

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО МЕТАБИОТИКА

© 2019 г. Н. А. Забокрицкий

E-mail: pharmusma@rambler.ru

ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии образования, Екатеринбург, Россия

Поступила: 23.05.2019. Принята: 28.06.2019

В работе приведены результаты клинико-лабораторного исследования нового метабиотического препарата Дентозар на основе биологически активных веществ пробиотического штамма *Bacillus subtilis B-3679*. Дана оценка состояния и динамики изменения таких интегральных иммунологических показателей, характеризующих состояние здоровья пациентов, как уровень активности лизоцима и концентрацию sIgA, а также IgA, M, G в слюнной жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Установлено, что метабиотик оказался безопасным для применения и обладал выраженным положительным клинико-терапевтическим эффектом, нормализует микробиоценоз ротовой полости, что сопровождается снижением количества условно-патогенной микрофлоры и повышением концентрации предшественников нормальной микрофлоры. Экспериментально установлено, что изучаемый метабиотик обладает высокой антагонистической активностью в отношении различных видов условно-патогенных микроорганизмов, выделяемых у больных пародонтитом и способствует повышению активности лизоцима слюнной жидкости и иммуноглобулинов A и G.

Ключевые слова: метабиотик, *Bacillus subtilis B-3679*, иммунологические показатели

DOI: 10.31857/S102872210007245-4

Адрес: Екатеринбург, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, Забокрицкий Николай Александрович.

Тел.: +73433740070, E-mail: pharmusma@rambler.ru

Автор:

Забокрицкий Н. А., д.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии образования, Екатеринбург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время по результатам многочисленных теоретических и экспериментальных исследований определена роль и основные функции нормальной микрофлоры человека [1–3].

Так установлено, что нормальная микрофлора участвует в обмене веществ, экзогенных субстратов и метаболитов, белков, жиров, углеводов, холестерина, стероидных гормонов, желчных солей и т.п., регулирует сорбцию и выделение ионов Na, Cl, K, Ca, Mg, Zn, Fe, Cu, P, Mn и др., обладает антагонистической активностью к патогенной и условно-патогенной ми-

крофлоре [2, 3, 4], является одним из факторов неспецифической устойчивости, продуцирует биологически активные соединения, в том числе антибиотики и витамины группы B, K и др. Она также обеспечивает колонизационную резистентность микроорганизмов, участвуют в процессах физиологического воспаления и способна оказывать детоксицирующее и антимутагенное воздействие, путем разрушения канцерогенных веществ. Считается также, что нормальная микрофлора – это “хранилище и источник различных хромосомных и плазмидных генов” [3–5].

Считается, что единственным эффективным способом восстановления состава микрофлоры и нормализации ее функционирования является использование пробиотических препаратов в рамках современной концепции микробиологической терапии.

В настоящее время к числу высокоэффективных лечебно-профилактических медикаментозных средств отечественные и зарубежные специалисты относят пробиотические фармакологические препараты [3, 5, 6].

Пробиотики – медицинские иммунобиологические препараты на основе живых бактерий, антагонистически активных в отношении патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и не оказывающих отрицательного влияния на представителей нормальной микрофлоры [5, 6].

Особую значимость дисбиотические процессы приобретают при возникновении заболеваний органов и тканей полости рта, в частности, пародонтитах различной степени тяжести (от легкой до тяжелой степени) и распространенности (локализованные, генерализованные).

При пародонтитах происходит существенное изменение микробного пейзажа, перестройка аэробной аутохтонной микрофлоры, увеличение количества условно-патогенных и анаэробных видов. Приводим перечень и частоту выделения различных микроорганизмов у больных пародонтитом и здоровых лиц. Так, лактобациллы выделяли (%) соответственно в 81,7 и 91,6 случаев, *Streptococcus salivarius* 43,3 и 100,0, *Streptococcus sanguis* 34,1 и 85,9, *Streptococcus mitis* 35,8 и 19,6, *Streptococcus mutans* 35,8 и 12,1, *Streptococcus pyogenes* 13,3 и 0,0, *Staphylococcus aureus* 55,0 и 26,2, *Staphylococcus epidermidis* 43,3 и 63,5, *Candida spp.* 50,0 и 21,3, *Escherichia coli* 17,5 и 0,0, *Klebsiella spp.* 12,5 и 0,0, *Proteus spp.* 4,2 и 0,0, *Enterobacter spp.* 6,6 и 0,0, *Pseudomonas aeruginosae* 2,5 и 0,0, *Neisseriae* 13,3 и 7,9, *Fusobacterium spp.* 50,0 и 2,9, *Veillonella spp.* 59,2 и 14,9, *Bacteroides spp.* 50,0 и 24,3, *Artinomyces spp.* 60,0 и 1,8, *Porphyromonas spp.* 25,8 и 0,0, *Prevotella spp.* 57,5 и 2,8, *Peptostreptococcus spp.* 12,0 и 0,0 [7, 8].

Приведенные экспериментальные данные являются объективным доказательством наличия дисбиоза ротовой полости у больных пародонтитом, сопровождающегося существенным возрастанием общего количества различных видов условно-патогенных микроорганизмов на фоне значительного уменьшения представителей нормальной микрофлоры.

Целью настоящего исследования явилось клинико-лабораторное исследование нового метабиотического препарата Дентозар на основе биологически активных веществ пробиотического штамма *Bacillus subtilis B-3679* для оценки состояния и динамики изменения таких интегральных иммунологических показателей, характеризующих состояние здоровья пациентов, как уровень активности лизоцима и концентрацию sIgA, а также IgA, M, G в слюнной жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в ФГБУН Институте иммунологии и физиологии УрО РАН.

Выбор бактериальных микроорганизмов, перспективных для использования их в качестве основы для создания новых пробиотических препаратов, осуществляли по следующим критериям: результатам всестороннего изучения их родовых и видовых характеристик, а также биологических особенностей выбранных штаммов; отсутствию патогенных свойств, безопасности для человека (в комплексных доклинических исследованиях); степени антагонистической активности в отношении различных видов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; уровню биохимических свойств; отсутствию гемолитической активности, выраженности лечебных и протективных свойств пробиотиков, сконструированных с их использованием [3, 4].

Использовали бактериальные споровые культуры следующего пробиотического штамма *Bacillus subtilis B-3679*. Данный штамм депонирован и находится на постоянном хранении во Всероссийской Коллекции Промышленных Микроорганизмов (ФГУП ГосНИИГенетика).

Определение антагонистической активности проводили в отношении тест-культур, полученных из музея ФГБУ ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Для проведения исследований использовали штаммы тест-культур: *Staphylococcus aureus 209P*, *Staphylococcus epidermidis ATCC 14990*, *Candida albicans ИМВ 690*, *Pseudomonas aeruginosa ATCC 9024*, *Salmonella typhimurium 55*, *Escherichia coli 0157*, *Streptococcus pyogenes ATCC 19615*, *Proteus vulgaris 177*.

Родовую индикацию и видовую идентификацию проводили используя традиционные микробиологические методы исследований, а также идентификационные наборы МИКРО-ЛА-ТЕСТ и книги кодов СМММ-2 и Микроб-Автомат.

Конструирование, приготовление, изучение свойств, условий хранения и создаваемых на их основе экспериментальных образцов пробиотических препаратов осуществляли в соответствии с действующими требованиями и рекомендациями, изложенными в источниках литературы, посвященных вопросам биотехнологии [4, 5].

В состав экспериментального образца препарата комплекса БАВ были включены метаболиты пробиотических бактериальных клеток *Bacillus subtilis ВКПМ B-3679*, прополис, никотиновая кислота, кальция пантотенат, пиридоксин, ментол, эфирные масла мяты перечной, шалфея, лаванды, а также глицерин.

Комплекс биологически активных веществ получали в лабораторных условиях по имеющимся в настоящее время в научной литературе рекомендациям [3, 4, 6, 7].

Метаболиты выделяли из КЖ, находящихся в конце экспоненциальной фазы роста бактериальных клеток *Bacillus subtilis* штаммов В-3679 при их глубинном культивировании.

Качественное и количественное содержание метаболитов определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Разделение проводили при комнатной температуре с использованием колонки Supelcosil™ LC-18 (250 x 4,6 мм, размер частиц ¼ 5 мкм).

Химический состав выделяемых БАВ в составе Дентозара в среднем характеризовался следующими показателями: белково-полисахаридный комплекс – 250–300 мг.г⁻¹; (общее количество белка) свободные аминокислоты – 120–140 мг.г⁻¹; гексозамин – 40–50 мг.г⁻¹; пуриновые и пиримидиновые основания: аденин – 16–17 мг.г⁻¹, гуанин – 2–3 мг.г⁻¹, цитозин – 2–4 мг.г⁻¹, тиамин – 3–5 мг.г⁻¹, урацил – 12–14 мг.г⁻¹; водорастворимые витамины: пиридоксин (В₆) – 1,5 мкг.г⁻¹, рибофлавин (В₂) – 1,7 мкг.г⁻¹; ферментативный комплекс: активность протеолитических ферментов – 900–950 ед.г⁻¹, активность амилолитических ферментов – 1000–1100 ед.г⁻¹; антибиотики и антибиотикоподобные соединения – 0,1–0,5%; другие соединения – менее 5%.

Незначительные колебания химического состава зависели в основном от условий культивирования (качества питательных сред) и технологических особенностей выделения БАВ [8].

Для оценки активности клеточных факторов неспецифического иммунитета у экспериментальных животных получали клетки перитонеального экссудата. Метаболическую активность фагоцитов определяли в НСТ-тесте. Исследование фагоцитарной активности нейтрофилов и моноцитов периферической крови, перитонеальных макрофагов осуществляли путем спектрофотометрии клеточной суспензии (КМС) с добавлением соответствующих красителей. Определение количества Т- и В-лимфоцитов периферической крови проводили в реакции розеткообразования с отмытыми эритроцитами барана.

Под наблюдением находилось 35 пациентов (20 мужчин и 15 женщин), средний возраст которых составлял 51 год, клинический диагноз – хронический генерализованный пародонтит средней степени тяжести был установлен в соответствии с действующими в настоящее время критериями.

Отбор проб для бактериологических исследований проводили установленным порядком. Идентификацию выделенных микроорганизмов осуществляли после получения чистых культур по морфологическим, культуральным, биохимическим и антигенным признакам с использованием идентификационных наборов.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакетов компьютерных программ Microsoft Office Excel 2007 и “Statistica 6.0”. Результаты представлены в виде средней арифметической (М) и средней ошибки среднего арифметического (m). Использовали метод дисперсионного анализа (ANOVA). Оценку нормальности распределения полученных данных проводили по методу Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности межгрупповых различий использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни и параметрический F-критерий Фишера в зависимости от нормальности распределения данных. Проверку статистических гипотез осуществляли при критическом уровне значимости $p < 0,05$. В ряде случаев для сравнения зависимых выборок использовали непараметрический W-критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из значительного количества (56 видов) выделенных и идентифицированных видов микроорганизмов как аэробов, так и анаэробов, для дальнейших исследований были выбраны, наиболее распространенные и типичные для данного заболевания виды: стафилококки (2 вида), стрептококки (3 вида), кишечная палочка, грибы, вейлонеллы, актиномицеты, псевдомонады, фузобактерии, трепонемы, нейсерии, протеи, Таблица 1.

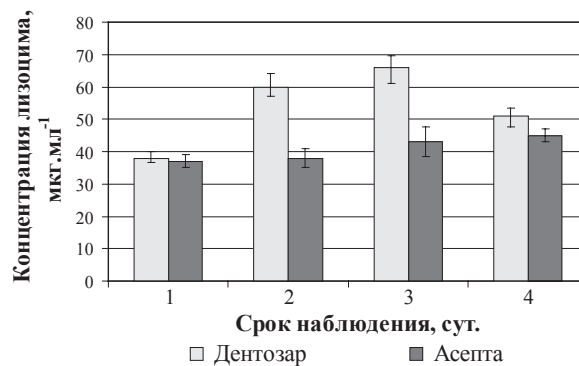


Рисунок 1. Динамика изменения уровня лизоцима в слюнной жидкости (n=4).

Примечание: * – достоверные ($p < 0,05$) по U-критерию Манна-Уитни различия в группе «Дентозар» по отношению к группе «Асепта».

Таблица 1. Оценка антагонистической активности эликсира дентозар в отношении наиболее типичных видов микроорганизмов, выделенных из ротовой полости больных хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести ($M \pm m$, $n=3$)

№, п/п	Вид микроорганизма	Размеры зоны подавления роста, мм	№, п/п	Вид микроорганизма	Размеры зоны подавления роста, мм
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	30,8±1,6*	8.	<i>Veillonella parvula</i>	29,3±1,6*
2.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	более 351 *	9.	<i>Neisseria spp.</i>	29,2±1,6*
3.	<i>Streptococcus pyogenes</i>	25,2±1,8*	10.	<i>Actinomyces spp.</i>	24,5±1,7*
4.	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	25,7±1,8*	11.	<i>Treponema macrodentium</i>	20,6±1,3*
5.	<i>Streptococcus mutants</i>	26,4±1,9*	12.	<i>Fusobacterium polymorphum</i>	22,4±1,5*
6.	<i>Escherichia coli</i>	более 35*	13.	<i>Proteus vulgaris</i>	более 35*
7.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23,0±1,4*	14.	<i>Candida albicans</i>	33,6±2,1*
15.	Контроль (стерильное вазелиновое масло)				0,01±0,00

Примечания: Величина зоны подавления, равная 35 мм и более свидетельствовало о максимальном уровне антагонистической активности; * – достоверные ($p < 0,05$) различия по U-критерию Манна-Уитни по отношению к группе «Контроль (стерильное вазелиновое масло)».

Таблица 2. Динамика изменения уровня иммуноглобулинов ($M \pm m$, $n=6$)

№, п/п	Исследуемые показатели, $мг \times см^{-3}$	У больных до лечения	У больных, которым был назначен дентозар					
			сроки наблюдения, сутки					
			1		7		14	
1.	sIg A	0,2±0,1	0,25±0,1	0,31±0,2*	0,36±0,3*	0,2±0,1	0,22±0,2	0,23±0,1
2.	Ig A	0,45±0,12	0,54±0,08	0,55±0,01*	0,59±0,07*	0,44±0,1	0,45±0,11	0,43±0,09
3.	Ig M	0,31±0,09	0,54±0,11*	0,36±0,07	0,28±0,08	0,30±0,11	0,29±0,2	0,29±0,1
4.	Ig G	2,12±0,13	2,15±0,1	2,40±0,02	2,45±0,1	2,0±0,11	2,2±0,12	2,1±0,08

Примечание: * – достоверные ($p < 0,05$) по W-критерию Вилкоксона различия в группах «1, 7 и 14-сутки» по отношению к контролю «До лечения».

На следующем этапе исследований группе больных назначали комплекс БАВ, который применяли аэрозольным способом 4 раза в сутки на протяжении 7 дней. Контрольную группу составили 10 человек в возрасте от 45 до 60 лет, которые для лечения использовали коммерческое гигиеническое средство асепта.

Динамика изменения концентрации лизоцима в слюнной жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести представлена на **Рисунке 1**.

Результаты лабораторных исследований по оценке изменения уровня иммуноглобулинов sIg A, а также Ig A, M, G в слюнной жидкости больных хроническим генерализованным пародонтитом средней тяжести представлены в **Таблице 2**.

Ниже приводим также результаты экспериментальных исследований по изучению частоты выделения различных видов микроорганизмов до и после применения комплекса БАВ, **Таблица 3**.

Таблица 3. Динамика изменения концентрации условно-патогенных микроорганизмов у больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести $M \pm m$, $n=6$)

№, п/п	Вид микроорганизма	Частота выделения, %		№, п/п	Вид микроорганизма	Частота выделения, %	
		До лечения	После лечения			До лечения	После лечения
1.	<i>Staphylococcus aureus</i>	55,72±3,86	12,90 ±1,72*	9.	<i>Neisseria spp.</i>	12,44 ±1,76	2,08 ±0,24*
2.	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35,88±2,92	15,67 ±1,80*	10.	<i>Actinomyces spp.</i>	55,72 ±3,83	1,16 ±0,17*
3.	<i>Streptococcus pyogenes</i>	12,04 ±1,76	0,01 ±0,00*	11.	<i>Treponema macrodentium</i>	2,84 ±0,53	0,01 ±0,00*
4.	<i>Streptococcus haemolyticus</i>	20,38 ±2,03	5,06±1,31*	12.	<i>Fusobacterium polymorphum</i>	56,93 ±4,03	1,52 ±0,18*
5.	<i>Streptococcus mutants</i>	18,25 ±1,92	8,59 ±1,48*	13.	<i>Proteus vulgaris</i>	5,10 ±1,35	0,01 ±0,00*
6.	<i>Escherichia coli</i>	3,16 ±1,63	0,01 ±0,00*	14.	<i>Candida albicans</i>	69,81 ±4,52	10,26 ±1,64*
7.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3,67 ±1,69	0,01 ±0,00*	15.	<i>Lactobacillus spp.</i>	65,42 ± 4,46	80,19 ±5,91*
8.	<i>Veillonella parvula</i>	70,22 ±4,63	8,16 ±0,52*				

Примечание: * — достоверные ($p < 0,05$) по W-критерию Вилкоксона различия по отношению к контролю «До лечения».

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из анализа экспериментальных данных, представленных в **Таблице 1**, разработанный экспериментальный образец комплекса БАВ объективно обладает достаточно высоким уровнем антагонистической активности в отношении различных типичных представителей аэробной и анаэробной микрофлоры полости рта больных хроническим генерализованным пародонтитом средней степени тяжести. Наибольшая степень подавления роста установлена для таких видов, как: *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Proteus vulgaris*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Veillonella parvula*, *Neisseria spp.*

Данные **Рисунка 1** показывают, что у больных, которым был назначен экспериментальный образец комплекса БАВ, наблюдается существенное увеличение в слюнной жидкости концентрации лизоцима. Уровень данного фермента, который, как известно, играет в организме роль неспецифического антибактериального барьера, закономерно возрастал, начиная с первых дней приема комплекса БАВ (максимум его достигал на 7–14 сутки и постепенно снижался к 21-м суткам).

Как видно из данных **Таблицы 2** назначение комплекса БАВ сопровождалось увеличением уже на первые сутки концентрации sIgA и IgA,

хотя в большей степени это наблюдалось на 7 и 14 сутки. Установлено также и значительное повышение IgM (в первые сутки после применения экспериментального образца).

Экспериментальные данные, представленные в **Таблице 3** свидетельствуют о существенном снижении количества и частоты выделения условно-патогенной микрофлоры, наиболее характерной для хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

В целом, полученные результаты свидетельствуют об определенных положительных иммунологических сдвигах у больных, принимавших в качестве профилактического средства комплекс БАВ.

Экспериментальные данные свидетельствуют о существенном снижении количества и частоты выделения условно-патогенной микрофлоры, наиболее характерной для хронического генерализованного пародонтита средней степени тяжести.

Наблюдается полное вытеснение или снижение до физиологических значений концентраций таких значимых для данной болезни видов микроорганизмов, как *Streptococcus pyogenes*, *Proteus vulgaris*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Treponema macrodentium*, *Streptococcus*

haemolyticus, *Streptococcus mutants*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Fusobacterium polymorphum*, *Neisseria spp.*, *Actinomyces spp.*

Существенное положительное терапевтическое значение имеет увеличение количества микроорганизмов рода *Lactobacillus* до 80%.

ВЫВОДЫ

1. Предлагаемый экспериментальный образец комплекса БАВ – Детозар оказался безопасным для применения и обладал выраженным положительным клинико-терапевтическим эффектом.

2. Экспериментальный образец комплекса БАВ нормализует микробиоценоз ротовой полости и сопровождается снижением количества условно-патогенной микрофлоры и повышением концентрации представителей нормальной микрофлоры.

3. Комплекс БАВ обладает высокой антагонистической активностью в отношении различных видов условно-патогенных микроорганизмов, выделяемых у больных пародонтитом.

4. Экспериментальный образец комплекса БАВ способствует повышению активности лизоцима слюнной жидкости и иммуноглобулинов А и G.

Работа выполнена по теме из Плана НИР ИИФ УрО РАН, № гос. регистрации АААА-А18-118020690020-1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. *Забокрицкий Н.А.* Экспериментальная оценка коррекции гуморального иммунитета гепатопротек-

торным препаратом гепатобиол у лабораторных животных с острым токсическим гепатитом. *Российский иммунологический журнал*, 2017, 11, 2(20), 123–126. [*Zabokritskiy N. A.* Experimental estimation of correction of humoral immunity hepatoprotective drug hepatobiol in laboratory animals С acute toxic hepatitis, 2017, 11, 2(20), 123–126].

2. *Забокрицкий Н.А.* Оценка иммуностропного действия пробиотика бацилакт в составе трансдермальных терапевтических систем. *Российский иммунологический журнал*, 2017, 11, 2(20), 126–129. [*Zabokritskiy N. A.* Preclinical evaluation of immunotropic action of probiotics bacilack transdermal therapeutic system, 2017, 11, 2(20), 126–129].
3. *Забокрицкий Н.А.* Обоснование направлений в разработке и экспериментальном изучении новых фармакологических препаратов на основе пробиотиков и их биологически активных продуктов: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук., 2014. 3–16. [*Zabokritskiy N. A.* Study areas in the development and experimental study of new pharmacological products based on probiotics and their bioactive products: abstract of dis. ... dr. med. sciences, 2014. 3–16].
4. *Лабинская А.С.* Микробиология с техникой микробиологических исследований. Бином, М., 2012. 72–124. [*Labinskaya A. S.* Microbiology with technique of microbiological studies.: Binom, Moscow, 2012. 72–124].
5. *Holzapfel W. H., Schillinger U.* Introduction to pre- and probiotics. *Food Research International* 35, 2002, 109–116.
6. *Kailasapathy K. A., Chin J.* Survival and therapeutic potential of probiotic organisms with reference to *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium spp.* *Immunol. Cell. Biol.*, 2000, 78, 80–88.
7. *Lee Y. K., Salminen S.* Handbook of Probiotics and Prebiotics. John Wiley and Sons, Ltd., 2009, 132–144.
8. *Russel J., Cohn R.* Probiotics. U.K., Edinburgh: LEN-NEX Corp. 2012, 5–58.

IMMUNOBIOLOGICAL ASPECTS OF THE APPLICATION OF THE NEW METABIOTICS

© 2019 N. A. Zabokritskiy

E-mail: pharmusma@rambler.ru

Institute of Immunology and Physiology UrB RAS, Ekaterinburg, Russia

Received: 23.05.2019. **Accepted:** 28.06.2019

The paper presents the results of clinical and laboratory studies of a new metabiotic drug based on biologically active substances of the probiotic strain *Bacillus subtilis B-3679*. The assessment of the state and dynamics of changes in such integral immunological parameters characterizing the state of health of patients as the level of lysozyme activity and the concentration of sIgA, and IgA, M, G in salivary fluid of patients with chronic generalized periodontitis of moderate severity is given. It was found that the metabiotic was safe for use and had a pronounced positive clinical and therapeutic effect, normalizes the microbiocenosis of the oral cavity, which is accompanied by a decrease in the number of opportunistic microflora and an increase in the concentration of representatives of normal microflora. It was experimentally established that the studied metabiotic has a high antagonistic activity against various types of opportunistic microorganisms secreted in patients with periodontitis and promotes increased activity of salivary fluid lysozyme and immunoglobulins A and G.

Key words: metabiotic, *Bacillus subtilis B-3679*, immunological parameters

Author:

Zabokritskiy N. A., MD, PhD, assistant professor of the laboratory of immunophysiology and immunopharmacology of the Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Yekaterinburg, Russia.

Yekaterinburg, Institute of immunology and physiology, Ural branch of the Russian Academy of Sciences. Phone: +73433740070,

E-mail: pharmusma@rambler.ru