | 3 |

*) 1-9 – максимально-минимальная эффективность лечения

гических расстройств – воспаления и супрессии Т-зависимых защитных реакций. Такую иммунотропную эффективность традиционного лечения бронхиальной астмы следует классифицировать как неудовлетворительную.

У пациентов, дополнительно получивших низкоиммуногенную вакцину рузам, в конечном итоге, при выписке из стационара, было установлено снижение уровня эозинофильных лейкоцитов, иммунных глобулинов класса А, моноцитов, сиаловых кислот, увеличение Т-клеток, Т-цитотоксических супрессоров, В-лимфоцитов, величины фагоцитарного показателя, спонтанного НСТ-теста. В сумме математически значимых было изменено 9 тестов из 27, что показывает невысокую активность данного варианта иммунотерапии. В аналогичных условиях бронхомунал стимулировал количество Т-клеток, Т-хелперов и В-лимфоцитов предельной 3 степени.

В качестве тест-групп были использованы пациенты, получающие на фоне стандартного базового лечения дифференцированную монофармакологическую иммунотерапию тимогеном, гемодезом, левамизолом, нуклеинатом натрия, ридостином без вливания рузама. Мобильный эффект тимогена, оцененный по динамике величин лабораторных показателей от исходного уровня оказался следующим: рост уровня Т-клеток, Т-хелперов, Т-цитотоксических/супрессоров, сывороточных

иммунных глобулинов классов, фагоцитарного показателя. ФМИ имела вид $\text{Тц}_3^+ \text{IgA}_2^+ \text{Т}_2^+$, отражая стимуляцию содержания Т-цитотоксических/супрессоров, иммунных глобулинов класса А и общих Т-клеток второй-третьей степени. Гемодез в аналогичных условиях обусловил позитивную динамику эозинофилов, Т-хелперов, Т-цитотоксических/супрессоров, Т-клеток, В-лимфоцитов, IgA, НСТак, негативную – ЦИК, палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов (в сумме – 9 показателей), с ключевыми мишенями: $\text{В}_3^+ \text{Тц}_2^+ \text{Т}_r^+$. Левамизол потенцировал содержание всех трех слагаемых (Т-зависимого иммунитета, В-клеток, иммунных глобулинов класса М), что сочеталось с падением количества лейкоцитов, лимфоцитов. Нуклеинат натрия способствовал существенному накоплению Т-клеток, их регуляторных субпопуляций, В-лимфоцитов, НСТак, эритроцитов, гемоглобина на фоне падения концентрации ЦИК и МСМ, со следующими диагностически значимыми критериями: $\text{Т}_3^+ \text{Тц}_3^+ \text{В}_3^+$. При введении препарата высокомолекулярной дрожжевой РНК – ридостина обнаружена стимуляция 8 параметров (носителей кластеров дифференцировки CD3+, CD4+, CD8+, CD19+), а также IgG, ФП, спонтанного и активированного тестов с нитросиним тетразолием, это произошло на фоне уменьшения количества незрелых гранулоцитов. Коэффициент диагностической ценности отобрал в качестве ведущих – $\text{Т}_3^+ \text{Тц}_3^+ \text{В}_3^+$.

Гипоксен преимущественно позитивно влиял на общие лимфоциты, тяжелые иммунные глобулины класса М, снижая количество Т-хелперов. Мишени действия разновариантной иммунокоррекции оказались в ряде случаев достаточно близкими, но не однотипными. Так, Т-клетки значились в числе ведущих 5 раз, Т-цитотоксические/супрессоры – также 5 раз, IgA – 2 раза, В-лимфоциты – 4.

Большое значение имеет определение нормализующего действия дифференцированного лечения. Так, после вливания больным бронхиальной астмой тимогена, отличными от нормативных оказалось 6 показателей - Т-клетки, Т-хелперы, Т-цитотоксические/супрессоры, IgA, IgM, ФП. Все они были стимулированными. Гемодез в аналогичных условиях обусловил у пациентов при выписке из больницы завышение содержания 3 тимусзависимых параметров – IgA, НСТак, эозинофилов со снижением незрелых гранулоцитов, ЦИК. После дополнительного использования в терапии пациентов левамизола отмечены достоверные изменения 6 показателей: Т-клеток, Т-цитотоксических/супрессоров, В-лимфоцитов, IgM со стимулирующим вектором, лейкоцитов и лимфоцитов – с супрессирующим. Нуклеинат натрия обусловил накопление Т-клеток, их регуляторных субпопуляций, В-лимфоцитов, гемоглобина, эритроцитов, НСТак и уменьшение ЦИК и МСМ. Ридостин при выписке пациентов из больницы обеспечил у них избыточное накопление основных популяций и субпопуляций лимфоцитов, IgG, стимуляцию поглощательной и метаболической способности фагоцитов и падение числа нейтрофилов.

Сравнения активности базовой терапии и отдельных вариантов моно- и комбинированной иммунокоррекции показало существенное преимущество модуляторов относительно стандартного лечения. Рейтинг вариантов распределил их следующим образом: на первом месте расположились рузам и нуклеинат натрия, на втором – ридостин, на третьем – гемодез, на четвертом – левамизол и тимоген, на последнем – базовая терапия. Более значимым представляется сравнение активности комбинаций низкоиммуногенной вакцины рузама с мономодуляторами относительно отдельных компонентов комплекса. Установлено, что сочетание Ру+Ри имеет существенное преимущество перед введением по отдельности рузама и ридостина. Такой же эффект обусловил нуклеинат натрия на фоне вакцины. В то же время левамизол с рузамом оказался неэффективным, уступая по эффективности одной низкоиммуногенной вакцине и

одному модулятору. Действенность Ру+Ти и Ру оказалась одинаковой, один тимоген – менее активным. В то же время гемодез не способствовал реализации высокой эффективности при вливании одновременно с вакциной. Комбинация бронхомунала с гипоксеном и нуклеинатом натрия способствовала предельному иммуностропному эффекту. Действенность сочетания гипоксена с нуклеинатом натрия, как и одного бронхомунала, оказались существенно менее выраженной.

В рандомизированной группе лиц обнаружены достаточно большие, в пределах 30-40% от всей популяции больных, подгруппы с различным уровнем и характером изменений иммуногематологических систем в стадии обострения бронхиальной астмы. Ключевыми маркерами этих подгрупп являются критические значения уровня лейкоцитов, Т-клеток, Тх, СОЭ, моноцитов. В стадии ремиссии информативность этих тестов сохраняется, но существенно снижается. В этот период заболевания маркерными показателями иммунологической реактивности становятся сегментоядерные лейкоциты, молекулы средней массы, циркулирующие иммунные комплексы. Базовая терапия патологии не обуславливает полноценной коррекции иммунологических расстройств, дополнительная дифференцированная моно- и комбинированная иммунотерапия обеспечивает безусловное, но разной степени выраженности стимуляцию иммуно-клинической эффективности стандартного лечения смешанной формы бронхиальной астмы.

Выявленные особенности расстройств иммунной системы у больных бронхиальной астмой целесообразно учитывать при организации систем лечебно-профилактической помощи населению, проживающему на территориях повышенного загрязнения воздушного бассейна промышленных городов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Виноградов П. М. Геоинформационное обеспечение медико-экологического мониторинга городской среды (на примере города Воронежа) / П. М. Виноградов, С. А. Куролап, О. В. Клепиков // Вестник Воронежского государственного университета. Сер. География. Геоэкология. – 2014. – № 4. – С. 39-47.
2. Иммуно-агрессивное действие эколого-гигиенических факторов / А. М. Земсков [и др.]. – Москва : Медицина, 2011. – 312 с.
3. Иммунология : учебное пособие с грифом УМО / А. М. Земсков [и др.]. – Воронеж : Научная книга. – 2013. – 593 с.

4. Куролап С. А. Медико-экологический атлас Воронежской области как информационная основа экологической политики в регионе / С. А. Куролап [и др.] //

Земсков Андрей Михайлович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой микробиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, т. 8 (473) 253-12-41, E-mail: microbiologvgma@yandex.ru

Земсков Михаил Андреевич
кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патофизиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, т. 8 (473) 253-12-41, E-mail: microbiology@vsmaburdenko.ru

Земскова Вероника Андреевна
кандидат медицинских наук, доцент кафедры микробиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, т. 8(473) 253-12-41, E-mail: microbiologvgma@yandex.ru

Мамчик Николай Петрович
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, т. 8 (473) 252-37-13, E-mail: mamchik1949@mail.ru

Золоедов Владимир Иванович
доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н. Н. Бурденко, г. Воронеж, т. 8 (473) 257-96-98, E-mail: gosptherap@vsmaburdenko.ru

Вестник Воронежского государственного университета. Сер. География. Геоэкология. – 2011. – № 2. – С. 208-210.

5. Неортодоксальная иммунология / А. М. Земсков [и др.]. – Москва : Триада-Х, 2013. – 222 с.

Zemskov Andrey Mikhailovitch
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the chair of microbiology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, tel. (473) 253-12-41, E-mail: microbiologvgma@yandex.ru

Zemskov Mikhail Andreyevitch
Candidate of Medical Sciences, Assistant of the chair of pathophysiology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, tel. (473) 253-12-41, E-mail: microbiology@vsmaburdenko.ru

Zemskova Veronika Andreyevna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the chair of Microbiology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, tel. (473)253-12-41, E-mail: microbiologvgma@yandex.ru

Mamchik Nikolai Petrovitch
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the chair of Epidemiology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, tel. (473) 252-37-13, E-mail: mamchik1949@mail.ru

Zoloyedov Vladimir Ivanovitch
Doctor of Medical Sciences, Professor of the chair of hospital therapy and endocrinology, Voronezh State Medical Academy named after N.N. Burdenko, Voronezh, tel. (473) 257-96-98, E-mail: gosptherap@vsmaburdenko.ru