



УДК 616.992.282

Биологическая и генетическая характеристика аутоштаммов *Klebsiella* spp., выделенных от детей и взрослых

Е. В. Бухарова¹, С. М. Попкова¹, Е. Б. Ракова¹, Ю. П. Джиоев^{1,2},
У. М. Немченко¹, Е. И. Иванова¹

¹ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека
СО РАМН, Иркутск

² Иркутский государственный медицинский университет, Иркутск
E-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru

Аннотация. Представлена микрoэкологическая характеристика региональных популяций *Klebsiella* spp. в кишечной микробиоте детей первого года жизни и взрослых. Исследована чувствительность аутоштаммов к ряду антибиотических препаратов (групп: β -лактамов, аминогликозидов, хинолонов) и их фагочувствительность (к очищенному фагу клебсиелл пневмонии и очищенному бактериофагу клебсиелл поливалентному). Выборка выделенных штаммов ($n = 60$) характеризовалась высоким удельным весом антибиотикочувствительных клебсиелл. Высокая доля резистентных к исследованным бактериофагам штаммов может быть причиной низкой эффективности фаготерапии у детей. У 18,3 % штаммов клебсиелл присутствует ген *bfp*, что говорит об адгезивном потенциале *Klebsiella* spp. за счёт образования пилей.

Ключевые слова: кишечная микробиота, антибиотикочувствительность, фагочувствительность, ген патогенности, ПЦР.

Введение

Дисбиотические нарушения в настоящее время широко распространены в России и за рубежом. Особенно часто встречается дисбиоз кишечника, от которого, по данным различных исследователей, в той или иной степени страдает до 90 % населения страны [1; 3; 9]. Отмечают, что частота эпизодов диареи у грудных детей колеблется от одного до трёх в течение года [17; 19]. Этиология диареи у грудных детей обусловлена неустойчивым микробиоценозом кишечного тракта, связанного с микробной сукцессией при формировании микробиоты, особенностями иммунной системы, неадекватным иммунным ответом организма на заселение кишечника условно-патогенными микроорганизмами [14]. Частота распространённости кишечных инфекций напрямую связана с социально-экономическими факторами, питанием, качеством воды, климатогеографическими и иными условиями [3].

Клебсиеллы известны как возбудители заболеваний дыхательных путей, риносклеромы и озыны. В последние годы их выделение описано при заболеваниях урогенитального тракта, мозговых оболочек, глаз, суставов и позвоночника, при различных гнойно-септических осложнениях, а также при острых желудочно-кишечных заболеваниях. Клебсиелл считают возбудителями внутрибольничных инфекций, различных заболеваний новорождённых [1; 19].

Вирулентность клебсиелл обусловлена главным образом их способностью к адгезии, связанной с капсульным полисахаридом, пилиями и белком наружной клеточной мембраны, что способствует более продуктивной колонизации энтероцитов. Капсула также защищает бактерии от действия фагоцитирующих клеток [4; 22; 24].

В патогенезе развития дисбактериоза кишечника важную роль играют не только количественные и качественные изменения микрофлоры, но и «патогенный потенциал» микроорганизмов. Обладая выраженной биологической и экологической пластичностью, *Klebsiella* способна к длительному персистированию в организме человека и может являться причиной микробиологических нарушений в кишечной микробиоте [13; 22; 24]. Установлено, что изменение патогенности у бактерий реализуется на генетическом уровне через мутации и генетические рекомбинации [4; 6; 10].

Молекулярно-генетические механизмы формирования резистентности клебсиелл к антибактериальным препаратам и их ассоциация с экспрессией факторов вирулентности недостаточно изучены. В связи с этим исследование биологических и генетических свойств клебсиелл, в частности факторов, влияющих на адгезивность и генов, детерминирующих её, позволит разработать более совершенные методы диагностики [20], а также профилактические меры, направленные на купирование инфекционного процесса на ранних стадиях. В настоящем исследовании рассматривается использование специфических праймеров для ПЦР в амплификации последовательностей гена *bfp* в качестве способа обнаружения микроорганизмов, вызывающих дисбактериоз кишечника, в частности штаммов *Klebsiella* spp.

Проблема антибиотикорезистентности штаммов условно-патогенной микробиоты, несмотря на все усилия, становится неконтролируемой. Неуклонный рост устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам является проблемой общемирового масштаба. Низкая эффективность эмпирического использования антибиотиков сочетается с побочными явлениями или нежелательными реакциями в виде снижения иммунитета, подавления нормальной микрофлоры кишечника и последующим формированием дисбиозов [11; 18; 25].

Среди альтернативных антимикробных препаратов особый интерес представляют бактериофаги [5; 12; 21]. Одно из важных преимуществ бактериофагов – их высокая специфичность. В то время как антибиотики подавляют бактерии многих видов – не только патогенную, но и нормальную микрофлору, бактериофаги действуют только против конкретных возбудителей [2; 8]. В нашей стране бактериофаги разрешены для использования и

активно применяются в различных областях медицины [12; 21]. Они не токсичны, не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными препаратами, в том числе с антибиотиками. Фаги можно назначать беременным, кормящим матерям и детям любого возраста, включая недоношенных. Основным условием успешного применения является чувствительность выделенной культуры к соответствующему фагу. Более того, бактериофаги могут быть использованы не только для лечения, но и для профилактики инфекционных заболеваний [2; 26].

В связи с вышеизложенным, целью настоящего исследования является оценка патогенного потенциала региональных штаммов клебсиелл. Для реализации этой цели были проведены следующие исследования: изучение морфологических и микроэкологических свойств, уровня чувствительности популяций клебсиелл к антибактериальным препаратам (антибиотикам) и лечебным бактериофагам; определение гена *bfp*, кодирующего наличие пилей у *Klebsiella* spp., выделенных от детей первого года жизни и взрослых.

Материалы и методы

Исследованы копрологические пробы сорока четырёх детей первого года жизни (формирующийся микробиоценоз) и шестнадцати взрослых (сформированный микробиоценоз). В данных выборках был определён дисбиоз кишечника, связанный с вегетацией клебсиелл в диагностически значимых концентрациях ($\geq 10^4$ КОЕ/г). Все пациенты (и дети, и взрослые) имели функциональные нарушения кишечника (абдоминальный синдром, боли, расстройства дефекации и билиарного тракта), проявляющиеся более двух недель. Бактериологическое исследование содержимого толстой кишки производили согласно отраслевому стандарту [16] и в соответствии с утверждёнными методическими рекомендациями. Выделенные микроорганизмы идентифицировали общепринятыми методами [3]. Антибиотикорезистентность клебсиелл определяли диско-диффузионным методом [15]. Использовались антибиотические препараты (АБП) следующих групп: β -лактамы (амоксциллин, цефтазидим, ампициллин, цефотаксим), аминогликозиды (амикацин), хинолоны (норфлоксацин). Фагочувствительность определялась к коммерческим препаратам бактериофагов – «очищенному фагу клебсиелл пневмонии» и «очищенному бактериофагу клебсиелл поливалентному» производства НПО «Микроген». Тестирование проводилось согласно [7]. Исследования проводили со штаммами клебсиелл, выделенными в течение 2012–2013 гг.

Для выделения ДНК бактерий из культуральной среды использовали комплект реагентов «ДНК-сорб-В» (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Типирование проводили с одной парой праймеров (табл. 1), специфичных для клебсиелл, отобранных согласно рекомендациям [23]. Для ПЦР-амплификации использовали коммерческий набор AmpliSens-200-1 (ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Россия). Реакция амплификации проходила по

следующей схеме: первичная денатурация ДНК – 2 мин при 94 °С, далее 29 циклов амплификации при условиях: 30 с при 94 °С, 1 мин при 56 °С, 2 мин при 72 °С, заключительная элонгация 3 мин при 72 °С. Электрофорез ПЦР-фрагментов ДНК клебсиелл проводили с использованием 1,0%-ного агарозного геля в 1-кратном трис-ацетатном буфере. Размеры амплифицированных фрагментов идентифицировали в соответствии с протоколом стандартных маркеров молекулярной массы ДНК (Fermentas, Литва).

Таблица 1

Нуклеотидные структуры праймеров, используемых для определения наличия гена патогенности клебсиелл [26]

Ген патогенности	Праймеры	Структура нуклеотидных последовательностей	Размер ампликона (н. о.)
<i>bfp</i>	Ep1 (F)	5' - AATGGTGCTTGCCTTGCTGC - 3'	326
	Ep2 (R)	5' - GCCGCTTTATCCAACCTGGTA - 3'	

Для статистической обработки результатов использовали программы STATISTICA v. 6.1, Excel из пакета MS Office 2003.

Результаты и обсуждение

У детей и взрослых был выявлен микрoэкологический дисбаланс, который характеризовался тем, что на фоне высокой плотности бактерий рода *Klebsiella* (>10⁴ КОЕ/г) наблюдался дефицит бифидобактерий, лактобацилл, нормальной кишечной палочки (рис. 1).

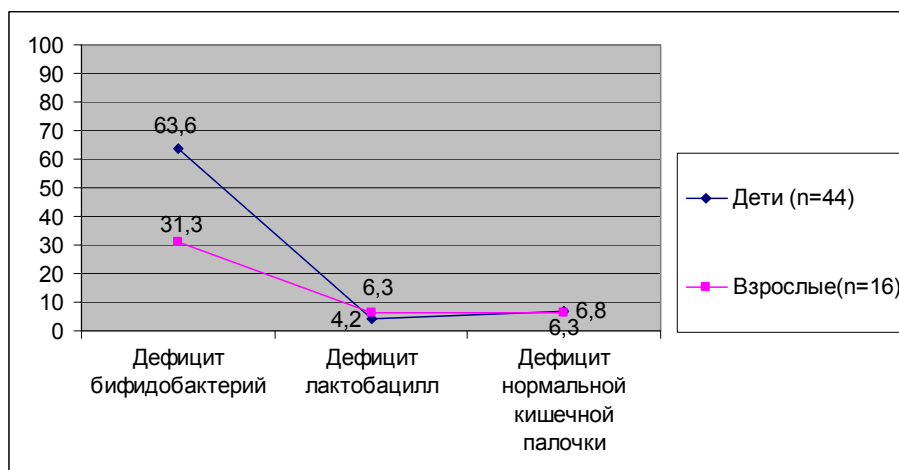


Рис. 1. Микрoэкологическая характеристика индигенной микробиоты кишечного биотопа у детей первого года жизни и взрослых, (%)

Выделенные штаммы *Klebsiella* spp. имели следующие морфологические признаки: на плотных питательных средах образовывали пышные, частично сливающиеся слизистые колонии – большие, влажные. На средах Эндо и Плоскирева *Klebsiella* spp. образовывали окрашенные колонии с металлическим блеском, что характерно для бактерий, ферментирующих лактозу. Морфологически *Klebsiella* spp. определялись как грамотрицательные, лишённые спор палочки, имеющие и не имеющие капсулу, неровно-овальной формы, располагающиеся единично, парами или цепочками, что представляет собой типичный пейзаж, характерный для клебсиелл. В мазках 60 % аутоштаммов клебсиелл имели плотную полисахаридную капсулу, которая усиливает гидрофобность клеточной стенки и препятствует проникновению фагов и антибиотических препаратов в клетку.

У детей клебсиеллы чаще встречались в ассоциациях с *Enterococcus* spp. ($65,9 \pm 7,1$), *Staphylococcus aureus* ($50 \pm 7,5$); реже – с *Clostridium* spp. ($25 \pm 6,5$) и грибами рода *Candida* ($15,9 \pm 5,5$). У взрослых наиболее часто регистрировались ассоциации клебсиелл с *Enterococcus* spp. ($62,5 \pm 12,1$), а также грибами рода *Candida* ($43,8 \pm 12,4$). Далее по частоте убывания отмечены коагулазонегативные виды стафилококка ($18,8 \pm 9,7$), *Clostridium* spp. ($12,5 \pm 8,2$), *Staphylococcus aureus* ($12,5 \pm 8,3$) (рис. 2).

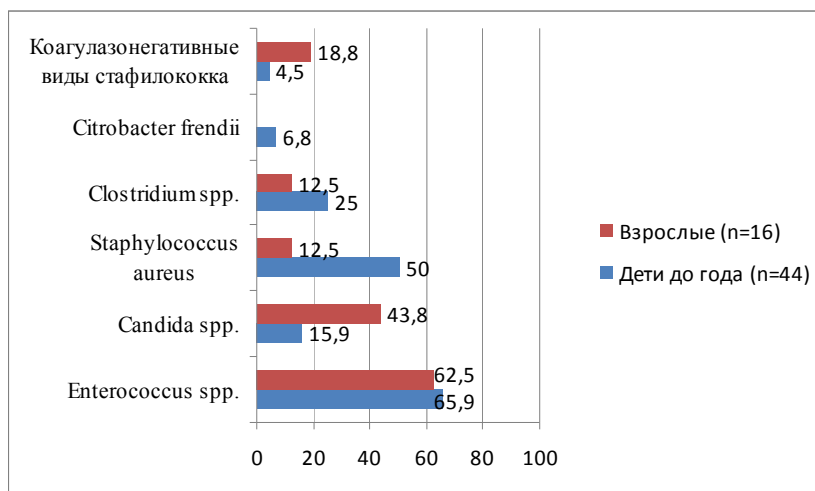


Рис. 2. Варианты ассоциаций клебсиелл с другими УПМ

Характеристика чувствительности шестидесяти штаммов *Klebsiella* spp. к антибиотикам представлена на рис. 3. Установлено, что в группе детей исследуемые штаммы клебсиелл были чувствительны практически ко всем тестируемым антибиотикам. Процент чувствительных штаммов к β -лактамам составлял $70,4 \pm 4,2$ (цефтазидим), $81,5 \pm 3,8$ (амоксциллин), $81,5 \pm 2,9$ (цефотаксим). Исключение составил ампициллин, к которому были резистентны $63 \pm 4,8$ штаммов. Полученные данные подтверждают факт природной чувствительности клебсиелл к ампицилли-

ну. Также был высок процент чувствительных штаммов к амикацину ($88,9 \pm 3,2$) из группы аминогликозидов и норфлоксацину ($88,9 \pm 4,1$) из группы хинолонов. В группе взрослых чувствительность к антибиотическим препаратам (АБП) разных групп составила 90,9 %, за исключением ампициллина, к которому оказались устойчивы 54,5 % штаммов клебсиелл (рис. 3).

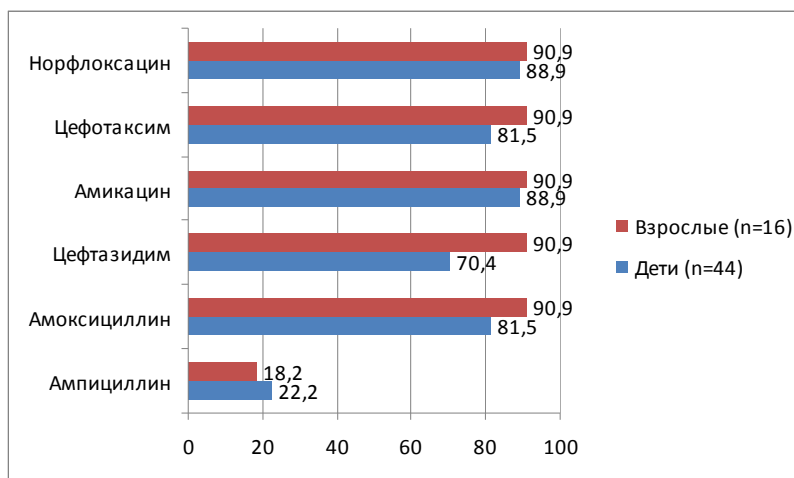


Рис. 3. Характеристика чувствительности к антибиотикам штаммов *Klebsiella* spp., выделенных от взрослых и детей, (%)

Фаголизабельность к коммерческим препаратам бактериофагов определяли у шестидесяти штаммов *Klebsiella* spp. (табл. 2). В группе детей наблюдалась слабая активность бактериофага поливалентного и фага клебсиелл пневмоний (57,7 и 55,6 % случаев соответственно). В группе взрослых показатели резистентности *Klebsiella* spp. к фагам увеличены почти вдвое по сравнению с первой группой (по 87,5 %). Высокий уровень чувствительности наблюдался лишь в 3,8 % случаев (3х–4х) в группе детей и 11,1 % случаев в группе взрослых.

Таблица 2

Характеристика чувствительности к бактериофагам штаммов *Klebsiella* spp., (%)

Активность бактериофага	Бактериофаг поливалентный		Бактериофаг клебсиелл пневмонии	
	<i>Klebsiella oxytoca</i>		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
	Дети (n = 26 штаммов)	Взрослые (n = 8 штаммов)	Дети (n = 18 штаммов)	Взрослые (n = 8 штаммов)
0х–1х	57,7±9,6	87,5±11,7	55,6±11,7	87,5±11,6
2х	38,5±9,5	12,5±11,6	33,3±11,1	12,5±11,7
3х–4х	3,8±3,7	0	11,1±7,4	0

Примечание: 0х–1х штамм нечувствителен; 2х – промежуточная чувствительность (не более 50 отдельных негативных колоний); 3х–4х – высокая чувствительность.

Таким образом, в целом региональные штаммы клебсиелл характеризовались низким уровнем чувствительности к специфическим лечебным бактериофагам, что может быть одной из основных причин низкой эффективности терапии используемыми в настоящее время коммерческими бактериофагами.

Результаты исследования, полученные посредством ПЦР-амплификации, и визуализированные электрофорезом в агарозном геле, представлены на рис. 4.

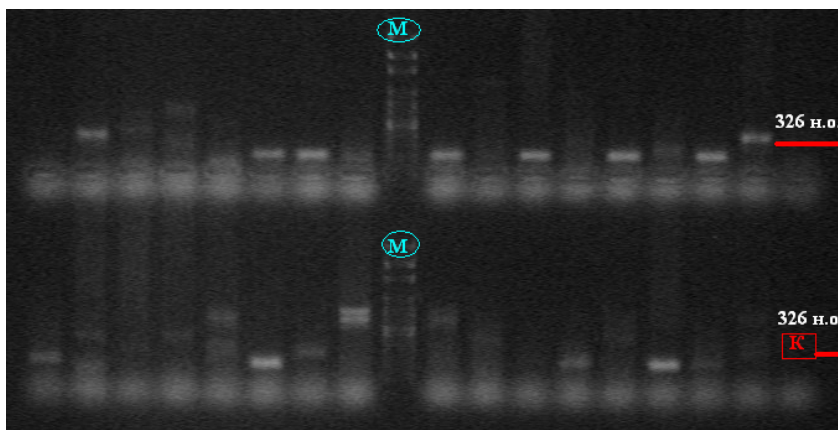


Рис. 4. Образец электрофореграммы результатов ПЦР-анализа с праймерами Ер 1 и Ер 2: М – маркер длины ДНК фрагментов; К – отрицательный контроль

Как видно из рисунка 4, используемые праймеры достаточно чётко выделяют аутоштаммы клебсиелл, имеющие ген *bfp*, что свидетельствует об их специфичности.

В результате ПЦР-амплификации с шестидестью опытными культуральными образцами клебсиелл в общем получены 11 положительных результатов на наличие гена *bfp*. Из них 8 штаммов *Klebsiella* spp. с данным геном принадлежали к «детским» аутоштаммам. У *K. oxytoca* ген обнаруживался в 11,4 %, а у *K. pneumoniae* в 6,8 % случаев. Сходная картина наблюдалась в выборке «взрослых» аутоштаммов (12,5 и 6,3 % соответственно). В обеих выборках ген *bfp* встречался почти в два раза чаще у *K. oxytoca* (табл. 3).

Таблица 3

Процент встречаемости гена *bfp* у *Klebsiella* spp. ($n = 60$), %

Дети первого года жизни ($n = 44$)		Взрослые ($n = 16$)	
<i>K. oxytoca</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>K. oxytoca</i>	<i>K. pneumoniae</i>
11,4±6,6	6,8±6,5	12,5±4,0	6,3±4,1

Таким образом, практически у каждого пятого «детского» аутоштамма клебсиелл (18,3 %) присутствует ген *bfp*, что говорит об адгезивном потенциале *Klebsiella* spp. к клеткам хозяина за счёт образовавшихся пилей. Усиливая способность к адгезии, аутоштаммы клебсиелл становятся более устойчивы и к элиминирующей терапии, и факторам внешней среды (см. табл. 2; 3).

Заключение

У детей и взрослых был выявлен микрoэкологический дисбаланс, который характеризовался тем, что на фоне высокой плотности бактерий рода *Klebsiella* ($>10^4$ КОЕ/г) наблюдался дефицит бифидобактерий, лактобацилл, нормальной кишечной палочки.

У детей клебсиеллы чаще встречались в ассоциациях с *Enterococcus* spp. (65,9±7,1), и со *Staphylococcus aureus* (50±7,5), в то время как у взрослых наиболее часто встречались ассоциации клебсиелл с *Enterococcus* spp. (62,5±12,1), а также грибами рода *Candida* (43,8±12,4).

Установлено, что в группе детей чувствительность к антибиотикам исследуемых штаммов клебсиелл была высокой: 70,4±4,2 (цефтазидим), 81,5±3,8 (амоксциллин), 81,5±2,9 (цефотаксим). Исключение составил ампициллин, к которому резистентны 63±4,8 штаммов. Также высок процент штаммов, чувствительных к амикацину (88,9±3,2) из группы аминогликозидов и норфлоксацину (88,9±4,1) из группы хинолонов. Практически все аутоштаммы (90,9 %) из группы взрослых были чувствительны к АБП разных групп.

Слабая активность фагов по отношению к аутоштаммам клебсиелл была отмечена у детей, эта тенденция вдвое усилилась в группе взрослых (до 87,5 %). В целом региональные штаммы клебсиелл характеризовались низким уровнем чувствительности к специфическим лечебным бактериофагам.

Наличие гена *bfp* практически у каждого пятого аутоштамма клебсиелл (18,3 %) свидетельствует об адгезивном потенциале региональных штаммов *Klebsiella* spp., что делает их более опасными в плане развития воспалительных заболеваний кишечника.

Список литературы

1. Блохина И. Н. Дисбактериозы / И. Н. Блохина, В. Г. Дорофейчук. – Л. : Медицина. Ленингр. отд-ние, 1979. – 176 с.
2. Боговазова Г. Г. Иммунобиологические свойства и терапевтическая эффективность препаратов бактериофагов клебсиелл / Г. Г. Боговазова, Н. Н. Воронилова, В. М. Бондаренко // ЖМЭИ. – 1992. – № 3. – С. 30–33.
3. Бондаренко В. М. Дисбактериоз кишечника как клинико-лабораторный синдром: современное состояние проблемы / В. М. Бондаренко, Т. В. Мацулевич. – М. : ГЭОТАР-медиа, 2007. – 300 с.
4. Бондаренко В. М. Генетические маркеры вирулентности условно патогенных бактерий / В. М. Бондаренко // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2011. – № 3. – С. 94–99.

5. Взаимодействие клебсиелл с коммерческим бактериофагом в кишечнике детей / Н. Н. Зинин-Бермес [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2005. – № 3 (22). – С. 30–31.
6. Генетические маркеры патогенности условно патогенных энтеробактерий, выделенных у детей и подростков при острых кишечных инфекциях / Н. Ю. Жеребцова [и др.] // *Журн. микробиол.* – 2007. – № 2. – С. 3.
7. Голубева И. В. Энтеробактерии: (Руководство для врачей) / И. В. Голубева, В. А. Килессо, Б. С. Кисилева. – М. : Медицина, 1985. – 321 с.
8. Дарбеева О. С. Эпидемиологическая эффективность фагопрофилактики гнойно-септических заболеваний в акушерских стационарах : автореф. дис. ... канд. мед. наук / О. С. Дарбеева. – М., 1982. – 21 с.
9. Дисбактериозы желудочно-кишечного тракта / В. М. Бондаренко [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колонопроктол.* – 1998. – № 8. – С. 66–70.
10. Егорова С. А. Патогенный потенциал микроорганизмов рода *Klebsiella*, как возбудителей острых кишечных инфекций / С. А. Егорова, Л. А. Кафтырева, М. А. Макарова // *Вестн. Военно-медицинской академии*. – 2008. – Прил. 2 (22). – С. 535–536.
11. Кюттер Э. Фаговая терапия: бактериофаги как антибиотики / Э. Кюттер. – СПб. : НИИ детских инфекций, 2001. – 41 с.
12. Лазарева Е. Б. Бактериофаги и пектины в коррекции нарушений микробиотозов при гнойно-воспалительных процессах : дис. ... д-ра биол. наук / Е. Б. Лазарева. – М., 2007. – 179 с.
13. Леванова Л. А. Микроэкология кишечника жителей Западной Сибири, коррекция дисбиотических состояний : дис. ... д-ра мед. наук / Л. А. Леванова. – М., 2003. – 289 с.
14. Микроэкологический пейзаж кишечного биоценоза у детей с функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта / У. М. Немченко [и др.] // *Бюл. ВСНЦ СО РАМН*. – 2011. – № 5 (81). – С. 89–93.
15. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания. МУК 4.2.1890-04 : утв. гл. гос. сан. врачом РФ 4 марта 2004 г. // *Клин. микробиология. Антимикроб. химиотерапия*. – 2004. – Т. 6, № 4. – С. 306–399.
16. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.11.0004-2003. Протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника. Утв. 09.06.03.
17. Пинегин Б. В. Дисбактериозы кишечника / Б. В. Пинегин, В. Н. Мальцев, В. М. Коршунов. – М. : Медицина, 1984. – 144 с.
18. Препараты бактериофагов: краткий обзор современного состояния и перспектив развития / И. В. Красильников [и др.] // *Сиб. мед. журн.* – 2011. – Т. 26, № 2 (2). – С. 33–37.
19. Самсыгина Г. А. Особенности становления биоценоза кишечника и кишечный дисбактериоз / Г. А. Самсыгина // *Педиатрия Consilium Medicum*. – 2003. – № 2. – С. 30–33.
20. Ющук Н. Д. Острые кишечные инфекции: актуальные проблемы клини-ки и диагностики / Н. Д. Ющук, Я. М. Еремушкина // *Инфекцион. болезни*. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 76–78.
21. Bruttin A. Human volunteers receiving *Escherichia coli* phage T4 orally: a safety test of phage therapy / A. Bruttin, H. Brusson // *Antimicrob Agents Chemother.* – 2005. – Vol. 49, N 7. – P. 2874–2878.
22. Enteroaggregative *Klebsiella pneumoniae* in association with childhood diarrhea / S. K. Niyogi [et al.] // *Indian J. Med. Res.* – 2000. – Vol. 112. – P. 133–134.

23. Identification of enteropathogenic *Escherichia coli* by PCR-based detection of the bundle-forming pilus gene / S. T. Gunzburg [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 1995. – P. 1375–1377.

24. Identification of *Klebsiella pneumoniae* genes involved in intestinal colonization and adhesion using signature-tagged mutagenesis / N. Maroncle [et al.] // Infect. Immun. – 2002. – Vol. 70 (8). – P. 4729–4734.

25. Intestinal microflora in early infancy: composition and development / S. Farano [et al.] // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 91. – P. 48–55.

26. Kutateladze M. Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics / M. Kutateladze, R. Adamia // Trends Biotechnol. – 2010. – Vol. 28 (12). – P. 591–595.

Biological and Genetic Characteristics of *Klebsiella* spp. Autostrains in Children and Adults

E. V. Bukharova¹, S. M. Popkova¹, E. B. Rakova¹, Yu. P. Dzhioev^{1,2}, U. M. Nemchenko¹, E. I. Ivanova¹

¹Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems
SB RAMS, Irkutsk

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk

Abstract. The paper presents the microecological characteristics of regional populations of *Klebsiella* spp. in the intestinal microbiota of children and adults. The sensitivity of autostrains to a number of antibiotic drugs (of groups: β -lactams, aminoglycosides and quinolones) and their phage sensitivity (to purified *Klebsiella pneumoniae* phage and purified *Klebsiella* polyvalent phage). The sample of isolates ($n = 60$) was characterized by a high proportion of antibiotic susceptible *Klebsiella*. A high proportion of strains resistant to studied bacteriophages may be the cause of the low efficiency of phage therapy in children. Gene *bfp* is present in 18,3 % of *Klebsiella* strains, which indicates the adhesive potential of *Klebsiella* spp. by the pili formation.

Keywords: intestinal microbiota, antibiotic sensitivity, phage sensitivity, pathogenicity gene, PCR.

Бухарова Екатерина Владимировна
младший научный сотрудник
Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
тел.: (3952) 33–39–52
e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru

Bukharova Ekaterina Vladimirovna
Junior Research Scientist
Scientific Centre of the Family Health and
Human Reproduction Problems SB RAMS
3, K. Marx st., Irkutsk, 664025
tel.: (3952) 33–39–52
e-mail: buxarowa.ekaterina@yandex.ru

Попкова София Марковна
доктор биологических наук
руководитель лаборатории
Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
тел.: (3952) 33–34–41
e-mail: smpopcova@gmail.com

Popkova Sofia Markovna
Doctor of Sciences (Biology)
Head of Laboratory
Scientific Centre of the Family Health and
Human Reproduction Problems SB RAMS
3, K. Marx st., Irkutsk, 664025
tel.: (3952) 33–34–41
e-mail: smpopcova@gmail.com

Ракова Елена Борисовна
научный сотрудник
Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
тел.: (3952) 33–39–52

Rakova Elena Borisovna
Research Scientist
Scientific Centre of the Family Health and
Human Reproduction Problems SB RAMS
3, K. Marx st., Irkutsk, 664025
tel.: (3952) 33–39–52

Джзиев Юрий Павлович
кандидат биологических наук, старший
научный сотрудник
Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
Иркутский государственный
медицинский университет
Восстания, 1
тел.: (3952) 33–39–52
e-mail: alanir07@mail.ru

Dhziev Yuri Pavlovitch
Candidate of Sciences (Biology)
Senior Research Scientist
Scientific Centre of the Family Health and
Human Reproduction Problems SB RAMS
3, K. Marx st., Irkutsk, 664025
Irkutsk State Medical University
1, Krasnogo Vosstania st., Irkutsk, 664003
tel.: (3952) 33–39–51,
e-mail: alanir07@mail.ru

Немченко Ульяна Михайловна
младший научный сотрудник
Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
тел.: (3952) 33–39–52
e-mail: imnemch@mail.ru

Nemchenko Ulyana Mikhailovna
Junior Research Scientist
Scientific Centre of the Family Health and
Human Reproduction Problems SB RAMS
3, K. Marx st., Irkutsk, 664025
tel.: (3952) 33–39–52
e-mail: imnemch@mail.ru

Иванова Елена Иннокентьевна
младший научный сотрудник
Научный центр проблем здоровья семьи
и репродукции человека» СО РАМН
664025, г. Иркутск, ул. К. Маркса, 3
тел.: (3952) 33–39–52
e-mail: ivanova.iem@gmail.com

Ivanova Elena Innokentyevna
Junior Research Scientist
Scientific Centre of the Family Health and
Human Reproduction Problems SB RAMS
3, K. Marx st., Irkutsk, 664025
tel.: (3952) 33–39–52
e-mail: ivanova.iem@gmail.com