

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-62-67>

Роль термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме в формировании иммунного ответа у белых мышей

В. И. Дубровина*¹, Т. П. Старовойтова¹, С. А. Витязева¹, Н. Л. Баранникова¹,
Т. А. Иванова¹, Г. Б. Мухтургин¹, А. В. Громова¹, Г. Ю. Соркина², С. В. Балахонов¹

¹ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт
Роспотребнадзора

²Иркутский базовый медицинский колледж

Резюме

Актуальность. Бруцеллез – острое инфекционно-аллергическое зоонозное заболевание, при котором основным источником инфекции для людей являются больные сельскохозяйственные животные. Иммунизация животных и людей на территории России проводится живыми вакцинами, которые, обладая высокой иммуногенностью, могут вызывать клинические, гематологические и иммунные сдвиги. Поэтому работа по конструированию новых вакцинных препаратов, дающих высокую защиту и не обладающих реактогенностью, агглютиногенной и сенсибилизирующей активностью является актуальным направлением исследований. **Материалы и методы.** Исследование проводили на 72 беспородных белых мышах, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA и термоэкстрактами (ТЭ) *B. abortus* И-206 в L- и S-форме. Морфофункциональные изменения в регионарном лимфатическом узле, селезенке и тимусе экспериментальных животных исследовали на 3, 7, 14 и 21-е сутки с момента иммунизации. **Результаты.** Исследовано влияние однократных введений термоэкстрактов *B. abortus* И-206 в L- и S-форме в сравнении с инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA на морфологические показатели иммунокомпетентных органов экспериментальных животных. Установлено, что термоэкстракты обладают способностью активировать иммунологическую перестройку в структурах селезенки и лимфатических узлов, не вызывая при этом побочных эффектов, в том числе аллергических реакций. **Заключение.** Препараты, полученные из *B. abortus* в L- и S-форме, обладают способностью активировать иммунологическую перестройку в иммунокомпетентных органах, не вызывая при этом побочных эффектов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: иммунизация, *Brucella abortus*, термоэкстракт, вакцина

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Дубровина В. И., Старовойтова Т. П., Витязева С. А. и др. Роль термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме в формировании иммунного ответа у белых мышей. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (2): 62–67. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-62-67>.

The Role of *Brucella abortus* I-206 Thermoextracts in L- and S-form in Shaping the Immune Response in White Mice

V. I. Dubrovina**¹, T. P. Starovoytova¹, S. A. Vityazeva¹, N. L. Barannikova¹, T. A. Ivanova¹, G. B. Mukhturgin¹, A. V. Gromova¹, G. Yu. Sorkina², S. V. Balakhonov¹

¹Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, Russian Federation

²Irkutsk basic medical college, Russian Federation

Abstract

Background. Brucellosis is an acute infectious-allergic zoonotic disease in which sick farm animals are the main source of infection for humans. Immunization of animals and people on the territory of Russia is carried out by live vaccines, which, having a high immunogenicity, can cause clinical, hematological and immune changes. Therefore, the work on the design of new vaccines that provide high protection and do not possess reactogenicity, agglutinogenic and sensitizing activity is the current direction of the study.

Methodology. The study was performed on 72 outbred white mice immunized with inactivated *B. abortus* 19 BA vaccine and thermal extracts (TE) of *B. abortus* I-206 in L- and S-form. Morphofunctional changes in the regional lymph node, spleen, and thymus of experimental animals were examined on days 3, 7, 14, and 21 of the time of immunization. **Results.** The influence of single

* Для переписки: Дубровина Валентина Ивановна, д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии Иркутского НИ противочумного института. 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера 78. 89025100004, (dubrovina-valya@mail.ru). © Дубровина В.И. и др.

** For correspondence: Dubrovina Valentina Ivanovna, Dr. Sci. (Biol.), head of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, 78 Trilissera str. Irkutsk, Russia 664047. +79025100004, dubrovina-valya@mail.ru. ORCID. 0000-0001-8561-6207. ©Dubrovina V. I. et al.

introductions thermoextracts *B. abortus* I-206 in L- and S-form in comparison with inactivated vaccine *B. abortus* 19 BA. the removal or the morphohistologic indices of immune organs of experimental animals. Found that thermoextracts have the ability to activate immune adjustment within the structures of the spleen and lymph nodes, without causing side effects, including allergic reactions.

Conclusions. Preparations obtained from *B. abortus* in the L- and S-forms have the ability to activate immunological rearrangement in immunocompetent organs without causing any side effects. The results indicate the promise of further research in this direction.

Key words: immunization, *Brucella abortus*, thermoextract, vaccine.

No conflict of interest to declare.

For citation: Dubrovina V. I., Starovoytova T. P., Vityazeva S. A. et al. The Role of *Brucella abortus* I-206 Thermoextracts in L- and S-form in Shaping the Immune Response in White Mice. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019; 18 (2): 62–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-2-62-67>.

Введение

Бруцеллез – острое инфекционно-аллергическое зоонозное заболевание, при котором основным источником инфекции для людей являются больные сельскохозяйственные животные [1]. Регистрируемая в России заболеваемость людей бруцеллезом, в настоящее время не имеет тенденции к снижению [2]. Болезнь, как правило, принимает затяжное течение с поражением в первую очередь лимфоретикулярной системы с переходом в хроническую форму. Профилактика бруцеллеза заключается в выявлении и ликвидации носителей инфекции – больных животных, а также вакцинации декретированного контингента и животных [3, 4]. Иммунизация животных и людей на территории России проводится живыми вакцинами.

Приготовленная из вакцинного штамма *Brucella abortus* 19-BA в S-форме, вакцина имеет выраженные антигенные свойства и стимулирует продолжительный иммунитет. Однако высокая иммуногенность живых вакцин напрямую связана с их остаточной вирулентностью, в связи с этим, у многократно прививавшихся людей могут возникнуть клинические, гематологические и иммунные сдвиги, схожие с латентной и хронической формой бруцеллеза [5,6]. Кроме того, живые вакцины обладают высокой реактогенностью, агглютиногенной и сенсибилизирующей активностью [7]. Эти и другие недостатки ограничивают их широкое применение. Поэтому работа по конструированию новых вакцинных препаратов, дающих более высокую защиту и не имеющих выше перечисленных недостатков, особенно в отношении наиболее трансформированного варианта бруцелл в L-форме, ведется как у нас в стране, так и за рубежом. В настоящее время разработаны способы получения бруцелл в стабильной L-форме, а также термоэкстрактов (ТЭ) из *B. abortus* I-206 в S- и L-формах [8,9]. Ранее нами была дана оценка популяционного состава клеток крови, перитонеальной жидкости и морфологических изменений в органах и тканях экспериментальных животных при трехкратной иммунизации препаратами термоэкстрактов из *B. abortus* в S- и L-формах [2].

Цель данной работы – сравнительная оценка изменений в иммунокомпетентных органах

экспериментальных животных, однократно иммунизированных термоэкстрактами *B. abortus* I-206 в L- и S-форме и инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA.

Материалы и методы

В качестве объекта исследования использовали инактивированную вакцину *B. abortus* 19 BA и два экспериментальных препарата – термоэкстракты (ТЭ), полученные из *B. abortus* I-206 в L- и S-форме [10].

Исследование проводили на 72 беспородных белых мышах обоих полов массой 18–20 г, стандартных по условиям содержания. Животные были разделены на три опытные (по 20 особей) и контрольную (12 особей) группы. Белых мышей опытных групп иммунизировали однократно подкожно в область правого бедра. Первой опытной группе вводили инактивированную вакцину *B. abortus* 19 BA в дозе 2 x 10⁶ м.к., второй – ТЭ, полученный из *B. abortus* I-206 в L-форме, третьей – ТЭ, полученный из *B. abortus* I-206 в S-форме. ТЭ вводили в дозе 20 мкг (в пересчете на белок) в объеме 0,5 мл, контрольной группе животных – в том же объеме изотонический раствор хлорида натрия pH-7,2. Наблюдение за животными вели в течение 21 суток. Мышей выводили из эксперимента под наркозом на 3, 7, 14 и 21-е сутки с момента иммунизации. Работа с животными осуществлялась в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года по охране животных, используемых в научных целях, а также с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утвержденными приказом Минздрава от 01.04.2016 № 199н.

Для исследования проводили забор иммунокомпетентных органов (регионарный лимфатический узел, селезенку, тимус). Животных и исследуемые органы взвешивали, определяли процентное отношение массы животного к массе органа. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10% водном растворе формалина pH 7,0–7,2, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации, заливали в целлоидин. Полутонкие целлоидиновые срезы (5 мкм) окрашивали общепринятыми

Original Articles

методами – гематоксилином и эозином, для выявления антителообразующих клеток применяли окраску по Браше [11].

Автоматический анализ изображения производили с использованием светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Levenhuk». С помощью компьютерных программ «Motic Images Plus» (версия 2) и «Axio Vision Rel 4,8» в лимфатических узлах и тимусе оценивали объемные доли коркового и мозгового вещества, в селезенке – красной и белой пульпы (при увеличении окуляра – 10, объектива – 10). Подсчет процента плазматических клеток в лимфатических узлах и селезенке проводили в пяти полях зрения при увеличении $\times 1000$.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы «Статистика», версия 6 (г. Новосибирск). Достоверными считались результаты, если вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$) по отношению к контролю.

Результаты и обсуждение

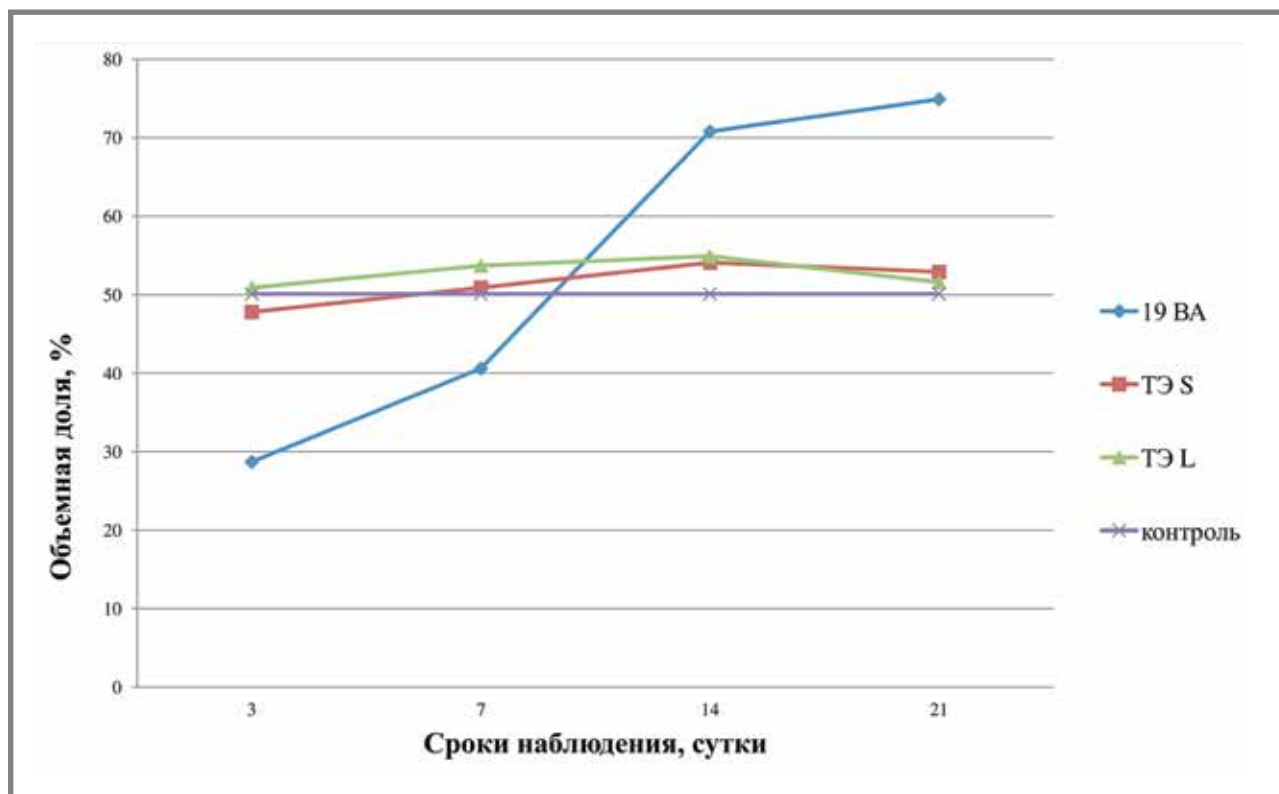
При исследовании на 3 сутки после иммунизации белых мышей изменения в паренхиматозных

органах и месте введения отсутствовали. На 7–14 сутки у животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, отмечалось увеличение размеров печени с незначительным изменением ее цвета, орган имел зернистый вид с тонкими краями. Так же имело место увеличение регионарных лимфатических узлов и селезенки, при этом масса селезенки составила на 7 сутки – 0,98% от массы животного, что в 1,6 раза больше, чем в контроле (0,61%). На 14 сутки данный показатель достиг 1,40%, превышая значения в контрольной группе в 2,3 раза. У белых мышей второй и третьей опытных групп имело место увеличение только селезенки. Процентное соотношение массы органа к массе белой мыши на 7 и 14 сутки исследования у животных, иммунизированных ТЭ в S-форме в 1,5 раза, а ТЭ в L-форме – в 1,4 раз больше, чем в контроле. На 21 сутки при вскрытии белых мышей, иммунизированных экспериментальными препаратами, видимые изменения отсутствовали, масса селезенки соответствовала массе органа в контрольной группе животных.

На протяжении всего опыта тимус у животных всех опытных групп оставался обычного вида

Рисунок 1. Изменения объемной доли коркового вещества в тимусе белых мышей, иммунизированных ТЭ *B. abortus* И-206 в L- и S-форме

Figure 1 Changes in the volume fraction of cortical substance in the thymus of white mice immunized with TE *B. abortus* I-206 in L- and S-form



Примечание: 19 BA – инактивированная вакцина *B. abortus* 19 BA; ТЭ L – термоэкстракт *B. abortus* И-206 в L-форме; ТЭ S – термоэкстракт *B. abortus* И-206 в S-форме

Note: 19 BA – inactivated vaccine *B. abortus* 19 BA; TE L – thermal extract of *B. abortus* I-206 in the L-form; TE S – thermal extract of *B. abortus* I-206 in the S-form

и консистенции. Процентное отношение массы тимуса к массе тела животных, привитых инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, в первые сроки исследования (3 суток) составил 0,16%, что ниже значений в контрольной группе в 1,6 раза. Акцидентальную инволюцию органа можно объяснить стрессовой реакцией организма на вводимый препарат. В более поздние сроки наблюдения процентное отношение массы тимуса к массе тела заметно увеличилась, достигая максимальных значений к 14 суткам исследования (0,47%), превосходя значения в контроле в 1,7 раза. У белых мышей, иммунизированных экспериментальными препаратами, данный показатель соответствовал значению в контроле (0,27% от массы тела) на протяжении всего эксперимента.

Морфометрическим методом дана оценка структурных компонентов тимуса (рис. 1).

Установлено, что на 3 суток исследования объем коркового вещества органа у животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, был ниже по сравнению с контролем в 1,7 раза за счет усиленной миграции лимфоцитов в кровь и замедления процесса пролиферации и их притока. Начиная с 7 суток, отмечается увеличение объема коркового вещества за счет усиленного притока клеток из костного мозга, граница между корковым и мозговым веществом более выраженная, чем в предыдущий срок исследования. К 21 суткам процент коркового вещества составил $74,9 \pm 0,5\%$, что превышает контрольные значения в 1,5 раза. При введении ТЭ в S-форме только на

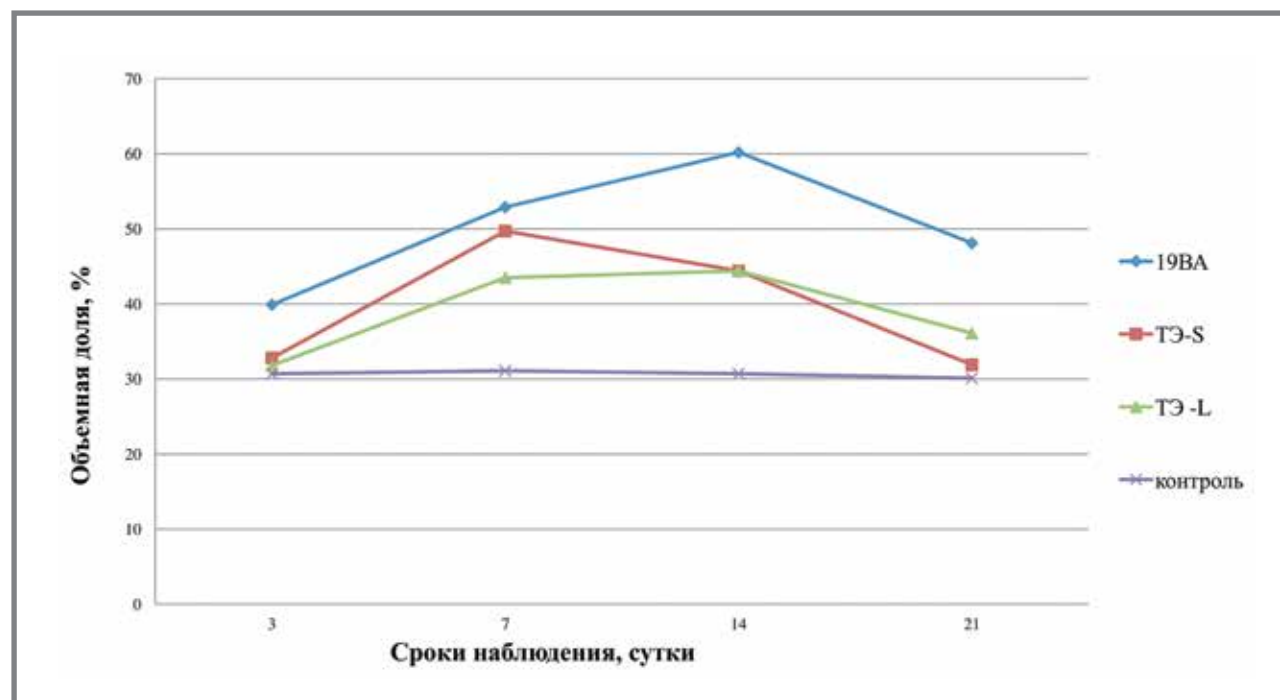
первых сроках (3 суток) эксперимента имеет место снижение объема коркового вещества. Начиная с 7 суток исследования, соотношение коркового и мозгового вещества тимуса опытных животных соответствовало таковым показателям в контрольной группе. При инокуляции белым мышам ТЭ, полученного из *B. abortus* в L-форме, во все сроки исследования соотношения структурных компонентов тимуса не отличалось от значений в контроле. Инволюция тимуса при иммунизации имеет временный характер, наиболее выраженное стресс-воздействие оказывает введение инактивированной вакцины *B. abortus* 19 BA на организм животных. Анализируя полученные в ходе эксперимента данные, можно отметить, что при введении инактивированной вакцины *B. abortus* 19 BA и ТЭ в S-форме изменения в тимусе носят двухфазный характер.

Наиболее выраженные изменения в иммунокомпетентных органах отмечается у мышей, получивших инактивированную вакцину *B. abortus* 19 BA, что связано с ее иммуногенным свойством.

У животных, привитых бруцеллезной вакциной, в селезенке с первых дней исследования преобладает гиперплазия фолликулов и инфильтрация пульпы эпителиоидными, плазматическими и бластными клетками, в более поздние сроки (14–21 сутки), у некоторых животных имеет место клеточная пролиферация с образованием узелков. На 3–7 сутки в лимфатических узлах и селезенке опытных животных первой группы отмечается эозинофилия, расширение мелких кровеносных

Рисунок 2. Изменения объёмной доли белой пульпы в селезенке белых мышей, иммунизированных препаратами термоэкстрактов и *B. abortus* 19 BA

Figure 2. Changes in the volume fraction of white pulp in the spleen of white mice immunized with thermoextracts and *B. abortus* 19 BA



сосудов и отечность периваскулярной соединительной ткани трабекул, что свидетельствует об аллергической реакции организма на введенный препарат. Отмечено, что с 7 суток исследования доля белой пульпы в селезенке мышей заметно возрастает и достигает максимального значения к 14 суткам, превышая показатели в контроле в 1,9 раза. К 21 суткам имеет место незначительное уменьшение объема белой пульпы, но остающегося в 1,7 раза выше чем в контроле.

В регионарных лимфатических узлах островоспалительные явления отсутствуют, изменения, выявленные на 7–14 сутки, характеризуются гиперплазией с отчетливо выраженной плазмноклеточной инфильтрацией и очаговой клеточной пролиферацией с отсутствием альтеративных и экссудативных явлений.

У животных, иммунизированных экспериментальными препаратами, морфологические изменения, указывающие на проявление аллергической реакции, отсутствуют. Максимальное преобладание белой пульпы над красной у белых мышей, привитых ТЭ в S-форме, выявлено на 7 сутки исследования, которое превышало показатели в контроле в 1,6 раза, а к 14 суткам – заметно снижалось, достигая значений в контроле к 21 суткам. При инокуляции ТЭ в L-форме этот показатель был ниже в течение всего срока наблюдения (рис. 2).

При просмотре гистологических срезов лимфатических узлов и селезенки, уже на ранних сроках исследования (3–7 сутки) резко возрастает, по сравнению с контролем, число плазмобластов и плазматических клеток у животных, привитых инактивированной вакциной *B. abortus* 19 ВА. Максимальное количество этих клеток приходится на 7–14 сутки исследования, в регионарном лимфатическом узле – $26,2 \pm 1,1\%$ и $25,8 \pm 0,8\%$ (рис. 3, А), в селезенке – $22,7 \pm 1,4\%$ и $21,9 \pm 1,6\%$ соответственно, с последующим снижением. Тем

не менее, количество антителообразующих клеток к 21 суткам существенно превышает показатели в контроле.

У животных второй опытной группы интенсивность пролиферации антителообразующих клеток заметно снижена, максимальное количество их приходится на 7 сутки и составляет в регионарном лимфатическом узле – $7,8 \pm 0,6\%$ (рис. 3, Б), в селезенке – $5,7 \pm 0,5\%$, данные значения сохраняются до 21 суток.

У животных третьей группы плазматическая реакция более выражена на 7 сутки исследования и составляет в регионарном лимфатическом узле – $19,12 \pm 0,8\%$ (рис. 3, В), в селезенке – $16,3 \pm 0,3\%$, а к 14 суткам резко снижается в регионарном лимфатическом узле – $7,9 \pm 0,6\%$, в селезенке – $5,9 \pm 0,5\%$, продолжая снижаться к 21 суткам.

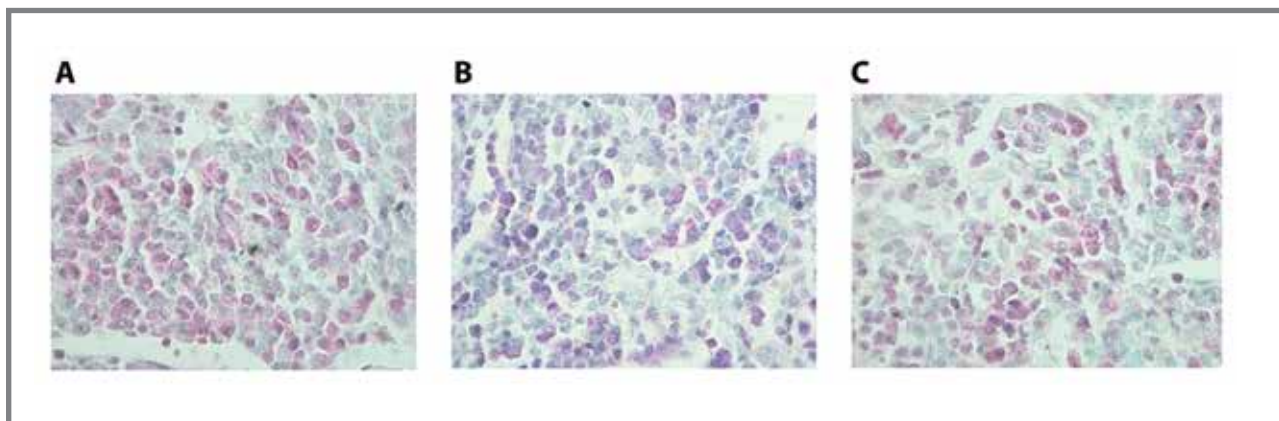
В ходе проведенных исследований установлено, что морфологические проявления аллергических реакций у белых мышей при введении экспериментальных препаратов, полученных из *B. abortus* И-206 в L- и S-форме отсутствуют. Сравнительный анализ продолжительности и интенсивности плазматической реакции у животных, иммунизированных экспериментальными препаратами, показал, что при введении ТЭ в S-форме пролиферация антителообразующих клеток более выражена, чем у животных привитых ТЭ в L-форме. Тем не менее, препарат в L-форме оказывает пролонгирующее действие на плазматическую реакцию организма белых мышей.

Заключение

Препараты, полученные из *B. abortus* в L- и S-форме, обладают способностью активировать иммунологическую перестройку в иммунокомпетентных органах, не вызывая при этом побочных эффектов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности дальнейших исследований в данном направлении.

Рисунок 3. Плазматические клетки в лимфатическом узле иммунизированных белых мышей, 7 суток. Окраска по Браше. Ок. 10, об. 100.

Figure 3. Plasma cells in the lymph node of immunized white mice, 7 days. Brush painting. Ok. 10, about. 100



Примечание: А – *B. abortus* 19 ВА; В – ТЭ в L-форме; С – ТЭ в S-форме
Note: А – *B. abortus* 19 ВА; В – TE in L-form; С – TE in S-form

Литература

1. Corbel M.J. *Brucellosis in humans and animals*. World Health Organization; 2006. 89 p.
2. Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Дубровина В.И. и др. Оценка морфологических изменений в органах белых мышей под действием экспериментальных препаратов *Brucella abortus* // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014. № 4. С. 69–72.
3. Юшук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. В 2 т. Т. I. Москва: ВУНМЦ; 1999. 452 с.
4. Dorneles E.V., Teixeira-Carvalho A., Araujo V.S., et al. Immune response triggered by *Brucella abortus* following infection or vaccination // *Vaccine*. 2015. Vol. 33, N 31. P. 3659–3666.
5. Альбертия М.П., Искандаров М.И., Федоров А.И. Вакцины против бруцеллеза: прошлое, настоящее и будущее // *Российский ветеринарный журнал*. 2006. № 4. С. 8–11.
6. Nahot Mambres D., Machelat A., Vanderwinden J.N., et al. In situ characterisation of splenic *Brucella melitensis* reservoir cells during the the chronic phase of infection in susceptible mice // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, N 9. P. E0137835.
7. Желудков М.М., Цирельсон Л.Е., Кулаков Ю.К. и др. Эпидемиологические проявления бруцеллеза в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2009. № 6. С. 23–28.
8. Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Балахонов С.В. и др. Актуальные вопросы эпидемиологии и лабораторной диагностики бруцеллеза, обусловленного L-формой возбудителя. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010. № 2. С. 23–29.
9. Будыгин Д.В., Гордиенко Л.Н., Шестаков В.А., Братцев А.Ю. Степень выраженности реакции организма лабораторных животных в зависимости от введенной дозы L-культуры бруцелл // *Материалы всероссийской научной конференции по проблемам хронических инфекций (бруцеллез, туберкулез): Сб. науч. тр. Омск; 2001. С. 86–89.*
10. Михайлов М.Л. и др. Способ получения антигенного препарата из бруцелл в L-форме Патент РФ № 2416429 С 2 № 2009120812/15; 2009.
11. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. Ленинград: Медицина; 1969. 423 с.

References

1. Corbel M.J. *Brucellosis in humans and animals*. World Health Organization. 2006: 89 p.
2. Starovoitova TP, Vityazeva SA, Dubrovina VI. Estimation of Morphological Alterations in White Mice Organs under the Influence of Experimental *Brucella Abortus* Preparations. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2014;4(77):69–72. (In Russ.)
3. Yaschuk ND, Vengerov YuYa. Lectures on infectious diseases [Lekcii po infekcionnym boleznyam]. *Vserossiyskiy uchebno-nauchno-metodicheskiy centr*; 1999. 452 p. (In Russ.)
4. Dorneles EV, Teixeira-Carvalho A, Araujo VS, et al. Immune response triggered by *Brucella abortus* following infection or vaccination. *Vaccine*. 2015;33(31):3659–3666.
5. Albertian MP, Fedorov AI, Iskandarov MI. *Brucellosis vaccines: past, present and future*. *Rossiyskiy veterinarnyy zhurnal*. 2006;4:8–11. (In Russ.)
6. Nahot Mambres D, Machelat A, Vanderwinden JN, et al. In situ characterisation of splenic *Brucella melitensis* reservoir cells during the the chronic phase of infection in susceptible mice. *PLoS ONE*. 2015;10(9):E0137835.
7. Zheludkov MM, Tsirelson LE, Kulakov YuK, et al. Epidemiological manifestations of brucellosis in Russian Federation. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2009;6(49):23–28. (In Russ.)
8. Mihailov LM, Kalinovskii AI, Balahonov CV et al. Actual Issues of Epidemiology and Laboratory Diagnosis of Brucellosis Caused by L-forms of the Parasite. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2010;2(51):23–29. (In Russ.)
9. Buldygin DV, Gordiyenko LN, Shestakov VA, Brattsev AY. Degree of manifestation of reaction in the organism of laboratory animals depending on the entered dose of *Brucella L-culture*. *Proceedings of the Scientific Conference on chronic infections (brucellosis, tuberculosis): Sb. nauch. tr. Omsk; 2001. P. 86–89. (In Russ.)*
10. Mikhailov LM, et al. A way of antigen preparation production from *Brucella* in L-form. *Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor. The patent RF N 2416429 RF, C 2. N 2009120812/15; 2009. (In Russ.)*
11. Merkulov GA. *Pathohistological techniques course. Kurs patogistologicheskoy tekhniki. Medicina; 1969. 423 p. (In Russ.)*

Об авторах

- **Валентина Ивановна Дубровина** – д. б. н., заведующая лабораторией патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института 664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера 78. 89025100004, (dubrovina-valya@mail.ru). <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>.
- **Татьяна Пантелеевна Старовойтова** – научный сотрудник лаборатории патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0002-0952-8755.
- **Светлана Александровна Витязева** – к. м. н., старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-0959-4987.
- **Наталья Леонидовна Баранникова** – к. б. н., врач-бактериолог отдела эпидемиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-5471-2164.
- **Татьяна Александровна Иванова** – заведующая лабораторией экспериментальных животных Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0001-6017-9610.
- **Геннадий Борисович Мухтургин** – врач-бактериолог лаборатории экспериментальных животных Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0340-8584.
- **Анастасия Владимировна Громова** – к. в. н., научный сотрудник лаборатории патофизиологии Иркутского научно-исследовательского противочумного института. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4664-3178.
- **Галина Ю. Соркина** – преподаватель высшей категории Иркутского базового медицинского колледжа. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-2269-2194.
- **Сергей Владимирович Балахонов** – д. м. н. профессор, директор Иркутского научно-исследовательского противочумного института Роспотребнадзора. 8(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4201-5828.

Поступила: 24.01.2019. Принята к печати: 28.03.2019.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Valentina I. Dubrovina** – Dr. Sci. (Biol.), head of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East, вместо точки запятая 78 Trilissera str. Irkutsk, Russia 664047. +79025100004, dubrovina-valya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8561-6207>.
- **Tat'yana P. Starovoitova** – research officer of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0952-8755.
- **Svetlana A. Vityazeva** – Cand. Sci. (Med.), senior researcher of department of Plague microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0003-0959-4987.
- **Natalia L. Barannikova** – Cand. Sci. (Biol.), doctor-bacteriologist of department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-5471-2164.
- **Tatyana A. Ivanova** – head of the laboratory Experimental animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0001-6017-9610.
- **Gennadiy B. Mukhturgin** – junior researcher of laboratory of Experimental animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0002-0340-8584.
- **Anastasia V. Gromova** – Cand. Sci. (Vet.), research officer of Pathophysiological laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7 (3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4664-3178.
- **Galina Yu. Sorkina** – teacher of the highest category, Irkutsk basic medical college. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID 0000-0003-2269-2194.
- **Sergey V. Balakhonov** – Dr. Sci. (Med.), professor, director of Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East. +7(3952) 220135, adm@chumin.irkutsk.ru. ORCID. 0000-0003-4201-5828.

Received: 24.01.2019. Accepted: 28.03.2019.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.