

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ EXPERIMENTAL RESEARCHES

DOI: 10.29413/ABS.2018-3.4.15

УДК 616.981.42.

Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Баранникова Н.Л., Иванова Т.А.,
Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В.

ВЛИЯНИЕ ТЕРМОЭКСТРАКТОВ *BRUCELLA ABORTUS* И-206 В L- И S-ФОРМЕ НА MORFOFUNKSIONALNOE СОСТОЯНИЕ НАДПОЧЕЧНИКОВ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока
Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия)

На территории Российской Федерации для специфической профилактики бруцеллёза применяются живые вакцины, которые, наряду с положительными свойствами, имеют некоторые недостатки, в том числе высокую агглютиногенность, реактогенность, сенсибилизирующую активность. В связи с чем разработка субъединичных вакцин, не вызывающих побочных эффектов, является перспективным направлением в современной вакцинологии.

Проведены комплексное морфологическое исследование надпочечников и сравнительный анализ периферической крови (лейкоцитарная формула, лимфоцитарный индекс и индекс аллергизации) белых мышей, иммунизированных термоэкстрактами (ТЭ) *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме и инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA. Показано, что ТЭ, в отличие от *B. abortus* 19 BA, на ранних сроках наблюдения вызывают незначительные изменения в периферической крови опытных животных (увеличение индекса аллергизации, изменения в лейкоцитарной формуле) с последующим нивелированием до значений в контроле. Установлены экспозиции зональности надпочечника и дана оценка клеточного состава с учётом морфометрии. Выявлены изменения архитектоники органа мышей, иммунизированных *B. abortus* 19 BA, которые могут свидетельствовать о развитии стресс-реакции. В случае применения ТЭ данные изменения носят незначительный характер и проявляются на ранних сроках.

Выявленные морфологические изменения в надпочечниках лабораторных животных позволяют обосновать необходимость проведения дальнейших экспериментальных исследований по применению ТЭ в качестве компонентов для создания субклеточной вакцины против бруцеллёза.

Ключевые слова: надпочечники, кровь, стресс, эозинофилия, термоэкстракты, вакцина, *Brucella abortus*

Для цитирования: Дубровина В.И., Старовойтова Т.П., Витязева С.А., Баранникова Н.Л., Иванова Т.А., Шкаруба Т.Т., Балахонов С.В. Влияние термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме на морфофункциональное состояние надпочечников белых мышей. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 109-113, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.15.

INFLUENCE OF *BRUCELLA ABORTUS* I-206 THERMOEXTRACTS IN L- AND S-FORM ON MORPHOFUNCTIONAL STATE OF WHITE MICE ADRENAL GLANDS

Dubrovina V.I., Starovoitova T.P., Vityazeva S.A., Barannikova N.L., Ivanova T.A.,
Shkaruba T.T., Balakhonov S.V.

Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor
(ul. Trilissera 78, Irkutsk 664047, Russian Federation)

Live vaccines are used for specific brucellosis prophylaxis in the Russian Federation. These vaccines in addition to a number of positive properties have some limitations including high agglutinogenicity, reactogenicity, sensitizing activity. In this connection, the development of subunit vaccines without adverse reactions is a perspective direction in modern vaccinology.

Complex morphological research of the adrenal glands and comparative analysis of peripheral blood (leukogram, leukocytic index and index of allergization) of white mice immunized with thermoextracts (TE) of *Brucella abortus* I-206 in L- and S-form and inactivated vaccine *B. abortus* 19 BA were conducted. It was shown that TE unlike *B. abortus* 19 BA caused minor alterations in peripheral blood of the experimental animals in early periods of observation (increase of allergization index, changes in leukogram) with the subsequent levelling to the values in control.

Expositions of the adrenal gland zoning were determined and cellular structure was estimated in consideration of morphometry. Changes in architectonics of the mice organ immunized with *B. abortus* 19 BA were revealed. These alterations could indicate the stress-reaction development. In case of TE application the given changes were insignificant and were developed in early periods.

The revealed morphological changes in adrenal glands of laboratory animals permit to prove the necessity of realization the further experimental researches to TE application as the components for development of a subcellular brucellosis vaccine.

Key words: adrenal gland, blood, stress, eosinophilia, thermoextract, vaccine, *Brucella abortus*

For citation: Dubrovina V.I., Starovoitova T.P., Vityazeva S.A., Barannikova N.L., Ivanova T.A., Shkaruba T.T., Balakhonov S.V. Influence of *Brucella abortus* I-206 thermoextracts in L- and S-form on morphofunctional state of white mice adrenal glands. Acta biomedica scientifica, 3 (4), 109-113, DOI 10.29413/ABS.2018-3.4.15.

ВВЕДЕНИЕ

В течение длительного времени на территории Российской Федерации для специфической профилактики бруцеллёза применяется живая вакцина, которая, наряду с положительными свойствами, имеет ряд недостатков: это прежде всего связано с высокой агглютиногенностью, реактогенностью и сенсibiliзирующей активностью [6]. Химические вакцины имеют несомненные преимущества перед живыми и убитыми. Полученные из дезинтегрированных микробных клеток и являясь очищенными бактериальными препаратами, они менее реактогенные, не вызывают при иммунизации негативных проявлений и характеризуются иммуногенной направленностью. Тем не менее, вводимый антиген может вызывать стрессовую реакцию, которая возникает при действии патологических раздражителей на макроорганизм, нарушает его гомеостаз и приводит к развитию неспецифических адаптационных механизмов [1, 2, 4, 7, 8]. В связи с этим большой интерес представляет изучение ответной реакции макроорганизма на введение экспериментальных препаратов, полученных из *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Дать сравнительную оценку изменений в надпочечниках и в периферической крови экспериментальных животных, иммунизированных термоэкстрактами, полученными из *B. abortus* И-206 в L- и S-форме, и инактивированной вакциной *B. abortus* 19 ВА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объекта исследования использовали инактивированную вакцину *B. abortus* 19 ВА и два экспериментальных препарата – термоэкстракты, полученные из *B. abortus* И-206 в L- и S-форме (ТЭ в L- и S-форме) [5].

Исследование проводили на 72 сертифицированных (НПО «Вектор», Новосибирск) беспородных белых мышах, стандартных по условиям содержания и массе (18–20 г).

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 ВА в дозе 2×10^6 м.к., второй – ТЭ в L-форме, третью группу белых мышей иммунизировали ТЭ в S-форме. ТЭ вводили в дозе 20 мкг (в пересчёте на белок) в объёме 0,5 мл. Контрольной группе животных в том же объёме вводили изотонический раствор хлорида натрия pH 7,2. Наблюдение за животными вели в течение 21 суток.

Кровь на исследование у животных забирали прижизненно из хвостовой вены в 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки. Мышей выводили из эксперимента в соответствии с Правилами лабораторной практики

в Российской Федерации (GLP) (утв. Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.06.2003 N 267) на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки с момента иммунизации. Работа с животными проводилась в соответствии с «Правилами надлежащей лабораторной практики», утверждёнными приказом Министерства здравоохранения № 199н от 01.04.2016.

Для исследования на стресс-реакцию проводили забор надпочечников. Животных и исследуемые органы взвешивали, определяли процентное отношение массы животного к массе органа. Материал для гистологического исследования фиксировали в 10%-м водном растворе формалина pH 7,0–7,2, обезжизняли в спиртах возрастающей концентрации, заливали в целлоидин. Полутонкие целлоидиновые срезы (6 мкм) окрашивали общепринятыми методами – гематоксилином и эозином [3].

Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа «Zeiss» (Германия) с видеокамерой «Levenhuk». С помощью компьютерных программ «Motic Images Plus» (версия 2) и «Axio Vision Rel 4.8» в надпочечниках определяли соотношение мозгового и коркового вещества, в корковом веществе – объём клубочковой, пучковой и сетчатой зоны (при увеличении окуляра $\times 10$, объектива $\times 10$). Подсчёт числа макрофагов в надпочечниках на границе коркового и мозгового вещества, проводили в пяти полях зрения при увеличении $\times 1000$. Процентное соотношение различных видов лейкоцитов (лейкоцитарную формулу) подсчитывали в фиксированных мазках крови, окрашенных по методу Романовского – Гимза. Оценку степени алергизации определяли по соотношению клеток гранулоцитарного ростка, индексу алергизации (ИА). Степень развития интаксикационных процессов оценивали по соотношению процентного количества лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов – лимфоцитарному индексу (ЛИ).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica, версия 6.0 (Новосибирск). Статистически значимыми считались результаты, если вероятность ошибки была меньше 0,05 ($p < 0,05$) по отношению к контролю.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе исследования установлено, что у белых мышей контрольной группы масса двух надпочечников в среднем составляла $6,1 \pm 0,5$ мг, что составило 0,03 % относительно массы животного. На долю коркового вещества в среднем приходится $71,5 \pm 1,05$ %, соответственно, доля мозгового вещества составляет $28,5 \pm 1,1$ %. Толщина клубочковой зоны коркового вещества составила $14,8 \pm 0,78$ %, пучковой зоны – $78,9 \pm 0,9$ %, сетчатой зоны – $6,3 \pm 0,6$ % (рис. 1).

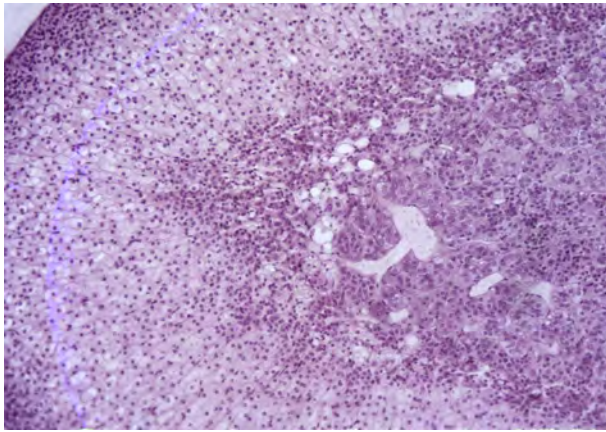


Рис. 1. Надпочечник контрольной белой мыши. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 1. Adrenal gland of a control white mouse. Staining with hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

У иммунизированных животных на 3-и сутки исследования соотношения массы надпочечников к массе животного соответствовали контролю. На 7-е сутки эксперимента масса надпочечников мышей первой опытной группы увеличилась в 2 раза, по сравнению с показателями в контрольной группе, и составила 0,06 % (в 2 раза превышая значения в контроле) от массы животного; во второй группе – 0,05 % (в 1,6 раза больше, по сравнению с контролем); в третьей – 0,04 %, что незначительно отличалось от контрольных значений. К 14-м суткам соотношение массы надпочечников и массы животного достигло следующих значений: в первой группе – 0,07 % (в 2,3 раза больше, по сравнению с контролем); во второй и третьей группах данные показатели оставались на уровне 7 суток. На 21-е сутки относительная масса надпочечников животных соответствовала значениям в контрольной группе. Полученные данные свидетельствуют о выраженной гиперплазии надпочечников у животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, что может указывать на развитие стрессовой реакции организма. При инокуляции белым мышам ТЭ эти показатели менее выражены, что указывает на более слабую и менее продолжительную стрессовую реакцию, вызванную вводимыми препаратами.

Участие надпочечников в системе стрессовых механизмов связано главным образом с пучковой зоной, в которой спонгиозиты синтезируют глюкокортикоиды, оказывающие выраженное действие на углеводный обмен и иммунную систему. Результаты морфометрического исследования показали, что у животных первой и второй опытных групп на 3-и сутки исследования в надпочечниках наблюдалась гипертрофия корковой зоны за счёт снижения площади мозгового вещества. Толщина коркового слоя у животных первой опытной группы составила $82,3 \pm 0,9$ %, у белых мышей, иммунизированных ТЭ в S-форме, – $78,4 \pm 0,5$ %. Следует отметить, что характерная для каждой зоны архитектоника сохранена, а также прослеживается отчётливая дифференцировка на зоны. У животных первой опытной группы на границе коркового и мозгового вещества регистриру-

ются макрофаги, кровеносные сосуды полнокровны, в пучковой зоне имеют место дистрофические изменения. Микроскопически на 7-е сутки исследования в надпочечниках животных, иммунизированных инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA, выявлено уменьшение клубочковой зоны в два раза ($7,3 \pm 0,2$ %) на фоне заметного увеличения пучковой зоны (рис. 2). Следует отметить, что арочное строение клубочковой зоны нарушено, размер эндокриноцитов заметно меньше. Толщина пучковой зоны составила $87,1 \pm 0,9$ % от размера корковой зоны (рис. 3).

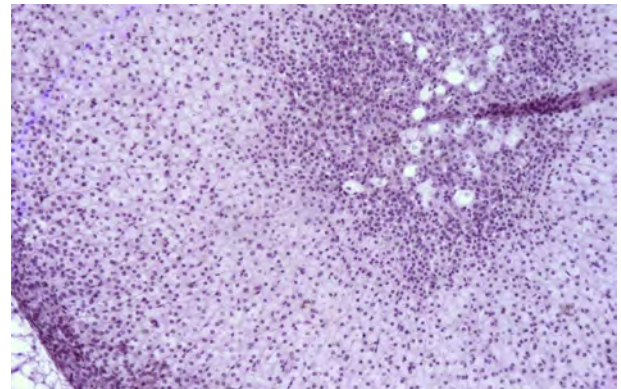


Рис. 2. Надпочечник белой мыши, иммунизированной *B. abortus* 19 BA, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 2. Adrenal gland of a white mouse immunized with *B. abortus* 19 BA at the 7th day. Staining by hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

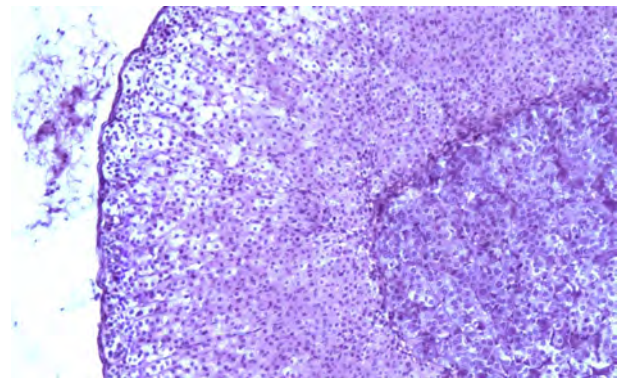


Рис. 3. Надпочечник белой мыши, иммунизированной *B. abortus* 19 BA, 14-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 3. Adrenal gland of a white mouse immunized with *B. abortus* 19 BA at the 14th day. Staining by hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

В светлых клетках отмечается смешанная дистрофия. Начиная с 14-х суток данные изменения постепенно нивелируются. На 21-е сутки сохраняется увеличение пучковой зоны – $82,4 \pm 0,7$ % (на 2,9 %), архитектоника органа соответствует контролю.

Морфометрический анализ параметров надпочечников белых мышей, иммунизированных ТЭ в S-форме, показал, что на 7-е сутки исследования отмечалось незначительное увеличение пучковой зоны, кровеносные сосуды несколько расширены, в сравнении с контролем. К 14-м суткам заметно увеличилась толщина сетчатой зоны (рис. 4), на границе коркового и мозгового вещества обнаруживаются

макрофаги. Морфофункциональная характеристика надпочечников животных второй группы на 21-е сутки соответствовала показателям в контроле.

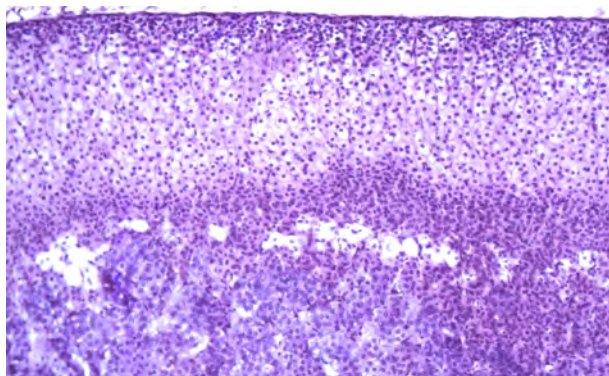


Рис. 4. Надпочечник белой мыши, иммунизированной ТЭ в S-форме, 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Ок. $\times 10$, об. $\times 10$.

Fig. 4. Adrenal gland of a white mouse immunized with TE in S-form at the 7th day. Staining by hematoxylin and eosin. Oc. $\times 10$, ob. $\times 10$.

Во все сроки наблюдения в группе белых мышей, иммунизированных ТЭ в L-форме, морфофункциональных изменений не выявлено.

Исследование периферической крови экспериментальных животных, иммунизированных *B. abortus* 19 ВА, показало, что на 1-е сутки регистрировалось статистически значимое повышение количества общего числа лейкоцитов за счёт увеличения палочкоядерных нейтрофилов в 8 раз ($t = 14,4$; $df = 10$; $p < 0,001$), $(0,50 \pm 0,02 \%)$, эозинофилов – в 3,6 раза ($t = 5,12$; $df = 10$; $p < 0,001$), сегментоядерных нейтрофилов – в 1,6 раза ($t = 23,2$; $df = 10$, $p < 0,001$), по сравнению с контролем. К 3-м суткам выявлялись лимфопения и увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов, моноцитоз, что характерно при воспалительных процессах и интоксикации. ИА в эти сроки в 3 раза превосходил показатели в контроле – $0,09 \pm 0,02$ у. е., что может свидетельствовать об аллергической реакции организма на введение вакцины. Снижение ЛИ на 52,8 % ($p < 0,001$), по сравнению с контролем, указывает на развитие интоксикации и стресс-реакции в организме белых мышей. На 7-е сутки после иммунизации в крови белых мышей имело место повышение общего числа лейкоцитов за счёт увеличения числа лимфоцитов, при этом значения ИА соответствовали значениям физиологической нормы. Лимфоцитарный индекс возрос, по сравнению с контролем, на 61,9 % ($p < 0,001$). На 21-е сутки в лейкограмме периферической крови существенных изменений не выявлено.

При инокуляции ТЭ в S- и L-формах только на ранних сроках исследования (1–3-и сутки) имела место незначительная лимфопения за счёт увеличения числа моноцитов в 2,2–2,6 раза ($t = 7,2$; $df = 10$; $p < 0,001$ и $t = 18,9$; $df = 10$; $p < 0,001$ соответственно). В первом случае установлено увеличение числа эозинофилов в 2,1 раза ($t = 8,1$; $df = 10$; $p < 0,001$), во втором – в 1,6 раза ($t = 7,6$; $df = 10$; $p < 0,001$). У белых мышей, иммунизированных ТЭ в S-форме, ИА составил $0,06 \pm 0,03$ у. е.,

что в 2,1 раза превосходит показатели в контроле, а у белых мышей, иммунизированных ТЭ в L-форме, – $0,05 \pm 0,01$ у. е. Лимфоцитарный индекс соответствовал контрольным значениям. В последующие сроки наблюдения в лейкограмме периферической крови экспериментальных животных статистически значимые изменения отсутствовали.

Таким образом, результаты исследования показали, что однократное введение экспериментальным животным ТЭ в S- и L-формах не вызывает необратимых изменений в структуре надпочечников. Данное обстоятельство может свидетельствовать об отсутствии стресс-реакции в ответ на введение препаратов на организм лабораторных животных, в отличие от инактивированной вакцины, при иммунизации которой имеет место длительно сохраняющаяся гипертрофия органа за счёт увеличения пучковой зоны.

ЛИТЕРАТУРА LITERATURE

1. Изатулин А.В. Адаптивно-компенсаторные изменения структуры надпочечников при отравлении уксусной кислотой // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3, Ч. 1. – С. 199–202.
Izatulin AV. (2011). Adaptive-compensatory changes of adrenal gland structure at acetic acid poisoning [Adaptivno-kompensatornye izmeneniya struktury nadpochechnikov pri otravlenii uksusnoy kislotoy]. *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra*, (3-1), 199-202.
2. Киселев В.В., Каширина Н.К. Структура надпочечников белых крыс после введения ксеногенной спинномозговой жидкости до наступления полового созревания // Таврический медико-биологический вестник. – 2012 – Т. 15, № 2, Ч. 3. – С. 101–104.
Kiselev VV, Kashirina NK. (2012). Structure of adrenal glands of white rats after injection of xenogenic spinal liquid before puberty coming [Struktura nadpochechnikov belykh krysov posle vvedeniya ksenogennoy spinnomozgovoy zhidkosti do nastupleniya polovogo sozrevaniya]. *Tavricheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*, 15 (2-3), 101-104.
3. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники. – Л.: Медицина, 1969. – 423 с.
Merkulov GA. (1969). Course of pathohistological technique [Kurs patogistologicheskoy tekhniki]. Leningrad, 423 p.
4. Сотникова Е.Д. Изменения в системе крови при стрессе // Вестник РУДН, Серия Агрономия и животноводство. – 2009 – № 1. – С. 50–55.
Sotnikova ED. (2009). Changes in the blood system under stress [Izmeneniya v sisteme krovi pri stresse]. *Vestnik RUDN, Seriya Agronomiya i zhivotnovodstvo*, (1), 50-55.
5. Способ получения антигенного препарата из бруцелл в L-форме: Пат. № 2416429 Рос. Федерация; МПК А61К 39/10 (2006.01), G01N 33/531 (2006.01) / Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Баранникова Н.Л., Балахонов С.В., Марков Е.Ю., Николаев В.Б., Козулина К.Ю., Шестопалов М.Ю., Андреевская Н.М., Михайлова В.А., Татарникова О.Г., Кузнецов В.И.; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Иркутский ордена

Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФГУЗ ИркутскНИПЧИ Сибири и ДВ Роспотребнадзора). – № 2009120812/15; заявл. 01.06.2009; опубл. 10.12.2009, Бюл. № 34.

Mikhaylov LM, Kalinovskiy A.I., Barannikova N.L., Balakhonov S.V., Markov E.Yu., Nikolayev V.B., Kozulina K.Yu., Shestopalov M.Yu., Andreevskaya N.M., Mikhaylova V.A., Tatarnikova O.G., Kuznetsov V.I. (2009). A way of antigen preparation production from *Brucella* in L-form: Patent N 2416429 of the Russian Federation [*Sposob polucheniya antigennogo preparata iz brutsell v L-forme: Pat. № 2416429 Ros. Federatsiya*].

6. Holst BS, Lofqvist K, Ernholm L, Eld K, Cedersmyg M, Hallgren G. (2012). The first case of *Brucella canis* in Sweden: background, case report and recommendations from a northern European perspective. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 54 (18), 1-9.

7. Iang R, Brummett BH, Hauser ER, Babyak MA, Siegler IC, Singh A, Astrup A, Pedersen O, Hansen T, Holst C, Sørensen TI, Williams RB. (2013). Chronic family stress moderates the association between a TOMM40 variant and triglyceride levels in two independent Caucasian samples. *Biol Psychol*, 93 (1), 184-189.

8. Rostamkhani F, Zardooz H, Zahediasl S, Farrokhi B. (2012). Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats. *J Zhejiang Univ Sci B*, 13 (11), 904-912.

Сведения об авторах **Information about the authors**

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Триллсера, 78; тел. (3952) 22-01-35, факс (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Dubrovina Valentina Ivanovna – Doctor of Biological Sciences, Head of the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (664047, Irkutsk, ul. Trilissera, 78; tel. (3952) 22-01-35, fax (3952) 22-01-40; e-mail: dubrovina-valya@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Старовойтова Татьяна Пантелеевна – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Starovoitova Tatyana Panteleevna – Research Officer at the Laboratory of Pathophysiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (e-mail: adm@chumin.irkutsk.ru) ● <http://orcid.org/0000-0002-0952-8755>

Витязева Светлана Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела микробиологии чумы, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора ● <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>

Vityazeva Svetlana Aleksandrovna – Candidate of Medical Sciences, Senior Research Officer at the Department of Plague Microbiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor ● <http://orcid.org/0000-0003-0959-4987>

Баранникова Наталья Леонидовна – кандидат биологических наук, врач-бактериолог отдела эпидемиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора

Barannikova Natalia Leonidovna – Candidate of Biological Sciences, Bacteriologist at the Department of Epidemiology, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor

Иванова Татьяна Александровна – заведующая лабораторией экспериментальных животных, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора (e-mail: ita0707@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Ivanova Tatyana Aleksandrovna – Head of the Laboratory of Experimental Animals, Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor (e-mail: ita0707@mail.ru) ● <http://orcid.org/0000-0001-6017-9610>

Шкаруба Татьяна Тимофеевна – научный сотрудник отдела научного и учебно-методического обеспечения, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора ● <http://orcid.org/0000-0002-3795-3687>

Shkaruba Tatyana Timofeevna – Research Officer at the Department of Scientific and Teaching Support, Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor ● <http://orcid.org/0000-0002-3795-3687>

Балахонov Сергей Владимирович – доктор медицинских наук профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока Роспотребнадзора ● <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Balakhonov Sergey Vladimirovich – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Antiplague Research Institute of Siberia and Far East of Rospotrebnadzor ● <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>