

А.К.Джапарова¹, С.Т.Абдикаримов¹, Г.А.Ерошенко², Н.Ю.Носов², Л.М.Куклева², Д.А.Адамбеков³,
И.Ш.Альдхамбаева³

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ *YERSINIA PESTIS* В ПОЛЕВОМ МАТЕРИАЛЕ ИЗ САРЫДЖАЗСКОГО ОЧАГА В КЫРГЫЗСТАНЕ

¹Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций Министерства здравоохранения Кыргызской Республики, Бишкек, Кыргызская Республика; ²ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация; ³Кыргызская государственная медицинская академия им. И.Ахунбаева, Бишкек, Кыргызская Республика

Цель исследования. Оценка эффективности методов молекулярной диагностики и идентификации штаммов *Yersinia pestis* в полевом материале, полученном в условиях Сарыджазского высокогорного очага в Кыргызской Республике. **Материалы и методы.** Исследованы образцы полевого материала, выделенные в 2016 г. в Сарыджазском высокогорном очаге чумы, с помощью классических методов лабораторной диагностики и методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентным и электрофоретическим учетом результатов. **Результаты и выводы.** Показано, что в ряде случаев молекулярно-генетический метод обладает большим разрешением по сравнению с традиционными методами лабораторной диагностики чумы. Это доказывает необходимость более широкого использования молекулярно-диагностических методов в эпизоотологическом мониторинге чумы в природных очагах в Кыргызской Республике.

Ключевые слова: возбудитель чумы, диагностика, ПЦР, штаммы.

Корреспондирующий автор: Джапарова Айгуль Кулубековна, e-mail: ai_moon74@mail.ru.

A.K.Dzharparova¹, S.T.Abdikarimov¹, G.A.Eroshenko², N.Yu.Nosov², L.M.Kukleva², D.A.Adambekov³,
I.Sh.Al'dzhambaeva³

Evaluation of Effectiveness of *Yersinia pestis* Molecular Diagnostics in the Field Material from Sarydzhas Focus in Kyrgyzstan

¹Republican Center on Quarantine and Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek, Kyrgyz Republic; ²Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation; ³I.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

Objective of the study is to assess the effectiveness of the methods for molecular diagnostics and identification of *Yersinia pestis* strains in the field material obtained from Sarydzhas high-mountain focus in Kyrgyz Republic. **Materials and methods.** Investigated were the samples of the field material, isolated in 2016 in Sarydzhas high-mountain plague focus, using conventional methods of laboratory diagnostics and PCR with hybridization-fluorescent and electrophoretic registration of results. **Results and conclusions.** It is demonstrated that in a number of cases molecular-genetic method has a higher resolution as compared to conventional methods of laboratory diagnostics of plague. It proves the necessity of wider usage of molecular-diagnostic methods in epizootiological monitoring of plague in natural foci in Kyrgyz Republic.

Key words: plague agent, diagnostics, PCR, strains.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Aigul K. Dzharparova, e-mail: ai_moon74@mail.ru.

Citation: Dzharparova A.K., Abdikarimov S.T., Eroshenko G.A., Nosov N.Yu., Kukleva L.M., Adambekov D.A., Al'dzhambaeva I.Sh. Evaluation of Effectiveness of *Yersinia pestis* Molecular Diagnostics in the Field Material from Sarydzhas Focus in Kyrgyzstan. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 4:23–26. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-4-23-26

В статье представлена оценка эффективности молекулярно-генетического исследования образцов полевого материала, полученных в 2016 г. в Сарыджазском автономном очаге чумы. Чума по-прежнему представляет собой угрозу для населения многих стран. По данным ВОЗ, на глобальном уровне около 13 тыс. человек были инфицированы чумой в 2004–2013 гг. В 2015 г. в США зарегистрировано 16 случаев чумы. На 31 октября 2017 г. общее число случаев чумы на Мадагаскаре составило 1838 и 64 смерти [11]. В 2014–2016 гг. три случая чумы зарегистрированы в Российской Федерации.

В Кыргызстане в 2013 г. произошел один случай чумы с летальным исходом. В последующие годы культуры возбудителя также выделены в природных очагах Кыргызской Республики от грызунов. В период 2012–2015 гг. зарегистрировано 10 культур *Y. pestis*. В 2016 г. эпизоотия чумы выявлена в ур. Караколтор на территории Сарыджазского автономного очага в Тянь-Шанском природном очаге чумы. Выделено три штамма *Y. pestis*, в том числе от трупа серого сурка, собранных с него клещей, а также группового посева сурков. В том же очаге в ур. Шақыратма по соседству с ур. Караколтор найден

загнивший труп сурка, от которого традиционными методами культуру выделить не удалось. Однако при постановке молекулярно-генетического исследования методом ПЦР в режиме реального времени была обнаружена ДНК *Y. pestis*. Проводимый масштабный мониторинг природных очагов чумы в Кыргызской Республике требует совершенствования методов диагностики и контроля чумы с привлечением современных молекулярно-генетических методов.

Все культуры *Y. pestis* в 2013–2016 гг., включая выделенную от человека, получены в Сарыджазском высокогорном очаге чумы. Сарыджазский автономный очаг с давних пор является одним из активных и стойких очагов чумы в составе Тянь-Шаньского высокогорного очага [1, 5]. Северной частью он примыкает к сыртам систем рек Текеса и Кокжара, находящимся на территории Казахстана. На западе они граничат с Иштык-Тарагайскими сыртами Кыргызской Республики, на востоке примыкают к главному горному узлу – Хан-Тенгри, а на юге – к Синьцзяню в Китае. Впервые эпизоотии чумы на участках, расположенных в верхнем и среднем течении р. Сарыджаз, установлены в 1947 г., когда чумной микроб был изолирован от сурка, отловленного в ур. Шилун. В последующие годы эпизоотологического наблюдения были выявлены новые участки со значительным количеством эпизоотийных точек, высоким процентом зараженности сурков и их эктопаразитов (ур. Эчкилитуш, Мингтур, Тюз, Шилун). Рельеф этого района отличается сильной пестротой растительного покрова. Наблюдалась факты выделения одной культуры возбудителя чумы в Сарыджазских сыртах в 1957 г. из пищевых остатков стула черного коршуна. Кроме того, по одной культуре чумного микроба выделено в 1954 г. от трупа лисицы, а в 1956 г. – через групповую биопробу от 17 узкочерепных полевок [2, 3, 6]. Для предупреждения возможности полного восстановления эпизоотийной активности Сарыджазского мезоочага в 1978–1979 гг. его территория была оздоровлена методом глубокой дезинсекции нор сурков дустом ДДТ. Дустация показала высокую эффективность, после которой индексы обилия (ИО) блох в шерсти сурков уменьшились в 8–19 раз и составили 0,04–0,13 против 0,8–1,1. В гнездах ИО составили в среднем 0,8 и оказались в 22 раза ниже доотрабочных значений в 1976–1977 гг. (14,0–24,0).

Река Койлу берет начало от слияния р. Караколтор, Ашуутор и Каратор. Протяженность ее от верховья до слияния с р. Сарыджаз составляет около 46 км, при ширине между хребтами, ограничивающими ее бассейн, от 9 до 19 км. Непосредственно долина реки имеет ширину 1–2 км. Левая терраса реки узкая – от 200 до 400 м, правая – до 1–2 км, пологая. Северные склоны заняты еловым лесом. Лесные поляны покрыты субальпийским разнотравьем. Прибрежная зона нижней части занята высокогорной злаковой степью. Западные склоны многочисленных ущелий заболочены и покрыты влажными субальпийскими

лугами. Левый берег более сухой. Сухие злаковые степи чередуются с полынной растительностью и формациями с глинисто-шебнистой полупустыней. Западные склоны отходящих от р. Койлу ущелий в основном покрыты злаково-кобрезиевыми лугами. Бассейн р. Койлу обследовался в 1990, 1991, 1993, 1996 и 1997 гг. Эпизоотии чумы в популяции серых сурков не обнаружены. И только в 2016 г. 3 культуры чумного микроба выделены в районе ур. Караколтор, Сарыголот, Майсаз, Шакыратма. Эпидемиологическим отрядом РКЦиООИ летом 2016 г. обследован другой участок Сарыджазского автономного очага в районе ур. Кашкасуу. Полученный там полевой материал обследован в дальнейшем в условиях стационара.

Целью работы была оценка эффективности методов молекулярной диагностики и идентификации штаммов *Y. pestis* в полевом материале, полученном в различных участках Сарыджазского высокогорного очага в Кыргызской Республике.

Материалы и методы

Для проведения бактериологического исследования на чуму использованы: агар Хоттингера (рН 7,2), приготовленный в РЦКиООИ (серия № 2 от 31.05.2016 г.). В качестве стимулятора роста чумного микроба в питательный агар добавлялся 2,5 % раствор сульфата натрия в количестве 1 мл на 100 г агара. Для подавления посторонней микрофлоры использовался генцианвиолет в концентрации 1:800000. Лабораторные исследования проводили в соответствии с практическим руководством по лабораторной диагностике чумы [7, 8].

Параллельно с культурально-морфологическими исследованиями образцов выполняли молекулярно-генетический анализ методом ПЦР с регистрацией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ), а также методом ПЦР с электрофоретическим учетом результатов (ПЦР-ЭФ) [9]. При постановке ПЦР использовали «Базовый набор для постановки ПЦР» производства SibEnzyme (Россия). Выделение ДНК проводили с помощью набора «ДНК-Сорб-В» (Амплиценс, Москва). Анализ выполняли в приборе Rotor-Gene Q (Германия). Для индикации возбудителя чумы в образцах применяли «Набор реагентов для выявления ДНК *Y. pestis* методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентным учетом результатов в режиме реального времени (Ген *Yersinia pestis* – Индикация-РГФ)», Саратов, Россия. Молекулярную идентификацию методом ПЦР-ЭФ проводили в 1,5 % агарозном геле. Для определения подвижной и биоварной принадлежности применяли праймеры на ДНК-мишени «Med24» и «45», описанные ранее [4].

Результаты и обсуждение

В 2016 г. обследование в Сарыджазском высокогорном очаге проводилось на двух эпизоотий-

Результаты биологического исследования на чуму полевого материала, выделенного в Сарыджазском высокогорном очаге чумы в 2016 г.

Вид грызуна	Всего исследовано	От них поставлены биопробы						Выделено штаммов чумного микроба (<i>Y. pestis</i>)
		индивидуальные	из них павших	пассажей	групповые	из них павших	пассажей	
Сурок серый	181	14	8	10	32	3	–	2
Узкочерепная полевка	124	–	–	–	15	–	1	–
Лесная мышь	3	1	–	–	–	–	–	–
Хомячок серый	1	1	–	–	–	–	–	–
Всего:	309	16	8	10	47	3	1	2

ных участках: в районе ур. Караколтор, Сарыголот, Майсаз, Шакыратма, а также в ур. Кашкасуу. При обследовании в 2016 г. численность сурков составила 7,1 зверька на 1 кв. км площади. Более высокая численность в бассейне р. Койлу отмечалась в верховьях в ур. Каратор, Караколтор, Ашуутор – 19,2 зверька на эту же единицу площади. Сравнение с данными учетных работ предыдущих лет обследований свидетельствуют об увеличении численности сурков. В период работы отряда климат Койлу был более суровым, чем на остальной территории. Зима была продолжительной. Осадков выпало больше, чем в прошлом году на 30–40 %. Весна была затяжной с большим количеством осадков. В течение всего периода работы были также частые осадки в виде дождя и града. Большое количество осадков во время вегетации растительности дало возможность создания высокого травостоя и кормовой базы для животных.

Во время работы отряда РЦКиООИ в районе ур. Караколтор в 2016 г. всего отловлено 309 экз. грызунов, из них серых сурков – 181, узкочерепных полевок – 124, лесных мышей – 3, серых хомячков – 1, узкочерепных полевок – 2 (таблица). Собрано 498 эктопаразитов, из них 145 блох, 344 клещей и 9 вшей. Весь комплекс лабораторных исследований проводился классическим методом в полевых условиях. Собранный материал исследован бактериологическим, серологическим и биологическим методом. Три культуры чумного микроба, выделенные в ур. Караколтор, Сарыголот, были типичными по морфологическим и тинкториальным свойствам, хорошо лизировались чумным и псевдотуберкулезным бактериофагами. Они были глицерин-позитивны, не разлагали рамнозу, ДСЛ для белых мышей составил более 10^3 м.к.

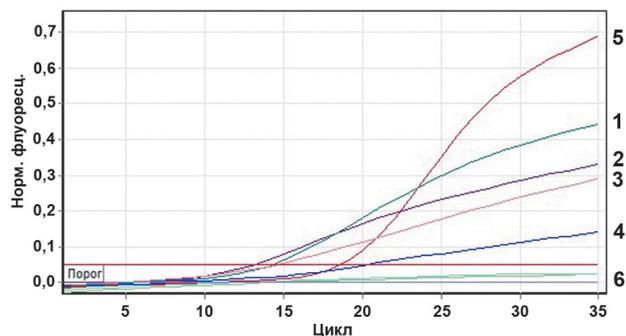
В результате проведенных исследований из 63 поставленных биопроб были выделены три культуры *Y. pestis*, которые, кроме классических методов, были также подтверждены методом ПЦР в режиме реального времени в стационарных условиях. В остальных образцах биопроб культурально-морфологическими методами и методом ПЦР-РВ возбудитель чумы не обнаружен.

На обследованной территории в секторе ур. Шакыратма обнаружен труп молодого серого сурка массой 0,4 кг, длина тела – 22 см. При визуальном осмотре увеличения лимфоузлов не отмечено. При вскрытии трупа внутренние органы были без

особых видимых паталого-анатомических изменений. Биологическим методом были заражены белые мыши подкожно и наочно по 0,5 мл. Проба доведена до трех пассажей, биопробы были вскрыты на 6-е сутки, поставлена проба с бактериофагами чумным Покровским, псевдотуберкулезным и Л-413, результат которых оказался отрицательным.

Из органов найденного трупа сурка, из которых не удалось выделить культуру возбудителя чумы, были получены взвеси тканей печени, селезенки, крови. При проведении индикации методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентным учетом результатов в режиме реального времени с использованием набора «Ген *Yersinia pestis* – Индикация-РГФ» (Саратов, Россия) в них была выявлена ДНК *Y. pestis* (рисунок).

Для молекулярной идентификации образцов ДНК методом ПЦР-РВ и ПЦР-ЭФ по подвижной и биоварной принадлежности использованы праймеры на ДНК мишень «45» – участок ДНК, в котором у штаммов основного подвида содержится делеция в 45 п.н. У исследованных образцов сигнал по этой ДНК-мишени в ПЦР-РВ отсутствовал, что свидетельствовало об их принадлежности к основному подвиду [4]. Методом ПЦР-ЭФ с использованием праймеров на другую ДНК-мишень – «Med24», на участке которой у штаммов *Y. pestis* основного подвида средневекового биовара содержится делеция в 24 п.н., установлена принадлежность исследуемых образцов ДНК из сурков к штаммам античного биовара основного подвида, поскольку маркерная делеция штаммов средневекового биовара у них отсутствовала. Ранее нами при исследовании штам-



Выявление ДНК *Y. pestis* в образцах органов из трупов сурков, найденных в ур. Караколтор (1) и Шакыратма (2) в 2016 г., а также в ур. Кашкасуу (3, 4) в 2016 г.; 5 – положительный контроль; 6 – отрицательный контроль

мов *Y. pestis* из Сарыджаского высокогорного очага установлена их принадлежность к античному биовару основного подвида, древней филогенетической ветви 0.ANT [10].

Во время работы отряда РЦКиООИ в другом эпизоотийном участке – ур. Кашкасуу летом 2016 г. отловлено 50 экз. сурков, из них у 2 подозрительных на чуму сурков отобраны образцы тканей (печень, селезенка, кровь), которые были заморожены и далее исследованы в условиях стационара. С помощью набора для выделения ДНК «ДНК-Сорб-В» из них получена ДНК, которую анализировали методами ПЦР-РВ и ПЦР-ЭФ. С помощью ПЦР-РВ с применением тест-системы «Ген *Yersinia pestis* – Индикация-РГФ» в этих образцах выявлено наличие ДНК чумного микроба. В ПЦР с праймерами на мишени «Med24» и «45» проведена молекулярная идентификация образцов и установлена их принадлежность к штаммам основного подвида античного биовара *Y. pestis*.

Таким образом, нами показана эффективность использования методов молекулярной индикации и идентификации ПЦР-РВ и ПЦР-ЭФ для анализа на чуму полевого материала, выделенного в Сарыджаском высокогорном очаге чумы. В некоторых случаях (например, при анализе образцов тканей сурка из ур. Шакыратма) метод ПЦР оказался более чувствительным по сравнению с традиционными методами лабораторной диагностики чумы. Эти данные свидетельствуют о необходимости широкого применения методов молекулярной диагностики для повышения эффективности эпизоотологического мониторинга в природных очагах чумы Кыргызской Республики

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айкимбаев А.М., Литвак Я.И., Шварц А.В. Руководство по эпидемиологическому надзору в горных очагах чумы Тянь-Шаня и Алая. Алма-Ата; 1991. 123 с.
2. Дмитриевская М.Е., Крылов Д.Г., Тарасов П.П. Опыт выявления и некоторые особенности чумных эпизоотий в Сарыджасских сыртах. В кн.: Труды Средне-Азиатского научно-исследовательского противочумного института. Алма-Ата-Фрунзе; 1961. Т. 7. С. 61–71.
3. Дмитриевская М.Е., Тарасова Н.Е. Случай выделения культуры чумного микроба от лисицы в Центральном Тянь-Шане. В кн.: Труды Средне-Азиатского научно-исследовательского противочумного института. Алма-Ата; 1959. Т. 5. С. 271–2.
4. Ерошенко Г.А., Одинок Г.Н., Куклева Л.М., Павлова А.И., Краснов Я.М., Шавина Н.Ю., Гусева Н.П., Виноградова Н.А., Кутырев В.В. Стандартный алгоритм молекулярного типирования штаммов *Yersinia pestis*. *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2012; 3:25–35.
5. Кутырев В.В., Попова А.Ю., редакторы. Кадастр эпидемических и эпизоотических проявлений чумы на территории Российской Федерации и стран ближнего зарубежья (с 1876 по 2016 год). Саратов: ООО «Амирит»; 2016. 248 с.
6. Лаврентьев А.Ф., Популях П.А. Случай обнаружения спонтанных зараженных чумой неспецифических носителей. В кн.: Труды Средне-Азиатского научно-исследовательского противочумного института. Алма-Ата; 1959. Т. 5. С. 273–7.
7. Лабораторная диагностика полевого материала на чуму. Методическое руководство. Бишкек; 2006.

8. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., редакторы. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней. М.: ЗАО «Шико»; 2013. 560 с

9. Организация работ лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности. МУ 1.3.2569–09. М.; 2009.

10. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzharparova A.K., Kutyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS One.* 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.

11. Tsuzuki S., Lee H., Miura F., Chan Y.H., Sung-mok Jung S.M., Akhmetzhanov A.H., Nishiura H. Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar, August to October 2017. *Euro Surveill.* 2017 Nov; 22(46). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00710. PMID: 291622.

References

1. Aikimbaev A.M., Litvak Ya.I., Shvarts A.V. [Guidelines on Epidemiological Surveillance in the Mountain Plague Foci of Tien-Shan and Alai]. *Alma-Ata*; 1991. 123 p.
2. Dmitrievskaya M.E., Krylov D.G., Tarasov P.P. [Experience in detection and certain peculiarities of plague epizooties in Sarydzhas syrtas]. In: [Works of Central-Asian Research Anti-Plague Institute]. *Alma-Ata-Frunze*; 1961. Vol. 7. P. 61–71.
3. Dmitrievskaya M.E., Tarasova N.E. [A case of plague microbe culture isolation from a fox in Central Tien-Shan]. In: [Works of Central-Asian Research Anti-Plague Institute]. *Alma-Ata*; 1959. Vol. 5. P. 271–2.
4. Eroshenko G.A., Odiokov G.N., Kukleva L.M., Pavlova A.I., Krasnov Ya.M., Shavina N.Yu., Guseva N.P., Vinogradova N.A., Kutyrev V.V. [Standard algorithm of molecular typing of *Yersinia pestis* strains]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2012; 3:25–35.
5. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., editors. [Cadastre of Epidemic and Epizootic Manifestations of Plague in the Territory of the Russian Federation and Neighboring Countries (1876–2016)]. *Saratov: "Amirit"*; 2016. 248 p.
6. Lavrentiev A.F., Populyakh P.A. [A case of detection of spontaneous plague infected non-specific carriers]. In: [Works of Central-Asian Research Anti-Plague Institute]. *Alma-Ata*; 1959. Vol. 5. P. 273–7.
7. [Laboratory Diagnostics of Field Material for the Presence of Plague Microbe]. *Methodological Recommendations.* *Bishkek*; 2006.
8. Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., editors. [Laboratory Diagnostics of Dangerous Infectious Diseases]. *Practice Guidelines.* 2nd edition, revised and updated. M.: "Shiko"; 2013. 560 p.
9. [Management of laboratories using methods of nucleotide acids amplification when handling materials containing microorganisms of the I–IV groups of pathogenicity]. *MR 1.3.2569-09.* M.; 2009.
10. Eroshenko G.A., Nosov N.Y., Krasnov Y.M., Oglodin Y.G., Kukleva L.M., Guseva N.P., Kuznetsov A.A., Abdikarimov S.T., Dzharparova A.K., Kutyrev V.V. *Yersinia pestis* strains of ancient phylogenetic branch 0.ANT are widely spread in the high-mountain plague foci of Kyrgyzstan. *PLoS One.* 2017; 12(10):e0187230. DOI: 10.1371/journal.pone.0187230.
11. Tsuzuki S., Lee H., Miura F., Chan Y.H., Sung-mok Jung S.M., Akhmetzhanov A.H., Nishiura H. Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar, August to October 2017. *Euro Surveill.* 2017 Nov; 22(46). DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00710. PMID: 291622.

Authors:

Dzharparova A.K., Abdikarimov S.T. Republican Center on Quarantine and Particularly Dangerous Infections of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic. 92, Skryabina St., Bishkek, Kyrgyz Republic. E-mail: ai_moon74@mail.ru.

Eroshenko G.A., Nosov N.Yu., Kukleva L.M. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrap1@microbe.ru.

Adambekov D.A., Al'dzhambaeva I.Sh. I.Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy. 92, Akhunbaeva St., Bishkek, Kyrgyz Republic. E-mail: kgma@land.ru.

Об авторах:

Дзхарпарова А.К., Абдикаримов С.Т. Республиканский центр карантинных и особо опасных инфекций Министерства здравоохранения Кыргызской Республики. Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Скрыбина, 92. E-mail: ai_moon74@mail.ru.

Ерошенко Г.А., Носов Н.Ю., Куклева Л.М. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrap1@microbe.ru.

Адамбеков Д.А., Альджамбаева И.Ш. Кыргызская государственная медицинская академия им. И.Ахунбаева. Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Ахунбаева, 92. E-mail: kgma@land.ru.

Поступила 22.11.17.