

ИММУНОЛОГИЯ

УДК 619:616.579.873.21Б

М.П. Альбертян, М.И. Искандаров, А.И. Федоров*(Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени Я.Р. Коваленко)***ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
БРУЦЕЛЛЕЗНОГО АНТИГЕН-ПОЛИМЕРНОГО
КОНЪЮГАТА**

По данным ФАО/ВОЗ, бруцеллез — одно из наиболее опасных и широко распространенных заболеваний. В комплексе мер борьбы с указанным заболеванием применяется вакцинопрофилактика. При испытании всех известных вакцин на протяжении более 100 лет установлено, что иммунитет при бруцеллезе относителен, не продолжителен и может быть легко преодолен массивной дозой возбудителя. В то же время применение противобруцеллезных вакцин при одновременном выполнении организационно-хозяйственных и ветеринарно-санитарных мероприятий дает положительные результаты.

В Российской Федерации вакцинопрофилактика бруцеллеза сельскохозяйственных животных до сих пор остается важным звеном в системе мер борьбы с этим заболеванием. В последнее время, в отдельных регионах РФ достигнуты определенные успехи в борьбе с бруцеллезом. Однако полному искоренению заболевания мешают проблемы, возникающие в связи с применением живых вакцин при профилактике бруцеллеза. К таким проблемам относятся длительная серопозитивность, мешающая дифференциации больных от привитых животных [5, 7], abortогенность некоторых вакцин, возможность миграции вакцинного штамма на непривитое животное [3, 11, 12], а также риск заражения обслуживающего персонала, так как имеются сообщения об опасности для людей вакцин из штамма Рев-1 *Br.melitensis* и даже штамма 19 *Br. abortus* [16, 22].

В связи с проблемой длительной серопозитивности после применения живых агглютиногенных вакцин, предлагалось использовать вакцины в разных дозах, а так-

же разные методы и пути введения [8, 9, 10]. В Российской Федерации эти исследования не вышли за пределы производственных испытаний, хотя за рубежом малые дозы вакцин и конъюнктивальное их введение широко практикуется [14, 16, 17].

Однако, несмотря на вышеперечисленные недостатки, живые вакцины против бруцеллеза имеют наиболее широкое применение во всем мире. Вакцина из штамма *Br. abortus* 19 против бруцеллеза крупного и мелкого рогатого скота и вакцина из штамма *Br. melitensis* Рев-1 до сих пор имеют лидирующее положение при профилактических мероприятиях в странах Азии, Африки, Латинской Америки и странах СНГ. На территории России широко применяется отечественная вакцина из штамма *Br. abortus* 82, которая, находясь в SR-форме, не дает длительных серологических реакций. К.М. Салмаковым и Г.А. Белозеровой в результате целенаправленных генетических исследований был получен новый пенициллино-чувствительный вариант вакцинного штамма 82, обозначенный как штамм 82-ПЧ. Эта вакцина менее агглютиногенна даже по сравнению с вакциной из штамма 82 и, по данным авторов, не вызывает каких либо поствакцинальных осложнений. Разработана и вводится слабоагглютиногенная вакцина *Br. abortus* 75/79. Культура этого штамма была получена из надвымянных лимфоузлов коровы, неоднократно привитой вакциной из штамма *Br. abortus* 82 [10]. В Америке разработана вакцина из мутированного штамма бруцелл *Br. abortus* RB-51, которая лишена недостатков агглютиногенных вакцин [18, 19, 20].

Вместе с тем, акцентируя внимание на

живых вакцинах из мутированных и диссоциированных штаммов, находящихся в SR, RS или R формах, следует принять во внимание, что далеко не все специалисты по бруцеллезу согласны с мнением о правильности работ в этом направлении.

В ходе длительных исследований по разработке вакцин выработаны три основных требования: иммуногенность, безвредность и стабильность вакцинных культур. Учитывая, что напряженность и длительность иммунитета при бруцеллезе весьма относительна, широко практикуется систематическая ревакцинация животных. При этом нарастает сенсбилизация животных со всеми вытекающими негативными последствиями. В этом плане требование к вакцинам о «безвредности» выдвигается на первое место. Так, в отношении вакцины Br. abortus RB-51 уже имеются сообщения о ее эпидемиологической опасности. (15) По поводу вакцины Br. abortus 82 с момента внедрения и до сих пор не уменьшаются сообщения о негативных последствиях после ее применения [3, 11, 12]. В этом отношении «особый» интерес представляет нативная живая противобруцеллезная вакцина из инаглютиногенного штамма бруцелл R-1096 вида абортус, которую рекомендуют применять «для предотвращения поствакцинальных абортов!» у животных после введения вакцины из штамма 82. (Информационный листок. ФГУ «ФЦТРБ» (ВНИВИ) г. Казань, 2005.)

Анализируя материалы по применению живых противобруцеллезных вакцин из диссоциированных (мутированных) штаммов бруцелл можно отметить большое количество нареканий в отношении их стабильности и иммуногенности. В этом отношении показателен пример вакцины из R-штамма 45/20 Br. abortus, которая сначала использовалась в живом виде, но из-за нестабильности свойств ее начали применять в убитом виде с адьювантом (20). По-видимому, диссоциация культур бруцелл свидетельствует о «слабости» генотипа. Если культура, находящаяся в S-форме изменила свойства один раз и перешла в SR- или RS-форму, то нет никакой гарантии, что не произойдет дальнейшей диссоциации в R-форму, вплоть до L-трансформации, или, наоборот, реверсии в S-форму. Еще П.А. Вершилова отмечала, что культура бруцелл вида Abortus, находящаяся в R-форме, при культивировании на питательных средах нередко «отщепляет» S-колонию. К вакцинным штаммам с «сильным» генотипом это не относится. Так, например,

вакцинный штамм Br. abortus 19, полученный еще в 1923 году, до сих пор используется во многих странах мира без особых нареканий в плане стабильности и иммуногенности. Хотя специалисты, занимающиеся бруцеллезной инфекцией, могут возразить, что стабильность вакцинного штамма Br. abortus 19 обусловлена, прежде всего, тем, что благодаря широкой популярности и признанию во всем мире, многие институты ведут целенаправленную работу по поддержанию нужных свойств этого вакцинного штамма. Достаточно вспомнить, что и в Советском Союзе референтный вакцинный штамм Br. abortus 19, полученный из Америки в 1943 году по «Лендлизу» был заменен в 1958 году в связи с изменением чувствительности к эритролизу — одному из маркеров для его идентификации.

Возможно отчасти это и так. Однако, в длительной (более 20 лет) практике работ по выделению и идентификации «полевых» культур бруцелл от сельскохозяйственных животных, в неблагополучных по бруцеллезу хозяйствах самых южных регионов бывшего Советского Союза один из авторов этой статьи отмечал особенности биологических свойств разных культур бруцелл. Так, культура бруцелл, выделенная из абортированного плода козы и идентифицированная по методике ФАО/ВОЗ, как Br. melitensis, более 20 лет (срок наблюдения) не изменяла своих первоначальных свойств при периодических пересевах (через 2–3 месяца) на плотные питательные среды. При этом данная культура была весьма неприхотлива к питательной среде и прекрасно росла в отличие от других культур вида Melitensis на плотных питательных средах без добавления сывотки крови. Тогда как культуры бруцелл, выделенные в разные годы от овец, не отличались стабильностью свойств, были «капризны» в отношении питательных сред и через 2–3 года, а в некоторых случаях и гораздо раньше, диссоциировали в SR- и R-форму. Проявлялось это, при систематических проверках, в ослаблении агглютиногенных и агглютинабельных свойств, все более интенсивной от пересева к пересеву положительной реакции термопреципитации и преципитации с трипофлавином. При окраске по Уайт-Вильсону отдельные колонии от 50 до 90% окрашивались в темный цвет.

Одна культура бруцелл, идентифицированная как Br. melitensis, была выделена из надвымянных лимфоузлов коровы, ко-

торая выпасалась совместно с овцами. То есть, отмечался факт миграции бруцелл с одного вида животных на другое. Данная культура просуществовала около 2-х лет и, постепенно слабея и изменяя свойства от пересева к пересеву, погибла.

Из головки придатка семенника барана, положительно реагировавшего в РДСК на овисный антиген, была изолирована культура, идентифицированная как *Bt. ovis*. Крайне капризная культура, требовавшая повышенного содержания CO_2 в первой генерации и наличия сыворотки крови животных в питательной среде. Культура просуществовала более 2-х лет при периодических пересевах. Вначале, при окраске по Уайт-Вильсону, почти 100% колоний окрашивались как R-культура. После 6–7 пересевов, которые проводились через каждые 2–3 месяца, метод Уайт-Вильсона выявлял уже до 5–15% колоний в S-форме.

Из парааортальных лимфоузлов дромедара (одногорого верблюда, породы Арвана), была выделена культура бруцелл, идентифицированная как *Bt. abortus*. Данная культура отнесена к 3-му биовару и отличалась высокой агглютиногенностью и агглютинабельностью. Эти свойства использовались при конструировании диагностических препаратов из местных штаммов бруцелл для серологических исследований (6). Однако уже через 4 года агглютиногенность и агглютинабельность заметно уменьшились, и ухудшился характер роста на искусственных питательных средах. Попытки «оживить» культуру путем пассажа через организм морских свинок не увенчались успехом, культура погибла.

В общей сложности от разных видов животных выделены и изучены около 50 культур бруцелл, которые по методикам FAO/ВОЗ идентифицированы как *Bt. melitensis* 3-го биовара, *Bt. abortus* 3 и 7-го биовара, и *Bt. ovis*. Для этой цели были бактериологически исследованы около восьми тысяч тушек ягнят, сдаваемых на каракульские смушки, крупный и мелкий рогатый скот в неблагополучных и угрожаемых хозяйствах, верблюды и даже дикие животные пустынной фауны. Кстати, в соответствии с планом НИР, для изучения бруцеллеза диких животных в течение 2-х лет организовывались экспедиции в отдаленные и региональные участки отгонных пастбищ Центральных Каракумов, где установлено неблагополучие по бруцеллезу мелкого и крупного рогатого скота и верблюдов. Для установления наличия при-

родной очаговости бруцеллеза у сусликов, тушканчиков, песчанок, зайцев, корсаков, лис, диких кошек, шакалов, кабанов серологически исследовали пробы крови. Из паренхиматозных органов и лимфатических узлов делались бактериологические посевы. Заражались лабораторные животные суспензией клещей, собранных с сельскохозяйственных животных, реагирующих положительно на бруцеллез. Однако ни в одном случае не был констатирован бруцеллез у диких животных.

Следует отметить, что выделенные культуры бруцелл сохранялись без использования лиофильной сушки, а только путем периодических пересевов на плотные питательные среды и хранения в промежутке между пересевами в холодильнике при 4–10° С. Наиболее стойкими в таких условиях в отношении стабильности первоначальных свойств, оказались культуры бруцелл вида *Bt. melitensis*, изолированные в разные годы от коз.

Вполне согласуясь с данными других исследователей, приведенные примеры ярко демонстрируют выраженную вариабельность в отношении стабильности первоначальных свойств у различных культур бруцелл. И, надо полагать, это свойство в первую очередь следует принимать во внимание при отборе перспективных культур для конструирования вакцинных препаратов.

В последнее время из соображений экологического характера все больше внимания отводится разработке инактивированных вакцин. В этой связи следует отметить, что на протяжении длительной истории применения вакцин против бруцеллеза сельскохозяйственных животных убитые вакцины предлагались неоднократно как за рубежом, так и у нас в стране. Достаточно отметить наиболее известные как *Bt. melitensis* 53Н38 — Аборлан фирмы Рон Мерье, а также *Bt. abortus* 45/20 — Абортокс. У нас в стране широко испытывались фармол-квасцовая вакцина, АД вакцина, кристалл-виолет вакцина, гидроокисьалюминиевая вакцина из штамма 68, а в настоящее время КВ 17/100 и др. Учитывая то, что иммуногенность убитых вакцин несравненно ниже, чем у живых, практикуется увеличение количества микробных клеток в дозе вакцин вплоть до 500 млрд., а также применение масляных адъювантов. В связи с этим данные вакцины обладают высокой реактогенностью, что сказывается на продуктивности животных.

В настоящее время широко ведутся

работы, связанные с выделением из бруцелл различных антигенов и повышением их протективной активности. Подобный подход позволяет конструировать вакцины без «балластных» антигенов, не участвующих в индукции иммунитета, в тоже время излишне перегружающих иммунную систему. Такие работы проводятся уже довольно давно, однако до сих пор в практику не предложено ни одной противобруцеллезной вакцины полученной по этому методу. Выделенные из бруцелл антигены в большинстве случаев имеют низкую протективную активность [21].

Использование адъювантов для повышения иммуногенности также пока не приносит ощутимых результатов. Однако уже делаются попытки регуляции тимуснезависимого антительного ответа на антигены бруцелл, которые не вышли пока за пределы лабораторных исследований [13]. Поиски новых противобруцеллезных вакцин ведутся как в нашей стране, так и за рубежом.

Цели и задачи

Обоснование принципа отбора культур бруцелл для конструирования вакцинных препаратов. Получение иммунизирующего препарата против бруцеллеза на основе протективного антигена и носителя. Изучение его иммунобиологических свойств на лабораторных животных.

Материалы и методы

Протективный антиген получали хроматографическим выделением из продуктов жизнедеятельности бруцелл после содержания бакмассы в условиях «стресса», имитирующего приближенные условия, возникающие при контакте бруцелл с фагоцитами [2, 4]. Считается, что в этих условиях, микроорганизмы выделяют во внешнюю среду белковые компоненты, которые выполняют роль «фактора патогенности», являющегося защитным приспособительным механизмом от воздействия клеток иммунной системы на микро-

организм. В качестве продуцентов антигена испытывали вакцинные и вирулентные штаммы бруцелл. При конструировании вакцин из полученного антигена использовали полимерные и корпускулярные носители. В качестве полимерного носителя использовали полиоксидоний – полимерный иммуностимулирующий носитель, разработанный в ГНЦ Институт иммунологии МЗ РФ. В качестве корпускулярного носителя использовали дрожжевой гликан.

Антигенные, аллергенные и иммуногенные свойства полученной вакцины испытывали на морских свинках и белых мышах. Сыворотку крови исследовали на бруцеллез в РА, РСК и РБП. Для аллергических исследований использовали бруцеллин ВИЭВ. Иммунитет испытывали методом заражения вирулентной культурой бруцелл в дозах от 5 до 20 ИД₁₀₀.

Основные результаты

После манипуляций по выделению, очистке и лиофильной сушке полученную пористую массу беловато-кремового цвета использовали для изготовления бруцеллезной вакцины. Из полученного протективного антигена приготовлены опытные образцы препарата для испытания антигенных, аллергенных и иммуногенных свойств. Лиофильно высушенный протективный антиген хорошо растворялся в дистиллированной воде практически в любых пропорциях.

При проверке безвредности на белых мышах в течение 10 дней местной реакции на введение препарата, изготовленного из вакцинного штамма бруцелл, отмечено не было, каких либо клинических проявлений, угнетения не отмечалось и все мыши (10 гол) остались живы.

При серологическом исследовании в РА, РСК и РБП через 7–15 и 30 дней после введения протективного антигена агглютинирующих и комплемент связывающих антител с коммерческим единым бруцеллезным антигеном и цветным антигеном для

Таблица 1

Результаты испытания иммунитета у морских свинок, привитых разными дозами конъюгата протективного антигена

Группа животных	Кол-во голов	Доза вакцины (мг по антигену)	Заражающая доза вирулентного штамма	Кол-во иммунных животных (%)	Индекс инфицированности (%)
1	5	0,2	10 ИД ₁₀₀	0	57
2	5	0,4	10 ИД ₁₀₀	0	68
3	5	0,2 (без полиоксидония)	10 ИД ₁₀₀	0	57,7
4	5	контроль	10 ИД ₁₀₀	0	23,9

роз-бенгал пробы отмечено не было.

При проверке аллергизирующих свойств конъюгата на морских свинках и белых мышах получен отрицательный результат. В предыдущих опытах (М.П. Альбертян и соавт. 2005) антиген, полученный из вакцинного штамма, обеспечивал 60%-ную устойчивость к заражению. В данном опыте представлены результаты эксперимента по испытанию эффективности вакцины, приготовленной из антигена, выделенного от вирулентного штамма и конъюгированного с полимерным носителем полиоксидонием.

Иммунитет проверяли через 35 дней после иммунизации. Результаты представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы 1, все животные заразились. Вместе с тем индекс инфицированности в 4-й контрольной группе был 23,9%, тогда как в опытных группах от 57 до 68% в зависимости от дозы вакцины. По-видимому, дозы вакцины оказались слишком большими и вызвали иммуносупрессию. Это проявлялось и в патологоанатомической картине у вскрытых животных. Так у опытных групп животных селезенка, печень и лимфатические узлы были сильно увеличены, гиперемированы с дистрофическими изменениями и геморрагическими очагами. На месте введения заражающей культуры отмечалась сильная воспалительная реакция (феномен Артюса). При этом интенсивность патологоанатомических изменений зависела от дозы вакцины. В 3-й группе животных, привитых чистым антигеном без полиоксидония, характер патологоанатомических изменений был более спокойным и практически отсутствовал в 4-й контрольной группе, хотя и заразились все животные. Серологическое исследование подопытных животных перед убоем, через месяц после заражения вирулентной культурой, продемонстрировало увеличение титра агглютини-

рующих антител в зависимости от индекса инфицированности.

Таким образом, результаты этого опыта свидетельствуют о чрезмерно высокой дозе протективного антигена в испытуемой вакцине, что вызвало, по нашему мнению, эффект иммуносупрессии.

В следующем опыте испытывали иммунизующий эффект препарата в уменьшенной в 10 раз дозе, то есть в количестве 0,02 мг по антигену на голову. Для испытания иммунитета через месяц после прививки ввели культуру заражающего штамма в дозе 20 ИД₁₀₀. В этом случае так же заразились все животные, однако характер патологоанатомических изменений был менее интенсивным, чем в первом опыте. Следовательно, и эта доза антигена оказалась чрезмерной.

В таблице 2 представлены результаты исследования иммуногенных свойств вакцин, приготовленных из антигенов, выделенных из вакцинного и вирулентного штамма. Иммунитет проверяли через 2,5 месяца после прививки.

Первая и вторая группы животных были привиты бруцеллезной антиген-полимерной вакциной (БАПВ) из вирулентного штамма в дозах соответственно 0,002 и 0,0002 мг на голову. То есть дозу протективного антигена из вирулентного штамма уменьшили на этот раз соответственно в 100 и 1000 раз. Третья группа животных привита чистым антигеном, полученным из вакцинного штамма (БИБ-19) в дозе 0,2 мг на голову. Четвертая группа привита вакциной, изготовленной из антигена из вакцинного штамма, конъюгированного с корпускулярным носителем в дозе 0,2 мг по антигену. Пятая группа служила контролем.

Из результатов представленных в таблице видно, что в 1-й и 4-й группе было 100% иммунных животных, во 2-й и 3-й группе — 80%. Следует отметить, что им-

Таблица 2

Результаты исследования иммунитета у морских свинок, привитых разными вариантами и дозами вакцины из протективного антигена

Группа животных	Кол-во голов	Доза и вид вакцины (мг по антигену)	Заражающая доза вирулентного штамма	Кол-во иммунных животных (%)	Индекс инфицированности (%)
1	10	БАПВ 0,002	5 ИД ₁₀₀	100	0
2	10	БАПВ 0,0002	5 ИД ₁₀₀	80	20
3	10	БИБ-19 чистый 0,2	5 ИД ₁₀₀	80	5
4	10	БИБ-19 корп. 0,2	5 ИД ₁₀₀	100	0
5	10	контроль	5 ИД ₁₀₀	0	78

муногенность вакцины, приготовленной из протективного антигена вирулентного штамма оказалась почти в 1000 раз выше, чем у аналогичного препарата из вакцинного штамма. Во второй группе из двух заразившихся у одной морской свинки отмечалась региональная инфекция, то есть при бактериологическом исследовании культура заражающего штамма высеялась только из пахового лимфоузла. Другое животное, с генерализованной инфекцией было, как выяснилось, беременным в момент заражения, что и послужило, по-видимому, причиной прорыва иммунитета, сопровождающегося генерализованной инфекцией и выкидышем. Из абортированного плода также изолировали культуру заражающего штамма.

В первой группе также присутствовала беременная морская свинка, однако она родила совершенно здорового детеныша.

Интересны результаты серологического исследования сывороток крови в разные сроки после вакцинации и заражения подопытных и контрольных животных. Как уже отмечалось вначале, препараты, приготовленные по указанной методике из вакцинных и вирулентных штаммов, абсолютно не индуцируют выработку антител улавливаемых по стандартным методикам, принятым при бруцеллезной инфекции. Хотя штаммы-продуценты, из которых конструировались препараты, в нативном состоянии являются высокоагглютинируемыми (штаммы 19 и 54 Вг. abortus). Вместе с тем после заражения наблюдается четкая зависимость титра антител от степени инфицированности. Так, среди иммунных животных, антитела, через месяц после заражения, не регистрируются даже в разведении 1/5 (5 МЕ), тогда как у животных с региональной инфекцией, с индексом инфицированности 10–20%, титр агглютинирующих антител доходит до 10–20 МЕ. У животных с генерализованной инфекцией и индексом инфицированности 50–80%, титр агглютинирующих антител доходит до 320–640 МЕ. То есть, при применении предложенного препарата в качестве вакцины, наличие больших животных можно определять только по серологическим реакциям без использования бактериологического метода, кото-

РЕЗЮМЕ

В статье приведен краткий обзор по вакцинопрофилактике бруцеллеза. Охарактеризованы достоинства и недостатки живых и инактивированных вакцин из нормальных (S) и диссоциированных (S-R, R-S и R) штаммов. Приведены материалы по изучению стабильности культур бруцелл, выделенных от разных животных и принципы отбора перспективных штаммов бруцелл для конструирования вакцинных препаратов. Представлены материалы по изучению иммунобиологических свойств протективного антигена из вирулентного штамма бруцелл конъюгированного с полимерным носителем на лабораторных животных.

рый является достаточно сложным и длительным мероприятием и требует высокой квалификации исполнителя.

Таким образом, иммуногенность вакцины, приготовленной из вирулентного штамма оказалась почти в 1000 раз выше, чем у аналогичного препарата приготовленного из вакцинного штамма. Увеличение дозы вакцины вызывает выраженную иммуносупрессию, то есть антиген работает как типичный «фактор патогенности». Для проверки этой гипотезы провели эксперименты на белых мышках. При этом эффект супрессии проявлялся в полном угнетении антителообразования на бруцеллезный антиген. При проверке ГЗТ создавалось впечатление не только отсутствия специфического проявления ГЗТ, но и даже травматической реакции от инъекционной иглы. Часть мышшей, привитых антигеном в супрессирующей дозе (0,05 мг), заразили культурой стафилококков. При этом в опытной группе уже на следующий день начался интенсивный падеж, тогда как в контрольной группе все мыши остались живы. Возможно, антиген в супрессирующей дозе вызывает общее угнетение иммунной системы, а не только по отношению к бруцеллезному антигену.

Выводы

1. Конъюгат из протективного антигена бруцелл и полимерного или корпускулярного носителя абсолютно не индуцирует выработку антител, выявляемых в серологических реакциях, применяемых для диагностики бруцеллеза, а также не вызывает выработки ГЗТ.

2. Препарат, полученный из вирулентного штамма, почти в 1000 раз превышает иммуногенность аналогичного препарата из вакцинного штамма.

3. Антиген, полученный из вирулентного штамма является, по всей видимости, одним из факторов вирулентности бруцелл, передозировка которого вызывает выраженную иммуносупрессию.

4. Оценку иммуногенности полученного конъюгата можно проводить только серологическим методом без бактериологического исследования, так как появление антител будет свидетельствовать о прорыве иммунитета и заражении животного.

SUMMARY

There is a short resume of *Brucella* specific prophylaxis in this article. Advantages and defects of alive and killed vaccines from normal (S) and dissociated (S-R, R-S and R) strains are described. Data *Brucella* cultures stability are expounded and gave a conception about perspective strains for vaccine preparation. Immunobiological properties of *Brucella* virulent strain protective antigen, conjugated with polymeric carrier are described.

Литература

- Альбертян М.П., Ромахов В.А., Касьянов А.Н., Тягунина Е.А., Ягудин Р.Г., Слепцов Е.С., Шумилов К.В. Иммуногенность вакцин из штаммов *B. abortus* 19, 104 М, и 82 для крупного рогатого скота при различных схемах применения. Билльон ВИЭВ, вып. 73–74, М., 1990. С. 97–103.
- Басканын И.А. Стресс у бактерий. М. Медицина, 2003.
- Дегтяренко Л.В. Автореф. дисс. док. вет. наук, 2005.
- Игнатов П.Е. Иммуитет и инфекция. Возможности управления. М.: Время, 2002.
- Искандаров М.И.. Иммунобиологическая реактивность крупного рогатого скота при использовании малой дозы вакцины из штамма *B. abortus* 19. Автореф. канд. дисс. 1986.
- Искандаров М.И. с соавт. Цветной антиген для экспресс - диагностики бруцеллеза животных. Патент Туркменистана № 272, от 14.05.2002.
- Касьянов А.Н., Ягудин Р.Г., Искандаров М.И. Течение вакцинного процесса у телок, иммунизированных малыми дозами вакцины из штамма 19 // Пути ликвидации инфекционных и инвазионных болезней сельскохозяйственных животных: Сб. науч. трудов. Новосибирск, 1985. С. 23–25.
- Лим А.А. Иммунологическая реактивность крупного рогатого скота в зависимости от метода введения вакцины из штамма *B. abortus* 104 М. // Бюлл. ВИЭВ. М., 1985. Вып. 59. С. 7–12.
- Ниязов У.Э., Малахова Т.И., Климанов А.И., Складчиков Р.В., Шумилов К.В., Юсупов О.Ю., Плотников Э.С. Антигенные свойства штаммов бруцелл, предложенных в качестве вакцинных, для иммунизации крупного рогатого скота. Труды ВГНКИ, т. 26, 1978. С. 13–20.
- Салмаков К.М., Фомин А.М.. Бруцеллез животных и его специфическая профилактика. Ж. Ветеринарный врач. № 1, г. Казань, 2005. С. 44–47.
- Суспицын А.В. Автореф. канд. дисс. 2005.
- Тяпин В.В. Совершенствование схем специфической профилактики бруцеллеза маралов с использованием живой слабоагглютиногенной вакцины из штамма *B. abortus* 75/79-АВ. Автореф. канд. дисс. 2005.
- Amir T., Samuel S. *Brucella abortus* T cell regulation of the thymusindependent antibody response to trinitrophenylated-*Brucella abortus*. / J. Immunol. 1985, 134, N-6, P. 3669.
- Blasco J.M. A review of the use of *B. melitensis* Rev1 vaccine in adult sheep and goats. Prev. Vet. Med, 1997, v. 31. 275–283.
- Human Exposure to *Brucella abortus* Strain RB51. Kansas, 1997 MMWR 47(09):172-175 Publication date: 03/13/1998.
- Martinez-Martinez O. L., Pérez R., Snyderlaar-Hardwicke A. C, Hernández L., Suárez-Gómez E, Diaz-Aparicio E. Shedding of *Brucella melitensis* REV 1 strain in the milk of reduced dose-vaccinated goats brucellosis 2005, International Research Conference Including the 58 th Brucellosis Research Conference Merida, Yucatan, Mexico October 15–19 th, 2005 Vaccines and Vaccination.
- Nicoletti P. Epidemiology in brucellosis keynote lecture brucellosis 2005, International Research Conference Including the 58 th Brucellosis Research Conference Merida, Yucatan, Mexico October 15–19 th, 2005.
- Olsen S.C., Stevens M.G., Chevile N.F., Schurig G. Experimental use of a dot-blot assay to measure serologic responses of cattle vaccinated with *Brucella abortus* strain RB51. J. Vet. Diagn. Invest. 1997; № 9, P. 363.
- Schurig G.G., Roop R.M., Bagchi T., Boyle S., Buhrman D., Sriranganathan N. Biological properties of RB51: a stable rough strain of *Brucella abortus*. Vet. Microbiol. 1991 № 28, P. 171–188.
- Samartino L. Brucellosis vaccines keynote lecture brucellosis 2005, International Research Conference Including the 58 th Brucellosis Research Conference Merida, Yucatan, Mexico October 15–19, 2005.
- Frencheck P.J., Frencheck Markham R.J., Cochrane A. Inhibition of phagosome-lisosome fusion in macrophages by soluble extracts of virulent *Brucella abortus* / Amer. J. Vet. Rev., 1983, 46, N-2, pp. 332.
- Wallach J.C., Delpino M.V., Ferrero M.C., Fossati C.A., Baldi P.C. Human exposure to *brucella abortus* 19 strain: serological, clinical and epidemiological findings. Brucellosis 2005, International Research Conference Including the 58 th Brucellosis Research Conference, Merida, Yucatan, Mexico October 15–19 th, 2005.

Э.Б. Никонова, В.И. Максимов

(ГНУ НИИПЗК им. В.А. Афанасьева, Московская ветеринарная академия им. К.И. Скрябина)

СУПРЕССИЯ Т-ЛИМФОЦИТОВ У НОРОК НА ФОНЕ НАРУШЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА

Функциональная целостность иммунной системы зависит от существования тонких регуляторных механизмов, включающих контроль за интенсивностью иммунного ответа, обеспечение необходимого типа иммунного ответа, защиту организ-

ма от нежелательных последствий иммунной реакции (Ф.М. Бернет, 1981; В.П. Лозовой, 1981; Р.В. Петров, 1982; С.П. Павлович, 1998; В.Г. Галактионов, 1998; Ю.Н. Федоров, О.А. Верховский, 1998, 2000; D.p. Stites et.al., 1994; E. Benjamini et.al., 1996; M. Day,