

Н.П.Храпова, В.В.Алексеев, И.И.Корсакова, Н.М.Дрефс, Л.В.Ломова,  
Т.В.Булатова, Г.М.Напалкова

## ПРИМЕНЕНИЕ САПНЫХ И МЕЛИОИДОЗНЫХ МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ РАЗЛИЧНОЙ ЭПИТОПНОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ ДЛЯ ОБНАРУЖЕНИЯ И ИДЕНТИФИКАЦИИ ПАТОГЕННЫХ БУРКХОЛЬДЕРИЙ

ФГУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт»

Обобщены современные подходы к выбору методов и средств обнаружения патогенных буркхольдерий и данные литературы и собственных исследований по вопросу разработки моноклональных средств быстрой идентификации представителей рода *Burkholderia*. Обсуждены перспективы совершенствования моноклональных препаратов и тест-систем для обнаружения возбудителей сапа и мелиоидоза в различных объектах исследования, а также дифференциации видов буркхольдерий и внутривидового типирования штаммов возбудителя мелиоидоза.

*Ключевые слова:* возбудители сапа, мелиоидоза, моноклональные антитела, обнаружение, идентификация патогенных буркхольдерий.

Современные подходы к разработке и совершенствованию иммунодиагностических средств индикации патогенов базируются на широком использовании моноклональных антител заданной специфичности (МКА).

Эти уникальные ингредиенты иммунодиагностических тестов позволяют идентифицировать сайты связывания и уточнять химическую структуру антигенных детерминант, изучать биологические функции ряда антигенов – потенциальных компонентов химических вакцинных препаратов, оценивать роль этих биополимеров в патогенезе инфекции, служат основой для создания диагностических средств индикации патогенных микроорганизмов.

МКА делают возможным проведение исследований на принципиально новом уровне, обеспечивая получение точной информации о местоположении и структуре гомологичных им детерминант, антигенной мозаике различных видов микроорганизмов, антигенном дрейфе, эпипопной плотности диагностически значимых биополимеров.

Эффективность применения МКА для идентификации возбудителей сапа и мелиоидоза и их дифференциации от близкородственных видов буркхольдерий подтверждена как отечественными, так и зарубежными исследователями.

Впервые о возможности применения мелиоидозных МКА как основы для высокочувствительной иммуноферментной тест-системы для обнаружения экзотоксина возбудителя мелиоидоза в сыворотке крови экспериментальных животных сообщили G.Ismail *et al.* в 1987 г. [17].

Вскоре эффективность применения МКА для идентификации возбудителей сапа и мелиоидоза и их дифференциации от близкородственных видов буркхольдерий была подтверждена отечественными экспериментаторами [11]. Для дифференциации двух близких в антигенном отношении видов микроорганизмов, *B. mallei* и *B. pseudomallei*, были получены МКА к поверхностным антигенам этих бактерий [13].

На основе МКА к эпитопам антигена 6 (по классификации Н.Н.Пивня) в ВолгоградНИПЧИ был изготовлен препарат для индикации возбудителя сапа в различных объектах исследования. В рабочем разведении он обеспечивал специфическое свечение *B. mallei*, не взаимодействовал с близкородственной бактерией *B. pseudomallei* и гетерологичными микроорганизмами. В 1992 г. препарат «Имуноглобулины диагностические флуоресцирующие сапные моноклональные мышинные сухие» успешно прошел государственные испытания и решением Комитета МИБП при МЗ СССР от 15.10.92 г. был рекомендован для внедрения в практику здравоохранения. Позже после разработки технологии изготовления иммуноглобулинов диагностических флуоресцирующих мелиоидозных моноклональных был решен один из проблемных вопросов дифференциации двух близких в антигенном отношении видов патогенных буркхольдерий, *B. pseudomallei* и *B. mallei* [7, 8].

Опыт работы по использованию МКА в производстве препаратов для МФА подтвердил существенные преимущества моноклонального сырья: стабильность его свойств, возможность накопления МКА в необходимых количествах в любое время, что повысило технологичность всего процесса производства препаратов, параметры качества которых превышают соответствующие показатели поликлональных аналогов [12].

Помимо совершенствования технологии производства препаратов для индикации возбудителей сапа и мелиоидоза, МКА применяли в аналитических целях, что позволило получить новые сведения о свойствах ряда диагностически значимых антигенов патогенных буркхольдерий, составе некоторых биополимеров и их локализации в микробной клетке [2, 5].

Для выявления буркхольдерий чаще всего применяют МКА к экзополисахариду *B. pseudomallei* или поверхностно локализованному антигену капсулоподобного вещества этого микроорганизма [18, 21, 25], к антигенам клеточной стенки [12, 13] и белкам

наружной мембраны [1, 19] буркхольдерий II группы патогенности.

МКА различной эпитопной направленности используют при изготовлении диагностических препаратов и тест-систем для иммунофлуоресцентного и иммуноферментного анализов или в реакции агглютинации бактерий. Полагают, что наиболее перспективным методом обнаружения антигенов возбудителя мелиоидоза в пробах клинического материала является сэндвич-вариант твердофазного иммуноферментного метода с применением МКА. По данным N.Anuntagool *et al.*, установлено, что в этих случаях чувствительность метода достигает 75 %, а специфичность – 98 % [14].

В ВолгоградНИПЧИ в 1996–1998 гг. на основе МКА была разработана и апробирована экспериментальная иммуноферментная тест-система для выявления гликопротеина (АГ8) в составе капсульной субстанции *B. pseudomallei*. С помощью этой тест-системы подтверждена гетерогенность штаммов *B. pseudomallei* по признаку экспрессии антигенных детерминант, в частности по содержанию АГ8 в суточных культурах буркхольдерий [18]. Высокая разрешающая способность тест-системы иммуноферментной моноклональной позволяет осуществлять быстрый и достоверный контроль за наличием/отсутствием Аг8 в исследуемых пробах, его накоплением на этапах культивирования различных штаммов возбудителя мелиоидоза [10, 11], а также исследовать динамику распространения Аг8, как одного из основных маркеров *B. pseudomallei* в организме биомоделей при различных способах заражения животных [6].

МКА к различным эпитопам антигена 8 были с успехом использованы С.Н.Скопинской и соавт. для экспресс-обнаружения возбудителей сапа и мелиоидоза (в эксперименте) с помощью технологии флуоресцентного липосомального иммуноанализа [10].

За рубежом МКА к антигенам *B. pseudomallei* используют в ряде традиционных иммунодиагностических тестов, применяемых, преимущественно, в эндемичных регионах распространения инфекции, для идентификации выделяемых культур буркхольдерий и их дифференциации от других представителей рода *Burkholderia* [29].

С помощью ТИФМ на основе МКА к экзополисахариду I.Steinmetz *et al.* [25] были идентифицированы все штаммы *B. pseudomallei*, изолированные в различных географических регионах. В то же время при проверке кросс-реактивности тест-системы было выявлено взаимодействие с близкородственными бактериями *B. mallei*.

Эти же экзополисахарид-специфичные МКА были использованы для ускоренной идентификации *B. pseudomallei* с помощью реакции латекс-агглютинации (РЛА) [26]. Авторы идентифицировали изоляты из проб внешней среды и клинического материала, отобранные в районах Юго-Восточной Азии, северной Австралии и Африки. Четкая специфическая агглютинация была зарегистрирована с

Ara<sup>-</sup> штаммами *B. pseudomallei*, но не с *Burkholderia*-подобными изолятами (Ara<sup>+</sup>) и другими видами бактерий. Преимущества использования МКА для приготовления латексного диагностикума стали очевидны, поскольку ранее с помощью РЛА на основе поликлональных антител дифференцировать *B. pseudomallei* и *B. thailandensis* не удавалось [15, 23].

Мишенью для идентификации *B. pseudomallei* в пробах клинического материала может служить также белок наружной мембраны с молекулярной массой 30 kDa, локализованный на поверхности бактерий [19]. Использование МКА к этому антигену в РА с клиническими изолятами позволило авторам в 243 случаях получить положительные результаты [20]. РА с другими видами грамотрицательных бактерий оказались отрицательными, за исключением положительной РА с одним штаммом *B. mallei*. Однако МКА этого типа обладали кросс-реактивностью в отношении грамположительных *Bacillus sp.* и *Streptococcus pyogenes*. Помимо РА, МКА были апробированы в РЛА. Чувствительность реакции составила 100 %, специфичность колебалась от 85,96 % (высев на среду для гемокультуры) до 96,49 % (высев в сердечномозговой бульон). Установлено, что сочетанное применение культурального метода и РЛА повышало специфичность анализа и укорачивало сроки получения ответа.

Эти данные отражают сложность решения вопроса о выборе антигенной мишени и типа диагностической реакции при поиске патогена в случае исследования клинического материала.

Наряду с межвидовой дифференциацией буркхольдерий актуальным направлением исследований остается совершенствование схем эффективного выявления внутривидовых отличий: обнаружение вирулентных и авирулентных штаммов *B. pseudomallei*, выделяемых из проб клинического материала и объектов внешней среды.

Впервые о возможности дифференциации таких штаммов в лабораторных условиях заговорили после установления факта того, что авирулентные штаммы *B. pseudomallei*, изолированные из внешней среды, отличаются от вирулентных клинических изолятов *B. pseudomallei* по способности ассимилировать L-арабинозу [24, 28].

Позже после получения МКА к экзополисахариду *B. pseudomallei* и их использования для диагностических целей было обнаружено, что дифференциация вирулентных (Ara<sup>-</sup>) и авирулентных (Ara<sup>+</sup>) штаммов *B. pseudomallei* возможна по наличию или отсутствию на поверхности бактериальной клетки гликопротеина с молекулярной массой 200 kDa [22], и подтверждено специалистами, работавшими в эндемичных районах распространения возбудителя мелиоидоза [26].

В настоящее время общепринято, что авирулентные Ara<sup>+</sup> *B. pseudomallei* изоляты из внешней среды отличаются от вирулентных Ara<sup>-</sup> клинических изолятов и Ara<sup>-</sup> изолятов из внешней среды способ-

ностью ассимилировать L-арабинозу и отсутствием на их поверхности 200 kDa антигена [16]. Антиген 200 kDa *B. pseudomallei* относится к группе экзополисахаридов грамотрицательных бактерий, так называемых капсульных полисахаридов – значимых факторов вирулентности возбудителя мелиоидоза. Он является гликопротеином в составе капсулы, его идентифицируют как составную часть антигена 8, локализованного внеклеточно [2, 3, 4, 5].

В связи с этим несомненный интерес представляют работы по получению и использованию МКА для целей дифференциации вирулентных и авирулентных штаммов *B. pseudomallei*. Опубликованы данные о МКА, четко взаимодействующими с  $Aga^-$  изолятами *B. pseudomallei*, но не  $Aga^+$  вариантами, выделенными из внешней среды [21, 22]. Для быстрой дифференциации вирулентных и авирулентных изолятов *B. pseudomallei* C.Thepthai *et al.* [27] была предложена панель агглютинирующих мелиоидозных МКА, в которую вошли две группы антител, агглютинировавших 100 %  $Aga^+$  клинических и почвенных изолятов *B. pseudomallei* и вторая группа МКА, которые агглютинировали более 90 %  $Aga^-$  клинических и почвенных изолятов.

Дальнейшее совершенствование лабораторной диагностики мелиоидоза ориентировано на разработку иммунодиагностических препаратов и тест-систем на основе МКА к антигену 200 kDa *B. pseudomallei* для обнаружения и идентификации вирулентных штаммов *B. pseudomallei*, что особенно важно в условиях чрезвычайных ситуаций, вне зависимости от зон эндемичного распространения патогена. Недавно полученная нами коллекция гибридом-продуцентов МКА к различным эпитопам антигена 200 kDa является базой для разработки вышеназванного направления исследований. После завершения этапов по получению исчерпывающей характеристики всех свойств МКА будет определена диагностическая ценность каждого типа моноклонального иммуноглобулина в реакциях с широким набором буркхольдерий и гетерологичных микроорганизмов.

В целом, следует отметить, что несмотря на повышенный интерес к возбудителям сапа и мелиоидоза во всем мире международный рынок диагностических средств не располагает коммерчески доступными МИБП для их обнаружения и идентификации.

Поэтому расширение работ в рамках федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2013 годы)» в части получения иммунодиагностических препаратов и тест-систем на основе МКА для детекции патогенных микроорганизмов, в том числе возбудителей сапа и мелиоидоза, открывает новые возможности для сотрудничества профильных учреждений по совершенствованию существующей схемы индикации буркхольдерий II группы патогенности и разработке новых моноклональных средств обнаружения этих патогенов, необходимых для повышения готовности специалистов к

условиям чрезвычайных ситуаций.

Работа выполнена по государственному контракту № 60-Д/4 от 24.08.2010 г. в рамках реализации федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2013 годы)».

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ветчинин С.С., Копылов П.Х., Киселева Н.В., Баранов А.М., Баранова Е.В., Галкина Е.В. и др. Получение моноклональных антител к белкам наружной мембраны *Burkholderia pseudomallei* штамма С-141. Пробл. особо опасных инф. 2008; 4(98):54–7.
2. Каплиев В.И., Пивень Н.Н., Храпова Н.П. Определение локализации антигенов возбудителя мелиоидоза на ультраструктурном уровне с помощью моноклональных антител. Микробиол. журн. Киев, 1992; 54(1):85–9.
3. Пивень Н.Н., Смирнова В.И., Каплиев В.И., Подзолкова Г.Г., Храпова Н.П. Роль поверхностных антигенов *Pseudomonas pseudomallei* в патогенезе мелиоидоза. Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. 1991; 10:8–12.
4. Пивень Н.Н., Илюхин В.И. Патогенность *Burkholderia pseudomallei* как функция его внеклеточных и поверхностных антигенов. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000; 6:94–9.
5. Пивень Н.Н., Алексеев В.В., Попов С.Ф., Храпова Н.П., Прохвятилова Е.В., Викторов Д.В. и др. Ультраструктурно-иммунохимическое изучение капсулы патогенных буркхольдерий. Журн. микробиол. эпидемиол. и иммунобиол. 2005; 5:19–24.
6. Плеханова Н.Г., Алексеев В.В., Пивень Н.Н., Храпова Н.П., Викторов Д.В., Тихонов С.Н. и др. Оценка продукции капсульного гликопротеинового комплекса *Burkholderia pseudomallei* при мелиоидозной инфекции. Пробл. особо опасных инф. 2004; 87:65–6.
7. Прохвятилова Е.В., Храпова Н.П. О получении моноклональных люминесцирующих иммуноглобулинов для обнаружения возбудителя мелиоидоза. В кн.: Эколого-эпидемиологический надзор за природно-очаговыми инфекциями в Северном Прикаспии. Астрахань, 1996. С. 147–8.
8. Прохвятилова Е.В., Храпова Н.П., Алексеев В.В., Кулаков М.Я. О разработке новых иммунобиологических препаратов на основе моноклональных антител к *Burkholderia mallei* и *Burkholderia pseudomallei*. Пробл. особо опасных инф. 2003; 86:153–8.
9. Самыгин В.М., Храпова Н.П., Спиридонов В.А., Степин А.А. Биосинтез антигена 8 в процессе культивирования *B. pseudomallei* и *B. mallei*. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001; 4:50–2.
10. Скопинская С.Н., Ярков С.П., Храмов Е.Н., Храпова Н.П., Пивень Н.Н., Прохвятилова Е.В. Применение технологии флуоресцентного липосомального иммуноанализа в диагностике и индикации сапа и мелиоидоза. Вестник Рос. АМН. 2007; 12:17–22.
11. Храпова Н.П., Липницкий А.В., Свиридов В.В., Барков А.М., Новицкая И.В. Перспективы создания иммуноглобулиновых препаратов нового поколения для индикации возбудителей сапа и мелиоидоза. Сообщение 1. Вопр. противозид. защиты населения. М., 1988; 34:129–34.
12. Храпова Н.П., Тихонов Н.Г., Прохвятилова Е.В., Кулаков М.Я. Перспективы совершенствования иммуноглобулиновых препаратов для обнаружения и идентификации возбудителей сапа и мелиоидоза. Мед. паразитол. и паразитарн. бол. 1995; 4:49–53.
13. Яковлева И.В., Свиридов В.В., Тутова Н.Г., Храпова Н.П., Липницкий А.В., Фарбер С.М. и др. Моноклональные антитела в дифференциации *Pseudomonas mallei* и *Pseudomonas pseudomallei*. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1995; 3:14–5.
14. Anuntagool N., Intachote P., Naigowit P., Sirisinha S. Rapid antigen detection assay for identification of *Burkholderia pseudomallei* infection. J. Clin. Microbiol. 1996; 34(4):975–6.
15. Anuntagool N., Intachote P., Wuthiekanun N., White N.J., Sirisinha S. Lipopolysaccharide from nonvirulent  $Ara^+$  *Burkholderia pseudomallei* isolates is immunologically indistinguishable from lipopolysaccharide from virulent  $Ara^-$  clinical isolates. Clin. Diagn. Lab. Immunol. 1998; 5:225–9.
16. Anuntagool N., Panichakul T., Aramsri P., Sirisinha S. Shedding of lipopolysaccharide and 200-kDa surface antigen during the *in vitro* growth of virulent  $Ara^-$  and avirulent  $Ara^+$  *Burkholderia pseudomallei*. Acta tropica. 2000; 74:221–8.
17. Ismail G., Embi M.N., Omar O., Razak N. Toxicogenic properties of *Pseudomonas pseudomallei* extracellular products. Trop.

Biomed. 1987; 4:101–10.

18. Khrapova N.P., Tikhonov N.G., Prokhvatilova Y.V. Detection of Glycoprotein of *Burkholderia pseudomallei*. Emerg. Infect. Dis. 1998; 4(2):336–7.

19. Pongsunk S., Ekpo P., Dharakul T. Production of specific monoclonal antibodies to *Burkholderia pseudomallei* and their diagnostic application. Asian Pac. J. Allergy Immunol. 1996; 14(1):43–7.

20. Pongsunk S., Thirawattanasuk N., Piyasangthong N., Ekpo P. Rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* in blood cultures by a monoclonal antibody assay. J. Clin. Microbiol. 1999; 37(11):3662–7.

21. Rugdech P., Anuntagool N., Sirisinha S. Monoclonal antibodies to *Pseudomonas pseudomallei* and their potential for diagnosis of melioidosis. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1995; 52(3):231–5.

22. Sirisinha S., Anuntagool N., Intachote P., Wuthiekanun V., Puthuchearry S.D., Vadivelu J. et al. Antigenic differences between clinical and environmental isolates of *Burkholderia pseudomallei*. Microbiol. Immunol. 1998; 42(11):731–7.

23. Smith M.D., Wuthiekanun V., Walsh A.L., Pitt T.L. Latex agglutination test for identification of *Pseudomonas pseudomallei*. J. Clin. Pathol. 1993; 46:374–5.

24. Smith M.D., Angus B.J., Wuthiekanun V., White N.J. Arabinose assimilation defines a nonvirulent biotype of *Burkholderia pseudomallei*. Infect. Immun. 1997; 65:4319–21.

25. Steinmetz I., Rohde M., Brenneke B. Purification and characterization of an exopolysaccharide of *Burkholderia (Pseudomonas) pseudomallei*. Infect. Immun. 1995; 63(10):3959–65.

26. Steinmetz I., Reganzerowski A., Brenneke B., Haussler S., Simpson A., White N.J. Rapid identification of *Burkholderia pseudomallei* by latex agglutination based on an exopolysaccharide-specific monoclonal antibody. J. Clin. Microbiol. 1999; 37(1):225–8.

27. Thepthai C., Dharakul T., Smithtikarn S., Trakulsomboon S., Songsivilai S. Differentiation between non-virulent and virulent *Burkholderia pseudomallei* with monoclonal antibodies to the Ara<sup>+</sup> or Ara<sup>-</sup> biotypes. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2001; 65(1):10–2.

28. Wuthiekanun V., Smith M.D., Dance D.A., Walsh A.L., Pitt T.L., White N.J. Biochemical characteristics of clinical and environmental isolates of *Pseudomonas pseudomallei*. J. Med. Microbiol. 1996; 45:408–12.

29. Zhao J., Liu Z., Ma C., Deng D. A study on pathogen antigen and serodiagnosis of *Malleus* and melioidosis. Wei Sheng Wu Hsueng Pao. 1990; 30(1):63–9.

N.P.Khrapova, V.V.Alekseev, I.I.Korsakova, N.M.Drefs, L.V.Lomova, T.V.Bulatova, G.M.Napalkova

#### Application of Glanders and Melioidosis Monoclonal Antibodies of Different Epitope Specificity for Pathogenic Burcholderia Detection and Identification

Volgograd Research Anti-Plague Institute

Summarized are the modern approaches to choosing the methods and techniques of pathogenic burkholderia detection, literary data, and the results of the authors own studies on the problem of development of monoclonal preparations for fast identification of *Burkholderia* genus representatives. Discussed are the prospects both of modernization of monoclonal preparations and test-systems for detection of glanders and melioidosis etiological agents in different objects and of the differentiation of burkholderia species, and intraspecific typing of melioidosis agent strains.

**Key words:** glanders and melioidosis etiological agents, monoclonal antibodies, detection, identification of pathogenic burkholderia.

#### References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. Vetchinin S.S., Kopylov P.Kh., Kiseleva N.V., Baranov A.M., Baranova E.V., Galkina E.V. et al. [Production of Monoclonal Antibodies against Outer Membrane Proteins of *Burkholderia pseudomallei*, Strain C-141]. Probl. Osobo Opasn. Infek. 2008; 98:54–7.

2. Kapliev V.I., Piven' N.N., Khrapova N.P. [The Determination of the Location of the Antigens of the Causative Agent of Melioidosis at the Ultrastructural Level by Using Monoclonal Antibodies]. Mikrobiol. Zh. 1992; (1):85–9.

3. Piven' N.N., Smirnova V.I., Kapliev V.I., Podzolkova G.G., Khrapova N.P. [The Role of the Surface Antigens of *Pseudomonas pseudomallei* in the Pathogenesis of Melioidosis]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 1991; 10:8–12.

4. Piven' N.N., Iliukhin V.I. [Pathogenicity of *Burkholderia pseudomallei*: Extracellular and Surface Antigen Functions]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2000; 6:94–9.

5. Piven' N.N., Alekseev V.V., Popov S.F., Khrapova N.P., Prokhvatilova E.V., Viktorov D.V., Plekhanova N.G., Kapliev V.I., Avrorova I.V. [Ultrastructural Immunochemical Study of Pathogenic *Burkholderia* Capsule]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2005; 5:19–24.

6. Plekhanova N.G., Alekseyev V.V., Piven N.N., Khrapova N.P., Viktorov D.V., Tikhonov S.N., Kivokurtseva T.Yu., Perepelitsyn S.V., Ujazmina T.N. [Estimation of Production of the Capsular Glycoprotein Complex in *Burkholderia pseudomallei* in Case of Melioidosis Infection]. Probl. Osobo Opasn. Infek. 2004; 87:65–6.

7. Prokhvatilova E.V., Khrapova N.P. [On the Obtaining of Monoclonal Luminescent Immunoglobulins for Detection of the Melioidosis Causative Agent]. In: Ecological and Epidemiological Surveillance of Natural Foci Infections in the North of the Caspian Sea Region. Astrakhan'; 1996. P. 147–8.

8. Prokhvatilova E.V., Khrapova N.P., Alekseyev V.V., Kulakov M.Ya. [The Development of New Immunobiologic Preparations on the Basis of Monoclonal Antibodies against *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei*]. Probl. Osobo Opasn. Infek. 2003; 86:153–8.

9. Samygin V.M., Khrapova N.P., Spiridonov V.A., Stepin A.A. [Antigen 8 biosynthesis during cultivation of *Burkholderia pseudomallei* and *B. mallei*]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 2001; 4:50–2.

10. Skopinskaya S.N., Iarkov S.P., Khranov E.N., Khrapova N.P., Piven' N.N., Prokhvatilova E.V. [The Use of Fluorescent Liposomal Immunoanalysis for the Diagnostics and Indication of Glanders and Melioidosis]. Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk. 2007; 12:17–22.

11. Khrapova N.P., Lipnitsky A.V., Sviridov V.V., Barkov A.M., Novitskaya I.V. [The Outlook for Creation of New Immunoglobulin Preparations for the Indication of Glanders and Melioidosis Causative Agents. Report 1]. Vopr. Protivoepidem. Zashchity Nasel. 1988; 34:129–34.

12. Khrapova N.P., Tikhonov N.G., Prokhvatilova E.V., Kulakov M.Ia. [The Outlook for Improving the Immunoglobulin Preparations for the Detection and Identification of the Causative Agents of Glanders and Melioidosis]. Med. Parazitol. 1995; 4:49–53.

13. Iakovleva I.V., Sviridov V.V., Titova N.G., Khrapova N.P., Lipnitsky A.V., Farber S.M., Barkov A.M. [Monoclonal Antibodies in the Differentiation of *Pseudomonas mallei* and *Pseudomonas pseudomallei*]. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. 1995; 6:14–5.

#### Authors:

Khrapova N.P., Alekseev V.V., Korsakova I.I., Drefs N.M., Lomova L.V., Bulatova T.V., Napalkova G.M. Volgograd Research Anti-Plague Institute. Golubinskaya St., 7, Volgograd, 400131, Russia. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

#### Об авторах:

Храпова Н.П., Алексеев В.В., Корсакова И.И., Дрефс Н.М., Ломова Л.В., Булатова Т.В., Напалкова Г.М. Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт. 400131, Волгоград, ул. Голубинская, 7. E-mail: vari2@sprint-v.com.ru

Поступила 17.01.11.