

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ INFECTIOUS DISEASES

DOI: 10.29413/ABS.2019-4.5.5

Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге

Корытов К.М.¹, Войткова В.В.¹, Дубровина В.И.¹, Пятидесятникова А.Б.¹, Носков А.К.¹, Глушков Э.А.²,
Акимова И.С.², Ондар Н.В.², Салчак Л.К.³, Монгуш О.С.³, Дажикай А.Д.³, Сайды А.А.⁴, Ортеней Ю.К.⁵,
Балахонов С.В.¹

¹ ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора (664047, г. Иркутск, ул. Трилиссера, 78, Россия); ² ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Роспотребнадзора (667010, г. Кызыл, ул. Московская, 13, Россия); ³ Управление Роспотребнадзора по Республике Тыва, Кызыл, Российская Федерация (667010, г. Кызыл, ул. Калинина, 116, Россия); ⁴ Территориальный отдел Управления Роспотребнадзора по Республике Тыва в Овюрском районе (668130, с. Хандагайты, ул. Октябрьская, 20, Россия); ⁵ ГБУЗ РТ «Овюрская центральная кожная больница» (668130, с. Хандагайты, ул. Октябрьская, 1, Россия)

Автор, ответственный на переписку: Дубровина Валентина Ивановна, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Резюме

Актуальность. Чума – это особо опасное природно-очаговое инфекционное заболевание. На территории Российской Федерации расположены 11 природных очагов чумы. В Республике Тыва к эндемичным по чуме относятся территории Овюрского, Монгун-Тайгинского и Тес-Хемского районов, где периодически выделяются штаммы возбудителя у длиннохвостых сусликов. Согласно нормативным документам, населению, проживающему на территории природных очагов чумы, при осложнении эпизоотологической и эпидемической обстановки проводится специфическая профилактика.

В работе представлены результаты мониторинга показателей иммунного статуса вакцинированных чумной вакциной людей, проживающих на территории Тувинского природного очага.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 76 добровольцев, ранее не вакцинированных и проживающих на энзоотической территории по чуме, расположенной в непосредственной близости от Боро-Шайского мезоочага Тувинского природного очага чумы. Исследование включало определение продукции IFN-γ, IL-4, TNF-α клетками крови, титров специфических антител к капсульному антигену F1 чумного микроба и концентраций основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови, а также иммунофенотипирование лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19).

Результаты. В ходе комплексного иммунологического исследования были установлены особенности развития клеточных и гуморальных реакций у вакцинированных в первые месяцы после вакцинации живой чумной вакциной. Изменения динамики концентраций иммуноглобулинов сопровождались повышением уровня специфических IgG к F1 *Yersinia pestis* в течение 6 месяцев после иммунизации. В этот же период об активации клеточного иммунитета свидетельствует существенное повышение продукции IFN-γ, IL-4, TNF-α, а также достоверные изменения показателей субпопуляционного состава крови.

Заключение. Отмечена важность изучения иммунного статуса людей в 1–3-й месяц после вакцинации против чумы, поскольку этот период приходится на потенциально опасный в эпидемиологическом отношении сезон. Немаловажную роль для совершенствования тактики применения мероприятий по специфической профилактике играют данные, полученные после ревакцинации.

Ключевые слова: чума, природный очаг, вакцинация, кровь, иммуноглобулин, цитокин, иммунофенотипирование

Для цитирования: Корытов К.М., Войткова В.В., Дубровина В.И., Пятидесятникова А.Б., Носков А.К., Глушков Э.А., Акимова И.С., Ондар Н.В., Салчак Л.К., Монгуш О.С., Дажикай А.Д., Сайды А.А., Ортеней Ю.К., Балахонов С.В. Оценка эффективности вакцинации населения против чумы в Тувинском природном очаге. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 31-37. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.5

Efficiency of Human Plague Vaccination in Tuvian Natural Plague Focus

Korytov K.M.¹, Voitkova V.V.¹, Dubrovina V.I.¹, Pyatidesyatnikova A.B.¹, Noskov A.K.¹, Glushkov E.A.²,
Akimova I.S.², Ondar N.V.², Salchak L.K.³, Mongush O.S.³, Saydy A.A.⁴, Orteney Yu.K.⁵, Balakhonov S.V.¹

¹ Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor (Trilisser str. 78, 664047 Irkutsk, Russian Federation); ² Tuvian Antiplague Station of Rospotrebnadzor (Moskovskaya str. 13, 667010 Kyzyl, Russian Federation); ³ Regional Office of Rospotrebnadzor in Republic of Tyva (Kalinin str. 116, 667010 Kyzyl, Russian Federation); ⁴ Territorial Office of Rospotrebnadzor in Ovyur Region (Oktyabrskaya str. 20, 668130 Khandagayty, Russian Federation); ⁵ Ovyur Central Kozhuun Hospital (Oktyabrskaya str. 1, 668130 Khandagayty, Russian Federation)

Corresponding author: Valentina I. Dubrovina, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru

Abstract

Background. Plague is an especially dangerous natural focal infectious disease belonging to a group of quarantine infections. There are eleven natural plague foci in Russian Federation. In Republic Tyva plague endemic territories include Ovyur, Mongun-Taigin and Tes-Hem areas where *Y. pestis* strains are intermittently isolated from *Citellus undulatus*. Population living at the territory of the natural foci get immunoprophylaxis against plague at complication of epizootic and epidemic conditions.

This paper presents the results of monitoring indicators of the immune status of people vaccinated with the plague vaccine living in the territory of the Tuva natural focus.

Materials and methods. The study involved 76 volunteers who had not previously been vaccinated. The study included the determination of production IFN- γ , IL-4, TNF- α by blood cells, titers of specific IgG antibodies to the capsule F1 antigen of the *Yersinia pestis*, and concentrations of immunoglobulins in serum blood, as well as immunophenotyping of blood lymphocytes.

Results. In the course of a comprehensive immunological study, features of the development of cellular and humoral reactions in people living in the territory of the Tuva natural plague focus were established in the first months after vaccination. Changes in the concentration dynamics of the main classes of immunoglobulins were accompanied by an increase in the level of specific IgGs to the F1 within 6 months after immunization. In the same period, a significant increase in the production of cytokines, as well as significant changes in terms of the subpopulation composition of the vaccinated blood.

Conclusion. It is necessary to note the importance of studying of the human immune status in 1–3 months after plague vaccination as this period coincides with potentially dangerous season from epidemiological point of view. Nevertheless, much important role for improvement of tactics of the specific prevention measures plays the data received after the revaccination.

Key words: plague, natural focus, vaccination, blood, immunoglobulin, cytokine, immunophenotyping

For citation: Korytov K.M., Voitkova V.V., Dubrovina V.I., Pyatidesyatnikova A.B., Noskov A.K., Glushkov E.A., Akimova I.S., Ondar N.V., Salchak L.K., Mongush O.S., Saydy A.A., Orteney Yu.K., Balakhonov S.V. Efficiency of Human Plague Vaccination in Tuvian Natural Plague Focus. *Acta biomedica scientifica*. 2019; 4(5): 31-37. doi: 10.29413/ABS.2019-4.5.5

Чума – особо опасное природно-очаговое инфекционное заболевание группы карантинных инфекций, возбудителем которого является *Yersinia pestis* [1–3]. Эта болезнь характеризуется высокой летальностью и контагиозностью, а также включена в перечень болезней, подлежащих санитарной охране территорий на национальном и международном уровнях. Поэтому каждый случай заболевания человека чумой является основанием для объявления чрезвычайной ситуации в области санитарно-эпидемиологического благополучия населения [4–7].

На территории Российской Федерации расположены 11 природных очагов чумы: Центрально-Кавказский высокогорный, Терско-Сунженский низкогорный, Дагестанский равнинно-предгорный, Прикаспийский Северо-Западный степной, Волго-Уральский степной, Забайкальский степной, Волго-Уральский песчаный, Прикаспийский песчаный, Восточно-Кавказский высокогорный, Горно-Алтайский высокогорный и Тувинский горный [8]. В Республике Тыва к эндемичным по чуме относятся территории Овюрского, Монгун-Тайгинского и Тес-Хемского районов, где периодически выделяются штаммы возбудителя у длиннохвостых сусликов [9].

Населению, проживающему на территории природных очагов чумы, при осложнении эпизоотологической и эпидемической обстановки проводится иммунопрофилактика против чумы. В Российской Федерации для специфической профилактики чумы применяется живая чумная вакцина (ЖЧВ) отечественного производства (ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора) [10, 11].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Провести мониторинг показателей иммунного статуса вакцинированных чумной вакциной людей, проживающих на территории Тувинского природного очага.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 76 добровольцев, ранее не вакцинированных против чумы, проживающих

на энзоотической территории по чуме, расположенной в непосредственной близости от Боро-Шайского мезоочага Тувинского природного очага чумы (с. Хандагайты, Овюрский кожуун, Республика Тыва). Критерием включения в исследование служили: отсутствие в анамнезе вакцинации и противопоказаний к ЖЧВ в соответствии с инструкцией к данной вакцине, возраст не моложе 18 лет.

Исследуемая группа людей по этническому признаку представлена исключительно тувинцами. При этом из всей группы 51 % приходится на женщин, а 49 % – на мужчин (рис. 1). Основная часть добровольцев входит в возрастную группу от 26 до 50 лет (67 % от общего числа).

Вакцинацию людей проводили медицинские работники ГБУЗ РТ «Овюрская ЦКБ» в соответствии с Санитарно-эпидемиологическими правилами СП 3.1.7.2492 – 09 «Профилактика чумы» однократно подкожным способом с использованием коммерческой ЖЧВ (ФКУЗ Ставропольский исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора).

Исследование полученного клинического материала проводили согласно разработанным в РосНИПЧИ «Микроб» методическим рекомендациям «Оценка уровня иммунитета у лиц, вакцинированных (ревакцинированных) против чумы» (Саратов, 2015 г.), которое включало определение спонтанной и митогениндуцированной продукции биомаркерных цитокинов (IFN- γ , IL-4, TNF- α) клетками крови, титров специфических антител IgG к капсульному антигену F1 чумного микроба и концентраций основных классов иммуноглобулинов (IgM, IgG, IgA и IgE) в сыворотке крови, а также иммунофенотипирование лимфоцитов крови (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19) [12, 13].

Забор клинического материала (крови) проводили до вакцинации (1-й срок), через 1 (2-й срок), 3 (3-й срок) и 6 (4-й срок) месяцев после вакцинации ЖЧВ с помощью вакуумных систем для взятия крови (Improve, Китай и Vacutest Kima, Италия). Из крови выделяли сыворотку по стандартной методике. Для определения уровня продукции цитокинов кровь предварительно смешивали с питательной средой RPMI 1640, содержащей 100 мкг/мл

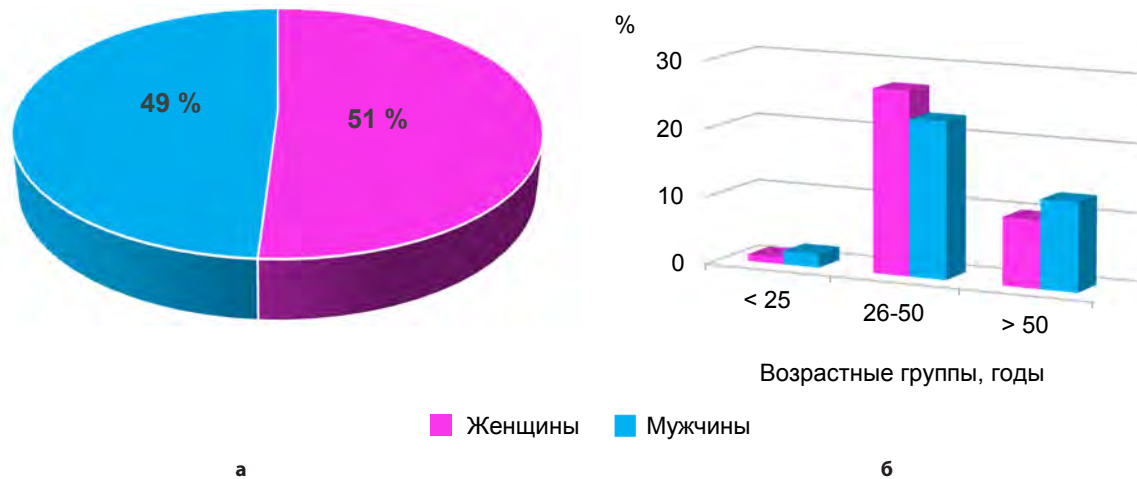


Рис. 1. Характеристика исследуемой группы людей по полу (а) и возрасту (б).
Fig. 1. Characteristics of the studied group of people by gender (a) and age (b).

гентамицина, в соотношении 1 : 4. В опытные пробы вносили по 100 мкл Т-клеточного митогена конканавалин А в концентрации 15 мкг/мл, а в контрольные – забуференный физиологический раствор (ЗФР), и инкубировали 24 часа при температуре 37 °С.

Количественное определение уровня цитокинов в спонтанной/индуцированной Т-клеточным митогеном конканавалином А пробах и основных классов иммуноглобулинов оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием коммерческих тест-систем ЗАО «Вектор-Бест» (р. п. Кольцово, Новосибирская область) согласно инструкции производителя. Концентрацию цитокинов выражали в пг/мл, а иммуноглобулинов – в мг/мл (классы М, G и А) и МЕ/мл (класс Е). Для оценки титра специфических антител к капсульному антигену F1 чумного микроба использовали иммуноферментную тест-систему «ИФА-Ат-Ф1 *Yersinia pestis*» (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», г. Саратов). Учёт оптической плотности осуществляли на автоматическом ридере ELx 808 IU (Biotek Instruments Inc, США).

Фенотип лимфоцитов определяли с использованием сертифицированных моноклональных антител (МКАт, производства Becton Dickinson, США) в панели: CD3-PE-Cy7, CD4-PerCP, CD8-APC-Cy7, CD16-PE, CD19-FITC. Для чего готовили «коктейль» МКАт в соответствии с инструкцией производителя. В пробирку для цитофлуориметрического анализа добавляли 50 мкл крови с ЭДТА и 75 мкл коктейля МКАт, перемешивали на вортексе и инкубировали при 4 °С в темноте в течение 30 мин. Лизис эритроцитов проводили с помощью BD FACSTM Lysing solution (Becton Dickinson, США) согласно инструкции. Затем образцы центрифугировали при 300 g в течение 5 мин с последующим двукратным отмыванием ЗФР. По завершении процесса отмывания клеток осаждённые лейкоциты ресуспендировали в 450 мкл ЗФР. Анализ окрашенных МКАт образцов проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto™ II (Becton Dickinson, США) в программе BD Diva 6.0. В каждой пробе анализировалось не менее 10 000 клеток. Для изучения клеточного звена определяли следующие субпопуляции лимфоцитов Т-лимфоциты (CD3+), Т-хелперы (CD3+CD4+), цитотоксические Т-лимфоциты (CD3+CD8+), NK-клетки (CD3-CD16+) и В-лимфоциты (CD3-CD19+). Рассчиты-

вали иммунорегуляторный индекс (ИРИ) по формуле: $CD3+CD4+/CD3+CD8+$ у.е.

Этическая экспертиза

В работе с добровольцами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Все участники прошли предварительное анкетирование и подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол утверждён локальным этическим комитетом ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA» версия 6.1 непараметрическими критериями Уилкоксона и Фридмана для парных и множественных сравнений соответственно, так как сравниваемые выборки не соответствовали условиям нормальности распределения, оценку которой проводили с помощью W-критерия Шапиро – Уилка. Полученные данные выражали в виде медианы (Me) и диапазона квартильных отклонений (Q25%–Q75%). При этом различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе показателей основных классов иммуноглобулинов в сыворотке крови людей индикаторной группы установлено статистически значимое снижение концентрации IgM спустя 1, 3 и 6 месяцев по сравнению со значениями до проведения вакцинации ЖЧВ. Кроме того, зафиксировано достоверное снижение уровня IgG на 2-м сроке наблюдения, однако спустя 2 месяца уровень данных антител возвращался к исходным значениям. При этом все выявленные изменения концентраций основных классов иммуноглобулинов варьировали в пределах референсных значений (табл. 1).

При исследовании сывороток крови людей, проживающих на территории Тувинского очага чумы, было показано, что положительная сероконверсия отмечалась в 86 % случаев через 1 месяц после вакцинации ЖЧВ, средний титр равняется 1 : 156,3. Тем не менее, только в 37 % случаев зафиксирован уровень специфических антител к фракции 1 чумного микроба, превышающий

Таблица 1

Динамика основных классов иммуноглобулинов, Me (Q25%–Q75%)

Table 1

Dynamics of the major classes of immunoglobulins, Me (Q25%–Q75%)

Показатель	До вакцинации	После вакцинации, месяц		
		1-й месяц	3-й месяц	6-й месяц
IgE общ., МЕ/мл	25,0 (10,0–130,0)	20,0 (0–85,0)	50,0 (50,0–110,0)	32,0 (15,0–81,0)
IgM, мг/мл	1,8 (1,2–2,6)	1,4 (1,2–1,8)*	1,7 (1,2–2,0)*	1,3 (0,6–1,9)**
IgA, мг/мл	1,3 (0,9–2,0)	1,9 (1,4–2,4)**	1,5 (0,9–1,9)	1,9 (1,1–2,6)
IgG, мг/мл	13,4 (9,0–21,2)	8,4 (5,7–11,6)**	14,0 (7,4–22,4)	13,0 (6,6–17,4)

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – уровни значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

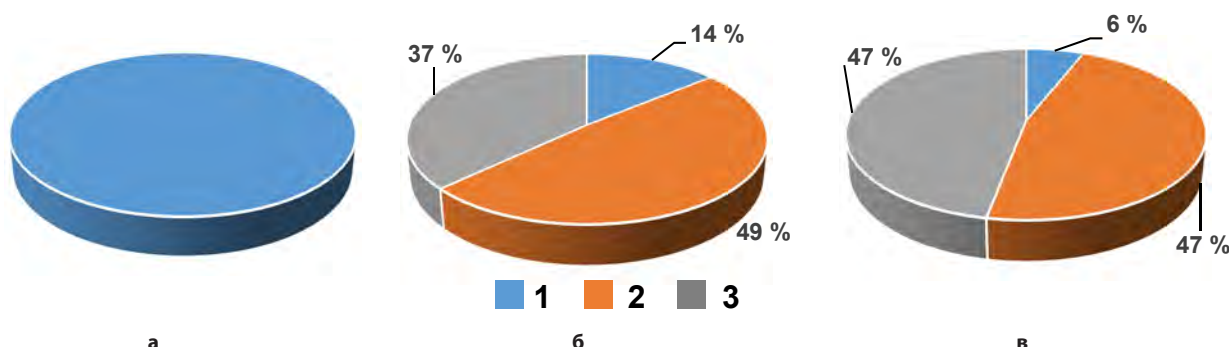


Рис. 2. Процентное соотношение титров антител к F1 *Y. pestis* у людей, вакцинированных ЖЧВ. а – 1-й срок; б – 2-й срок; в – 3-й срок; 1 – титр АТ меньше диагностического; 2 – титр АТ на уровне диагностического; 3 – титр АТ выше диагностического; согласно инструкции производителя диагностический титр составляет 1 : 80.

Fig. 2. Percentage ratio of antibody titre to F1 *Y. pestis* in humans vaccinated with live plague vaccine. а – period 1; б – period 2; в – period 3; 1 – antibody titre is less than diagnostic; 2 – antibody titre at the diagnostic level; 3 – antibody titre higher than diagnostic; diagnostic titre is 1 : 80 according to the instruction of the manufacturer.

Таблица 2

Спонтанная и индуцированная продукция цитокинов (TNF-α, IFN-γ и IL-4) у людей, вакцинированных ЖЧВ, Me (Q25%–Q75%)

Table 2

Spontaneous and induced production of cytokines (TNF-α, IFN-γ and IL-4) in humans vaccinated with live plague vaccine, Me (Q25%–Q75%)

Показатель	До вакцинации		После вакцинации, месяц					
			1-й месяц		3-й месяц		6-й месяц	
	спонт. продукция	индуцир. продукция	спонт. продукция	индуцир. продукция	спонт. продукция	индуцир. продукция	спонт. продукция	индуцир. продукция
IFN-γ, пг/мл	100 (0–280)	240 (6–350)	3 (2–4)	16 (7–26)	180 (120–260)***	320 (200–440)***	220 (140–260)***	400 (320–800)***
TNF-α, пг/мл	60 (60–103)	99,5 (60–250)	42 (19–86)**	860 (570–1200)***	100 (100–100)	101 (100–200)	140 (140–300)***	300 (140–540)***
IL-4, пг/мл	0 (0–0,5)	0,5 (0–0,5)	0 (0–0)	0 (0–0)	2,6 (0,75–2,6)***	4,0 (2,6–6,4)***	1,0 (0,0–2,6)***	0,0 (0,0–0,5)***

Примечание. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ – уровни значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

диагностический титр, равный 1 : 80. Через 3 месяца после вакцинации наблюдалась схожая картина – лишь в 6 % случаев уровень антител не превышал значения диагностического титра и составил в среднем 1 : 137,3 (рис. 2)

Установлено статистически значимое повышение концентрации IFN-γ и IL-4 через 3 и 6 месяцев после вакцинации по сравнению с исходными значениями. Изменение уровня TNF-α зафиксировано спустя 1 и 6 месяцев после вакцинации. При этом, у всех обследованных митогенная стимуляция вызывала достоверное повышение выработки цитокинов клетками периферической крови по отношению к спонтанной продукции во все сроки наблюдения (табл. 2).

В ходе изучения клеточного состава крови вакцинированных ЖЧВ людей, проживающих на территории

Тувинского природного очага чумы, было установлено статистически значимое снижение CD3⁺-клеток через 1, 3 и 6 месяцев после вакцинации в сравнении с исходным уровнем. При этом наблюдалось статистически значимое увеличение содержания CD3⁺CD8⁺-лимфоцитов на 2-й и 4-й сроки наблюдения и снижение уровня CD3⁺CD4⁺-клеток через 3 месяца, а через 6 месяцев – достоверное повышение этих популяций. Динамика содержания В-клеток крови соответствует текущему вакцинальному процессу: повышение их относительного содержания после вакцинации и постепенное снижение. Известно, что натуральные киллеры относятся к клеточным факторам неспецифической резистентности, которые лизируют клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными агентами. Нами показано, что по-

Динамика содержания натуральных киллеров, T- и B-лимфоцитов в крови вакцинированных против чумы людей, Me (Q25%–Q75%) Таблица 3

Content dynamics of natural killers, T- and B-lymphocytes in blood of humans vaccinated against the plague, Me (Q25%–Q75%) Table 3

Показатель	До вакцинации	После вакцинации, месяц		
		1-й месяц	3-й месяц	6-й месяц
CD3 ⁺ -клетки, %	64,9 (58,1–70,1)	61,9 (55,1–68,1)**	53,5 (48,5–60,2)***	74,4 (67,3–76,7)***
CD3 ⁺ CD8 ⁺ -клетки, %	29,4 (24,1–35,1)	30,3 (23,4–35,7)*	28,9 (20,1–38,1)	26,4 (23,6–31,4)***
CD3 ⁺ CD4 ⁺ -клетки, %	29,6 (24,5–33,5)	28,3 (23,8–32,8)	24,3 (20,5–26,7)***	38,5 (32,2–43,7)***
CD3 ⁺ CD16 ⁺ -клетки, %	16,7 (12,9–21,9)	19,2 (13,1–25,2)***	20,9 (17,6–25,1)***	13,6 (7,0–19,3)**
CD19 ⁺ -клетки, %	9,5 (7,2–12,3)	12,2 (8,5–14,2)***	12,1 (8,5–16,0)**	7,5 (5,2–9,1)***

Примечание. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 – уровни значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

Динамика иммунорегуляторный индекс (ИРИ), Me (Q25%–Q75%) Таблица 4

Dynamics of immunoregulatory index, Me (Q25%–Q75%) Table 4

Показатель	До вакцинации	После вакцинации, месяц		
		1-й месяц	3-й месяц	6-й месяц
ИРИ, у.е.	1,0 (0,8–1,3)	1,0 (0,7–1,3)	0,8 (0,6–1,2)*	1,3 (1,2–1,7)**

Примечание. *p < 0,01, **p < 0,001 – уровни значимости по отношению к значениям показателя до проведения вакцинации.

сле вакцинации ЖЧВ содержание NK увеличивается в 1,1–1,2 раза по сравнению с показателями до иммунизации (табл. 3).

Увеличение процентного содержания CD3⁺CD8⁺-клеток после вакцинации людей ЖЧВ сопровождалось изменением иммунорегуляторного индекса (ИРИ) – снижение на 3-й срок наблюдения за счёт Т-хелперов. А повышение значения ИРИ через 6 месяцев после вакцинации происходило за счёт увеличения доли Т-хелперов (табл. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ходе комплексного иммунологического исследования были установлены статистически значимые особенности развития клеточных и гуморальных реакций у людей, проживающих на территории Тувинского природного очага чумы, в первые месяцы после вакцинации живой чумной вакциной. Так, изменения динамики концентраций основных классов иммуноглобулинов (А, М и G) сопровождалось повышением уровня специфических IgG к капсульному антигену F1 *Y. pestis* в течение 6 месяцев после проведения иммунизации. В этот же период об активации клеточного иммунитета свидетельствует существенное повышение спонтанной и индуцированной продукции про- и противовоспалительных цитокинов, а также достоверные изменения в отношении показателей субпопуляционного состава крови вакцинированных. Стоит отметить важность изучения иммунного статуса людей в начальные сроки (1–3-й месяц) после вакцинации против чумы, поскольку этот период приходится на потенциально опасный в эпидемиологическом отношении сезон. Тем не менее, немало важную роль для совершенствования тактики применения мероприятий по специфической профилактике играют данные, полученные после повторной вакцинации (ревакцинации) [12, 13]. В связи с чем дальнейшее исследование иммунного статуса вакцинированных против

чумы людей, проживающих на территории Тувинского природного очага, является актуальным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Perry RD, Fetherston JD. *Yersinia pestis* – etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev.* 1997; 10(1): 35-66.
2. Henry R. Etymologia: Plague. *Emerg Infect Dis.* 2018; 24(1): 102. doi: 10.3201/eid2401.ET2401
3. Дубровина В.И., Коновалова Ж.А., Витязева С.А., Марков Е.Ю., Балахонов С.В., Загоскина Т.Ю. *Чума: вопросы патогенеза и иммуногенеза: учебное пособие.* Иркутск: ИНЦХТ; 2016.
4. Forrester JD, Apangu T, Griffith K, Acaayo S, Yockey B, Kagawa J. et al. Patterns of human plague in Uganda, 2008–2016. *Emerging Infectious Diseases.* 2017; 23(9): 1517-1521. doi: 10.3201/eid2309.170789
5. Yun-fang Li, De-biao Li, Hong-sheng Shao, Hong-jun Li, Yue-dong Han. Plague in China 2014 – All sporadic case report of pneumonic plague. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 85. doi: 10.1186/s12879-016-1403-8
6. Балахонов С.В., Афанасьев М.В., Шестопалов М.Ю., Остяз А.С., Витязева С.А., Корзун В.М. и др. Первый случай выделения *Yersinia pestis* subsp. *pestis* в Алтайском горном при родном очаге чумы. Сообщение 1. Микробиологическая характеристика, молекулярно-генетическая и масс-спектрометрическая идентификация изолята. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2013; (1): 60-65. doi: 10.21055/0370-1069-2013-1-60-65
7. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б. и др. Случай заболевания человека чумой в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге в 2014 г. В: *Материалы XII Межгосударственной научно-практической конференции государств-участников «Вклад государств-участников содружества независимых государств в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения в современных условиях», 25-26 ноября 2014 года.* Саратов; 2014. стр. 130-132.
8. Попов Н.В., Кузнецов А.А., Матросов А.Н., Корзун В.М., Вержуцкий Д.Б., Вершинин С.А. и др. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2008–2017 гг. и прогноз на 2018 г. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2018; (1): 50-55. doi: 10.21055/0370-1069-2018-1-50-55

9. Балахонов С.В., Вержущий Д.Б., Иннокентьева Т.И. Эпидемиологическая оценка современного состояния природных очагов чумы в Сибири. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2010; 2(51): 34-37.

10. Feodorova VA, Sayapina LV, Corbel MJ, Motin VL. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. *Emerg Microb Infect*. 2014; 3(1): e86. doi: 10.1038/emi.2014.82

11. Аксенова В.А., Алексеев Л.П., Апарин П.Г. *Вакцины и вакцинация: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.

12. Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Микшиш Н.И., Ключева С.Н., Кудрявцева О.М., Кравцов А.Л. и др. Комплексное иммунологическое исследование вакцинированных живой чумной вакциной лиц, проживающих на территории Прикаспийского песчаного очага чумы в Республике Калмыкия. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(3): 38-50. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50

13. Кoryтов К.М., Войткова В.В., Дубровина В.И., Носков А.К., Мищенко А.И., Михайлов Е.П. и др. Оценка иммунологической эффективности вакцинации населения против чумы в Горно-Алтайском высокогорном природном очаге. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2018; 17(6): 87-97. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-87-97

REFERENCES

1. Perry RD, Fetherston JD. Yersinia pestis – etiologic agent of plague. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10(1): 35-66.

2. Henry R. Etymologia: Plague. *Emerg Infect Dis*. 2018; 24(1): 102. doi: 10.3201/eid2401.ET2401

3. Dubrovina VI, Konovalova ZA, Vityazeva SA, Markov EYu, Balakhonov SV, Zagoskina TYu. *Plague: issues of pathogenesis and immunogenesis: a tutorial*. Irkutsk: ISCST; 2016. (in Russ.)

4. Forrester JD, Apangu T, Griffith K, Acayo S, Yockey B, Kagwa J, et al. Patterns of human plague in Uganda, 2008–2016. *Emerging Infectious Diseases*. 2017; 23(9): 1517-1521. doi: 10.3201/eid2309.170789

5. Yun-fang Li, De-biao Li, Hong-sheng Shao, Hong-jun Li, Yue-dong Han. Plague in China 2014 – All sporadic case report of pneumonic plague. *BMC Infect Dis*. 2016; 16: 85. doi: 10.1186/s12879-016-1403-8

6. Balakhonov SV, Afanasiev MV, Shestopalov MYu, Ostyak AS, Vityazeva SA, Korzun VM, et al. The first case of Yersinia pestis subsp. pestis isolation in the territory of Altai Mountain Natural Plague focus. Report 1. Microbiological characteristics, molecular-genetic and mass-spectrometric identification of the isolate. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2013; (1): 60-65. doi: 10.21055/0370-1069-2013-1-60-65. (in Russ.)

7. Kutyrev VV, Popova AYU, Yezhlova EB, et al. The case of human plague in the Gorno-Altai high-mountain natural focus in 2014. In: *Materialy XII Mezhgosudarstvennoy nauchno-prakticheskoy konferentsii gosudarstv-uchastnikov «Vklad gosudarstv-uchastnikov sodruzhestva nezavisimyykh gosudarstv v obespechenie sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v sovremennykh usloviyakh»*, 25-26 November 2014. Saratov; 2014. p. 130-132. (in Russ.)

8. Popov NV, Kuznetsov AA, Matrosov AN, Korzun VM, Verzhutsky DB, Vershinin SA, et al. Epizootic activity of natural plague foci of the Russian Federation in 2008–2017 and forecast for 2018. *Problemy osobo opasnykh infektsiy*. 2018; (1): 50-55. doi: 10.21055/0370-1069-2018-1-50-55. (In Russ.)

9. Balakhonov SV, Verzhutsky DB, Innokentieva TI. Epidemiological evaluation of the current state of natural focus plague in Siberia. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2010; 2(51): 34-37. (in Russ.)

10. Feodorova VA, Sayapina LV, Corbel MJ, Motin VL. Russian vaccines against especially dangerous bacterial pathogens. *Emerg Microb Infect*. 2014; 3(1): e86. doi: 10.1038/emi.2014.82

11. Akse nova VA, Alexeev LP, Aparin PG. *Vaccines and Vaccination: National Guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. (in Russ.)

12. Bugorkova SA, Shchukovskaya TN, Mikishis NI, Klyueva SN, Kudryavtseva OM, Kravtsov AL, et al. Comprehensive immunological study of persons vaccinated with live plague vaccine living on the territory of the Pre-Caspian Sand foci of the plague in the Republic of Kalmykia. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 17(3): 38-50. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-3-38-50. (In Russ.)

13. Korytov KM, Voitkova VV, Dubrovina VI, Noskov AK, Mishchenko AI, Mikhailov EP, et al. Immunological efficiency of human plague vaccination in the Gorno-Altai high-mountain natural plague focus. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2018; 17(6): 87-97. doi: 10.31631/2073-3046-2018-17-87-97. (In Russ.)

Сведения об авторах

Корытов Константин Михайлович – научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Войткова Валентина Владимировна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: vvoitkova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0685-7625>

Дубровина Валентина Ивановна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Пятидесятникова Анна Борисовна – младший научный сотрудник лаборатории патофизиологии, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, <http://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Носков Алексей Кимович – кандидат медицинских наук, заведующий отделом санитарной охраны территории и мониторинга ЧС, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: noskov-epid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

Глушков Эдуард Анатольевич – директор, ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Роспотребнадзора

Акимова Ирина Сергеевна – заместитель директора, ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Роспотребнадзора

Ондар Ненила Валерьевна – заведующая эпидемиологическим отделом, ФКУЗ «Тувинская противочумная станция» Роспотребнадзора

Салчак Людмила Кимовна – руководитель Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Тыва

Монгуш Ольга Сергеевна – заместитель руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Тыва

Дажикай Аяна Девин-ооловна – начальник отдела эпидемиологического надзора, Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Тыва

Сайды Алимма Алексеевна – руководитель Территориального отдела Управления Роспотребнадзора по Республике Тыва в Овюрском районе

Ортеней Юрий Кан-оолович – и. о. главного врача, ГБУЗ РТ «Овюрская центральная кожная больница»

Балахонов Сергей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, директор, ФКУЗ Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: balakhonov.irk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Information about the authors

Konstantin M. Korytov – Research Officer, Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rosпотребнадзор, e-mail: konstmikhkor@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1137-6049>

Valentina V. Voitkova – Cand. Sc. (Biol.), Senior Research Officer, Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: vvoitkova@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-0685-7625>

Valentina I. Dubrovina – Dr. Sc. (Biol.), Head of Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: dubrovina-valya@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0001-8561-6207>

Anna B. Pyatidesyatnikova – Junior Research Officer, Pathophysiological Laboratory, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, <http://orcid.org/0000-0002-6381-4517>

Alexey K. Noskov – Cand. Sc. (Med.), Head of Department of Sanitary Protection of the Territory and Monitoring of Emergencies, Irkutsk Research Antiplague Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: noskov-epid@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0550-2221>

Eduard A. Glushkov – Director, Tuvinian Antiplague Station of Rospotrebnadzor

Irina S. Akimova – Deputy Director, Tuvinian Antiplague Station of Rospotrebnadzor

Nenila V. Ondar – Head of Epidemiology Department, Tuvinian Antiplague Station of Rospotrebnadzor

Lyudmila K. Salchak – Head of Regional Office of Rospotrebnadzor in Republic of Tyva

Olga S. Mongush – Deputy Head of Regional Office of Rospotrebnadzor in Republic of Tyva

Alyana D. Dazhikay – Head of Department of Epidemiological Surveillance, Regional Office of Rospotrebnadzor in Republic of Tyva

Alimaa A. Saydy – Head of Territorial Office of Rospotrebnadzor in Ovyur Region

Yuri K. Orteney – Acting Chief Medical Officer, Ovyur Central Kozhuun Hospital

Sergey V. Balakhonov – Dr. Sc. (Med.), Professor, Director, Irkutsk Antiplague Research Institute of Rospotrebnadzor, e-mail: balakhonov.irk@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-4201-5828>

Вклад авторов

Корытов Константин Михайлович – планирование эксперимента, постановка реакций, учёт и анализ результатов, написание статьи

Войткова Валентина Владимировна – планирование эксперимента, анализ результатов, оформление статьи

Дубровина Валентина Ивановна – планирование эксперимента, анализ результатов, написание статьи

Пятидесятникова Анна Борисовна – постановка реакций, учёт результатов

Носков Алексей Кимович – подбор индикаторной группы, подготовка эксперимента, написание статьи

Глушков Эдуард Анатольевич – работа с населением по подбору добровольцев, подготовка забора материала для исследования

Акимова Ирина Сергеевна – работа с населением по подбору добровольцев, подготовка забора материала для исследования

Ондар Ненила Валерьевна – обеспечение забора материала для исследований

Салчак Людмила Кимовна – планирование научной темы, работа с населением по подбору добровольцев, анализ данных

Монгуш Ольга Сереновна – работа с населением по подбору добровольцев, анализ данных

Дажикай Аляна Девин-ооловна – обеспечение забора материала для исследований

Сайды Алимая Алексеевна – работа с населением по подбору добровольцев, обеспечение забора материала для исследования

Ортеней Юрий Кан-оолович – обеспечение вакцинации добровольцев и забора материала для исследований

Балахонov Сергей Владимирович – планирование научной темы, оформление статьи

Статья получена: 17.04.2019. Статья принята: 17.07.2019. Статья опубликована: 26.10.2019.

Received: 17.04.2019. Accepted: 17.07.2019. Published: 26.10.2019.