

ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 618.145-002.2-078.33:001.891.57

Агарков Н.М.¹, Головченко О.В.², Охотников О.И.³, Будник И.В.¹, Аксёнов В.В.¹, Иванов В.А.³

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ ОСТРОГО ЭНДОМЕТРИТА НА ОСНОВЕ МОДЕЛИРОВАНИЯ И КЛАСТЕРНОГО АНАЛИЗА ПАРАМЕТРОВ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА

¹ ФГБОУ ВО «Юго-Западный государственный университет» 305040, Курск, Россия;

² Перинатальный центр ОГБУЗ «Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа» 308007, Белгород, Россия;

³ ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет», 305041, Курск, Россия

Одним из распространенных осложнений послеродового периода и абортос считается острый эндометрит, вызывающий выраженные нарушения местного иммунитета. Цель данного исследования – совершенствование диагностики острого эндометрита на основе выделенных и методом корреляционного моделирования и кластерного анализа приоритетных в диагностическом аспекте иммунологических показателей вагинально-цервикальной слизи. Сформированы основная (154 больных острым эндометритом) и контрольная группы (103 пациента с неосложненным послеродовым периодом), у которых методом иммуноферментного анализа изучены содержание иммуноглобулинов, компонентов комплемента и лизоцима в вагинально-цервикальной слизи. Отбор диагностически значимых показателей проведен с помощью корреляционного и кластерного методов. Выявлено, что ведущими диагностическими показателями местного иммунитета для острого эндометрита являются Ig M, sIg A, C₄ компонента комплемента и лизоцим. Установленные диагностически значимые параметры местного иммунитета обеспечивают совершенствование выявления острого эндометрита по наименьшему числу показателей.

Ключевые слова: острый эндометрит, местный иммунитет, корреляционный анализ, кластерный метод, иммуноферментный анализ.

Для цитирования: Агарков Н.М., Головченко О.В., Охотников О.И., Будник И.В., Аксёнов В.В., Иванов В.А. Совершенствование диагностики острого эндометрита на основе моделирования и кластерного анализа параметров местного иммунитета. Клиническая лабораторная диагностика. 2018; 63 (4): 239-242. DOI:<http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-239-242>

Agarkov N.M.1, Golovchenko O.V.2, Okhotnikov O.I.3, Budnik I.V.1, Aksenov V.V.1, Ivanov V.A.3

THE DEVELOPMENT OF DIAGNOSTIC OF ACUTE ENDOMETRITIS ON THE BASIS OF MODELING AND CLUSTER ANALYSIS OF PARAMETERS OF LOCAL IMMUNITY

¹The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The South-Western State University", 305040, Kursk, Russia

²The Oblast State Budget Health Care Institution "The Prelate Josaphat Belgorod Oblast Clinical Hospital", 308007, Belgorod, Russia

³The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Kursk State Medical University", 305041, Kursk, Russia

The acute endometritis provoking expressed disorders of local immunity is considered as one of the prevalent complications of post-natal period and abortions. The purpose of study is to develop diagnostic of acute endometritis on the basis of applied correlation modeling and cluster analysis techniques diagnostically priority-driven immunological indices of vaginal cervical mucus. The sample included main group (154 patients with acute endometritis) and control group (103 patients with uncomplicated post-natal period). Both groups were subjected to enzyme-linked immunosorbent assay to analyze content of immunoglobulins, components of complement and lysozyme in vaginal cervical mucus. The sampling of diagnostically significant indices was implemented using correlation and cluster analysis techniques. It is established that chief diagnostic indices of local immunity in case of acute endometritis are Ig M, sIg A, C₄ components of complement and lysozyme. The established diagnostically significant parameters of local immunity provide development of detection of acute endometritis according less number of indices.

Key words: acute endometritis; local immunity; correlation analysis; cluster analysis; enzyme-linked immunosorbent assay.

For citation: Agarkov N.M., Golovchenko O.V., Okhotnikov O.I., Budnik I.V., Aksenov V.V., Ivanov V.A. The development of diagnostic of acute endometritis on the basis of modeling and cluster analysis of parameters of local immunity *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika* (Russian Clinical Laboratory Diagnostics) 2018; 63(4): 239-242. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-239-242>

For correspondence: Agarkov N.M., doctor of medical sciences, professor of the chair of Biomedical Engineering of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The South-Western State University", e-mail: vitalaxen@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 02.11.2017
Accepted 25.01.2018

Для корреспонденции: Агарков Николай Михайлович, д-р мед. наук, проф. каф. биомедицинской инженерии Юго-Западного государственного университета; e-mail: vitalaxen@mail.ru

Введение. Среди воспалительных заболеваний женских половых органов острый эндометрит (ОЭ) на протяжении многих лет остается одной из наиболее актуальных проблем в клинической практике в связи с его высокой частотой [1]. ОЭ в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза составляет от 6% до 27% [2]. В современных условиях высокой остается частота ОЭ после родов, аборт и особенно после кесарева сечения, несмотря на проводимые в этом направлении многочисленные исследования [3-5].

ОЭ вызывает выраженные иммунные нарушения, в том числе на местном уровне, которые необходимо учитывать при его диагностике. При этом рациональнее осуществлять диагностику ОЭ по наиболее значимым иммунологическим параметрам вагинальноцервикальной слизи, исключив из анализа второстепенные и несущественные представители иммунограммы. Вместе с тем на сегодняшний момент в научных публикациях отсутствует информация о ведущих диагностически значимых показателях местного иммунитета для выявления ОЭ, отобранных посредством объективных методов количественного анализа.

Цель данного исследования – совершенствование диагностики ОЭ на основе выделенных методом корреляционного моделирования и кластерного анализа приоритетных в диагностическом аспекте иммунологических показателей вагинальноцервикальной слизи.

Материал и методы. Сформировано две клинические группы – основная и контрольная. Основная группа представлена 154 больными с послеродовым ОЭ, а контрольная группа – 103 пациентками с неосложненным послеродовым периодом. Изученные группы не имели существенных клиникодемографических различий.

Определение в вагинальном секрете иммуноглобулинов проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем с моноклональными антителами к иммуноглобулинам человека («Полигност», Санкт-Петербург). Содержание компонентов комплемента, лизоцима в вагинальноцервикальном секрете изучали с использованием наборов реагентов ProCon (ООО «Протеиновый контур», Санкт-Петербург).

Статистическая обработка данных выполнялась на ЭВМ с применением программы «Statistica 6.0». Для выделения ведущих показателей местного иммунитета у больных ОЭ использовался корреляционный и кластерный метод. Оценка достоверности проводилась по критерию ТУайта и *t* Стьюдента. Значимым считалось различие при $P \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение. В вагинальноцервикальной слизи показатели локального гуморального иммунитета при ОЭ характеризуются репрезентативным повышением уровня Ig M, Ig G и снижением sIg A (см. таблицу). Увеличение содержания Ig A в основной группе является незначительным и статистически незначимым ($P > 0,05$). Компоненты комплемента значительно повышены у больных ОЭ. Особенно это относится к компонентам комплемента C_4 и C_1 , содержание которых возросло наиболее существенно ($p < 0,001$). Достоверными оказались и изменения других компонентов – C_2 , C_3 и C_5 . При этом менее значительное изменение, а именно снижение компоненты комплемента отмечено для C_5 ($p < 0,05$). У больных ОЭ достоверно снизилось содержание лизоцима в вагинальноцервикальной слизи.

При анализе иммунологических показателей в цервикальной слизи и эндометриальном секрете обнаружено, что общее количество нейтрофилов, а также жизнеспособных лейкоцитов, лизосомальная активность, спонтанная НСТ-реакция нейтрофилов выше в группе больных ОЭ [6, 7]. У женщин с послеродовым ОЭ обнаружены отклонения показателей фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови от таковых у здоровых родильниц. Так, у больных ОЭ повышалось количество НСТ-

Показатели иммунитета на местном уровне у пациенток с ОЭ (M±m)

Показатель локального иммунитета, единица измерения	Больные ОЭ	Контроль
Ig M, г/л	0,27±0,1*	0,05±0,02*
Ig A, г/л	0,13±0,02	0,09±0,02
Ig G, г/л	0,92±0,08*	0,41±0,05*
sIg A, г/л	0,14±0,03*	0,45±0,06*
C_1	66,5±2,6*	38,3±1,7*
C_2	68,2±1,5*	46,7±1,4*
C_3	64,7±2,0*	43,6±1,5*
C_4	74,5±2,3*	38,1±0,9*
C_5	31,4±1,5*	38,9±1,7*
Лизоцим, г/л	0,6±0,02	2,1±0,04

Примечание. * Репрезентативное различие.

положительных форм лейкоцитов. Одновременно с этим статистически значимо увеличился индекс активации нейтрофилов. Выявленные сдвиги свидетельствуют о повышении кислородзависимых процессов в клетках, которые приводят к высвобождению большого количества свободных радикалов кислорода. На этом фоне в нейтрофилах усиливаются функции, не зависящие от кислородных процессов [8].

На основе метода нейросетевого моделирования установлено, что достоверными и наиболее значимыми для диагностики и прогнозирования ОЭ после медицинского аборта среди иммунологических показателей являются: снижение абсолютного содержания CD72+ клеток менее $0,25 \times 10^9$ /л, повышение относительного содержания CD4+ клеток более 34,9% [9]. Диагностическое и прогностическое значение имеют также степень чистоты влагалищного содержимого, срок выполнения аборта.

Использование в качестве диагностических критериев ОЭ количества и направления корреляционных достоверных связей позволяет улучшить и рационализировать его выявление (рис. 1, а, б). Сопряженность параметров местного гуморального иммунитета в основной группе значительно выше, чем в контроле. Больше всего корреляционных связей отмечено для Ig M, которые имеют прямые соотношения с содержанием в вагинальноцервикальной слизи компонентов комплемента C_1 и C_4 , с Ig G. Обратная связь Ig M установлена с sIg A. Компонента комплемента C_4 активно вовлечена во внутрисистемные взаимоотношения и представлена тремя достоверными корреляциями. Прямые связи компонента комплемента C_4 установлены с Ig M и компонентой комплемента C_1 , а обратное соотношение – с лизоцимом. Лизоцим

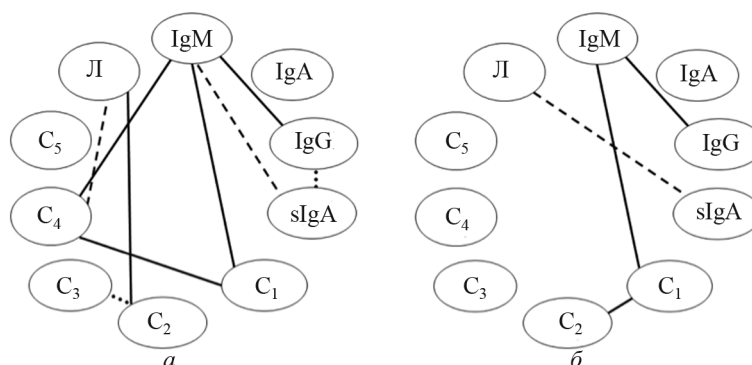


Рис. 1. Модели взаимосвязей местного иммунитета у пациенток с ОЭ (а) и в контроле (б).

Сплошная линия – прямая достоверная связь; пунктирная – обратная достоверная связь; с точками – криволинейная достоверная связь.

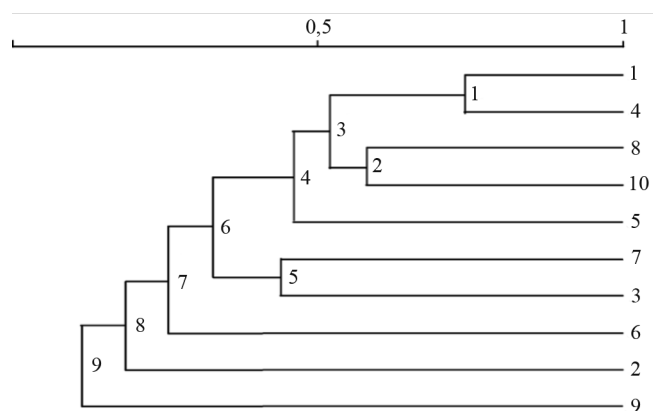


Рис. 2. Кластеризация параметров местного иммунитета у пациенток с ОЭ.

1 – иммуноглобулины М, 2 – иммуноглобулины А, 3 – иммуноглобулины G, 4 – секреторный иммуноглобулин А, 5 – компонента комплемента C₁, 6 – компонента комплемента C₂, 7 – компонента комплемента C₃, 8 – компонента комплемента C₄, 9 – компонента комплемента C₅, 10 – лизоцим.

соответственно имеет две корреляционные связи. Достоверные криволинейные зависимости выявлены между Ig G и sIg A, компонентами комплемента C₂ и C₃.

Корреляционная модель в контрольной группе существенно отличается как по числу, так и по направлению связей. Выявлено две прямые достоверные связи между содержанием в вагинальноцервикальной слизи Ig M и Ig G, компонентами комплемента C₁ и C₂. Обратное соотношение отмечено для лизоцима и sIg A, а также – для компонентов комплемента C₄ и C₅.

Содержание иммуноглобулинов А, М и G в цервикальной слизи при ОЭ после родов значительно выше, чем у здоровых женщин [10]. У пациенток с послеродовым эндометритом наблюдается снижение местной иммунореактивности за счет уменьшения экспрессии TLR4 (лиганддисахариды грамотрицательных бактерий) и TLR5 (лигандфлагеллин бактерий) [11]. С уровнем TLR4 коррелировал уровень экспрессии супероксиддисмутазы ($r=0,63$; $p<0,01$), а с TLR5 $r=0,74$. С уровнем TLR1, TLR2 и экспрессией каталазы корреляционная связь равна 0,43 и 0,55 соответственно.

При сокращении пространства диагностических показателей местного иммунитета у больных ОЭ посредством кластерного анализа выделен 1ый однородный кластер, сформированный иммуноглобулинами М и секреторным иммуноглобулином А (рис. 2). При высоком уровне объединения взаимодействуют лизоцим и компонента комплемента C₄, образуя 2-й кластер для данных параметров иммунитета в вагинальноцервикальной слизи. В совокупности названные кластеры формируют 3ий кластер. Значительный уровень интеграции установлен для иммуноглобулинов G и компонента комплемента C₃, а также для компонента комплемента C₁. Низкий уровень интеграции среди показателей местного иммунитета у пациенток с ОЭ выявлен для иммуноглобулинов А и компоненты комплемента C₅. Следовательно, кластерный анализ доказывает высокую диагностическую значимость при ОЭ Ig M, секреторного иммуноглобулина А, лизоцима и компонента комплемента C₄.

Анализ параметров информативности по Кульбаку выявил высокую информативность Ig M в вагинальноцервикальном секрете. У больных ОЭ на втором и третьем ранговых местах по величине информативности с незначительным различием находятся компонента комплемента C₄ и лизоцим. Важными с диагностической точки зрения среди показателей местного иммунитета при рассматриваемой патологии следует считать уровень sIg A ниже 0,25 г/л и компоненты комплемента C₁ более 50,0. Значительной является мера информативности

Ig G более 0,65 г/л, компоненты комплемента C₃ более 55,0. Наименьшая информативность свойственна компоненте комплемента C₅ менее 35,0.

Заключение. Оценка диагностической значимости показателей местного иммунитета у больных ОЭ посредством корреляционного и кластерного анализа свидетельствует, что ведущими параметрами для верификации данного заболевания являются содержание Ig M, sIg A, C₄ компонент комплемента, лизоцима в вагинальноцервикальной слизи. Названные выше иммунологические показатели имеют наибольшее число корреляций на внутрисистемном уровне и интегрированы в первый и второй кластеры при уровне объединения более 0,6, что однозначно указывает на их высокую диагностическую значимость.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих. Г.Т. *Акушерство и гинекология. Клинические рекомендации*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2009.
2. Серов В.Н., Коган Е.А., Силантьева Е.С., Шуршалина А.В., Ежова Л.С., Дебольская А.И. Комплексное лечение хронического эндометрита: клиноморфологическое обоснование использования физиотерапии. *Акушерство и гинекология*. 2006; 3: 46-50.
3. Archer T.L., Shapiro A.E., Suresh P.J. Maximisation of maternal cardiac output during labour might help to prevent not only foetal hypoxaemia but also myometrial ischaemia, dysfunctional labour, uterine atony and postpartumendometritis. *Anaesth. Intensive Care*. 2011; 39(4): 774-5.
4. Bartolome J.A., Khalloub P., de la Sota R.L., Drillich M., Melendez P.G. Strategies for the treatment of dairy cows at high risk for postpartum metritis and for the treatment of clinical endometritis in Argentina. *Trop Anim Health Prod*. 2014;46(1):79-85.
5. Melcher Y., Prunner I., Drillich M. Degree of variation and reproducibility of different methods for the diagnosis of subclinical endometritis. *Theriogenology*. 2014;82(1): 57-63.
6. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V., Veryasov V.N. Immunomorphological characteristics of endometrium in women with chronic endometritis. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2006; 141(1): 104-6.
7. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabbà C., et al. Interleukin 6, interleukin 1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril*. 2014; 101(1): 242-7.
8. Белокриницкая Т.Е., Битковский Ю.А., Анохова Л.И., Фролова Н.И. Цитокины, субпопуляции лимфоцитов и фагоцитарная активность лейкоцитов при послеродовых эндометритах у пациенток молодого возраста. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. 2012; 3: 71 – 4.
9. Россиева Т.Л., Савченко А.А., Цхай В.Б. Особенности состояния иммунного статуса внутриклеточного метаболизма лимфоцитов крови после медицинского аборта при остром эндометрите. *Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск)*. 2007; 1: 48 – 51.
10. Куперт М.А. О патогенезе эндометритов после родов. *Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск)*. 2004; 7: 35 – 6.
11. Лебедева О.П., Самборская Н.И., Башмаков В.Ю. Пахомов С.П., Попов В.Н., Чурносос М.И. и др. Роль системы врожденного иммунитета, генетических факторов антиоксидантных ферментов в патогенезе послеродового эндометрита. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2011; 16(111): 95 – 9.

REFERENCES

1. Savel'eva G.M., Serov V.N., Suhik G.T. *Obstetrics and gynecology. Clinical guidelines* [Akusherstvo i ginekologiya/ Klinicheskie rekomendatsii]. M.: GEOTAR Media; 2009. (in Russian)
2. Serov V.N., Kogan E.A., Silant'eva E.S., Shurshalina A.V., Ejhova L.S., Debolskaja A.I. Complex treatment of chronic endometritis: clinicomorphological the rationale for the use of physiotherapy. *Akusherstvo i ginekologija*. 2006; 3: 46-50. (in Russian)
3. Archer T.L., Shapiro A.E., Suresh P.J. Maximisation of maternal cardiac output during labour might help to prevent not only foetal hypoxaemia but also myometrial ischaemia, dysfunctional labour, uterine atony and postpartum endometritis. *Anaesth. Intensive Care*. 2011; 39(4): 774-5.

4. Bartolome J.A., Khalloub P., de la Sota R.L., Drillich M., Melendez P.G. Strategies for the treatment of dairy cows at high risk for postpartum metritis and for the treatment of clinical endometritis in Argentina. *Trop. Anim. Health Prod.* 2014;46(1):79-85.
5. Melcher Y., Prunner I., Drillich M. Degree of variation and reproducibility of different methods for the diagnosis of subclinical endometritis. *Theriogenology.* 2014;82(1): 57-63.
6. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V., Veryasov V.N. Immunomorphological characteristics of endometrium in women with chronic endometritis. *Bulleten' Experimental'noy Biologii i Meditsiny.* 2006; 141(1): 104-6. (in Russian)
7. Tortorella C., Piazzolla G., Matteo M., Pinto V., Tinelli R., Sabbà C., et al. Interleukin6, interleukin1β, and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis. *Fertil Steril.* 2014; 101(1): 242-7.
8. Belokrinickaja T.E., Bitkovskij Ju.A., Anohova L.I., Frolova N.I. Cytokines, lymphocyte subpopulations and phagocytic activity of leukocytes in postpartum endometritis in patients of young age. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra SO RAMN.* 2012; 3: 71 – 4. (in Russian)
9. Rossieva T.L., Savchenko A.A., Chaj V.B. The peculiarities of the immune status of intracellular metabolism of blood lymphocytes after medical abortion under acute endometritis. *Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk).* 2007; 1: 48 – 51. (in Russian)
10. Kupert M.A. On the pathogenesis of endometritis after birth. *Sibirskij medicinskij zhurnal (g. Irkutsk).* 2004; 7: 35 – 6.
11. Lebedeva O.P., Samborskaya N.I., Bashmakov V.Ju. Pahomov S.P., Popov V.N., Churnosov M.I. et al. Role of the innate immune system, genetic factors, antioxidant enzymes in the pathogenesis of postpartum endometritis. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Serija: Meditsina. Farmaciya.* 2011; 16(111): 95 – 9. (in Russian)

Поступила 02.11.17
Принята к печати 25.01.18

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 579.835.12:579.222].083.3:543.544

Смирнова Д.Н., Богачева Н.В., Дармов И.В.

РАЗРАБОТКА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ОБРАЗЦА ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОЙ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ БЕЛКА ПАТОГЕННОСТИ CagA *HELICOBACTER PYLORI*

ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет», 610000, г. Киров, Россия

Разработана иммунохроматографическая тест-система для детекции белка патогенности CagA Helicobacter pylori в различном биологическом материале (кале, содержимом зубодесневых карманов), а также в культуре H.pylori. Тест-система представляет собой мультимембранный композит на основе мембран фирмы «MDI» (Индия). Основными иммунохимическими компонентами тест-системы являются: конъюгат наночастиц коллоидного золота размером 30 нм с моноклональными антителами (клон HP-387), нанесённый на мембрану для конъюгата; моноклональные антитела (клон HP-1811) и антивидовые антитела козы против Ig мыши, нанесённые на нитроцеллюлозную мембрану соответственно в тестовую и контрольную зоны. Все антитела производства фирмы «Биалекса» (Россия).

Ключевые слова: иммунохроматографическая тест-система; наночастицы коллоидного золота; моноклональные антитела; хеликобактериоз; *Helicobacter pylori*.

Для цитирования: Смирнова Д.Н., Богачёва Н.В., Дармов И.В. Разработка экспериментального образца иммунохроматографической тест-системы для выявления белка патогенности CagA *Helicobacter pylori*. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2018; 63 (4): 242-246. DOI: <http://dx.doi.org/0869-2084-2018-63-4-242-246>

Smirnova D.N., Bogacheva N.V., Darmov I.V.

THE DEVELOPMENT OF EXPERIMENTAL SAMPLE OF IMMUNE CHROMATOGRAPHIC TEST-SYSTEM FOR DETECTING PROTEIN OF PATHOGENICITY OF CagA *HELICOBACTER PYLORI*

The Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Vyatka State University", 610000, Vyatka, Russia

The immunochromatographic test-system was developed for detecting protein of pathogenicity of CagA Helicobacter pylori in various biological samples (feces, content of dento-gingival recesses) and also in culture of H.pylori. The test-system represents multi-membrane composite on the basis of membranes manufactured by "MDI" (India). The main immunochemical components of test-system are conjugate of nanoparticles of colloid gold with size of 30 nm with monoclonal antibodies (clone HP-387), applied to membrane for conjugate; monoclonal antibodies (clone HP-1811) and anti-species antibodies of goat against Ig of mouse, applied to nitrocellulose membrane correspondingly in test and control zones. All antibodies are produced by the firm "Bialeksa" (Russia).

Keywords: immune chromatographic test-system; nanoparticles of colloid gold; monoclonal antibodies; *Helicobacteriosis*; *Helicobacter pylori*.

For citation: Smirnova D.N., Bogacheva N.V., Darmov I.V. The development of experimental sample of immune chromatographic test-system for detecting protein of pathogenicity of CagA *Helicobacter pylori*. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)* 2018; 63(4): 242-246. (in Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2018-63-4-242-246>

For correspondence: Smirnova D.N., post-graduate student of the chair of Microbiology of the Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "The Vyatka State University", e-mail: cards1993@mail.ru

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support

Received 25.01.2018
Accepted 30.01.2018