

Н.А.Сырова, Н.Е.Терешкина, З.Л.Девдариани

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУНОДИАГНОСТИКИ ТУЛЯРЕМИИ

ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

Настоящий обзор посвящен анализу основных достижений российских и зарубежных ученых в области разработки иммунодиагностических методов обнаружения *Francisella tularensis* и специфических сывороточных антител. Обсуждаются наиболее важные вопросы, связанные с перспективами конструирования современных эффективных тест-систем для иммунодиагностики туляремии.

Ключевые слова: *Francisella tularensis*, иммунодиагностика, специфические антитела, иммунодиагностические препараты.

Крупные вспышки и спорадические случаи туляремии, относящейся к особо опасным возвращающимся инфекционным болезням, периодически регистрируются во многих странах мира, в том числе в России [3, 13, 30]. Сохранение эпизоотически активных природных очагов, вероятность применения *Francisella tularensis* при биотеррористических актах [24, 29], сложность постановки клинического диагноза обуславливают необходимость совершенствования лабораторной диагностики этой инфекции. Несмотря на многообразие разрабатываемых методов на практике предпочтение, как правило, отдается иммунодиагностическим, характеризующимся экспрессностью, высокой специфичностью и чувствительностью, а также ввиду возможности их использования для исследования материала, непригодного для бактериологического анализа [8, 13, 19].

Иммунодиагностика туляремии складывается из индикации и идентификации возбудителя или его специфических антигенов и определения сывороточных антител у человека и восприимчивых животных.

Среди иммуносерологических методов, применяемых с целью обнаружения *F. tularensis*, следует в первую очередь упомянуть такие классические тесты как реакция агглютинации (РА) и реакция непрямой гемагглютинации (РНГА), для постановки которых в настоящее время в РФ выпускается ряд сертифицированных препаратов.

Идентификация туляреминого микроба в пробирочной РА и обнаружение его антигенов в реакции кольцепреципитации проводится с применением «Сыворотки диагностической туляреминой сухой для РА» (ФГУЗ Иркутский НИПЧИ Сибири и Дальнего Востока, Иркутск). Несмотря на невысокую чувствительность РА, возможность перекрестного реагирования с бруцеллами в низких разведениях сыворотки, спонтанной агглютинации, а также необходимость выделения чистой культуры туляреминого микроба, требующего значительных временных затрат, данный метод не утратил своего значения в лабораторной практике и продолжает совершенствоваться. Для постановки реакции суспензионной агглютинации (РСА) на стекле сконструирован антительный диагностикум на основе специальной матрицы с иммобилизован-

ными на ней туляремиными иммуноглобулинами. Чувствительность РСА с использованием полученного препарата составила $3,125 \cdot 10^6 - 6,25 \cdot 10^6$ м.к./мл, продолжительность – 1–5 мин [7].

Феномен агглютинации микроорганизма специфическими антителами, иммобилизованными на полимерных микрочастицах, лежит в основе реакции агломерации объемной (РАО), для постановки которой используют сертифицированный препарат «Диагностикум туляреминый иммуноглобулиновый полимерный сухой для РАО», выпускаемый Ростовским-на-Дону НИПЧИ [19]. Данный тест рекомендуется для идентификации и индикации *F. tularensis* и его антигенов в чистых культурах, полевом материале, объектах внешней среды; его чувствительность составляет 10^6 м.к./мл. Преимущество РАО перед РА заключается в большей чувствительности и наглядности первой, однако технически она немного сложнее, так как ставится микрометодом в планшетах для иммунологических реакций, а не на стекле.

К методам ускоренной детекции туляреминого микроба относятся РНГА и реакция нейтрализации антител (РН Ат). Для выявления туляреминого антигена при исследовании органов животных, погадок птиц и помета хищных млекопитающих, субстрата гнезд, почвы и т.п. одной из наиболее эффективных и специфичных серологических реакций считают РН Ат с туляреминым антигенным эритроцитарным диагностикумом [14, 19]. Последний выпускался в России в середине 90-х годов прошлого столетия, но в настоящее время снят с производства.

Альтернативным иммуносуспензионным методом обнаружения возбудителя туляремии и его антигенов является РНГА с применением «Диагностикума эритроцитарного туляреминого иммуноглобулинового сухого» («48 ЦНИИ Минобороны России», Киров, ФГУЗ Ставропольский НИПЧИ, Ставрополь). В данной реакции можно выявлять *F. tularensis* в концентрации $3,12 \cdot 10^6$ м.к./мл макрометодом и $6,25 \cdot 10^6$ м.к./мл микрометодом. По данным М.Ф.Шмута и др. [18], реакция пассивной (непрямой) гемагглютинации (РПГА) с туляреминым антительным эритроцитарным диагностикумом не только пригодна для обнаружения специфического антигена в микробных

взвесах и суспензиях органов и тканей погибших от туляремии животных, но и позволяет косвенно судить о степени вирулентности исследуемых культур. Так, при тестировании убитых вирулентного Shu и авирулентного 21/400 штаммов *F. tularensis* положительный результат в РПГА с первой культурой отмечался в дозе 10^5 м.к., тогда как со второй он был отрицательным даже в дозе $2 \cdot 10^6$ м.к. в 0,2 мл. Однако, несмотря на достоверность реакции гемагглютинации [18, 19], эритроцитарные диагностикумы имеют ограниченное применение из-за нестабильности входящих в их состав реагентов и меньшей чувствительности в сравнении с другими, более современными иммунодиагностическими тестами [9, 20].

Эффективным методом экспресс-индикации возбудителя туляремии является иммунофлуоресцентный, успешному применению которого посвящено большое количество публикаций. Он эффективен для детекции туляремийного микроба в материале от больных [1], в желточных мешках куриных эмбрионов [11], в органах экспериментально зараженных животных на разных этапах развития инфекции [5, 14]. В настоящее время предприятием «Медгамал» (Москва) выпускается сертифицированный препарат «Иммуноглобулины диагностические флуоресцирующие туляремийные сухие, лиофилизат для диагностических целей», официально рекомендованный для постановки реакции прямой иммунофлуоресценции при проведении эпизоотологического исследования на туляремию и при исследовании патологического материала от больных. Метод позволяет выявлять как живые, так и мертвые клетки *F. tularensis* в концентрации 10^9 м.к./мл [19]. Существенному повышению чувствительности иммунофлуоресцентного метода (до 10^3 м.к./мл) способствует применение магнитных сорбентов, представляющих собой модифицированную декстраном пирогенную форму диоксида кремния с включенным магнитным материалом, с иммобилизованными на их поверхности иммуноглобулинами, выделенными из гипериммунной туляремийной сыворотки [6]. Зарубежными исследователями предложен основанный на флуоресценции мультианалитический иммуносенсор для одновременного анализа нескольких образцов [31].

Одним из вариантов флуоресцентного метода является липосомальный иммуноанализ. Описан простой и чувствительный метод выявления туляремийного О-антигена и антител к нему с помощью гомогенной тест-системы на основе липосом, сенсibilизированных липополисахаридом (ЛПС) *F. tularensis* [15]. Авторами показана возможность применения МКА, направленных к эпитопам О-цепи ЛПС *F. tularensis* [17], для достижения комплементзависимого лизиса липосом. При этом чувствительность метода при определении ЛПС составила 50–100 нг/мл, а при введении в систему, содержащую МКА, антител-активаторов – 5–10 нг/мл [15].

Люминесцентно-серологический метод обнаружения возбудителей бактериальных инфекций, в

том числе туляремии, заслуженно пользуется широкой популярностью, так как обеспечивает быструю и точную детекцию специфического иммунного комплекса в исследуемом материале. Однако следует учитывать вероятность неспецифической, связанной с отложением флуоресцирующих конъюгатов на различных тканевых структурах, включением метки в другие сывороточные белки, или нежелательной специфической, обусловленной наличием в конъюгате перекрестно реагирующих антител, флуоресценции [8], и невозможность применения метода без соответствующего приборного обеспечения.

К наиболее информативным современным иммунодиагностическим тестам для обнаружения *F. tularensis*, относятся различные варианты иммуноферментного анализа (ИФА или ELISA, от англ. enzyme-linked immunosorbent assay), которые, будучи высокочувствительными, отличаются воспроизводимостью, простотой постановки и учета результатов [8]. Так, ELISA, разработанный российскими учеными в 1988 г. для обнаружения туляремийного антигена в бактериальных взвесах и органах зараженных животных, обладал чувствительностью $1 \cdot 10^4$ – $5 \cdot 10^4$ м.к./мл, что было на 1–2 порядка выше, чем у других используемых в то время методов, таких как реакция иммунофлуоресценции, РПГА и РНАт [12]. Для детекции антигена возбудителя туляремии в ELISA был предложен конъюгат иммуноглобулинов с пенициллиназой, техника приготовления которого проще чем пероксидазного конъюгата. Тест достаточно чувствителен, особенно по отношению к препарату ЛПС *F. tularensis*, и позволяет выявлять 10^5 м.к. туляремийного микроба и 0,7–1,0 нг/мл ЛПС [10]. Благодаря использованию магнитного сорбента с иммобилизованными иммуноглобулинами из гипериммунной туляремийной сыворотки отечественными авторами был разработан иммуноферментный метод выявления корпускулярных антигенов туляремийного микроба, позволяющий обнаружить 10^2 м.к./мл в течение 2 ч [6]. Классический сэндвич-ELISA лежит в основе белкового чипа, разработанного для одновременной детекции множества опасных биоагентов, включая *F. tularensis* [27].

В конце 80-х годов XX века предприятием НИИЭМ им. Н.Ф.Гамалеи выпускалась тест-система иммуноферментная для определения туляремийного антигена, предназначенная для детекции возбудителя туляремии и выявления его ЛПС в количестве не менее 10 нг/мл в сэндвич-ELISA. Позднее выпуск ее был прекращен, и на сегодняшний день в России отсутствуют сертифицированные иммуноферментные тест-системы для обнаружения туляремийного микроба.

Весьма перспективным при конструировании иммуноферментных тест-систем представляется применение моноклональных антител (МКА). Так, получены диагностически значимые МКА к конформационным эпитопам белков внешней мембраны *F. tularensis*, которые оказались строго специфичными в ELISA по отношению к соответствующему

микроорганизму [23]. Другой высокоспецифичный ELISA, основанный на МКА к ЛПС *F. tularensis*, обладает пределом чувствительности 10^3 – 10^4 м.к./мл и, по мнению авторов, может быть с успехом использован для диагностики туляремии [26].

Оригинальную разработку предложили А.Н.Ревуски *et al.* [28]. Существующие ELISA-тесты для обнаружения туляремиального микроба и ряда бактериальных токсинов были конвертированы в соответствующие тесты флуориметрии с временным разрешением DELFIA. Чувствительность анализов за счет использования меченных европием антител-детекторов повышается до 4–20 пг/мл антигена, а продолжительность составляет чуть более 2 ч.

Выявление *F. tularensis* возможно также при использовании иммунохроматографических методов, хотя их чувствительность зачастую ниже, чем у ELISA [22, 26]. Туляремиальный антиген в низких концентрациях может быть обнаружен при использовании хемилюминесцентного метода [34]. Для определения ЛПС возбудителя туляремии в тканях животных эффективно применяется иммуногистохимический анализ [25, 35].

Другое направление иммунодиагностики туляремии предполагает обнаружение специфических сывороточных антител и служит для установления диагноза у больного или переболевшего (ретроспективная диагностика) и оценки иммунологического статуса привитых [13, 19, 30]. Для этого наиболее часто применяется РА, которую обычно ставят объемным способом по общепринятой методике с использованием диагностикума туляремиального жидкого для объемной и кровяно-капельной реакции агглютинации производства НПО «Микроген» (г. Омск). РА бывает положительной в титре 1:100 и выше со 2–3-й недели от начала болезни и достигает на 4–6-й неделе титра 1:400 – 1:800, иногда выше, после чего титр начинает снижаться.

В отечественной практике также применялась РНГА с коммерческим туляремиальным антигенным эритроцитарным диагностикумом (Одесса), выпуск которого прекращен в 1996 г. В РНГА гемагглютинины обнаруживаются уже в конце 1-й недели от начала заболевания, и через месяц гемагглютинационный титр может достигать 1:10000 – 1:40000 и выше, после чего постепенно снижается, сохраняясь на уровне 1:100 – 1:200 длительное время [3]. Пр продемонстрирована возможность применения туляремиального антительного эритроцитарного диагностикума для выявления специфических антител в сыворотках больных, переболевших и вакцинированных людей и животных в РНАг [18].

Описанные реакции, несмотря на достаточную специфичность, обладают всеми упомянутыми выше недостатками иммуносупензионных тестов, что обуславливает необходимость разработки альтернативных средств обнаружения антитюляремиальных антител. Так, значительно большей информативностью обладают различные модификации ELISA и иммуно-

блоттинг, применяемые для определения специфических антител у животных и человека. К примеру, микроточечный иммуноферментный анализ на нитроцеллюлозной мембране с визуальной индикацией результатов был с успехом использован для определения IgG в поствакцинальный период у обезьян-гамадрилов [20]. В сравнительных экспериментах чувствительность данного метода не отличалась от чувствительности ИФА со спектрофотометрической детекцией результатов и превышала чувствительность РПГА в 10–20 раз, а реакции микроагглютинации – в 10–1000 раз. Дот-иммуноанализ на основе S-ЛПС *F. tularensis* оказался эффективным в определении гомологичных антител у больных и иммунизированных людей и животных [2].

Для выявления специфических антител в сыворотках крови людей, вакцинированных против туляремии, методом DELFIA в качестве конъюгата применяли меченный европием белок А. Данный вариант иммуноанализа оказался в 10–40 раз более чувствительным, чем ИФА с пероксидазными конъюгатами, даже при условии использования авидин-биотиновой системы [4].

Весьма перспективным для серодиагностики туляремии и оценки эффективности вакцинации представляется метод флуоресцентного липосомного иммуноанализа (ФЛИА) на основе липосом, сенсibiliзированных ЛПС или фрагментами внешних мембран клеточных стенок *F. tularensis*, с инкапсулированными маркерами флуоресцентной природы [16]. В эксперименте ФЛИА демонстрирует высокую чувствительность, в 4–160 раз превосходящую РПГА. Метод является экспрессным (продолжительность 15–60 мин) и воспроизводимым. В ходе анализа не требуется сепарации реагентов, что выгодно отличает его от гетерогенного ИФА.

Большое значение для мониторинга эпизоотий туляремии имеет определение сывороточных противотюляремиальных антител у животных. Немецкими учеными показана информативность ELISA на основе ЛПС и коммерческих наборов для иммуноблоттинга, предназначенных для детекции туляремиальных антител, при исследовании сывороток кабанов [21]. Оригинальный подход для детекции анти-ЛПС антител в формате microarray разработали ученые из США. Ими был использован ЛПС *F. tularensis*, иммобилизованный на покрытых нитроцеллюлозой стеклянных пластинках, что позволяло сохранить доступность эпитопов для связывания с антителами. Порог чувствительности данного метода составил 10 нг/мл антител, что в 100 раз выше чувствительности традиционных иммунофлуоресцентных анализов. При исследовании собачьих сывороток в положительных образцах регистрировался значительно более высокий уровень антител к ЛПС, чем в отрицательных [32]. Не менее эффективным при конструировании microarray-тест-систем оказалось использование для сенсibilизации покрытых нитроцеллюлозой стеклянных субстратов цельных бактериальных клеток [33].

Таким образом, к настоящему времени для диагностики туляремии отечественными и зарубежными учеными предложено множество эффективных иммунодиагностических тестов. Однако большая их часть – экспериментальные разработки. В нашей стране выпускаются лишь препараты старого поколения, тогда как новые тест-системы, отвечающие современным требованиям чувствительности и экспрессности, отсутствуют. Поэтому исследования, направленные на конструирование и совершенствование туляремиальных иммунодиагностик, не утрачивают своей актуальности. Наиболее перспективными в этой связи представляются дот-иммуноанализ, изготовление иммунохроматографических дипстиков на основе высокоспецифичных поли- и моноклональных антител, а также создание иммуночипов. Усилия разработчиков должны быть направлены на повышение порога чувствительности тест-систем, полное исключение неспецифических реакций, упрощение процедуры постановки и учета реакции и доведение экспериментальных разработок до выпуска сертифицированного препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ананова Е.В., Каменнова Л.С., Мецержакова И.С., Савельева Р.А. Обнаружение возбудителя туляремии у больных с помощью реакции иммунофлуоресценции. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1989; 4:46–9.
2. Аронова Н.В., Павлович Н.В. Использование препаратов липополисахарида *Francisella tularensis* в точечном твердофазном иммуноферментном анализе. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000; 5:75–8.
3. Большая медицинская энциклопедия. Т. 25. Москва: Советская энциклопедия; 1985. С. 449–56.
4. Гузаева Т.В., Комаров А.М., Юров С.В., Пчелинцев С.Ю., Чудинов А.В., Афанасьев С.С., Завьялов В.П. Белок A *Staphylococcus aureus*, меченный европием, как реагент для определения специфических антител. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1994; 4:59–63.
5. Егорова Л.С., Дунаев Н.Б. Применение метода флюоресцирующих антител для обнаружения возбудителя туляремии в органах экспериментально зараженных животных. Журн. микробиол. 1973; 10:135–6.
6. Ефременко В.И. Магнотсорбенты в микробиологических исследованиях. Ставрополь: Ставрополье; 1996.
7. Жарникова И.В. Разработка суспензионного диагностикума для выявления возбудителя туляремии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2004; 1:67–9.
8. Иммунологические методы. Москва: Медицина; 1987.
9. Каральник Б.В. Эритроцитарные диагностикумы. М.: Медицина; 1976.
10. Куанбаев Д.Н., Чимиров О.Б., Темиралиева Г.А., Лухнова Л.Ю., Гурсунов А.Н. Иммуноглобулиновый пенициллиназный конъюгат для выявления антигена возбудителя туляремии. Лаб. дело. 1990; 1:44–6.
11. Куделина Р.И., Ананова Е.В. Применение иммунофлюоресцентного метода с целью обнаружения возбудителя туляремии в развивающихся куриных эмбрионах. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1975; 10:18–22.
12. Мецержакова И.С., Умнова Н.С., Шаханова К.Л., Павлова И.П. Использование иммуноферментного метода ELISA для выявления возбудителя туляремии. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1988; 2:109–12.
13. Никифоров В.В., Кареткина Г.Н. Туляремия: от открытия до наших дней. Инф. болезни. 2007; 5: 1:67–76.
14. Олсуфьев Н.Г., Ананова Е.В., Мецержакова И.С., Савельева Р.А. Обнаружение возбудителя туляремии в органах животных на ранних этапах развития инфекции. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1975; 10:13–7.
15. Скопинская С.Н., Тамилевич Я.А., Ярков С.П., Злобин В.Н., Калинин Ю.Т. Высокочувствительный, гомогенный метод определения антител и антигенов с помощью липосом, моноклональных антител и комплемента. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1993; 1:77–82.
16. Скопинская С.Н., Ярков С.П., Храмов Е.Н. Применение флуоресцентного липосомного иммуноанализа для выявления антител к возбудителям туляремии, холеры, брюшного тифа, сапа и мелиоидоза. Пробл. особо опасных инф. 2007; 2(94):67–71.
17. Хлебников В.С., Головаев И.Р., Тохтамышева Н.В., Аверин С.Ф., Кулеватский Д.П., Гречко Г.К. и др. Определение антигенной детерминанты превентивных моноклональных антител, специфичных к липополисахариду *Francisella tularensis*. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1993; 1:83–8.
18. Шмунтер М.Ф., Айкимбаев М.А., Елюбаева А.М., Брикман Д.И., Чарная Е.Ф. Эффективность использования туляремиального антительного эритроцитарного диагностикума для выявления специфического антигена и антител к нему. Журн. микробиол. 1978; 2:61–4.
19. Эпидемиологический надзор за туляремией. Методические указания МУ 3.1.2007-05.
20. Юров С.В., Пчелинцев С.Ю., Афанасьев С.С., Воробьев А.А., Ураков Н.Н., Черенкова Г.В. и др. Использование микроточечного иммуноферментного анализа с визуальной индикацией для определения туляремиальных антител. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1991; 3:61–4.
21. Al Dahouk S., Nockler K., Tomaso H.J., Splettstoesser W.D., Jungersen G., Riber U. et al. Seroprevalence of brucellosis, tularemia and yersiniosis in wild boars (*Sus scrofa*) from north-eastern Germany. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health. 2005; 52(10):444–55.
22. Berdal B.P., Mehl R., Haaheim H., Loksa M., Grunow R., Morgan C., Meyer H. Field detection of *Francisella tularensis*. Scand. J. Infect. Dis. 2000; 32(3):287–91.
23. Bhatti A.R., Wong J.P., Woods D.E. Production and partial characterization of hybridoma clones secreting monoclonal antibodies against *Francisella tularensis*. Hybridoma. 1993; 12(2):197–202.
24. Broussard L.A. Biological agents: weapons of warfare and bioterrorism. Mol. Diagn. 2001; 6(4):323–33.
25. DeBey B.M., Andrews G.A., Chard-Bergstrom C., Cox L. Immunohistochemical demonstration of *Francisella tularensis* in lesions of cats with tularemia. J. Vet. Diagn. Invest. 2002; 14(2):162–4.
26. Grunow R., Splettstoesser W., McDonald S., Otterbein C., O'Brien T., Morgan C. et al. Detection of *Francisella tularensis* in biological specimens using a capture enzyme-linked immunosorbent assay, an immunochromatographic handheld assay, and a PSR. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 2000; 7(1):86–90.
27. Hulseweh B., Ehrlich R., Marschall H.J. A simple and rapid protein array based method for the simultaneous detection of biowarfare agents. Proteomics. 2006; 6(10):2972–81.
28. Peruski A.H., Johnson L.H. 3rd, Peruski L.F.Jr. Rapid and sensitive detection of biological warfare agents using time-resolved fluorescence assays. J. Immunol. Methods. 2002; 263(1–2):35–41.
29. Robinson-Dunn B. The microbiology laboratories role in response to bioterrorism Arch. Pathol. Lab. Med. 2002; 126(3):291–94.
30. Splettstoesser W.D., Tomaso H., Al Dahouk S., Heubauer H., Schuff-Werner P. Diagnostic procedures in tularemia with special focus on molecular and immunological techniques. J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health. 2005; 52(6):249–61.
31. Tait C.R., Anderson G.P., Lingerfelt B.M., Feldstein M.J., Ligler F.S. Nine-analyte detection using an array-based biosensor. Anal. Chem. 2002; 74(23):6114–20.
32. Thirumalapura N.R., Morton R.J., Ramachandran A., Malayer J.R. Lipopolysaccharide microarrays for the detection of antibodies. J. Immunol. Methods. 2005; 298(1–2):73–81.
33. Thirumalapura N.R., Ramachandran A., Morton R.J., Malayer J.R. Bacterial cell microarrays for the detection and characterization of antibodies against surface antigens. J. Immunol. Methods. 2006; 309(1–2):48–54.
34. Vidziumaite R., Mikulskis P., Kulys J. Chemiluminescent immunoassay (CLIA) for the detection of brucellosis and tularemia antigens. J. Biolumin. Chemilumin. 1995; 10(4):199–203.
35. Zeidner N.S., Carter L.G., Monteneiri J.A., Petersen J.M., Schrieffer M., Gage K.L. et al. An outbreak of *Francisella tularensis* in captive prairie dogs: an immunohistochemical analysis. J. Vet. Diagn. Invest. 2004; 16(2):150–2.

N.A.Syrova, N.E.Tereshkina, Z.L.Devdariani

Current State of Tularemia Immunodiagnosics

Russian Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov

This review is devoted to the analysis of the main achievements of the Russian and foreign scientists in the sphere of development of immunodiagnostic methods for detection of *Francisella tularensis* and specific serum antibodies. The most important problems concerning perspectives of constructing of the modern effective test-systems for tularemia immunodiagnosics are discussed.

Key words: *Francisella tularensis*, immunodiagnosics, specific antibodies, immunodiagnostic preparations.

Поступила 30.04.08.