

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.951.1:579.841.93:615.37:616-084

DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-12-21

Прошлое, настоящее, перспективы и проблемы совершенствования специфической профилактики бруцеллёза

В.А. Коршенко, И.А. Щипелева, О.Ф. Кретенчук, Е.И. Марковская

Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия

Бруцеллёз остаётся самой распространённой зоонозной инфекцией в мире. Принимаются меры по предотвращению распространения инфекции с помощью вакцинации животных, так как высокая заболеваемость населения связана с распространением инфекции среди домашнего скота. Исследования по созданию коммерческого препарата эффективной и безопасной вакцины для иммунизации людей и животных от бруцеллёза продолжаются. Обзор посвящён перспективам и проблемам совершенствования специфической профилактики бруцеллёза. Проанализированы литературные источники из различных баз данных электронных библиотек, таких как PubMed, e-library, КиберЛенинка и др.

Ключевые слова: бруцеллёз, вакцина, специфическая профилактика, B. abortus 19-BA, обзор.

Для цитирования: Коршенко В.А., Щипелева И.А., Кретенчук О.Ф., Марковская Е.И. Прошлое, настоящее, перспективы и проблемы совершенствования специфической профилактики бруцеллёза. *Медицинский вестник Юга России*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-12-21

Контактное лицо: Виктория Александровна Коршенко, korshenko_va@antiplague.ru

The past, present, prospects and problems of improving the specific prevention of brucellosis

V.A. Korshenko, I.A. Shchipeleva, O.F. Kretenchuk, E.I. Markovskaya

Rostov-on-Don Anti-Plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia

Brucellosis remains the most widespread zoonotic infection in the world. The spread of the infection is controlled by animals vaccination because the high morbidity rate of the population is associated with the spread of infection among livestock. The research is ongoing on a commercial preparation of an effective and safe vaccine for immunization of humans and animals against brucellosis. The review is devoted to the prospects and problems of improving the specific prevention of brucellosis. The authors analyzed scientific publications from various databases of electronic libraries, such as PubMed, e-library, CyberLeninka, etc.

Keywords: brucellosis, vaccine, specific prevention, B. abortus 19-BA, review

For citation: Korshenko V.A., Shchipeleva I.A., Kretenchuk O.F., Markovskaya E.I. The past, present, prospects and problems of improving the specific prevention of brucellosis. *Medical Herald of the South of Russia*. 2021;12(3):X-X. DOI 10.21886/2219-8075-2021-12-3-12-21

Corresponding author: Victoria A. Korshenko korshenko_va@antiplague.ru.

Введение

Сегодня учёные и практические специалисты, занимающиеся профилактикой инфекционных заболеваний, рассматривают бруцеллёз как один из наиболее опасных зоонозов. Необходимо принимать во внимание то, что официальные сведения далеко не исчерпывают всех данных об интенсивности проявлений этой инфекции у отдельных видов скота. Ежегодно более чем в 170 странах мира регистрируется свыше 500 000 новых случаев заболевания людей бруцеллёзом [1]. Кроме того, он признан одной из самых распространённых в мире инфекций, с высокой вероятностью

заражения в лабораторных и производственных условиях. Примером является вспышка этого заболевания в 2019 г. среди людей в Китае в г. Ланьчжоу, произошедшая на заводе по производству вакцин против бруцеллёза. В результате биологической аварии возник выброс во внешнюю среду аэрозоля, содержащего живые бруцеллы. После обследования более 55000 человек было выявлено 6620 положительно реагирующих на бруцеллёз.

В Российской Федерации за последние 10 лет эпидемиологическая ситуация по бруцеллёзу охарактеризована как неблагоприятная с тенденцией к снижению заболеваемости. В период 2011 – 2020 гг. зарегистрировано 3508 случаев впервые выявленного бруцеллёза среди людей.

Осложнения эпидемиологической ситуация по этой инфекции обусловлены эпизоотическим неблагополучием среди крупного (КРС) и мелкого (МРС) рогатого скота. По данным Минсельхоза России в период с 2010 по 2020 гг. в Российской Федерации было зарегистрировано 4283 неблагополучных пункта (н.п.) по бруцеллёзу КРС, в которых выявлено 95979 голов больных животных, и 398 н.п. по бруцеллёзу МРС, в которых обнаружено 15880 инфицированных больных овец и коз. Анализ заболеваемости сельскохозяйственных животных свидетельствует о сохранении многолетнего восходящего тренда эпизоотологического неблагополучия по бруцеллёзу КРС в России¹.

К основным причинам стойкого эпизоотического неблагополучия по бруцеллёзу в РФ относят несоблюдение ветеринарных требований при приобретении, реализации и содержании сельскохозяйственных животных, включающие нарушения ветеринарных правил по обследованию скота на бруцеллёз и вакцинированию против бруцеллёза, несанкционированное перемещение больного скота по административной территории страны, отсутствие должного контроля со стороны муниципальных органов за регистрацией поголовья (особенно в частном секторе), несвоевременная сдача больных животных на убой, наличие не выявленных эпизоотических очагов и бруцеллоносителей.

На фоне длительного эпизоотического неблагополучия уровень заболеваемости людей бруцеллёзом в последние годы стабилизировался. Наибольшее число заболевших регистрируется в административных субъектах СКФО, ЮФО и СФО, которые имеют максимальный уровень заболеваемости КРС (более 80% от общего количества больных животных в РФ) и МРС (более 90 %). В зоне повышенного риска по заболеваемости бруцеллёзом остаются индивидуальные владельцы животных, лица, профессионально связанные с животноводством, переработкой продукции и сырья, получаемого от животных. Основным источником возбудителя инфекции является бруцеллезный КРС и МРС, ведущими путями передачи – контактный и алиментарный. Заражение людей происходит в результате тесных контактов с больными животными (при уходе за скотом, оказании ветеринарной помощи, убойе и разделке таких животных, а также употреблении в пищу контаминированной бруцеллами мясомолочной продукции без достаточной термической обработки).

Основными патогенными видами рода *Brucella*, способными вызывать серьёзные эпизоотические и эпидемические осложнения являются *B. melitensis*, *B. abortus*, и *B. suis*. Во всем мире *B. melitensis* считается видом, вызывающим наиболее тяжёлые и острые формы инфекции. Этот вид встречается в 80 – 90% случаях бруцеллёза у человека.

Цель настоящего обзора – анализ данных литературных источников по истории применения, по специфической профилактике бруцеллёза и проблемы создания новых безопасных и эффективных вакцин против бруцеллёза для иммунизации людей и животных.

За более чем вековую историю борьбы с эпизоотиями бруцеллёза в мире были выработаны две наиболее эффективные стратегии снижения заболеваемости и ис-

коренения инфекции, такие как создание у восприимчивого поголовья с помощью вакцин специфического иммунитета, а также ликвидация источника инфекции, который выявляют при проведении плановых и диагностических исследований по эпизоотологическим показателям. Выбравку серопозитивных по бруцеллёзу животных использовали (и используют) в ряде развитых стран Европы и Америки. Такой метод борьбы с заболеванием эффективен только в условиях высокой культуры животноводства². В регионах со слабым зоотехническим учётом поголовья общественного и частного сектора, особенно при использовании технологии отгонного скотоводства, при интенсивном перемещении животных между стадами, практически невозможно наладить эффективную систему выявления инфицированного скота. Ветеринарные службы часто сталкиваются с ситуацией, когда через 2 – 3 дня после взятия крови для лабораторных исследований не удаётся найти установленных в результате проведённого обследования серопозитивных животных. В подобных условиях основным средством борьбы с бруцеллёзом становится вакцинация [2].

Ряд авторов придерживается мнения, что для неблагополучных по бруцеллёзу регионов, где искоренение инфекции с тотальной заменой больного поголовья на здоровый скот невозможно по социально-экономическим причинам, массовая вакцинация является основной мерой борьбы с бруцеллёзом животных и ключевым элементом в системе³ профилактики инфекции у людей [3 – 6].

Из-за существенных экономических потерь и угрозы здоровью населения, к которым приводит бруцеллёз, принимаются меры по предотвращению распространения инфекции с помощью вакцинации животных, так как высокая заболеваемость населения связана с распространением инфекции среди домашнего скота, а также употреблением заражённых молочных продуктов и мяса. В связи с этим были разработаны новые ветеринарные правила, вступившие в силу с 1 марта 2021 г. и действующие до 1 марта 2027 г. 1 сентября 2021 г. вступают в силу новые СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»^{3,4}.

Вакцинация признана ВОЗ результативным методом профилактики инфекционных заболеваний человека. Высокая эффективность, простота, возможность широкого охвата вакцинируемых лиц с целью массового предупреждения заболевания вывели активную иммунопрофилактику в большинстве стран мира в разряд государственных приоритетов. Комплекс мероприятий по вакцинации включает отбор лиц, подлежащих вакцинации, выбор

2 <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/brucellosis> дата обращения 13.05.2021

3 Приказ Минсельхоза России от 08.09.2020 № 533 «Об утверждении Ветеринарных правил осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов бруцеллёза (включая инфекционный эпидидимит баранов)» (Зарегистрировано в Минюсте России 15.09.2020 N 59869).

4 Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

1 https://www.snipchi.ru/updoc/2021/EPID_OBZOR_BRUZ_2020_2021.pdf дата обращения 5.05.2021 г.

вакцинного препарата и определение схемы его использования, а также (при необходимости) контроль эффективности, купирование возможных патологических реакций и осложнений [7].

Для иммунизации людей против бруцеллёза у нас в стране применяется живая вакцина, приготовленная из вакцинного штамма *B. abortus* 19-BA. Технология изготовления была разработана в 50-х гг. прошлого столетия в НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи под руководством академика П.А. Вершиловой⁵.

Учёные во всем мире многие годы стремятся создать эффективные вакцины для иммунизации человека от бруцеллёза в связи с тем, что существующие препараты бруцеллёзных вакцин [2, 8 – 10], в том числе российского производства на основе штамма *B. abortus* 19-BA, нельзя считать безопасными.

Нигде в мире, кроме СССР, Китая и Монголии, вакцинация людей против бруцеллёза не проводилась [11, 12]. Причинами отказа большинства государств от вакцинации людей с использованием живых бруцеллёзных вакцин были полученные результаты сравнительных клинических испытаний безвредности, реактогенности и иммунологической эффективности препаратов бруцеллёзных вакцин на основе штаммов *B. abortus* 19-BA и *B. melitensis* Rev-1.

В СССР в 50-е гг., в период обширной эпизоотии бруцеллёза, вакцинопрофилактика у людей (вакцинация – с 1952 г., ревакцинация – с 1956 г.) сыграла значительную роль в снижении заболеваемости. К 1964 г. количество новых случаев заболеваний снизилось в шесть раз. В дальнейшем, несмотря на увеличение объёма прививок, заболеваемость людей не снижалась, вследствие чего объёмы вакцинации среди населения в ряде регионов были ограничены [11]. Большой вклад в исследование специфической профилактики бруцеллёза внесли сотрудники Ростовского-на-Дону противочумного института (Г.А. Баландин, И.И. Поляков, Н.П. Простетова, М.С. Дрожевкина, В.С. Уралёва и другие). На базе бруцеллёзного отдела института было организовано производство препарата «бруцеллин», широко применяемого в практике при постановке аллергической пробы Бюрне. Было показано, какой большой вред приносит ревакцинация, проводимая без предварительного серологического обследования. Сокращение объёмов иммунопрофилактики, особенно многократной ревакцинации, было продиктовано необходимостью уменьшения побочного действия вакцины. Результаты проведённых исследований впоследствии привели к существенным изменениям в инструкции по профилактике бруцеллёза у людей с помощью вакцинного штамма *B. abortus* 19-BA [13].

В 90-е гг. экономические трудности в нашей стране привели к сокращению объёмов иммунопрофилактики бруцеллёза у людей в 6 – 7 раз. В среднем за год иммунизировали против бруцеллёза 1100 – 1300 человек. В период с 2003 по 2005 гг. вакцинацию контингентов риска проводили только в нескольких субъектах России (республика Калмыкия, Алтай, Бурятия; Ростовская, Оренбург-

ская и Иркутская области). В других неблагополучных по бруцеллёзу субъектах, таких как Ставропольский край, Республика Хакасия, Карачаево-Черкесская Республика, где отмечается высокий процент «профессионального» бруцеллёза, иммунизацию не проводили⁶.

В настоящее время вакцинация против бруцеллёза в Российской Федерации входит в календарь прививок по эпидемическим показаниям и проводится в соответствии с действующими нормативными документами при угрозе заражения бруцеллёзом МРС в очагах козье-овечьего типа⁷. О проведении специфической профилактики среди людей в очаге бруцеллёза МРС решение принимают специалисты территориальных учреждений Роспотребнадзора с учётом данных ветеринарной службы.

В соответствии с СПЗ.1.7.2613-10 «Профилактика бруцеллёза» у людей специфическая профилактика этого заболевания проводится в случае повышенного риска заражения наиболее патогенным для человека штаммом *B. melitensis*. Плановой вакцинации подвергаются лица, достигшие 18 лет, из групп профессионального риска, а также лица, выполняющие работы по заготовке, хранению, обработке сырья и продуктов животноводства, полученных из хозяйств, где регистрируются заболевания скота бруцеллёзом, по убою скота, больного бруцеллёзом, заготовке и переработке полученных от него мяса и мясопродуктов, а также животноводы, ветеринарные работники, зоотехники в хозяйствах, энзоотичных по бруцеллёзу; работники бактериологических лабораторий, работающих с живыми культурами⁸. Вакцинацию постоянным и временным работникам, занятым в животноводстве, проводят по эпидемическим показаниям до тех пор, пока не перестанут регистрироваться в хозяйствах случаи бруцеллёза козье-овечьего вида среди животных (как мелкого, так и крупного рогатого скота), а персоналу предприятий по переработке сырья и продуктов животноводства – пока не перестанут регистрироваться случаи бруцеллёза в хозяйствах, откуда поступает скот, сырьё и продукты животноводства. В районах, свободных от бруцеллёза козье-овечьего вида, иммунизация персонала хозяйств, неблагополучных по бруцеллёзу, вызванному *B. abortus*, *B. suis*, *B. canis*, не проводится.

Тактика специфической профилактики бруцеллёза у людей осталась прежней. Однако за последние 30 лет среди заболевших увеличилась доля лиц, профессионально не связанных с животноводством (70% – владельцы скота, 30% – иной контингент) [14], а их плановая вакцинация по эпидпоказаниям действующей документацией не предусматривается.⁶

6 Желудков М.М. Бруцеллёз в России: современная эпидемиология и лабораторная диагностика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Желудков Михаил Михайлович. - Москва, 2009 – 52с.

7 Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014 года № 125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изменениями на 3 февраля 2021 года).

8 Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 26.04.2010 № 39 «Об утверждении СП 3.1.7.2613-10» (вместе с «СП 3.1.7.2613-10. Профилактика бруцеллёза. Санитарно-эпидемиологические правила»).

5 Вершилова П.А. Федер М.Л., Полякова А.М. Прививки людей против бруцеллёза живой вакциной // Вопросы инфекционной патологии и иммунологии: тр. АМН СССР. – Т. 2. – М., 1954. – С. 231.

В отечественной литературе приводятся критические данные в адрес применяемой у нас в стране вакцины для иммунизации людей. Высказывается мнение о невысокой иммунологической и эпидемиологической эффективности вакцинного препарата и возможных побочных эффектах и осложнениях, сопровождающих его применение⁹ [11, 15]. Описаны случаи формирования вакцинальной патергии у людей, привитых живой бруцеллезной вакциной с нарушением требований инструкции по применению препарата [11, 16]. Отмечено, что в связи с низкой иммуногенностью вакцины, приготовленной из вакцинного штамма *B. abortus* 19-BA, и недостаточной длительностью поствакцинального иммунитета (до 6 мес.) при планировании иммунизации контингента риска важно учитывать сроки начала массовых животноводческих работ⁶.

Для иммунизации животных против бруцеллеза в Российской Федерации в настоящее время наиболее часто применяются вакцины на основе штаммов *B. abortus* 19, *B. abortus* 82, *B. abortus* 75/79-AB (производства ФКП «Щелковский биокомбинат», Россия) и вакцина против бруцеллеза овец и коз и инфекционного эпидидимита баранов из штамма *B. melitensis* Rev-1 (ООО «Агровет», Россия).

Живые аттенуированные вакцины для иммунизации животных достаточно широко применяют и за рубежом [17 – 19]. С этой целью используют в основном вакцины на основе S-штаммов *B. abortus* S 19, *B. melitensis* Rev-1 и R-форм бруцелл *B. abortus* RB-51 [20 – 22].

Долгое время для оздоровления от бруцеллеза крупного рогатого скота за рубежом, в том числе и в республике Казахстан [23], использовали вакцину из неагглютинирующего штамма *B. abortus* RB-51, производства США. Данный штамм был получен из патогенного штамма *B. abortus* 2803 путем серии пассажей на питательных средах с рифампицином [24]. Позднее в литературе появились данные, указывающие на опасность данной вакцины. Так, в 2017 – 2018 гг. в США в штатах Техас, Нью-Джерси и Пенсильвания были обнаружены случаи заболевания людей бруцеллезом, напрямую связанные с употреблением непастеризованного молока от коров, иммунизированных живой вакциной на основе штамма *B. abortus* RB-51 [25].

Последние десятилетия исследования многих ученых были посвящены созданию вакцин на основе очищенных поверхностных или внутриклеточных белков (пептидов) *Brucella* spp. [26, 27]. Иммунодоминантные белки *Brucella* spp., включая белки наружной мембраны (Omp16, Omp19, Omp25, Omp28, Omp31), рибосомный белок L7/L12, рассматриваются в качестве основы для создания субъединичных вакцин [27 – 30]. Анализ мировых разработок новых вакцин против бруцеллеза показал, что для создания наиболее эффективных препаратов в основном используют иммуногенные мембранные пептиды бруцелл Omp31 и Omp22, играющие также роль в вирулентности, и регуляторный железосодержащий белок Frp B [31].

Зарубежными исследователями разрабатываются

вакцины для иммунизации людей и животных на основе векторных (генно-инженерных) препаратов с использованием *Lactococcus lactis* и вируса гриппа. Изучена эффективность рекомбинантного *L. lactis*, секретирующего супероксиддисмутазу *B. abortus*, при введении отдельно или в комбинации с *L. lactis*, продуцирующим IL-12. При пероральной вакцинации мышей в различных вариациях выявлено наличие специфических антител, позволяющих защитить животное от заражения вирулентным штаммом *B. abortus* 2308 [32, 33]. Ученые работают над созданием кандидатных вакцин, состоящих из вирусов гриппа А подтипа H5N1 и H1N1, экспрессирующих рибосомный белок бруцеллы L7/L12 и Omp16. Данная вакцина рекомендована для вакцинации крупного рогатого скота. Кроме этого, ведутся исследования по созданию эффективного векторного препарата для вакцинации людей. Использован рекомбинантный вектор вируса гриппа (rIVV) подтипа H5N1, экспрессирующего аминокислоты белков внешней мембраны *Brucella* Omp 16 и 19, рибосомных L7/L12 и белков Cu/Zn-супероксиддисмутазы. Исследуя 18 комбинаций, моно-, би- и четырехвалентных вакцин, определили наиболее эффективную комбинацию [34 – 36].

Китайскими учеными предложена живая вакцина на основе мутантного штамма *B. melitensis* M5-90 man B (M5-90ΔmanB). Испытания препарата показали, что штамм индуцирует в эксперименте формирование выраженного и устойчивого иммунного ответа, не вызывает выработку агглютининов и защищает животных от заболевания бруцеллезом при инфицировании их высоко вирулентным штаммом *B. melitensis* 16 M [37].

Другими исследователями предложена живая аттенуированная вакцина на основе мутантного штамма *B. abortus* 2308 (2308ΔgntR), который индуцирует высокую степень защиты у животных [38].

Российские исследователи провели эксперименты по конструированию и применению инактивированной сплит-конъюгированной вакцины для вакцинации мелкого рогатого скота [39]. В ходе проведенных исследований установлена высокая иммуногенность данной вакцины в отношении коз, что позволяет эффективно использовать её в борьбе с бруцеллезом этого вида животных. С целью усиления иммуногенности для овец авторы рекомендуют применение иммунопротекторов, способных усиливать гуморальный иммунный ответ этих животных на введенный антиген испытываемой вакцины.

Также продолжаются исследования, направленные на совершенствование схем иммунизации животных, ранее разработанными вакцинами. Отработана возможность купирования бруцеллеза в острых очагах с применением вакцины из штамма *B. abortus* 82 [3]. Предложена схема вакцинации и ревакцинации крупного рогатого скота с использованием штаммов *B. abortus* 19 и 82 [40]. Доказана эффективность двухэтапного способа иммунизации крупного рогатого скота против бруцеллеза при оздоровлении индивидуальных хозяйств. Использование бруцеллезного R-антигена в реакции связывания комплемента позволяет легко дифференцировать больных от вакцинированных животных [41]. Показана целесообразность применения перед иммунизацией антибактериального препарата «Нитокс-200» в неблагоприятных по бруцел-

9 Цирельсон Л.Е. Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза на фоне специфической вакцинации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Цирельсон Людмила Екимовна. – Алма-Ата, 1992 – 38 с.

лёзу стадах крупного рогатого скота, благодаря которому оздоровление животных происходит уже через четыре месяца [42]. Разработана концепция оптимизации использования слабоагглютиногенных штаммов *B. abortus* 75/79-AB и 82 для иммунизации северных оленей [43]. Повышена эффективность специфической профилактики бруцеллёза северных оленей за счёт определения оптимальных доз вакцины из штаммов *B. abortus* 19 и 82 [44]. Кроме этого разработана схема вакцинации и оздоровления от бруцеллёза неблагополучного стада верблюдов с использованием вакцинного штамма *B. abortus* 75/79-AB [45]. Исследователи составили алгоритм специфических мероприятий, обеспечивающих оптимальную защиту от бруцеллёза, куда входит применение инактивированного иммуногена, высокоагглютиногенного у молодняка крупного рогатого скота и низкоагглютиногенного у взрослых животных; проведение специфической противобруцеллёзной иммунизации не ранее чем через три месяца после иммунозначимых событий (противопаразитарная обработка, иммунизация от других инфекций и т. д.) [46].

Кроме того, российские и зарубежные авторы показали, что на эффективность вакцин влияет способ их введения в организм: внутривенная и подкожная вакцинация намного эффективнее для защиты от аэрозольной бруцеллёрной инфекции, чем интраназальная вакцинация [18]. Другие исследователи установили эффективность конъюнктивального метода вакцинации, наличие в слезистой оболочке конъюнктивы глаза развитой сети лимфатических сосудов и рецепторов мобилизует и активизирует функции мононуклеарно-фагоцитарной системы, антиген по слёзно-носовому каналу проникает в носовую полость (увеличивается площадь всасывания) [42, 47, 48].

Заключение.

Совершенствование специфической профилактики бруцеллёза является одной из важнейших задач как для здравоохранения, так и для ветеринарии, учитывая тот факт, что бруцеллёз является инфекцией, общей для че-

ловека и сельскохозяйственных животных. Бруцеллёрная инфекция наносит серьезный вред здоровью граждан, профессионально занятых в получении и переработке животноводческого сырья, а также имеющих в подсобных хозяйствах скот, заболеваемость бруцеллёзом сельскохозяйственных животных приводит к значительным экономическим потерям в животноводческих хозяйствах.

Несмотря на полувековую историю разработок вакцин против бруцеллёза и наличие перспективных научных исследований в последние десятилетия, коммерческих препаратов, полностью безопасных для иммунизации людей и животных, обладающих длительной эффективностью, до настоящего времени не создано. Существующая система несовершенна, вакцины имеют остаточную вирулентность и требуют доработок, что и определяет перспективность дальнейших разработок в этом направлении [49].

В то же время вакцинация, являющаяся основным фактором защиты от заражения бруцеллёзом животных, не может обеспечить полный контроль над инфекцией. Одной из главных задач поствакцинального мониторинга бруцеллёза и обеспечения эпизоотического и эпидемиологического благополучия касательно данной инфекции остаётся разработка средств и методов дифференциации вакцинированного от инфицированного. В связи с этим продолжения требуют работы российских учёных по усовершенствованию поствакцинальной диагностики бруцеллёза, а также эксперименты по разработке систем профилактических и оздоровительных мероприятий от бруцеллёза крупного и мелкого рогатого скота [50 – 54].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Financing. The study did not have sponsorship.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. Authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пономаренко Д.Г., Русанова Д.В., Хачатурова А.А., Скударева О.И., Логвиненко О.В. и др. Анализ эпидемической и эпизоотической ситуации по бруцеллёзу в мире в 2019г. и прогноз на 2020г. В Российской Федерации // *Проблемы особо опасных инфекций*.- 2020.- №2. – С. 48-56. DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-48-56
2. *Бруцеллез. Современное состояние проблемы* Под ред. Г.Г. Онищенко, А.Н. Куличенко. – Ставрополь: ООО «Губерния», 2019. ISBN 978-5-6041215-6-6
3. Попова Т.Г., Новицкий А.А., Бронников В.С. Купирование бруцеллёза в острых очагах инфекции с применением химической вакцины // *Достижения науки и техники АПК*. – 2012. - № 11. – С. 55-57. eLIBRARY ID: 21336474

REFERENCES

1. Ponomarenko D.G., Rusanova D.V., Khachaturova A.A., Skudareva O.N., Logvinenko O.V., et al. Analysis of the Epidemic and Epizootic Situation on Brucellosis around the World in 2019 and the Forecast for the Russian Federation for 2020. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2020;(2):48-56. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2020-2-48-56
2. *Brucelлез. Sovremennoe sostojanie problemy* Pod red. G.G. Onishhenko, A.N. Kulichenko. – Stavropol': ООО «Gubernija»; 2019. (In Russ.) ISBN 978-5-6041215-6-6
3. Popova T.G., Novickij A.A., Bronnikov V.S. Bronnikov. Relief of brucellosis foci acute using chemical vaccines. *Dostizheniya nauki i tehniki APK*. 2012;11:55-57. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21336474

4. Аракелян П.К., Бондарева О.В., Барабанова Е.Б., Димов С.К., Димова А.С. и др. Противоэпизоотическая и противоэпидемическая эффективность рациональных схем специфической профилактики и поствакцинальной диагностики мелкого рогатого скота // *Достижения науки и техники АПК*. - 2013. - № 1. - С. 36-39. eLIBRARY ID: 21336493
5. Альбертян М.П., Искандаров М.И., Федоров А.И., Гулюкин М.И. Проблемы и перспективы специфической профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота живыми вакцинами // *Ветеринария и кормление*. - 2014. - № 5. - С. 62-63. eLIBRARY ID: 22501654
6. Абуталип А., Матихан Н., Канатбаев С.Г., Туяшев Е.К., Семененко М.П. Иммунологический ответ телят, иммунизированных противобруцеллезными вакцинами в разной дозе и способами // *Велес*. - 2017. - № 5-1 (47). - С. 19-29. eLIBRARY ID: 29273235
7. Жукова Н.В., Кривошеева И.М. Современные вакцины: характеристика и классификация // *Крымский терапевтический журнал*. - 2013. - №2. - С. 99-104. eLIBRARY ID: 21123470
8. Arenas-Gamboa A.M., Ficht T.A., Kahl-McDonagh M.M., Rice-Ficht A.C. Immunization with a single dose of a microencapsulated *Brucella melitensis* mutant enhances protection against wild-type challenge // *Infect. Immun.* - 2008. - Vol. 76. - P. 2448-2455. DOI: 10.1128/IAI.00767-07
9. Arenas-Gamboa A.M., Rice-Ficht A.C., Kahl-McDonagh M.M., Ficht T.A. Protective efficacy and safety of *Brucella melitensis* 16MΔmucR against intraperitoneal and aerosol challenge in BALB // *Infect. Immun.* - 2011. - Vol. 79. - P. 3653-3658. DOI: 10.1128/IAI.05330-11
10. Tabynov K., Yespembetov B., Matikhan N., Ryskeldinova S., Zinina N. et al. First evaluation of an influenza viral vector based *Brucella abortus* vaccine in sheep and goats: assessment of safety, immunogenicity and protective efficacy against *Brucella melitensis* infection // *Vet. Microbiol.* - 2016. - Vol. 197. - P. 15-20. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.11.001
11. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М., Кулаков Ю.К. Обзор проблем вакцинопрофилактики бруцеллеза // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. - 2013. - №3 (70). - С. 77-81. eLIBRARY ID: 19107770
12. Smits H.L. Brucellosis in pastoral and confined livestock: prevention and vaccination // *Rev. Sci. Tech.* - 2013. - Vol. 32 (1). - P. 219-228. DOI: 10.20506/rst.32.1.2200.
13. Бруцеллёз // *Научные достижения. Имена. Даты. Новые горизонты*. 80-летию Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института посвящается. - Ростов-на-Дону: ООО "ЛПИ"; 2014. - С. 52-56.
14. Цирельсон Л.Е., Желудков М.М., Скларов О.Д. Состояние специфической иммунопрофилактики бруцеллеза в Российской Федерации // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. - 2011. - №1 (56). - С. 59-64. eLIBRARY ID: 15597440
15. Охупкина В.Ю., Дармов И.В., Шабалин Б.А. Иммунопрофилактика бруцеллеза у человека // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. - 2007. - №3. - С. 51-55. eLIBRARY ID: 9560194
16. Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Баранникова Н.Л., Чеснокова М.В., Вишняков В.А. и др. Расследование осложненных поствакцинальных реакций на бруцеллёз у людей в Республике Бурятия // *Инфекц. болезни*. - 2012. - Т. 10, №4. - С. 76-82. eLIBRARY ID: 18768005
4. Arakeljan P.K., Bondareva O.V., Barabanova E.B., Dimov S.K., Dimova A.S. et al. The anti-epizootic and anti-epidemic effectiveness of rational schemes of specific prevention and postvaccinal diagnostics of brucellosis in small horn animals. *Dostizheniya nauki i tehniki APK*. 2013;1:36-39. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21336493
5. Al'bertjan M.P., Iskandarov M.I., Fedorov A.I., Guljukin M.I. Problemy i perspektivy specificheskoy profilaktiki brucelljoza krupnogo rogatogo skota zhivymi vakcinami. *Veterinariya i kormlenie*. 2014;5:62-63. (In Russ.) eLIBRARY ID: 22501654
6. Abutalip A., Matihan N., Kanatbaev S.G., Tujashev E.K., Semenenko M.P. Immunologicheskij otvet teljat, immunizirovanyh protivobrucelleznyimi vakcinami v raznoj doze i sposobami. *Veles*. 2017;5-1 (47):19-29. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29273235
7. Zhukova N.V., Krivosheeva I.M. Sovremennye vakciny: harakteristika i klassifikacija. *Krymskij terapevticheskij zhurnal*. 2013;2:99-104. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21123470
8. Arenas-Gamboa A.M., Ficht T.A., Kahl-McDonagh M.M., Rice-Ficht A.C. Immunization with a single dose of a microencapsulated *Brucella melitensis* mutant enhances protection against wild-type challenge. *Infect. Immun.* 2008;76:2448-2455. DOI: 10.1128/IAI.00767-07
9. Arenas-Gamboa AM, Rice-Ficht AC, Kahl-McDonagh MM, Ficht TA. Protective efficacy and safety of *Brucella melitensis* 16MΔmucR against intraperitoneal and aerosol challenge in BALB/c mice. *Infect Immun.* 2011 Sep;79(9):3653-8. DOI: 10.1128/IAI.05330-11
10. Tabynov K, Yespembetov B, Matikhan N, Ryskeldinova S, Zinina N, et al. First evaluation of an influenza viral vector based *Brucella abortus* vaccine in sheep and goats: Assessment of safety, immunogenicity and protective efficacy against *Brucella melitensis* infection. *Vet Microbiol.* 2016;197:15-20. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.11.001
11. Cirel'son L.E., Zheludkov M.M., Kulakov Ju.K. Overview of problems of vaccinal prevention of brucellosis. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2013;3(70):77-81. (In Russ.) eLIBRARY ID: 19107770
12. Smits HL. Brucellosis in pastoral and confined livestock: prevention and vaccination. *Rev Sci Tech*. 2013;32(1):219-28. DOI: 10.20506/rst.32.1.2200
13. Brucelljoz // *Nauchnye dostizheniya. Imena. Daty. Novye gorizonty*. 80-letiju Rostovskogo-na-Donu nauchno-issledovatel'skogoprotivochumnogoinstitutaposvjashhaetsja. - Rostov-na-Donu.: ООО "ЛПИ"; 2014. - S.52-56. (In Russ.)
14. Cirel'son L.E., Zheludkov M.M., Skljarov O.D. Condition specific immunoprophylaxis of brucellosis in Russia. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2011;1(56):59-64. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15597440
15. Ohapkina V.Ju. Darmov I.V., Shabalin B.A. Immunoprophylaxis of human brucellosis. *Jepidemiologija i infekcionnye bolezni*. 2007;3:51-55. (In Russ.) eLIBRARY ID: 9560194
16. Mihajlov L.M., Kalinovskij A.I., Barannikova N.L., Chesnokova M.V., Vishnjakov V.A. et al. Investigation of complicated post-vaccinal reactions on brucellosis in the population of the Buryat Republic. *Infekc. bolezni*. 2012;10(4):76-82. eLIBRARY ID: 18768005

17. Corbel M.J. *Brucellosis in Humans and Animals*. – WHO Press: World Health Organization. – Switzerland; 2006. ISBN: 9241547138
18. Todd T.E., Tibi O., Lin Y., Samantha S., Denise N.B. et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism *Brucella* vaccines and vaccine candidates // *BMC Bioinformatics*. –2013. –Vol. 14. – S3. DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3
19. Silva A.P., Macêdo A.A., Silva T.M., Ximenes L.C., Brandão H.M. et al. Protection provided by an encapsulated live attenuated Δ abcBA strain of *Brucella ovis* against experimental challenge in a murine model // *Clin. Vaccine Immunol.* –2015. –Vol. 22. –P. 789–797. DOI: 10.1128/CVI.00191-15.
20. Avila-Calderón E.D., Lopez-Merino A., Sriranganathan N., M. Boyle S., Contreras-Rodríguez A. A history of the development of *Brucella* vaccines // *Biomed. Res. Int.* –2013. – e743509. DOI: 10.1155/2013/743509.
21. Lalsiamthara J., Lee J.H. Development and trial of vaccines against *Brucella* // *Journal of Veterinary Science*. – 2017. – Vol. 18(S1). – P. 281–290. DOI: 10.4142/jvs.2017.18.S1.281.
22. Hou H., Liu X., Peng Q. The advances in brucellosis vaccines // *Vaccine*. – 2019. – Vol. 37(30). –P.3981–3988. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.084
23. Власенко В.С., Новикова Н.Н., Янченко Т.А., Кожаметова А.А., Имерякова С.А. Изучение иммунобиологических свойств вакцины *B. abortus* RB-51 в эксперименте на морских свинках // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. – 2019. – № 2 (34). – С. 84–89. eLIBRARY ID: 39134597
24. Мустафин М.К., Мустафин Б.М., Давкенова А.А. Серологический ответ взрослого крупного рогатого скота после вакцинации штаммом 82 *Brucella abortus* и RB51 // *Достижения науки и образования*. – 2019. – №2 (43). – С.72–74. eLIBRARY ID: 37008907
25. Пономаренко Д.Г., Ежлова Е.Б., Русанова Д.В., Хачатурова А.А., Пакскина Н.Д. и др. Анализ эпизоотолого-эпидемиологической обстановки по бруцеллёзу в Российской Федерации в 2018г. и прогноз на 2019г. // *Проблемы особо опасных инфекций*. – 2019. –№2.–С. 14–21. DO: 10.21055/0370-1069-2019-2-14-21
26. Bhattacharjee A.K., Izadjoo M.J., Zollinger W.D., Nikolich M.P., Hoover D.L. Comparison of protective efficacy of subcutaneous versus intranasal immunization of mice with a *Brucella melitensis* lipopolysaccharide subunit vaccine // *Infect. Immun.* –2006. –Vol. 74. –P. 5820–5825. DOI: 10.1128/IAI.00331-06.
27. Olsen S.C. Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination // *Rev. Sci. Tech.* –2013. –Vol. 32. –P. 207–217. DOI: 10.20506/rst.32.1.2201
28. Ivanov A.V., Salmakov K.M., Olsen S.C., Plumb G.E. A live vaccine from *Brucella abortus* strain 82 for control of cattle brucellosis in the Russian Federation // *Anim. Health Res. Rev.* –2011. –Vol. 12. –P. 113–121. DOI: 10.1017/S1466252311000028
29. Clausse M., Diaz A.G., Ghersi G., Zylberman V., Cassataro J., et al. The vaccine candidate BLSOmp31 protects mice against *Brucella canis* infection // *Vaccine*. – 2013 (Dec). –Vol.31 (51). – P. 6129–6135. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.041.
17. Corbel M.J. *Brucellosis in Humans and Animals*. WHO Press: World Health Organization. Switzerland; 2006. ISBN: 9241547138
18. Todd TE, Tibi O, Lin Y, Sayers S, Bronner DN, et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism *Brucella* vaccines and vaccine candidates. *BMC Bioinformatics*. 2013;14 Suppl 6(Suppl 6):S3. DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3
19. Silva AP, Macêdo AA, Silva TM, Ximenes LC, Brandão HM, et al. Protection Provided by an Encapsulated Live Attenuated Δ abcBA Strain of *Brucella ovis* against Experimental Challenge in a Murine Model. *Clin Vaccine Immunol*. 2015;22(7):789-97. DOI: 10.1128/CVI.00191-15
20. Avila-Calderón ED, Lopez-Merino A, Sriranganathan N, Boyle SM, Contreras-Rodríguez A. A history of the development of *Brucella* vaccines. *Biomed Res Int*. 2013;2013:743509. DOI: 10.1155/2013/743509
21. Lalsiamthara J, Lee JH. Development and trial of vaccines against *Brucella*. *J Vet Sci*. 2017;18(S1):281-290. DOI: 10.4142/jvs.2017.18.S1.281
22. Hou H, Liu X, Peng Q. The advances in brucellosis vaccines. *Vaccine*. 2019;37(30):3981-3988. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.05.084
23. Vlasenko V.S., Novikova N.N., Janchenko T.A., Kozhahmetova A.A., Imerjakova S.A. Studying the immunobiological properties of the vaccine *B. abortus* RB-51 in an experiment on guinea pigs. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2019;2(34):84-89. (In Russ.) eLIBRARY ID: 39134597
24. Mustafin M.K., Mustafin B.M., Davkenova A.A. Serologicheskij otvet vzroslogo krupnogo rogatogo skota posle vakcinacii shtammom 82 *Brucella abortus* i RB51. *Dostizhenija nauki i obrazovanija*. 2019;2(43):72-74. (In Russ.) eLIBRARY ID: 37008907
25. Ponomarenko D.G., Ezhlova E.B., Rusanova D.V., Khachaturova A.A., Pakskina N.D. i dr. Analysis of Epizootiological-Epidemiological Situation on Brucellosis in the Russian Federation in 2018 and Forecast for 2019. *Problems of Particularly Dangerous Infections*. 2019;(2):14-21. (In Russ.) DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-14-21
26. Bhattacharjee AK, Izadjoo MJ, Zollinger WD, Nikolich MP, Hoover DL. Comparison of protective efficacy of subcutaneous versus intranasal immunization of mice with a *Brucella melitensis* lipopolysaccharide subunit vaccine. *Infect Immun*. 2006;74(10):5820-5. DOI: 10.1128/IAI.00331-06
27. Olsen SC. Recent developments in livestock and wildlife brucellosis vaccination. *Rev Sci Tech*. 2013;32(1):207-17. DOI: 10.20506/rst.32.1.2201
28. Ivanov AV, Salmakov KM, Olsen SC, Plumb GE. A live vaccine from *Brucella abortus* strain 82 for control of cattle brucellosis in the Russian Federation. *Anim Health Res Rev*. 2011;12(1):113-21. DOI: 10.1017/S1466252311000028.
29. Clausse M, Diaz AG, Ghersi G, Zylberman V, Cassataro J, et al. The vaccine candidate BLSOmp31 protects mice against *Brucella canis* infection. *Vaccine*. 2013;31(51):6129-35. DOI: 10.1016/j.vaccine.2013.07.041

30. Golshani M., Rafati S., Dashti A., Gholami E., Siadat S.D. et al. Vaccination with recombinant L7/L12-truncated Omp31 protein induces protection against Brucella infection in BALB/c mice // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 287–292. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.01.009.
31. Дятлов И.А. Средства специфической профилактики опасных бактериальных инфекций и разработка новых вакцин // *Бактериология.* – 2019. – Т. 4, №1. – С. 5-7. eLIBRARY ID: 41143663
32. Saez D., Fernandez P., Rivera A., Andrews E., Oñate A. Oral immunization of mice with recombinant Lactococcus lactis expressing Cu, Zn superoxide dismutase of Brucella abortus triggers protective immunity // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30. – P. 1283–1290. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.088.
33. Rezaei M., Rabbani Khorasgani M., Zarkesh Esfahani S.H., Emamzadeh R., Abtahi H. Production of Brucella melitensis Omp16 protein fused to the human interleukin 2 in Lactococcus lactis MG1363 toward developing a Lactococcus-based vaccine against brucellosis // *Can. J. Microbiol.* – 2020. – Vol. 66, №1. – P. 39-45. DOI: 10.1139/cjm-2019-0261.
34. Tabynov K., Kydyrbayev Z., Ryskeldinova S., Yespembetov B., Zinina N., et al. Novel influenza virus vectors expressing Brucella L7/L12 or Omp16 proteins in cattle induced a strong T-cell immune response, as well as high protectiveness against B. abortus infection // *Vaccine.* – 2014. – Vol. 32(18). – P. 2034–2041. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.058.
35. Bugybayeva D., Ryskeldinova S., Zinina N., Sarmyikova M., Assanzhanova N., et al. Development of Human Vectored Brucellosis Vaccine Formulation: Assessment of Safety and Protectiveness of Influenza Viral Vectors Expressing Brucella Immunodominant Proteins in Mice and Guinea Pigs // *Bio Med. Research International.* – 2020. – P. 1-11. DOI: 10.1155/2020/1438928
36. Bugybayeva D., Kydyrbayev Z., Zinina N., Assanzhanova N., Yespembetov B., et al. A new candidate vaccine for human brucellosis based on influenza viral vectors: a preliminary investigation for the development of an immunization schedule in a guinea pig model // *Infect. Dis. Poverty.* – 2021. – Vol. 10. – P. 13. DOI: 10.1186/s40249-021-00801-y.
37. Zhang J., Yin S., Yi D., Zhang H., Li Z. et al. The Brucella melitensis M5-90ΔmanB live vaccine candidate is safer than M5-90 and confers protection against wild-type challenge in BALB/c mice // *J. Microb. Pathog.* – 2017. – Vol. 112. – P. 148-155. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.016.
38. Li Z.Q., Zhang J.L., Xi L., Yang G.L., Wang S.L. et al. Deletion of the transcriptional regulator GntR down regulated the expression of genes related to virulence and conferred protection against wild-type Brucella challenge in BALB/c mice // *Mol. Immunol.* – 2017. – Vol. 92. – P.99-105. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.011.
39. Веселовский С.Ю., Агольцов В.А., Попова О.М. Экспериментальное применение сплит-конъюгированной вакцины против бруцеллеза животных на мелком рогатом скоте // *Аграрный научный журнал.* – 2018. – №10. – С. 8-11. DOI: 10.28983/asj.v0i10.600
40. Нурлыгаянова Г.А. Многолетняя динамика заболеваемости и специфическая иммунопрофилактика бруцеллеза крупного рогатого скота в Карачаево-Черкесской республике // *Ветеринарная патология.* – 2013. – № 2 (44). – С. 97-100. eLIBRARY ID: 19409175
30. Golshani M., Rafati S., Dashti A., Gholami E., Siadat SD, et al. Vaccination with recombinant L7/L12-truncated Omp31 protein induces protection against Brucella infection in BALB/c mice. *Mol Immunol.* 2015;65(2):287-92. DOI: 10.1016/j.molimm.2015.01.009.
31. Djatlov I.A. Sredstva specificheskoy profilaktiki opasnykh bakterial'nykh infekcij i razrabotka novyh vakcin // *Bakteriologija.* – 2019. – Т. 4, №1. – С. 5-7. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41143663
32. Sáez D, Fernández P, Rivera A, Andrews E, Oñate A. Oral immunization of mice with recombinant Lactococcus lactis expressing Cu,Zn superoxide dismutase of Brucella abortus triggers protective immunity. *Vaccine.* 2012;30(7):1283-90. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.12.088
33. Rezaei M, Rabbani Khorasgani M, Zarkesh Esfahani SH, Emamzadeh R, Abtahi H. Production of Brucella melitensis Omp16 protein fused to the human interleukin 2 in Lactococcus lactis MG1363 toward developing a Lactococcus-based vaccine against brucellosis. *Can J Microbiol.* 2020;66(1):39-45. DOI: 10.1139/cjm-2019-0261
34. Tabynov K, Kydyrbayev Z, Ryskeldinova S, Yespembetov B, Zinina N, et al. Novel influenza virus vectors expressing Brucella L7/L12 or Omp16 proteins in cattle induced a strong T-cell immune response, as well as high protectiveness against B. abortus infection. *Vaccine.* 2014;32(18):2034-41. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.02.058
35. Bugybayeva D, Ryskeldinova S, Zinina N, Sarmyikova M, Assanzhanova N, et al. Development of Human Vectored Brucellosis Vaccine Formulation: Assessment of Safety and Protectiveness of Influenza Viral Vectors Expressing Brucella Immunodominant Proteins in Mice and Guinea Pigs. *Biomed Res Int.* 2020;2020:1438928. DOI: 10.1155/2020/1438928
36. Bugybayeva D, Kydyrbayev Z, Zinina N, Assanzhanova N, Yespembetov B, et al. A new candidate vaccine for human brucellosis based on influenza viral vectors: a preliminary investigation for the development of an immunization schedule in a guinea pig model. *Infect Dis Poverty.* 2021;10(1):13. DOI: 10.1186/s40249-021-00801-y
37. Zhang J, Yin S, Yi D, Zhang H, Li Z, et al. The Brucella melitensis M5-90ΔmanB live vaccine candidate is safer than M5-90 and confers protection against wild-type challenge in BALB/c mice. *Microb Pathog.* 2017;112:148-155. DOI: 10.1016/j.micpath.2017.09.016.
38. Li ZQ, Zhang JL, Xi L, Yang GL, Wang SL, et al. Deletion of the transcriptional regulator GntR down regulated the expression of Genes Related to Virulence and Conferred Protection against Wild-Type Brucella Challenge in BALB/c Mice. *Mol Immunol.* 2017;92:99-105. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.10.011.
39. Veselovskij S.Ju., Agol'cov V.A., Popova O.M. Experimental application of a split-conjugated vaccine against animal brucellosis in small cattle. *Agrarnyj nauchnyj zhurnal.* 2018;10:8-11. (In Russ.) DOI: 10.28983/asj.v0i10.600
40. Nurlygajanova G.A. Mnogoletnjaja dinamika zaboлеваemosti i specificheskaja immunoprofilaktika brucelljoza krupnogo rogatogo skota v Karachaеvo-Cherkesskoj respublike. *Veterinarnaja patologija.* 2013;2(44):97-100. (In Russ.) eLIBRARY ID: 19409175

41. Косарев М.А., Фомин А.М., Сафина Г.М., Григорьева С.А., Тухватуллина Л.А. Способ оздоровления от бруцеллёза крупного рогатого скота // *Эффективное животноводство*. – 2019. – № 4 (152). – С. 31-33. eLIBRARY ID: 39323594
42. Янченко Т.А., Новикова Н.Н., Кожанметова А.А. Изучение эффективности схем применения противобруцеллезной вакцины конъюнктивальным методом // *Вестник Омского государственного аграрного университета*. – 2019. – № 3 (35). – С. 87-93. eLIBRARY ID: 41284527
43. Винокуров Н.В., Лайшев К.А., Слепцов Е.С., Евграфов Г.Г. Реактогенные свойства и иммунологическая реактивность слабоагглютинирующих вакцин из штаммов B.abortus 75/79-AB и 82 для северных оленей // *Известия Санкт-Петербургского государственного аграрного университета*. – 2014. – № 36. – С. 79-81. eLIBRARY ID: 24832541
44. Лайшев К.А., Забродин В.А., Прокудин А.В., Винокуров Н.В., Слепцов Е.С. Проблемы профилактики бруцеллёза северных оленей и пути их решения // *Генетика и разведение животных*. – 2018. – № 1. – С. 37-45. DOI: 10.31043/2410-2733-2018-1-37-45
45. Захаркина Н.И., Воробьев Д.В., Воробьев В.И., Евтеев Ю.В., Пучков М.Ю. и др. Изучение функционального состояния и разработка методики противобруцеллезной иммунизации и поствакцинальной диагностики верблюдов в Астраханской области // *Фундаментальные исследования*. – 2014. – № 3-1. – С. 86-88. eLIBRARY ID: 21291811
46. Todd T.E., Tibi O., Lin Y., Sayers S., Bronner D. et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism Brucella vaccines and vaccine candidates // *BMC Bioinformatics*. – 2013. – Vol. 14. – Suppl. 6. DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3.
47. Турдиев Ш.А., Мухиддинов А.Р. Эпизоотологический мониторинг и методы специфической профилактики бруцеллёза мелкого рогатого скота // *Kishovarz*. – 2010. – № 3. – С. 32-33. eLIBRARY ID: 15553873
48. Аракелян П.К., Димов С.К. Эпидемиологические аспекты оптимизации противобруцеллезных мероприятий у животных в современных условиях // *Национальные приоритеты России*. – 2014. – № 3 (13). – С. 89-92. eLIBRARY ID: 28418163
49. Касина И.В., Алексеева С.А., Немировская Т.И. Перспективы совершенствования экспертизы качества вакцины бруцеллезной живой по показателю "Специфическая активность" // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. – 2020. – Т. 20, № 2. – С. 126-135. DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-2-126-135
50. Дегтяренко Л.В., Карлова М.Ю., Каликин И.Н. Диагностическая эффективность R-бруцеллезных антигенов при бруцеллезе крупного рогатого скота // *Достижения науки и техники АПК*. – 2011. – № 9. – С. 57-61. eLIBRARY ID: 16911155
51. Салмаков К.М., Фомин А.М., Иванов А.В., Чернов А.Н., Сафина Г.М., и др. Усовершенствованная система специфической профилактики и ликвидации бруцеллёза крупного рогатого скота с применением живых вакцин из штаммов слабоагглютиногенного B. abortus 82 и инагглютиногенного B. abortus R-1096 // *Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2012. – Т. 211. – С. 130-134. eLIBRARY ID: 17914623
41. Kosarev M.A., Fomin A.M., Safina G.M., Grigor'eva S.A., Tuhvatullina L.A. Sposob ozdorovleniya ot brucelljoza krupnogo rogatogo skota. *Jefferktivnoe zhivotnovodstvo*. 2019;4(152):31-33. (In Russ.) eLIBRARY ID: 39323594
42. Janchenko T.A., Novikova N.N., Kozhahmetova A.A. Research on the efficiency of schemes of antibrucella vaccine treatment by means of conjunctival method. *Vestnik Omskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2019;3(35):87-93. (In Russ.) eLIBRARY ID: 41284527
43. Vinokurov N.V., Lajshev K.A., Slepcev E.S., Evgrafov G.G. reactogenicity properties and immunological reactivity slaboagglutinogennyh strains of vaccines and B.abortus 75/79-AB 82 reindeer. *Izvestija Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta*. 2014;36:79-81. (In Russ.) eLIBRARY ID: 24832541
44. Lajshev K.A., Zabrodin V.A., Prokudin A.V., Vinokurov N.V., Slepcev E.S. Problems of prevention of brucellosis of reindeer and ways of their solution. *Genetika i razvedenie zhivotnyh*. 2018;1:37-45. (In Russ.) DOI: 10.31043/2410-2733-2018-1-37-45
45. Zaharkina N.I., Vorob'ev D.V., Vorob'ev V.I., Evteev Ju.V., Puchkov M.Ju. et al. Studying of the functional state and development of the technique of protivobrutsellezny immunization and postvaksinalnoy diagnostiki of camelsin the Astrakhan region. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2014;3-1:86-88. (In Russ.) eLIBRARY ID: 21291811
46. Todd T.E., Tibi O., Lin Y., Sayers S., Bronner D. et al. Meta-analysis of variables affecting mouse protection efficacy of whole organism Brucella vaccines and vaccine candidates. *BMC Bioinformatics*. 2013;14(6). DOI: 10.1186/1471-2105-14-S6-S3.
47. Turdiev Sh.A., Muhiddinov A.R. Jepizootologicheskij monitoring i metody specificheskoy profilaktiki brucelljoza melkogo rogatogo skota. *Kishovarz*. 2010;3:32-33. (In Russ.) eLIBRARY ID: 15553873
48. Arakeljan P.K., Dimov S.K. Epidemiological aspects of optimization of antibrucellar measures in animals in modern conditions. *Nacional'nye prioritety Rossii*. 2014;3(13):89-92. (In Russ.) eLIBRARY ID: 28418163
49. Kasina I.V., Alekseeva S.A., Nemirovskaya T.I. Prospects for Improving Quality Evaluation of the Live Brucellosis Vaccine in Terms of Specific Activity. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(2):126-135. (In Russ.) DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-2-126-135
50. Degtjarenko L.V., Karlova M.Ju., Kalikin I.N. Diagnostic efficiency of r-brucellosis antigens at brucellosis in cattle. *Dostizheniya nauki i tehniki APK*. 2011;9:57-61. (In Russ.) eLIBRARY ID: 18941246
51. Salmakov K.M., Fomin A.M., Ivanov A.V., Chernov A.N., Safina G.M., et al. Developed system of specific prophylaxis and cattle brucellosis elimination using live vaccines from strains mild-agglutininogenic B.abortus 82 and inagglutininogenic B. abortus R1096. *Uchjonye zapiski Kazanskoy gosudarstvennoj akademii veterinarnoj mediciny im. N.Je. Baumana*. 2012;211:130-134. (In Russ.) eLIBRARY ID: 17914623

52. Аракелян П.К., Разницына Г.В., Янченко Т.А., Манакова О.О., Димов С.К. и др. Роль R-антигенов в дифференциальной поствакцинальной диагностике бруцеллёза крупного рогатого скота, иммунизированного живыми слабоагглютиногенными вакцинами // *Достижение науки и техники АПК*. – 2015. – Т.29, №4. – С. 63-66. eLIBRARY ID: 23374019
53. Саттори И., Новицкий А.А., Муминов А., Саторов Г.М., Раджабалии М., Кашкулаев М.Ш. Специфическая профилактика бруцеллёза мелкого рогатого скота с применением полной и малой доз вакцины из штамма REV-1 // *Доклады Таджикской академии сельскохозяйственных наук*. – 2016. – № 4 (50). – С. 34-37. eLIBRARY ID: 29331670
54. Гордиенко Л.Н., Куликова Е.В., Новиков А.Н. Сравнительная оценка способов оздоровления крупного рогатого скота от бруцеллёза // *Приоритетные направления развития образования и науки: Сб. матер. II Международ. науч.-практ. конф.* – 2017. – С. 89-92. eLIBRARY ID: 29806931
52. Arakeljan P.K., Raznicyna G.V., Janchenko T.A., Manakova O.O., Dimov S.K. et al. Role of r-antigens in postvaccinal differential diagnostics of brucellosis of cattle immunized with live weak agglutinogenic vaccines. *Dostizhenie nauki i tehniki APK*. 2015;29(4):63-66. (In Russ.) eLIBRARY ID: 23374019
53. Sattori I., Novickij A.A., Muminov A., Sattorov G.M., Radzhabalii M., Kashkulaev M.Sh. Special prophylaxis of brucellosis of small cattle with the use of complete and small doses of vaccine from strain REV-1. *Doklady Tadjikskoj akademii sel'skhozjajstvennyh nauk*. 2016;4(50);34-37. (In Russ.) eLIBRARY ID: 29331670
54. Gordienko L.N., Kulikova E.V., Novikov A.N. Sravnitel'naja ocenka sposobov ozdorovlenija krupnogo rogatogo skota ot brucelljoza. *Prioritetnye napravlenija razvitija obrazovanija i nauki: Sb. mater. II Mezhdunarod. nauch.-prakt. konf.* – 2017. – S. 89-92. I (In Russ.) eLIBRARY ID: 29806931

Информация об авторах

Коршенко Виктория Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-7126-4327. E-mail: korshenko_va@antiplague.ru

Щипелева Ирина Александровна, к.б.н., вед. науч. сотр., исполняющий обязанности начальника научного отдела, ученый секретарь, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-6263-8155. E-mail: shipeleva.irina@yandex.ru

Кретенчук Оксана Фёдоровна, к.б.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0001-5299-0243. E-mail: oksidjinf@mail.ru

Марковская Елена Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник, Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Ростов-на-Дону, Россия. ORCID: 0000-0002-5360-951X. E-mail: plague@aaanet.ru

Вклад авторов:

Коршенко Виктория Александровна – поиск литературных источников, анализ материала, написание статьи;

Щипелева Ирина Александровна – концепция, написание и редактирование текста;

Кретенчук Оксана Фёдоровна – обработка и редактирование текста;

Марковская Елена Ивановна – обработка и редактирование текста.

Ответственность за финальную версию статьи несут все соавторы.

Получено / Recieved: 02.07.2021

Принято к печати / Accepted: 19.08.2021

Information about the authors

Victoria A. Korshenko, Cand. Sci.(Bio.), senior researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-7126-4327. E-mail: korshenko_va@antiplague.ru

Irina A. Shchipeleva, Cand. Sci.(Bio.), leading researcher, acting head of the academic Department, academic Secretary, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 000-0001-6263-8155. E-mail: shipeleva.irina@yandex.ru

Oksana F. Kretenchuk, Cand. Sci.(Bio.), senior researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0001-5299-0243. E-mail: oksidjinf@mail.ru

Elena I. Markovskaya, Cand. Sci.(Med.), senior researcher, Rostov-on-Don anti-plague Institute of Rospotrebnadzor, Rostov-on-Don, Russia. ORCID: 0000-0002-5360-951X. E-mail: plague@aaanet.ru

Authors' contribution:

Victoria A. Korshenko – search for literary sources, analysis of the material, writing an article;

Irina A. Shchipeleva – concept, writing and editing text;

Oksana F. Kretenchuk – text processing and editing;

Elena I. Markovskaya – text processing and editing.

All coauthors are responsible for the final version of the article.