

Воздействие антигенного препарата *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne в сочетании с кобальт-арабиногалактаном на субпопуляционный состав В-лимфоцитов крови (Сообщение 2)

В.В. Войткова¹ (vvoitkova@mail.ru)¹, В.И. Дубровина¹ (dubrovina-valya@mail.ru),
С.В. Лукьянова¹, О.В. Юрьева¹, О.Б. Колесникова¹, К.М. Корытов¹,
Г.П. Александрова², В.П. Ильин¹, С.В. Балахонов¹

¹ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт»
Роспотребнадзора

²Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН

Резюме

Представлены материалы исследования антигенного препарата S-2 *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne и его сочетанного применения с наноструктурированным кобальт-арабиногалактаном (Co-АГ). Показана способность этих препаратов стимулировать пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, содержание которых существенно различается в динамике развития иммунного ответа. Co-АГ проявляет адъювантные свойства, способствующие повышению иммуногенных свойств препарата S-2 *B. anthracis* 34F₂ Sterne, что может указывать на перспективность его применения в качестве адъюванта при конструировании химических вакцин.

Ключевые слова: сибирская язва, антигены, наноконпозиты, иммунитет, В-лимфоциты

Influence of *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne Antigen Preparations in Combination with Cobaltarabinogalactan on the Subpopulation Structure of B-lymphocytes (Communication 2)

V.V. Voytkova¹ (vvoitkova@mail.ru), V.I. Dubrovina¹ (dubrovina-valya@mail.ru), S.V. Lukyanova¹, O.V. Yuryeva¹, O.B. Kol'esnikova¹, K.M. Korytov¹, G.P. Aleksandrova², V.P. Iljin¹, S.V. Balakhonov¹

¹Irkutsk Antiplague Research Institute of Siberia and the Far East of Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance

²Irkutsk Institute of Chemistry named of A.E. Favorsky of the Siberian Branch of Russian Academy of Sciences

Abstract

Study of *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne antigenic preparation S-2 and its combined use with nanostructured cobalt-arabinogalactan (Co-AG) is presented. The ability of these preparations to stimulate proliferation and differentiation of B-lymphocytes is demonstrated. However, content of the B-lymphocyte circulating subpopulations depends on the time of observation. Co-AG exhibits adjuvant properties enhanced the immunogenic features of the S-2 *B. anthracis* 34F₂ Sterne that may indicate its availability as an adjuvant in the construction of chemical vaccines.

Key words: anthrax, antigen, blood, nanocomposite, immunity, B-lymphocytes

Введение

В настоящее время усовершенствованию и разработке новых вакцинных препаратов уделяется большое внимание, в связи с чем ведутся поиск и изучение антигенных компонентов для создания химических вакцин. Вакцинные препараты, создаваемые на основе высокоочищенных и нетоксичных бактериальных антигенов, соответствуют стандартам безопасности, предъявляемым Всемирной организацией здравоохранения [1]. Однако многие из таких антигенов характеризуются сниженной иммуногенностью, что приводит к необходимости включения в состав вакцин веществ, способных стимулировать иммунный ответ (адъюванты, иммуномодуляторы) [2 – 6].

Известно, что *B. anthracis* оказывает повреждающее действие на различные клетки макроорганизма (макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты), блокируя процессы пролиферации, синтеза/секреции цитокинов и иммуноглобулинов [7]. Установлены иммуногенные свойства белков S-слоя *Bacillus anthracis* [8 – 10]. Также было показано, что антигенный препарат из вакцинного штамма *B. anthracis* 34F₂ Sterne (S-2) в сочетании с Co-АГ обладает способностью повышать неспецифические факторы иммунитета, пролиферативную и функциональную активность лимфоцитов [11 – 14], в связи с чем одним из важнейших аспектов в изучении свойств белков S-слоя и адъювантов является оценка иммунного статуса экспериментальных животных, в частности

содержания различных циркулирующих клеточных линий В-лимфоцитов, как одного из критериев оценки эффективности формирования гуморального иммунного ответа.

Цель работы – изучить действие S-2 *B. anthracis* в сочетании с Со-АГ на содержание циркулирующих субпопуляций В-лимфоцитов.

Материалы и методы

В работе использовали 180 сертифицированных (НПО «Вектор», г. Новосибирск) беспородных белых мышей, стандартных по условиям содержания и весу (массой 18 – 20 г).

В качестве объекта исследования служил антигенный препарат, полученный из вакцинного штамма *B. anthracis* 34F₂ Sterne (S-2) [11]. В качестве адьюванта использовали кобальт-арабиногалактан (Со-АГ; содержание металла – 1%) [15].

Для достижения сопоставимости групп подопытных животных (45 особей) отбирали случайным образом и подкожно вводили им следующие препараты: группе I – S-2 *B. anthracis* 34F₂ Sterne (40 мкг/0,2 мл забуференного физиологического раствора – ЗФР), группе II – Со-АГ (40 мкг/0,2 мл ЗФР) и группе III – S-2 *B. anthracis* 34F₂ Sterne + Со-АГ (по 40 мкг/0,2 мл ЗФР) из расчета 2 мг/кг веса (по белку). Контролем служили интактные белые мыши (группа IV). Учет результатов проводили на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после введения препарата. Животных выводили из эксперимента в соответствии с требованиями Приказа МЗ СССР от 12 августа 1977 года № 755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных».

Материалом для исследования служила гепаринизированная кровь мышей. Фенотип В-лимфоцитов определяли с использованием моноклональных антител компании Vecton Dickinson (США) в панели CD19-APC-Cy7/CD138-APC/CD38-PE. Окрашивание

образцов проводили по стандартной методике согласно инструкции производителя и анализировали на проточном цитофлуориметре BD FACSCanto™ II в программе BD Diva 6.0.

В каждой пробе анализировалось 10 000 событий CD19⁺-клеток. В рамках циркулирующей популяции В-лимфоцитов оценивали содержание (%) клеточных линий: CD38⁻CD138⁻, CD38⁺CD138⁻, CD38⁻CD138⁺, CD38⁺CD138⁺.

Индекс содержания (ИС) CD38⁻CD138⁻ и CD38⁺CD138⁻-клеток рассчитывали по формуле: $IB = (O - K) / K \times 100\%$, где O – процентное содержание клеток в опыте, K – процентное содержание клеток в контроле.

Статистическую обработку данных проводили программами пакета Statistica 6.1 (©StatSoft, Inc 19842001, ИПЧИ № 31415926535897) с учетом типа распределения, числа и связности групп. Для переменных, имеющих распределение близкое к нормальному, применяли критерии параметрической статистики Стьюдента, Фишера, Левена, ANOVA, в противном случае – непараметрические (Манна–Уитни, Вилкоксона, Крускала–Уоллиса) и ранговый дисперсионный анализ. Проблему Беренса–Фишера решали методами дисперсионного анализа или по непараметрическим критериями. Deskриптивные характеристики изучаемых величин представлены в виде среднего арифметического (Mean) ± среднего квадратичного отклонения (SD). Уровень доверительной вероятности выбран традиционным для медико-биологических исследований – 95%, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

При отсутствии статистически значимых различий выборки объединяли для повышения достоверности результатов.

Результаты и обсуждение

Незрелые В-лимфоциты, мигрирующие из костного мозга в селезенку для окончательного созре-

Рисунок 1.
Индекс содержания CD38⁻CD138⁻-клеток в крови экспериментальных животных

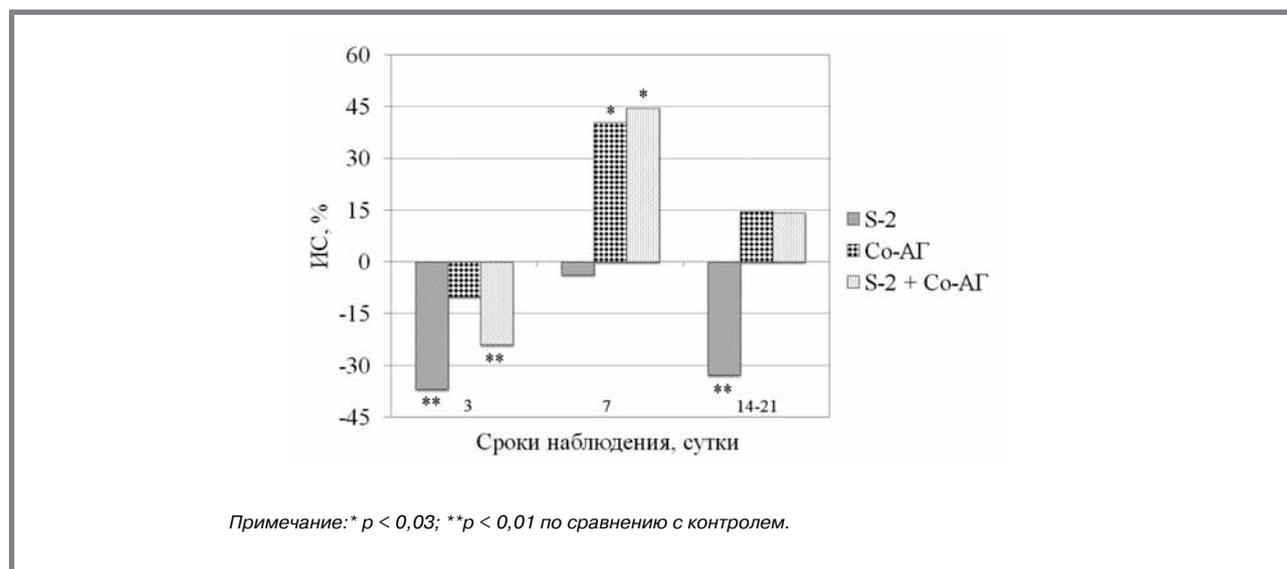
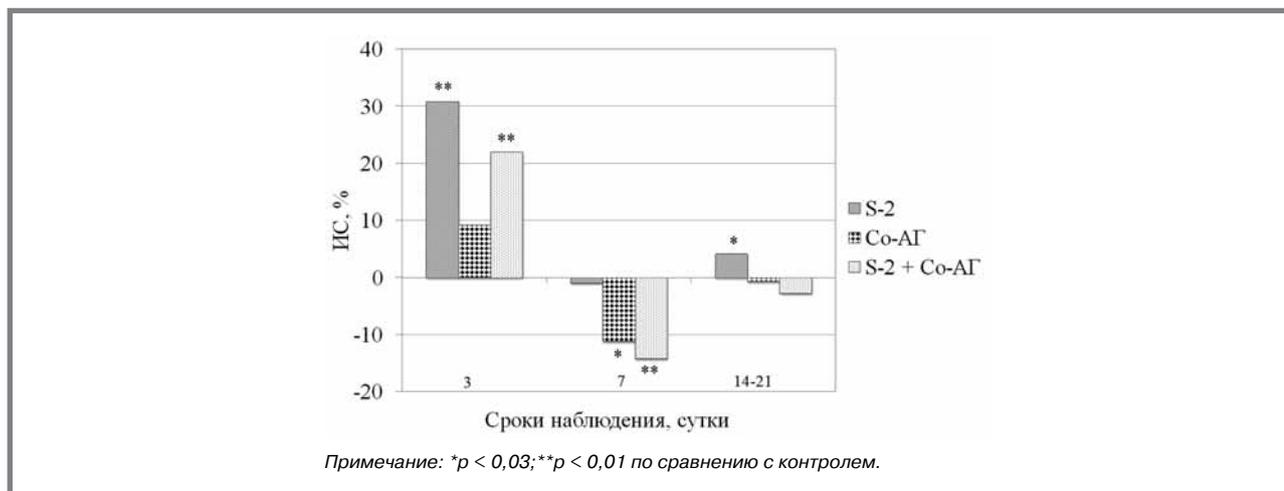


Рисунок 2.

Индекс содержания CD38⁺CD138⁻-клеток в крови экспериментальных животных

вания, являются транзиторными и подразделяются на два типа (T1 и T2), однако в крови обнаруживаются только T1. Рядом авторов было продемонстрировано, что из В-лимфоцитов T1 лишь незначительная часть экспрессируют CD38 [16, 17], на основании чего CD38-CD138⁻-клетки можно отнести к популяции T1.

Фенотипический анализ субпопуляций В-лимфоцитов показал, что у животных группы I отмечалось статистически значимое снижение уровня этих клеток на 3-и и 14 – 21-е сутки после введения препарата. При инокуляции мышам Co-AG и S-2 + Co-AG наблюдалось повышение субпопуляций В-лимфоцитов на 7-е сутки в среднем в 1,5 раза по сравнению с группами I ($p = 0,016$ и $p = 0,015$ соответственно) и IV ($p = 0,011$ и $p = 0,015$). Следует отметить, что в случае применения S-2 + Co-AG у белых мышей на 3-и сутки также регистрировалось снижение содержания CD38-CD138⁻-клеток, что подтверждается отрицательными значениями ИС этих клеток относительно контроля (рис. 1).

Известно, что CD38 регулирует пролиферацию, выживание, активацию и апоптоз В-лимфоцитов в процессе их дифференцировки, а также участвует в передаче сигнала, опосредующего продукцию цитокинов [16, 18]. То есть CD38⁺CD138⁻-клетки представляют собой гетерогенную популяцию В-лимфоцитов, включающую не только незрелые, но и зрелые покоящиеся и активированные В-лимфоциты.

Анализ полученных результатов показал наличие обратной тенденции изменений содержания CD38⁺CD138⁻-клеток в отличие от транзиторных В-лимфоцитов. Обращает на себя внимание тот факт, что у мышей, инокулированных препаратом S-2, отмечалось повышение ИС CD38-экспрессирующих В-клеток на 3-и и 14 – 21-е сутки наблюдения после введения препарата (рис. 2). Следует отметить, что препарат S-2 оказывал наиболее существенное влияние на уровень CD38⁺CD138⁻- и CD38⁺CD138⁻-клеток на 3-и сутки по

сравнению с S-2 + Co-AG ($p < 0,001$ и $p = 0,004$ соответственно) и на 14 – 21-е сутки – с S-2 + Co-AG ($p < 0,001$ и $p = 0,004$) и Co-AG ($p = 0,002$ и $p = 0,30$).

Установлено, что антиген-зависимая пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов происходит в периферических органах иммунной системы (селезенка и лимфатические узлы), в результате чего образуются плазматические клетки (ПК), секретирующие антитела. Согласно литературным данным, ПК могут обнаруживаться как в лимфе, так и в крови [19, 20]. Циркулирующие ПК в периферической крови изучены недостаточно, поскольку их анализ затруднен из-за низкого содержания. Рядом зарубежных авторов в исследованиях *ex vivo* на мононуклеарных клетках периферической крови человека с помощью методов проточной цитометрии и ELISPOT продемонстрировано увеличение содержания плазмобластов на 6-е и 7-е сутки после вакцинации различными вирусными штаммами, такими как аттенуированный штамм вируса желтой лихорадки YF-17D [21], инактивированная противогриппозная вакцина [22] и вирус лихорадки Денге [23]. При этом появление плазмобластов в крови после вакцинации представляет собой кратковременное явление [24]. Кроме того, известно, что по мере развития иммунного ответа ПК мигрируют в костный мозг, который служит дополнительной нишей для выживания этих клеток [25].

В связи с вышеизложенным одной из задач нашего исследования было оценить воздействия препаратов S-2, Co-AG и S-2 + Co-AG на содержание ПК и их предшественников по экспрессии синдекана-1 (CD138) [26, 27].

Показано, что препараты Co-AG и S-2 + Co-AG способствуют повышению содержания CD38⁺CD138⁻-клеток, относящихся к предшественникам ПК, в крови экспериментальных животных (табл. 1). Обнаружение в крови CD38⁺CD138⁻ В-лимфоцитов в группах I и III свидетельствует об увеличении

Таблица 1.

Показатели содержания циркулирующих в крови экспериментальных животных CD38⁻CD138⁺ и CD38⁺CD138⁺ В-лимфоцитов в динамике

Показатель, %	Срок наблюдения, сутки	Контроль	S-2 <i>B. anthracis</i> 34F ₂ Sterne	Со-АГ	S-2 <i>B. anthracis</i> 34F ₂ Sterne + Со-АГ
CD38 ⁺ CD138 ⁺	3	1,86 ± 0,71 n = 35	2,0 (1,60 – 3,40) n = 15	2,16 ± 0,40 n = 6	1,48 ± 0,21 n = 6
	7			1,86 ± 0,67 n = 20	3,30 ± 1,63 n = 8 p = 0,026
	14		2,45 ± 1,16 n = 22 p = 0,039		1,97 ± 0,83 n = 20
	21		1,23 ± 0,35 n = 9 p = 0,012		
CD38 ⁻ CD138 ⁺	3	0,46 ± 0,21 n = 24	0,40 (0,01 – 0,7) n = 6	0,30 (0,22 – 0,65) n = 6	0,55 (0,50 – 0,60) n = 6
	7		0,10 (0,10 – 0,30) n = 22 p = 0,002	0,45 ± 0,38 n = 10	1,01 ± 0,52 n = 15 p < 0,001
	14			0,93 ± 0,54 n = 12 p = 0,003	
	21		0,30 (0,25 – 0,40) n = 12	0,37 ± 0,19 n = 10	0,42 ± 0,18 n = 10

Примечание: p – достоверность различий показателей по сравнению с контрольной группой. Данные представлены в виде Mean ± SD или Me (Q₂₅ – Q₇₅).

концентрации не только плазмобластов, но и плазматических клеток. Примечательно, что у белых мышей, получивших S-2, регистрировались высокое содержание CD38⁺CD138⁺-клеток на протяжении всего периода наблюдения, а также снижение CD38⁻CD138⁺-клеток на 7-е и 14-е сутки.

Ранее нами было показано, что антигенный препарат S-2 в сочетании с Со-АГ обладает способностью повышать неспецифические факторы иммунитета [11 – 14]. Кроме того, в условиях *in vitro* экспериментальные препараты S-2 и S-2 + Со-АГ способствуют усилению пролиферативной и функциональной активности лимфоцитов, что подтверждается повышением экспрессии CD25⁺ на иммунокомпетентных клетках крови экспериментальных животных [13].

В настоящем исследовании продемонстрировано действие препаратов S-2 *B. anthracis* 34F₂ Sterne и S-2 + Со-АГ на содержание циркулирующих субпопуляций В-лимфоцитов. Характер наблюдаемых

изменений в случае применения антигенного препарата в сочетании с наноккомпозитом указывает на модулирующее действие Со-АГ, что может говорить о перспективности его дальнейшего исследования в качестве адьюванта при конструировании химических вакцин.

Выводы

1. Препарат S-2 *B. anthracis* 34F₂ Sterne обладает способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов.
2. Со-АГ проявляет адьювантные свойства, способствующие повышению иммуногенных свойств препарата S-2 *B. anthracis* 34F₂ Sterne.
3. Препарат S-2 и его сочетанное применение с Со-АГ оказывают влияние на количественные показатели ПК и их предшественников в крови экспериментальных животных, содержание которых различно в динамике развития иммунного ответа.

Литература

1. Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Хаитов Р.М. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
2. Онищенко Г.Г., Кожухов В.В. Сибирская язва: актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты. Москва: Медицина; 2010.
3. Лукьянова С.В., Кравец Е.В., Шкаруба Т.Т. Сибиреязвенные вакцины и перспективы их совершенствования. Инфекционные болезни. 2011; 9 (1): 51 – 56.
4. Bielinska A.U., Janczak K.W., Landers J.J., Makidon P., Sower L.E., Peterson J.W. et al. Mucosal immunization with a novel nanoemulsion-based recombinant anthrax protective antigen vaccine protects against *Bacillus anthracis* spore challenge. Infect. Immun. 2007; 75 (8): 4020 – 4029.
5. Cybulski Jr.R.J., Sanz P., O'Brien A.D. Anthrax vaccination strategies. Molecular Aspects of Medicine. 2009; 30 (6): 490 – 502.

6. Gauthier Y.P., Tournier J.N., Paucod J.C., Corre J.P., Mock M., Goossens P.L., Vidal D.R. Efficacy of vaccine based on protective antigen and killed spores against experimental inhalational anthrax. *Infect. Immun.* 2009; 77 (3): 1197 – 1207.
7. Xu L., Frucht D. M. *Bacillus anthracis*: a multi-faceted role for anthrax lethal toxin in thwarting host immune defenses. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2007; 39 (1): 20 – 24.
8. Микшис Н.И., Попова П.Ю., Кудрявцева О.М., Гончарова А.Ю., Попов Ю.А., Кутырев В.В. Иммуногенность протективного антигена, выделенного из аспорогенного рекомбинантного штамма *B. anthracis*. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунопрофилактики*. 2011; 1: 44 – 48.
9. Kulshreshtha P., Aggarwal S., Jaiswal H., Bhatnagar R. S-layer homology motif is an immunogen and confers protection to mouse model against anthrax. *Mol. Immunol.* 2012; 50 (1–2): 18 – 25.
10. Uchida M., Harada T., Enkhtuya J., Kusumoto A., Kobayashi Y., Chiba S. et al. Protective effect of *Bacillus anthracis* surface protein EA1 against anthrax in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 421 (2): 323 – 328.
11. Дубровина В.И., Войткова В.В., Лукьянова С.В., Юрьева О.В., Николаев В.Б., Лукьянова С.В. и др. Влияние антигенных препаратов *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne в сочетании с нанокompозитами на иммунный ответ экспериментальных животных. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014; 3 (76): 92 – 96.
12. Дубровина В.И., Витязева С.А., Коновалова Ж.А., Старовойтова Т.П., Мухтургин Г.Б., Сухов Б.Г. и др. Сравнительная характеристика действия наноструктурированных аргенто-1-винил-1,2,4-триазола, аргентогалактоманна и кобальтарабиногалактана на иммунную реакцию экспериментальных животных. *Нанотехнологии и охрана здоровья*. 2012; 3 (12): 31 – 38.
13. Дубровина В.И., Войткова В.В., Лукьянова С.В., Юрьева О.В., Николаев В.Б., Александрова Г.П. Результаты исследования действия антигенного препарата *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne в сочетании с кобальт-арабиногалактаном на активацию и апоптоз клеток крови *in vitro*. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2014; 4 (77): 78 – 82.
14. Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Дубровина В.И. Сравнительная характеристика иммунного ответа макроорганизма при пероральном и парентеральном введении металлосодержащего нанобиокompозита. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2012; 2 (84): 114 – 117.
15. Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. Способ получения наноразмерных металлических и металлоксидных частиц. Патент РФ № 2260500; 2005.
16. Rodríguez-Alba J.C., Moreno-García M.E., Sandoval-Montes C., Rosales-García V.H., Santos-Argumedo L. CD38 induces differentiation of immature transitional 2 B lymphocytes in the spleen. *Blood*. 2008; 111 (7): 3644 – 3652.
17. Sims G.P., Ettinger R., Shirota Y., Yarboro C.H., Illei G.G., Lipsky P.E. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. *Blood*. 2005; 105 (11): 4390 – 4398.
18. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 77: 513 – 521.
19. Hiepe F., Dorner T., Hauser A.E., Hoyer B.F., Mei H., Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat mune disease. Nat. Rev. Rheumatol.* 2009; 5: 433 – 441.
20. Yoshida T., Mei H., Dorner T., Hiepe F., Radbruch A., Fillatreau S. et al. Memory B and memory plasma cells. *Immunol. Rev.* 2010; 237: 117 – 139
21. Querec T.D., Akondy R.S., Lee E.K., Cao W., Nakaya H.I., Teuwen D. et al. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Nat. Immunol.* 2009; 10: 116 – 125.
22. He X. S., Sasaki S., Narvaez C. F., Zhang C., Liu H., Woo J.C. et al. Plasmablast-derived polyclonal antibody response after in uenza vaccination. *J. Immunol. Methods.* 2011; 365: 67 – 75.
23. Wrammert J., Onlamoon N., Akondy R.S., Perng G.C., Polsrila K., Chandele A. et al. Rapid and massive virus specific plasmablast responses during acute dengue virus infection in humans. *J. Virol.* 2012; 86: 2911 – 2918.
24. Lee F.E., Halliley J.L., Walsh E.E., Moscatiello A.P., Kmush B.L., Falsey A.R. et al. Circulating human antibody-secreting cells during vaccinations and respiratory viral infections are characterized by high specy city and lack of bystander effect. *J. Immunol.* 2011; 186: 5514 – 5521.
25. Benner R., Hijmans W., Haaijman J.J. The bone marrow: the major source of serum immunoglobulins, but still a neglected site of antibody formation. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 46: 1 – 8.
26. Karlsson M.C., Guinamard R., Bolland S., Sankala M., Steinman R.M., Ravetch J.V. Macrophages control the retention and trafficking of B lymphocytes in the splenic marginal zone. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 333 – 340.
27. Lu T.T., Cyster J.G. Integrin-mediated long-term B cell retention in the splenic marginal zone. *Science*. 2002; 297: 409 – 412.

References

1. Zverev V.V., Semenov B.F., Khaitov R.M. Vaccines and vaccination: national manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2011 (in Russian).
2. Onishchenko G.G., Kozhuhov V.V. Anthrax: actual problems of development and implementation of health protection. Moscow: Medicine; 2010 (in Russian).
3. Lukyanova S.V., Kravets E.V., Shkaruba T.T. Anthrax vaccines and potential for their improvement. *Inf. bolezni.* 2011; 9 (1): 51 – 56 (in Russian).
4. Bielinska A.U., Janczak K.W., Landers J.J., Makidon P., Sower L.E., Peterson J.W. et al. Mucosal immunization with a novel nanoemulsion-based recombinant anthrax protective antigen vaccine protects against *Bacillus anthracis* spore challenge. *Infect. Immun.* 2007; 75 (8): 4020 – 4029.
5. Cybulski Jr.R.J., Sanz P., O'Brien A.D. Anthrax vaccination strategies. *Molecular Aspects of Medicine*. 2009; 30 (6): 490 – 502.
6. Gauthier Y.P., Tournier J.N., Paucod J.C., Corre J.P., Mock M., Goossens P.L. et al. Efficacy of vaccine based on protective antigen and killed spores against experimental inhalational anthrax. *Infect. Immun.* 2009; 77 (3): 1197 – 1207.
7. Xu L., Frucht D. M. *Bacillus anthracis*: a multi-faceted role for anthrax lethal toxin in thwarting host immune defenses. *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* 2007; 39 (1): 20 – 24.
8. Микшис Н.И., Попова П.Ю., Кудрявцева О.М., Гончарова А.Ю., Попов Ю.А., Кутырев В.В. Иммуногенность протективного антигена, выделенного из аспорогенного рекомбинантного штамма *Bacillus anthracis*. *Zh. Microbiol.* 2011; 1: 44 – 48 (in Russian).
9. Kulshreshtha P., Aggarwal S., Jaiswal H., Bhatnagar R. S-layer homology motif is an immunogen and confers protection to mouse model against anthrax. *Mol. Immunol.* 2012; 50 (1 – 2): 18 – 25.
10. Uchida M., Harada T., Enkhtuya J., Kusumoto A., Kobayashi Y., Chiba S. et al. Protective effect of *Bacillus anthracis* surface protein EA1 against anthrax in mice. *Biochem Biophys Res Commun.* 2012; 421 (2): 323 – 328.
11. Дубровина В.И., Марков Е.Ю., Коновалова Ж.А., Юрьева О.В., Николаев В.Б., Лукьянова С.В. et al. Influence of *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne antigen preparations in combination with nanocomposites on the immune response of experimental animals. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 3 (76): 92 – 96 (in Russian).
12. Дубровина В.И., Витязева С.А., Коновалова Ж.А., Старовойтова Т.П., Мухтургин Г.Б., Сухов Б.Г. et al. Comparative characteristic of nanostructured argento-1-vinyl-1,2,4-triazol, argentogalactomannan and cobaltarabinogalactane action to immune reaction of experimental animals. *Nanotekhnologii i okhrana zdoroviya*. 2012; 3(12): 31 – 38 (in Russian).
13. Дубровина В.И., Войткова В.В., Лукьянова С.В., Юрьева О.В., Николаев В.Б., Александрова Г.П. Influence of *Bacillus anthracis* 34F₂ Sterne antigen preparations in combination with cobaltarabinogalactan on the apoptosis blood cells *in vitro*. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2014; 4 (77): 78 – 82 (in Russian).
14. Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Дубровина В.И. Comparative characteristic of a macroorganism immune response at oral and parenteral injection of metal-containing nanobiocomposite. *Bulletin of the East-Siberian Centre of Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Med. Sciences*. 2012; 2 (84): 114 – 117 (in Russian).
15. Александрова Г.П., Медведева С.А., Грищенко Л.А., Сухов Б.Г., Трофимов Б.А. A method of preparation of nanodimensional metal and metaloxide particles. Patent of the Russian Federation № 2260500; 2005 (in Russian).
16. Rodríguez-Alba J.C., Moreno-García M.E., Sandoval-Montes C., Rosales-García V.H., Santos-Argumedo L. CD38 induces differentiation of immature transitional 2 B lymphocytes in the spleen. *Blood*. 2008; 111 (7): 3644 – 3652.
17. Sims G.P., Ettinger R., Shirota Y., Yarboro C.H., Illei G.G., Lipsky P.E. Identification and characterization of circulating human transitional B cells. *Blood*. 2005; 105 (11): 4390 – 4398.
18. Sandoval-Montes C., Santos-Argumedo L. CD38 is expressed selectively during the activation of a subset of mature T cells with reduced proliferation but improved potential to produce cytokines. *J. Leukoc. Biol.* 2005; 77: 513 – 521.
19. Hiepe F., Dorner T., Hauser A.E., Hoyer B.F., Mei H., Radbruch A. Long-lived autoreactive plasma cells drive persistent autoimmune inflammation. *Nat mune disease. Nat. Rev. Rheumatol.* 2009; 5: 433 – 441.
20. Yoshida T., Mei H., Dorner T., Hiepe F., Radbruch A., Fillatreau S. et al. Memory B and memory plasma cells. *Immunol. Rev.* 2010; 237: 117 – 139
21. Querec T.D., Akondy R.S., Lee E.K., Cao W., Nakaya H.I., Teuwen D. et al. Systems biology approach predicts immunogenicity of the yellow fever vaccine in humans. *Nat. Immunol.* 2009; 10: 116 – 125.
22. He X. S., Sasaki S., Narvaez C. F., Zhang C., Liu H., Woo J.C. et al. Plasmablast-derived polyclonal antibody response after in uenza vaccination. *J. Immunol. Methods.* 2011; 365: 67 – 75.

23. Wrammert J., Onlamoon N., Akondy R.S., Perng G.C., Polsrila K., Chandele A. et al. Rapid and massive virus specific plasmablast responses during acute dengue virus infection in humans. *J. Virol.* 2012; 86: 2911 – 2918.
24. Lee F.E., Halliley J.L., Walsh E.E., Moscatiello A.P., Kmush B.L., Falsey A.R. et al. Circulating human antibody-secreting cells during vaccinations and respiratory viral infections are characterized by high specificity and lack of bystander effect. *J. Immunol.* 2011; 186: 5514 – 5521.
25. Benner R., Hijmans W., Haaijman J.J. The bone marrow: the major source of serum immunoglobulins, but still a neglected site of antibody formation. *Clin. Exp. Immunol.* 1981; 46: 1 – 8.
26. Karlsson M.C., Guinamard R., Bolland S., Sankala M., Steinman R.M., Ravetch J.V. Macrophages control the retention and trafficking of B lymphocytes in the splenic marginal zone. *J. Exp. Med.* 2003; 198: 333 – 340.
27. Lu T.T., Cyster J.G. Integrin-mediated long-term B cell retention in the splenic marginal zone. *Science.* 2002; 297: 409 – 412.



Александр Наумович МАЦ

А.Н. Мац родился в Москве 9 декабря 1937 года. В 1961 году окончил лечебный факультет 1-го Московского медицинского института им. И.М. Сеченова, а в 1963 году – ординатуру по фтизиатрии. В 1966 году защитил кандидатскую диссертацию «Изучение лейкергии при туберкулезе легких».

С 1964 года и до конца своих дней он работал в НИИ вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова. В 1971 году получил звание доцента по специальности «Микробиология». С 1980 года заведовал лабораторией мембранных процессов. В сферу научных интересов и исследований ученого входило изучение рецепторики клеточных мембран, противoinфекционного клеточного и гуморального иммунитета, вакцин, иммунотерапевтических препаратов, применение искусственных мембран в биотехнологии.

Три разработанных Александром Наумовичем иммунобиологических препарата: Антилимфоцитарный иммуноглобулин, Лимфоцитарный митоген и Аффинолейкин – внедрены в производство и используются в медицинской практике.

Под руководством А.Н. Маца выполнено и защищено 10 кандидатских диссертаций. Он – автор более чем 250 статей по иммунологии (иммуногенетике), 15-ти авторских свидетельств и патентов на изобретения. Издательства «Мир», «Медицина» и «Практика» выпустили 15 монографий в переводе А.Н. Маца с английского и немецкого языков или под его редакцией.

Александр Наумович обладал редким даром полемиста. Выступая на научных конференциях и заседаниях, он всегда демонстрировал глубокое владение темой и мотивированный научный скептицизм.

С 2007 года Александр Наумович – активный борец с антипрививочным движением на русскоязычных интернет-сайтах, на российских и международных форумах, на лекциях для педиатров, инфекционистов и эпидемиологов и на страницах нашего журнала.

Общение с Александром Наумовичем было незабываемым: его блестящая эрудиция, интеллигентность, богатый образный язык, юмор покоряли мгновенно, при этом он был бескомпромиссным, принципиальным в вопросах научной и человеческой этики.

Для всех, знавших Александра Наумовича, его уход стал невосполнимой утратой.