

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ,
РАДИАЦИОННОЙ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ»

На правах рукописи

РОДИОНОВ АЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ

**АНАЛИЗ ЭПИЗООТИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО СИБИРСКОЙ ЯЗВЕ
В РЕСПУБЛИКЕ ТАТАРСТАН И ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ДАННОЙ ИНФЕКЦИИ**

4.2.3 – инфекционные болезни и иммунология животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:

кандидат биологических наук

С.В. Иванова

Казань – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Список сокращений и условных обозначений.....	4
2. ВВЕДЕНИЕ.....	6
3. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
3.1. Современные представления о сибирской язве.....	13
3.2. Распространенность сибирской язвы в мире и Российской Федерации.....	20
3.3. Иммунный ответ организма на внедрение возбудителя сибирской язвы.....	26
3.4. Методы оценки иммунитета у животных, вакцинированных против Сибирской язвы.....	37
4 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	40
4.1. Материалы и методы исследований.....	40
4.2. Результаты собственных исследований.....	46
4.2.1. Характеристика эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан.....	46
4.2.1.1. Распространенность сибиреязвенных скотомогильников в Республике Татарстан.....	46
4.2.1.2. Анализ активности стационарно неблагополучных пунктов по сибирской язве в Республике Татарстан на современном этапе.....	51
4.2.1.3. Дифференциация территории Республики Татарстан по степени риска возможного возникновения вспышек сибирской язвы.....	62
4.2.2. Оценка эффективности иммунопрофилактики крупного рогатого скота, вакцинированного против сибирской язвы в Республике Татарстан.....	72
4.2.3. Изучение поствакцинального иммуногенеза против сибирской язвы у лабораторных животных.....	77
4.2.3.1. Исследование динамики титра противосибиреязвенных антител	

в сыворотке крови лабораторных животных при 1- и 2-кратной, с интервалом шесть месяцев, ревакцинации.....	77
4.2.5. Исследование динамики Т- и В-лимфоцитов в крови лабораторных животных, вакцинированных против сибирской язвы.....	80
4.2.6. Исследование динамики естественной резистентности лабораторных животных, вакцинированных против сибирской язвы.....	84
4.3. Изучение поствакцинального иммуногенеза против сибирской язвы у крупного рогатого скота.....	88
4.3.1. Исследование динамики титра противосибиреязвенных антител в сыворотке крови КРС при 1- и 2-кратной вакцинации.....	88
4.3.2. Исследование динамики Т- и В-лимфоцитов в крови КРС, вакцинированного против сибирской язвы.....	91
4.3.3. Исследование показателей естественной резистентности КРС, вакцинированного против сибирской язвы.....	94
4.3.4. Исследование превентивных свойств сыворотки крови КРС вакцинированного против сибирской язвы.....	97
5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	102
6 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	104
7 СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	105
8 СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.....	128
9 ПРИЛОЖЕНИЯ.....	131

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Аг – антиген

АПК – антиген представляющие клетки

АФК – активные формы кислорода

ГУВ КМ РТ – Главное управление ветеринарии Кабинета Министров

Республики Татарстан

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДФО – дальневосточный федеральный округ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИФМ – иммуноферментный метод

КРС – крупный рогатый скот

м.к. – микробных клеток

МПА – мясо-пептонный агар

МПБ – мясо-пептонный бульон

МРС – мелкий рогатый скот

НАДФ – никотинамид адениндинуклеотидфосфат

ООН – организация объединенных наций

ПФО – приволжский федеральный округ

ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты

РНГА – реакция непрямой гемагглютинации

РТ – Республика Татарстан

РФ – Российская Федерация

СЗФО – северо-западный федеральный округ

СКФО – северо-кавказский федеральный округ

СМФ – система моноклеарных фагоцитов

СНП – стационарно неблагополучный пункт

СФО – сибирский федеральный округ

СЯС – сибирезвенный скотомогильник

УФО – уральский федеральный округ

ФА – фагоцитарная активность

ФЧ – фагоцитарное число

цАМФ – циклический аденозинмонофосфат

ЦФО – центральный федеральный округ

ЮФО – южный федеральный округ

ВCLA – (bacillus collagen-like protein of anthracis) коллагено-подобный
гликопротеин

EF – (edema factor) фактор отека

LF – (lethal factor) летальный фактор

NET – (neutrophil extracellular trap) нейтрофильные внеклеточные
ловушки

РА – (protective antigen) протективный антиген

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Республика Татарстан является эндемичным по сибирской язве субъектом Российской Федерации, в котором регистрируется высокая активность вспышек сибирской язвы [51]. Наличие большого количества стационарно неблагополучных пунктов, их высокая плотность и удельный вес, а также большое количество сибиреязвенных скотомогильников с неустановленными местами захоронения на территории республики определяют необходимость комплексного анализа показателей, характеризующих эпизоотическую ситуацию по данной инфекции [7, 89]. Для стабилизации ситуации важным звеном представляются исследования, направленные на прогнозирование, основанное на знаниях о многолетней заболеваемости, и определение территорий риска, в которых необходим индивидуальный подход к схемам специфической профилактики данной инфекции.

Существующая система профилактики сибирской язвы не способна привести к ее полному устранению, так как в настоящее время отсутствуют эффективные и безвредные способы санации почвенных очагов инфекции, кроме того остается открытым вопрос о целесообразности их применения [88, 91]. Поэтому главным методом сдерживания заболеваемости остается ежегодная вакцинация всего восприимчивого поголовья сельскохозяйственных животных.

Исследованиями последних лет отмечено, что иммунитет к сибирской язве, индуцируемый вакцинацией животных, заметно снижается к 6-8 месяцам после введения вакцины [21, 22, 41, 110], что, учитывая высокие риски возможных вспышек заболевания в республике, актуализирует исследования, направленные на оценку эффективности вакцинопрофилактики и изучение динамики поствакцинального противосибиреязвенного иммунитета в течение всего срока специфической защиты животных [37]. С этой целью специалистами ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» был разработан единственный в Российской Федерации

коммерческий препарат «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)», который позволяет проводить оценку напряженности противосибиреязвенного иммунитета у животных. Исходя из вышеизложенного, исследования, направленные на оценку эффективности вакцинопрофилактики и изучение динамики напряженности противосибиреязвенного иммунитета у животных с применением данного диагностического средства, являются актуальными.

Степень разработанности темы исследования. Мониторингом эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан занимались такие исследователи, как Галиуллин А.К. и Александрова С.А. (2006). Однако, на сегодняшний день, в республике произошли новые вспышки данной инфекции, зарегистрированы новые СНП, изменилось число почвенных очагов инфекции [32, 88], что свидетельствует о необходимости актуализации комплексного эпизоотического анализа республики по сибирской язве с применением наиболее современных методов. В настоящее время относительное благополучие по сибирской язве обеспечивается ежегодно проводимой вакцинацией всего восприимчивого поголовья сельскохозяйственных животных живой вакциной из спор штамма 55-ВНИИВВиМ *B. anthracis* [85]. Несмотря на это, в России почти ежегодно регистрируют вспышки данной инфекции. В связи с данным фактом у исследователей и ветеринарных специалистов возникает вопрос об эффективности проводимой вакцинации и продолжительности индуцированного ей иммунитета [18, 21], что становится особенно актуальным в регионах стационарно неблагополучных по данной инфекции. Проблеме изучения поствакцинального противосибиреязвенного иммуногенеза посвящен ряд работ отечественных авторов [1, 22, 26, 61, 76, 84, 111]. Однако представленные работы не приводят данных о динамике развития иммунитета в течение всего срока специфической защиты животных. В связи с этим возникает необходимость изучения динамики

поствакцинального иммунитета для дальнейшего совершенствования специфической профилактики сибирской язвы.

Цель и задачи исследований. Цель работы – провести анализ эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан и оценить эффективность вакцинопрофилактики данной инфекции, используя «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)».

Для выполнения указанной цели перед нами были поставлены следующие задачи:

1. Провести комплексную оценку эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан, включающую анализ и оценку рисков возможного возникновения вспышек заболевания в республике на современном этапе;

2. Испытать «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» в широких мониторинговых исследованиях оценки эффективности иммунопрофилактики сельскохозяйственных животных, вакцинированных против сибирской язвы в Республике Татарстан;

3. Изучить динамику поствакцинального противосибирезвенного иммуногенеза на лабораторных и сельскохозяйственных животных в течение 12 месяцев.

Научная новизна. Впервые дана характеристика эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан на современном этапе. Выявлено, что в среднем на каждый район республики приходится 24,8 сибирезвенных скотомогильника и 17,9 биотермических ям. При этом 28 районов (65,1%) имеют на своей территории скотомогильники с неустановленными местами захоронений. Тридцать один район республики (72,1%) находится в зоне крайне высокой и высокой плотности СНП, что

свидетельствует о высокой степени фактического неблагополучия территории республики по сибирской язве. Тридцать районов республики (71,4%) имеют на своей территории от умеренного до высокого риска возможных вспышек инфекции. Кроме того, за последние 30 лет в республике регистрировались новые почвенные очаги данной инфекции, что свидетельствует о сохраняющемся распространении возбудителя в абиотической среде. Выявлена прямая тесная связь между числом сибиреязвенных скотомогильников в районах республики и количеством вспышек инфекции (r_{xy} Пирсона=0,847) при статистической значимости $p<0,001$.

Впервые проведена оценка иммунопрофилактики крупного рогатого скота, вакцинированного против сибирской язвы с применением диагностического средства «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» во всех районах Республики Татарстан за 2016-2017 годы. Исследовано 7716 проб сывороток крови крупного рогатого скота в реакции непрямой гемагглютинации на наличие титра специфических противосибиреязвенных антител. В результате, регистрировали от 15,5 % до 16,3 % животных с отсутствием антител или с титром ниже защитного. При повторной ревакцинации данных животных и исследовании через 14-30 суток сывороток их крови регистрировали, что 1,5 % из них явились толерантными к введению вакцины, то есть не реагирующими антителообразованием на антигенное раздражение, а 14-15 %, после повторной ревакцинации показывали достаточный для защиты от заражения титр антител. Данный факт может свидетельствовать о нарушениях при введении вакцины. Кроме того, установлено, что к 6 месяцам после иммунизации, титр специфических антител снижался у всех исследованных животных более чем в 3 раза.

Впервые изучена динамика иммуногенеза, путем исследования титра специфических антител, Т- и В-лимфоцитов и фагоцитарной активности

лейкоцитов у вакцинированных, против сибирской язвы, сельскохозяйственных и лабораторных животных в период от введения вакцины до следующего срока ревакцинации. Установлено, что первым звеном иммунной системы, реагирующим на вакцинацию против сибирской язвы, являются неспецифические факторы. Наибольшие значения фагоцитарной активности регистрировали на 14 сутки после иммунизации с последующим снижением показателей. В дальнейшие сроки наблюдали нарастание количества Т- и В-лимфоцитов, наибольшее количество которых, регистрировали на 35 сутки. Титр специфических противосибиреязвенных антител достигал минимального защитного уровня к 14 суткам после иммунизации, с достижением максимальных значений к 60 суткам. Значительное снижение исследуемых показателей напряженности иммунной системы регистрировали к 150-180 суткам после введения вакцины. Подтверждением снижения напряженности иммунитета послужило снижение к этому сроку превентивных свойств сывороток крови.

Установлена целесообразность ревакцинации взрослого поголовья крупного рогатого скота в Республике Татарстан против сибирской язвы непосредственно перед выгоном на пастбищный период, с оценкой эффективности вакцинации путем определения титра специфических антител в реакции непрямой гемагглютинации для выявления толерантных и ошибочно не иммунизированных животных. На основании проделанной работы рекомендуется в хозяйствах, где предусматривается выгон животных на пастбища, проводить две ревакцинации в год в зонах высокого риска возможного возникновения сибирской язвы.

Разработаны «Методические рекомендации по оценке эффективности иммунопрофилактики сибирской язвы у крупного рогатого скота реакцией непрямой гемагглютинации» утвержденные Главным управлением ветеринарии Кабинета Министров Республики Татарстан.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты проведенных исследований характеризуют современное состояние РТ по проявлению

заболеваемости сибирской язвой, наличию и состоянию на территории республики сибиреязвенных скотомогильников, показывают степень неблагополучия и возможные риски возникновения заболевания в районах. Уточняют и дополняют сведения о поствакцинальном иммуногенезе у животных, иммунизированных против сибирской язвы, о развитии и дальнейшей динамике врожденной и адаптивной, клеточной и гуморальной звеньях иммунной системы в течение года. Предлагается проводить оценку иммунопрофилактики сибирской язвы в республике, используя «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» для выявления толерантных и, иммунизированных с нарушением введения вакцины животных. Возможность проведения серологического мониторинга существенно дополнит и повысит точность проведения эпизоотологического анализа ситуации по сибирской язве в республике. На основании проведенных исследований динамики противосибиреязвенного иммуногенеза рекомендовано ревакцинировать животных в апреле, перед выгоном на пастбищное содержание. Кроме того, в хозяйствах, где предусматривается выгон животных на пастбища, рекомендуется проводить две ревакцинации в год в зонах высокого риска возможного возникновения сибирской язвы.

Полученные данные могут быть использованы при составлении специфических профилактических мероприятий и иммунологического контроля у животных против сибирской язвы в хозяйствах РТ, в учебном процессе для студентов по специальности «Ветеринария», написании учебных пособий и практических рекомендаций для практикующих ветеринарных врачей.

Методология и методы исследований. Работу выполняли в период с 2017 по 2020 гг. в отделе биологической безопасности ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности» и в хозяйствах Республики Татарстан. Использовали

материалы протоколов ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» исследования сывороток крови КРС, поступивших из хозяйств РТ, материалы ветеринарной отчетности ГУВ КМ РТ, статистические данные Россельхознадзора, а также материалы публикаций по изучаемой проблеме.

В работе использовали методы ретроспективного эпизоотологического анализа, микробиологические, гематологические, иммунобиологические, серологические, иммунологические, статистические методы исследований.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Характеристика эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан;
2. Применение препарата «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» при оценке эффективности иммунопрофилактики сибирской язвы крупного рогатого скота;
3. Изучение поствакцинального противосибирезязвенного иммуногенеза у лабораторных и сельскохозяйственных животных;
4. Проведение ревакцинации животных против сибирской язвы в апреле месяце с оценкой ее эффективности в реакции непрямой гемагглютинации;
5. Ревакцинация животных два раза в год, в хозяйствах, располагающихся в зонах высокого риска возможного возникновения сибирской язвы, где предусмотрено пастбищное содержание.

Степень достоверности и апробация результатов. Экспериментально полученный цифровой материал обработан методом вариационной статистики с применением пакета прикладных программ Microsoft Excel, а также корреляционно-регрессионного анализа с применением онлайн платформы Medstatistic.

Основные результаты диссертации представлены и изложены на ежегодных отчетах и научных сессиях за 2017-2020 гг. ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»; Всероссийской научной конференции «Актуальные вопросы военной теории и практики, результаты исследований по важнейшим

проблемам военной науки в области радиационной, химической и биологической безопасности» (Кострома, 2017); Уральском междисциплинарном научно-практическом Форуме «Уральская ветеринария и медицина» (Челябинск, 2017); Научно-практической конференции «Актуальные проблемы ветеринарной медицины» (Казань, 2018); Молодежной научно-практической конференции «Инновационные решения проблемы развития АПК в РФ» (Казань, 2019); XXV Международной научно-практической конференции «Eurasiascience» (Москва, 2019).

Публикация результатов исследований. По материалам диссертационной работы опубликовано 15 научных работ, в том числе 6 статей, входящих в перечень журналов, рекомендованных ВАК РФ, 2 статьи, индексируемых в базе данных Scopus. По результатам исследований разработаны «Методические рекомендации по оценке эффективности иммунопрофилактики сибирской язвы у крупного рогатого скота реакцией непрямой гемагглютинации», утвержденные Главным управлением ветеринарии Кабинета Министров Республики Татарстан (протокол №5 от 10.09.2019 г.).

Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов исследований, заключения, списка цитированной литературы и приложения. Работа изложена на 136 страницах компьютерного текста, содержит 6 таблиц и 36 рисунков. Список литературы включает 223 ссылки, в том числе 110 иностранных источников.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные представления о сибирской язве

Сибирская язва – особо опасное инфекционное заболевание животных и человека, вызываемое спорообразующим микроорганизмом *Bacillus anthracis* [184].

Особенностью возбудителя сибирской язвы является длительное сохранение в почве его жизнеспособности и вирулентности, что делает борьбу с ним актуальной и долгосрочной задачей [64, 102, 117, 130, 205]. Сохраняясь длительное время в почве, возбудитель сибирской язвы, создает территорию стационарного неблагополучия [2, 3, 132, 150, 159, 202]. На сегодняшний день это одно из наиболее опасных зооантропонозных заболеваний [118].

Исторически сибирская язва была распространена в местах обитания травоядных животных, которые являются наиболее восприимчивым источником инфекции [8, 12, 73]. Инфицированные животные выделяют возбудителя с молоком, мочой, фекалиями, слюной во внешнюю среду [187]. Эпизоотии сибирской язвы привязаны к почвенным очагам – «хранилищам» возбудителя, которые подразделяют на первичные и вторичные [14, 103, 104, 119]. Первичные возникают на пастбищах, стойлах при инфицировании выделениями больных животных [107]. Вторичные – при вымывании и распространении спор возбудителя на новые территории сточными, талыми или дождевыми водами [6, 73].

Единожды возникнув в какой-либо местности, сибирская язва может укореняться в почве, сохраняя на многие десятилетия угрозу повторных вспышек [9, 69, 121, 194, 196].

Возбудитель сибирской язвы – *Bacillus anthracis*, принадлежит к классу *Schizomycetes*, роду *Eubacteriales*, семейству спорообразующих микроорганизмов *Bacillaceae*, роду *Bacillus*, типовому виду *Bacillus anthracis* [149, 206]. Факультативный анаэроб, оптимальная температура роста 34-

37°C, оптимальное значение pH 7,2-7,8, неподвижный, хорошо растет на обычных питательных средах – МПБ и МПА.

При окраске по Граму красится положительно. В мазках из культур, выращенных на питательных средах, бациллы имеют размеры 1-1,5 x 6-10 мкм, образуют длинные цепочки, напоминающие по форме бамбуковую трость. В мазках из патологического материала встречаются палочки, располагающиеся поодиночке или короткими цепочками, с окружающей их капсулой.

Морфологические характеристики возбудителя сибирской язвы во многом зависят от стадии развития микроорганизма и условий среды [134]. Микроб может существовать в трех формах: бескапсульных вегетативных клеток (бацилл), которые слабоустойчивы и в невоскрытых трупах гибнут в течение 2-7 суток, инкапсулированных палочек, обладающих антифагоцитарной активностью и адгезивными свойствами, и в форме спор, позволяющих возбудителю сохраняться в окружающей среде неопределенно долгое время [220].

Сибирская язва характеризуется острым течением, тяжелой интоксикацией организма, лихорадкой, септициемией, отеками. Выделяют кожную, легочную, кишечную, ангиозную и септическую формы болезни [67, 115, 192].

Восприимчивость к сибирской язве неоднородна, как у разных видов животных, так и у разных возрастов. У новорожденных животных в период подсоса чаще всего наблюдается устойчивость, пока они не достигнут зрелого возраста. Наиболее чувствительными к сибирской язве сельскохозяйственными животными являются крупный рогатый скот, овцы, козы, олени и верблюды. Более резистентными, в отличие от других видов, являются свиньи. Из лабораторных животных самыми чувствительными являются белые мыши, морские свинки и кролики. У чувствительных животных болезнь протекает в септической форме, у резистентных в виде воспалительного процесса зева и глотки (ангиозная форма) [13, 48, 52].

Сибиреязвенная инфекция имеет цикличность развития, в которой выделяют стадию спорообразования (споруляции) вне организма хозяина. Для этого необходима смерть заболевшего животного, с последующим выходом возбудителя из разложившегося тупа или из естественных отверстий, образование спор и их рассеивание в окружающую среду (Рис. 1) [123, 124].

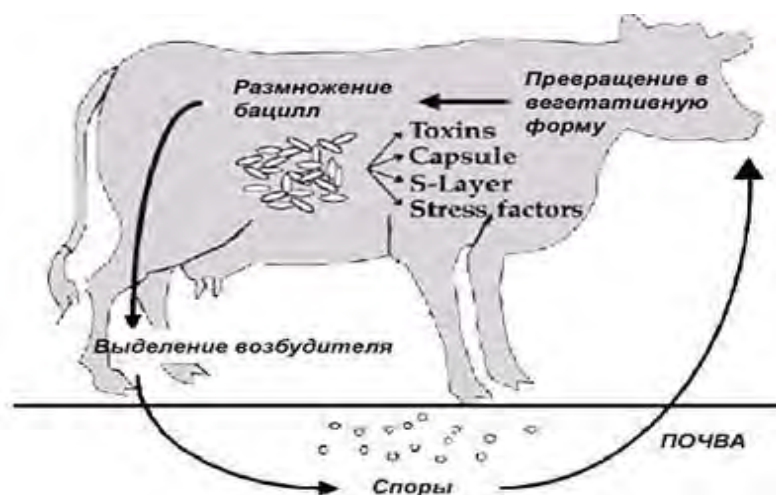


Рисунок 1 - Схема циркуляции возбудителя сибирской язвы в природе [124].

Воротами инфекции у животных, по мнению ряда авторов, являются верхние дыхательные пути и поврежденные слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта [82, 128, 203]. После развития инфекционного процесса, дальнейшая передача возбудителя возможна аэрогенно, посредством вдыхания спор, алиментарно с загрязненными кормами, водой и выделениями больных животных, а также трансмиссивным путем от больных животных, имеющих выраженную бактериемию, к здоровым, посредством кровососущих насекомых, таких как комары и слепни [136].

Инкубационный период сибирской язвы у животных длится от 1-3 до 14 суток. При молниеносной форме инфекции летальный исход наступает через 1-3 часа. Животное, вполне здоровое с виду, падает, из носа и рта вытекает кровянистая пенистая жидкость, из ануса – кровь. Дыхание затрудняется и учащается, наблюдаются судороги, наступает быстрая смерть. Такая форма болезни чаще встречается у КРС и овец, реже у лошадей. При острых и

подострых случаях, заболевание продолжается в течение от 8-12 до 24-36 часов, редко 3-7 дней. Начало болезни характеризуется повышением температуры тела до 41-42,5°C, которая перед смертью быстро снижается. Частота сердечных сокращений достигает 80-100 ударов в минуту. Животное, при этом, возбуждено и беспокойно, затем наступает вялость и апатия. Аппетит отсутствует, видимые слизистые оболочки рта и носа цианотичные с синюшным оттенком. Моча темно-красного цвета. Лактация прекращается, молоко становится горьким, желтоватого цвета, иногда кровянистое. В случае длительного течения заболевания, до 6-8 суток, в подчелюстном пространстве или в области лопаток появляются болезненные, горячие, тестообразные отеки [49, 66].

При карбункулезной форме заболевания у животных обнаруживаются горячие плотные припухлости, которые с течением времени становятся холодными и болезненными. На слизистых оболочках губ и щек, прямой кишки – пузыри размером с куриное яйцо. После их прорывания, из них вытекает жидкость и ткани некротизируются. У менее чувствительных к заболеванию свиней болезнь протекает в ангиозной форме: в виде серозно-геморрагического или некротического лимфаденита заглоточных лимфоузлов и отека шеи. Наличие заболевания и его хронического течения обнаруживают у свиней при убое.

Трупы животных, павших от сибирской язвы, вздуты, окоченение отсутствует, из естественных отверстий вытекает пенистая кровянистая жидкость. Окончательный диагноз по клиническим признакам поставить трудно, поэтому основным методом диагностики при сибирской язве являются лабораторные исследования [83, 211].

Возбудитель сибирской язвы способен инфицировать организмы животных разных родов и имеет универсальную патогенность для многих млекопитающих [28, 47].

На сегодняшний день в качестве факторов вирулентности возбудителя сибирской язвы рассматривают наличие у микроба капсулы и способность к синтезу экзотоксинов [70, 106, 180].

В организме животного и при культивировании на питательных средах с высокой концентрацией белка возбудитель сибирской язвы образует капсулу, состоящую из поли-д-глутаминовой кислоты [137]. Синтез капсулы кодируется плазмидой рХ02. Образование капсулы необходимо на начальных этапах инфекционного процесса, после внедрения возбудителя в организм восприимчивого животного. Капсула препятствует опсонизации микроорганизма антителами и факторами неспецифической гуморальной защиты, и соответственно, дальнейшему его фагоцитированию. Благодаря капсуле, захватываемый фагоцитами микроорганизм, способен сохранять жизнеспособность и даже размножаться, находясь внутри клеток врожденной иммунной системы и, таким образом, распространяться по всему организму зараженного животного, вызывая сложную для диагностики септическую форму заболевания [126, 135, 155, 157, 176, 208, 216].

Токсины сибирской язвы, синтез которых кодирует плазида рХ01, представляют из себя три полипептида: РА–защитный антиген, ЕF–фактор отека и LF–летальный фактор с молекулярными массами 83, 92,5 и 90 кДа соответственно. РА (защитный антиген) является рецепторсвязывающим компонентом токсина, который, взаимодействуя с рецептором мембраны клетки, прикрепляет к себе ЕF (отежный токсин) или LF (летальный токсин), и проникает в цитозоль, где и происходит его токсическое действие [171, 172].

Хотя токсины и капсула сибирской язвы считаются основными факторами вирулентности, недавно были выделены другие белки в качестве потенциальных детерминант патогенности, такие как белки S-слоя, поверхностные детерминанты и адгезины [122, 125, 141, 142, 156, 163, 177, 179, 199]. Вклад каждого из вышеуказанных факторов в патогенез заболевания, еще только предстоит выяснить.

В ответ на неблагоприятные факторы окружающей среды возбудитель сибирской язвы формирует эндоспору [30, 31, 33, 86, 167]. Одна вегетативная клетка способна к формированию одной споры, которая располагается в центре либо субтерминально [24, 64, 71]. Процесс спорообразования протекает в окружающей среде или в лабораторных условиях на питательных средах при доступе кислорода, недостатке питательных веществ, влажности, а также при температуре 26-37°C. Если температура выше 43°C или ниже 12°C образования споры не происходит [24]. Спора представляет из себя ряд оболочек (Рис. 2). Спорообразование начинается с формирования составного ядра, которое образуется из первичных ядер цитоплазмы. Ядро споры составляет хромосома плотно связанная с кислоторастворимыми белками [132]. Взаимодействия между ДНК и белками, высокий уровень дипиколиновой кислоты кальция и других ионов обеспечивают защиту от множества неблагоприятных воздействий, включая повышенную температуру и ультрафиолетовое излучение [4, 5, 204]. Внутренняя часть споры окружена мембраной и слоем пептидогликана, называемым корой. Кора, в свою очередь, окружена несколькими слоями белков, называемых «пальто». Эти слои имеют несколько ролей. Они предотвращают проникновение крупных молекул и токсических веществ, а также защищают от агрессивного действия других микроорганизмов [132]. Пальто имеет ребристую поверхность, собранную в поперечные складки. Эти складки позволяют выдерживать увеличение объема ядра, которое сопровождает прорастание. В совокупности защитные функции этих структур позволяют спорам оставаться в покое в течение многих лет.

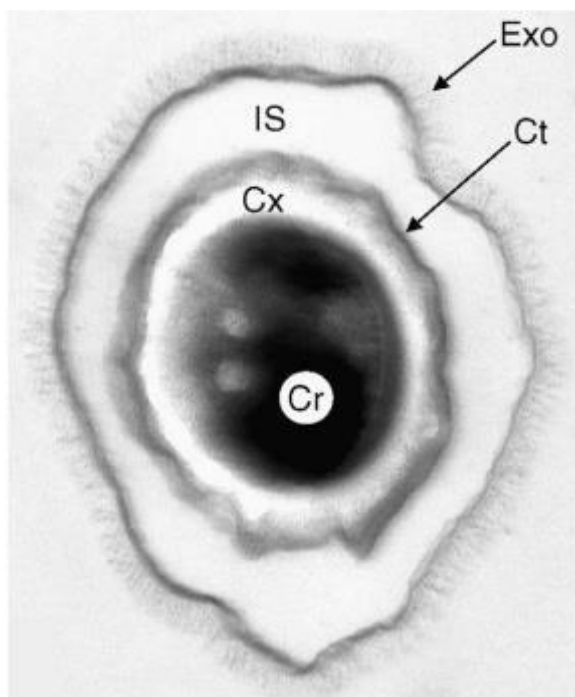


Рисунок 2 - Строение споры возбудителя сибирской язвы [132]. Cr-ядро, Cx-кора, Ct-белковая оболочка, Is-промежуток, Exo-экзоспориум.

Самая внешняя оболочка споры *Bacillus anthracis* – это белковая оболочка, называемая экзоспорием. У большинства видов *Bacillus* экзоспориум представляет собой сплошную оболочку, отделенную от предыдущего слоя (пальто) промежуток, содержание и назначение которого до сих пор не известны. В последние годы белкам, содержащимся на поверхности экзоспория, уделяют много внимания, как кандидатам на использование их в создании вакцин. Экзоспориум состоит из базального слоя, окруженного волосистыми выступами [27, 132]. Коллаген-подобный гликопротеин BCLA является основным компонентом этих выступов. Благодаря волосистой части экзоспория происходит прикрепление спор к фрагментам почвы, что позволяет им находиться на поверхности и попадать в организм животных при выпасе [150]. Белки BCLA, входящие в состав экзоспория, вступают во взаимодействие с фагоцитарными клетками организма-хозяина, тем самым, содействуя внедрению *Bacillus anthracis* внутрь клетки и последующему прорастанию микроба.

Процесс, посредством которого споры покидают состояние покоя, называется прорастанием. В случае сибирской язвы прорастание инициируется попаданием внутрь споры необходимых питательных веществ, присутствие которых обнаруживается рецепторами на внутренней мембране споры [144, 145, 151, 152, 215]. Связывание рецепторов приводит к каскаду последовательных реакций, включая приток воды в спору, изгнание катионов и дипиколиновой кислоты, разрушение слоев споры и начало вегетативного метаболизма, включая выработку мощных факторов вирулентности [215].

Следует также учитывать, что споры сибирской язвы, находящиеся в почве, при благоприятных условиях способны вегетировать и, тем самым, вызывать накопление возбудителя [25, 160].

Таким образом, за многие тысячелетия возбудитель сибирской язвы отлично приспособился к существованию и паразитированию в различных неблагоприятных для себя условиях [87]. Способность возбудителя к образованию капсулы и экзотоксинов позволяет ему развиваться в организме восприимчивого животного, минуя системы иммунологической защиты. Спорообразование позволяет длительное время сохраняться и, при благоприятных условиях, размножаться в почве, создавая тем самым стационарно неблагополучную территорию по сибирской язве на многие десятилетия вперед, которая является одним из главных звеньев в цепи эпизоотического процесса [35, 36, 96, 97].

1.2 Распространенность сибирской язвы в мире и Российской Федерации

Сибирская язва, как инфекционная болезнь животных, была известна человечеству с древних времен [95]. Еще в Библии описана болезнь, которая напоминает по симптомам сибирскую язву. Наблюдалась она среди животных и носила в основном карбункулезную форму. Болезнь, клинические признаки которой схожи с сибирской язвой, регистрировали и в Древних Греции и Риме.

Первые сообщения о сибирской язве на территории России можно найти в Никоновской летописи (979 г.), где указывается, что погибло много домашних и диких животных, а также людей. В дальнейшем, эпизоотии сибирской язвы в России встречались регулярно.

В дореволюционной России от сибирской язвы ежегодно погибало значительное количество сельскохозяйственных животных, возникали массовые заболевания людей. В 1864 году только в Европейской части России погибло свыше 90000 животных, в 1875 году в Сибири – около 100 000 лошадей, в 1879 году – 125000 овец и т.д. При этом, на каждые 10000 случаев заболеваний животных приходилось около 200 случаев среди людей. Введение в России вакцинации животных против сибирской язвы в 1883 году снизило потери скота и заболеваемость людей, однако и в последующие годы в стране наблюдались эпизоотии и эпидемии этой болезни [40].

За годы Советской власти положение по сибирской язве в России изменилось. Благодаря успехам ветеринарной науки и работе практических специалистов на местах сибирская язва в России встречается в виде спорадических случаев или небольших вспышек [9]. Однако на фоне относительно невысокой заболеваемости опасность заражения животных сибирской язвой сохраняется. Бытующие в настоящее время бесконтрольность природопользователей, нарушения ветеринарно-санитарных правил, невозможность постоянного контроля множества личных хозяйств не позволяют ослаблять внимание к проблеме профилактики сибирской язвы [92, 93, 98, 99, 108].

На сегодняшний день, как и ранее, сибирская язва распространена по всему земному шару (Рис. 3) [9, 80, 94, 106, 181, 182, 185, 186, 188, 189]. Каждый год во многих странах мира заболевает более миллиона животных, при этом, максимальные потери наблюдаются в Азии, Африке и Южной Америке: Китае, Турции, Индии, Эфиопии, Зимбабве, Перу и др. Поэтому заболевание представляет собой постоянную угрозу для сельского хозяйства и здравоохранения, как в мире в целом, так и в России в частности [17, 64,

74,100].



Рисунок 3 - Распространенность сибирской язвы в мире [223].

По данным Всемирной организации по охране здоровья животных (ОИЕ) в 2019 году случаи сибирской язвы зарегистрированы в Африке: Буркина-Фасо (4 вспышки в 3 областях – 8 КРС), Гвинея (13 очагов в 6 районах – 31 КРС, 1 МРС), Гвинея-Бисау (5 вспышек – 53 КРС), Зимбабве (4 очага в 3 регионах – 15 КРС), Кения (1 очаг – 134 бизона), Лесото (3 вспышки – 24 КРС), Марокко (1 вспышка – 1 КРС), Намибия (3 очага в 2 регионах), Нигер (62 вспышки в 5 регионах – 391 МРС, 10 КРС), Танзания (3 очага – 6 КРС, 1 МРС, 1 свинья), Чад (1 очаг – 48 МРС), Эритрея (2 вспышки – 14 КРС, 8 лошадей); Азии: Афганистан (85 очагов – 60 КРС, 775 МРС), Бутан (1 КРС), Иран (5 вспышек – 33 МРС, 3 КРС), Монголия (5 очагов – 4 КРС, 2 МРС), Непал (5 вспышек – 15 МРС, 3 КРС, 1 бизон), Турция (32 очага – 152 КРС, 61 МРС); Южной Америке: Аргентина (8 вспышек – 114 КРС), Парагвай (9 очагов – 16 КРС), Чили (1 очаг – 1 КРС), Эквадор (11 вспышек – 17 КРС);

Северной Америке: Гаити (3 вспышки – 8 КРС), США (20 очагов), Канада (1 вспышка – 7 КРС); Европы: Албания (3 очага – 3 КРС, 2 МРС), Белоруссия (1 очаг – 1 КРС), Венгрия (1 вспышка), Италия (3 вспышки), Македония (1 вспышка), Румыния (1 очаг – 2 КРС), Франция (1 вспышка – 2 КРС); в Австралии (2 очага – 304 МРС). [222].

Учет за заболеваемостью животных сибирской язвой в мире осуществляется международными организациями, такими как Международное эпизоотическое бюро (МЭБ), Комиссия по продовольствию и сельскому хозяйству при ООН, Всемирной организацией по охране здоровья животных. Специалисты этих организаций отмечают, что фактическое число заболеваний в мире в несколько раз (до 10) превышает данные официальных отчетов, так как во многих странах учет и регистрация данной инфекции не являются обязательными, а отдельные государства не предоставляют сведения о наличии вспышек сибирской язвы [54]. Еще одним фактором, препятствующим учету сибирской язвы, являются вспышки заболевания среди диких животных, например, в Индии случаи болезни отмечали среди водяных буйволов и слонов [19, 20, 158].

В связи с этим, неблагоприятная эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в ряде стран ближнего и дальнего зарубежья является значимой проблемой [50]. Учитывая стремительное расширение экономических и культурных связей Российской Федерации и возможные угрозы завоза на территорию России инфицированных животных, сырья и продуктов животноводства, контаминированных возбудителем сибирской язвы, совершенствование мер эпизоотологического контроля и профилактики сибирской язвы является актуальной задачей [46].

В большинстве экономически развитых стран мира заболеваемость животных сибирской язвой регистрируется в виде спорадических случаев, однако сообщения о вспышках появляются регулярно, в том числе в странах Евросоюза и Российской Федерации [57, 59, 68].

Пристальное внимание к спорадическим вспышкам сибирской язвы,

среди диких и домашних животных, связано с формированием в этих случаях новых почвенных очагов возбудителя, близостью их к населенным пунктам, риском заноса инфекции на другие территории с продуктами животноводства, в результате пользования транспортом, с грызунами, птицами и насекомыми [15, 16, 55, 62, 133].

В настоящее время отсутствуют эффективные и безвредные для окружающей среды и населения методы и средства, позволяющие обезвредить почвенные очаги – источники сибирской язвы. В связи с этим все существующие сибиреязвенные захоронения обладают потенциальной опасностью [34, 72].

В Российской Федерации ситуация по сибирской язве расценивается исследователями как нестабильная. В стране насчитывается более 35 тысяч стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов. Наиболее неблагополучными по заболеванию территориями страны являются Южный, Северо-Кавказский, Приволжский и Сибирский Федеральные округа. Почти каждый пятый населенный пункт страны является неблагополучным, имея многочисленные захоронения трупов животных, павших от сибирской язвы [56, 75].

За последние 20 лет в России активность по сибирской язве проявили 136 СНП на территориях 34 субъектов. При этом зарегистрировано 2922 случая заболевания среди сельскохозяйственных животных. Из общего числа заболевших животных, не считая вспышку среди северных оленей на Ямале, более 80% приходится на КРС, 10% - на МРС, 7% - на свиней и 3% - на лошадей (Рис. 4). Заболевание регистрировали в период с мая по октябрь месяцы [81, 88].

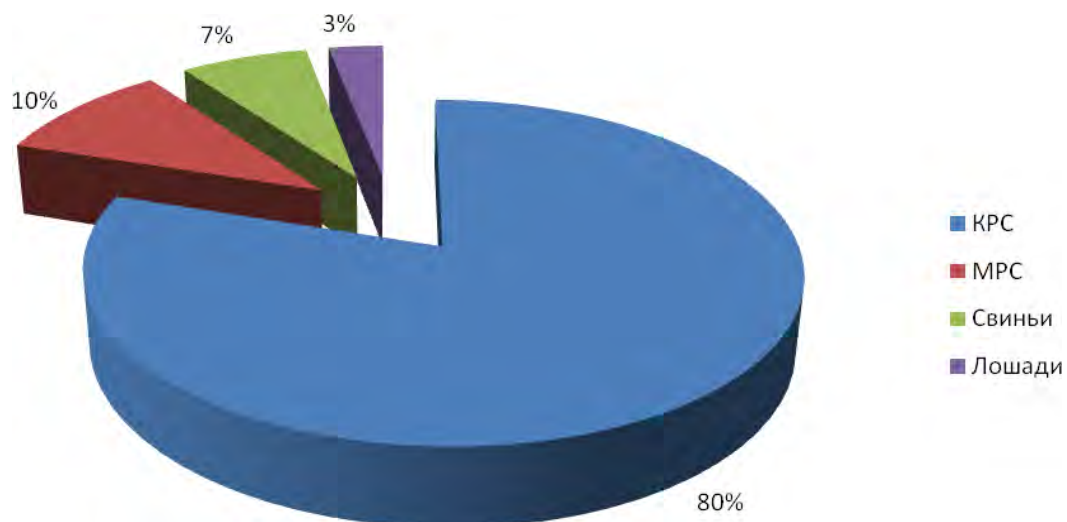


Рисунок 4 - Структура заболеваемости сибирской язвой по видам животных в России с начала 21 века.

Среди субъектов РФ, отличившихся неблагополучием по сибирской язве, значительную активность СНП проявили 11 территорий (34%). Максимальная активность наблюдалась в Республике Дагестан и Ростовской области - по 10 СНП. Высокой активностью характеризовалась РТ (8 СНП). Активность выше средней проявляли Алтайский, Ставропольский края, Белгородская, Воронежская, Волгоградская, Оренбургская области, Республики Чечня и Калмыкия (по 6-7 СНП). В 21 субъекте РФ активность была средней (5 СНП), ниже средней (3-4 СНП), низкой (1-2 СНП).

По имеющимся данным об иммунном статусе заболевших сибирской язвой животных в 113 эпизоотических очагах, из них в 63 СНП вакцинация не проводилась. В тоже время в 50 СНП животные, согласно отчетности, были иммунизированы, что ставит вопрос об эффективности проводимой специфической профилактики сибирской язвы [89].

Исследователи отмечают, что в последние годы эпизоотии сибирской язвы нередко возникали в пунктах, не учтенных в кадастре, и ранее считавшимися благополучными, что заставляет обращать пристальное внимание на контроль иммунопрофилактики животных против сибирской

язвы [90]. Следует также подчеркнуть, что спорадические случаи сибирской язвы продолжают постоянно регистрировать в районах с «нехарактерными» почвами. Данный факт является подтверждением того, что при определенных условиях заражение животных и людей может произойти на любой территории, где ранее происходили массовые эпизоотии сибирской язвы [147, 153, 165, 166, 169, 201, 207, 210, 219, 221].

Неблагополучие эпизоотической ситуации по сибирской язве в странах, граничащих с Россией, наличие многочисленных почвенных очагов инфекции на территории страны, создают ситуацию постоянного риска возникновения вспышек заболевания и завоза возбудителя на территорию РФ с контаминированным сырьем и инфицированными животными.

1.3 Иммунный ответ организма на внедрение возбудителя сибирской язвы

Вопросы специфической защиты животных и людей против сибирской язвы волновали умы ученых с момента установления возбудителя, как причины развития заболевания [170].

Известно, что переболевшие сибирской язвой животные, в большинстве случаев, становятся невосприимчивыми к повторному заражению в результате развития постинфекционного иммунитета. Кратковременная же устойчивость после иммунизации, используемая врачами для профилактики сибирской язвы, связана с развитием поствакцинального иммунитета, в формировании которого играют роль клеточные и гуморальные факторы иммунной защиты организма [173].

При внедрении в организм животного возбудителя сибирской язвы возникает система «микро-макроорганизм» со сложнейшими механизмами взаимодействия между собой компонентов названной системы [39].

Механизмы специфической невосприимчивости организма животных к сибирской язве представлены комплексом факторов тканевой и гуморальной защиты, при более выраженных клеточных элементах. Специфическая защита от возбудителя появляется лишь спустя несколько дней. В течение этого времени распространение инфекционного процесса сдерживается факторами неспецифической защиты. Считается, что при сибирской язве эти факторы являются решающими в невосприимчивости к болезни.

С целью создания у животных активного искусственного иммунитета используют вакцины. Для формирования иммунной защиты от возбудителя сибирской язвы необходимо присутствие в организме вакцинированного животного самого возбудителя, либо его антигенов. Напряженность иммунитета зависит от активности антигенов, дозировок, числа инъекций и интервалов между введениями препарата. Бациллы бескапсульных штаммов возбудителя сибирской язвы, используемые при вакцинации, имеют незначительную вирулентность и не вызывают в организме смертельного инфекционного процесса. Размножаясь, после введения в макроорганизм, они приспособляются к новым условиям, принимая симбиотическое состояние. Находящиеся в этих условиях бациллы выделяют протективный и другие антигены, которые способствуют развитию и поддержанию состояния специфической невосприимчивости [39].

На сегодняшний день иммунитет против сибирской язвы рассматривают как антиинфекционный и антитоксический. В основе антиинфекционного иммунитета лежит фагоцитоз, а антитоксического – специфические антитела и лимфоциты. Защита организма от патогена, обеспечивается функционированием взаимодополняющих звеньев иммунной системы: врожденной и адаптивной [76].

После контакта организма животного с возбудителем сибирской язвы единственными факторами, сдерживающими приживание, размножение и распространение микроба в организме, являются неспецифические факторы естественной резистентности. При сибирской язве эти факторы, по мнению

некоторых ученых, являются решающими в невосприимчивости к болезни [24].

Начальным препятствием для проникновения возбудителя в макроорганизм является барьерная функция покровных тканей. Волосистой покров, роговой слой эпидермиса, непрерывно слущивающийся и очищающий кожу, секреты сальных и потовых желез: жирные и масляные кислоты, лизоцим, протеолитические ферменты обладают естественным антимикробным действием, и в норме непреодолимы для проникновения возбудителя сибирской язвы. Однако, при загрязнении, мацерации или повреждении целостности кожного покрова, а также укусах насекомых возбудитель может легко проникнуть в организм животного.

Надежным барьером для проникновения возбудителей инфекционных болезней являются и слизистые оболочки. Повреждение слизистой оболочки - необходимое условие для перорального заражения сибирской язвой [24, 82].

Следовательно, на пути проникновения возбудителя в организм восприимчивого животного имеется ряд естественных барьеров, только нарушение целостности которых способствует внедрению микроба [39].

В том случае, если спорам возбудителя сибирской язвы удалось проникнуть в организм животного, происходит глубокая иммунная перестройка. Иммунологические процессы протекают на уровне не только отдельных клеток, но и всего организма. В процесс, в первую очередь, вовлекаются регионарные лимфатические узлы, а затем более отдаленные иммунокомпетентные органы [148]. При этом, в зависимости от иммунного статуса животного, инфекционный процесс может протекать одним из двух путей.

У непривитого против сибирской язвы животного в месте внедрения спор возбудителя образуется очаг воспаления, где происходит размножение микроба и выделение им антигенов, которые проникают в кровь и вызывают раздражение лимфоидных и ретикулярных элементов лимфоузлов и селезенки. Остальные, посредством незаконченного фагоцитоза, переносятся

в дренирующие лимфатические узлы, где прорастают в вегетативные бациллы, выходят из макрофагов и, уклоняясь от действия иммунной системы посредством капсулообразования, разносятся по органам и тканям всего организма (Рис. 5) [11, 127, 129, 131, 140, 144, 145, 146, 175].

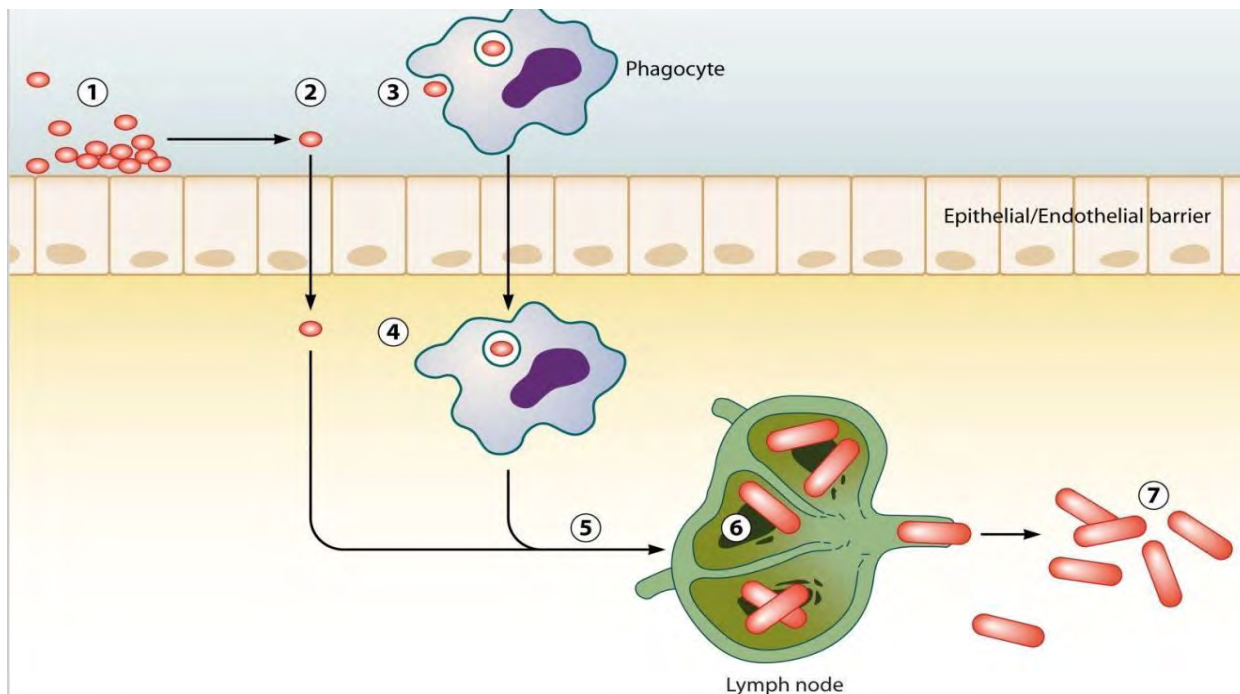


Рисунок 5 - Механизм распространения возбудителя сибирской язвы в организме животного [215].

Главную роль в регуляции процесса выхода клеток *B. anthracis* из макрофагов играет ген *atxA* плазмиды рХО1, кодирующий синтез токсина, а плазида рХО2 в этом процессе участия не принимает. Эффективность преодоления фагосомального барьера сибиреязвенным микробом зависит не только от способности синтезировать токсин, но и от скорости его синтеза, т. е. от активности транскрипции кодирующего участка плазмиды [11, 131]. Этап прорастания спор в организме животного является первым шагом в проявлении патогенности сибиреязвенного микроба [161]. В течение трех часов после прорастания спор начинается экспрессия белков экзотоксина [144, 145, 146].

Исследованиями отечественных и зарубежных ученых установлено, что все патологические и иммунные процессы, происходящие в макроорганизме

при сибирской язве, являются результатом активности выделяемых микробом антигенных субстанций [65].

Антигены возбудителя сибирской язвы подразделяют на три группы: клеточные, антигены оболочки клетки, внеклеточные (компоненты токсина).

К клеточным антигенам (Аг) бескапсульной вегетативной клетки сибиреязвенного микроба относят соматический Аг (ST), в состав которого входит полисахаридный Аг, а также иммуноспецифические белковые Аг.

В составе оболочки и капсулы *B. anthracis* выделяют три группы антигенных комплексов: 1) поверхностные Аг капсулы (пептиды); 2) собственно капсульные Аг, расположенные в основном слое капсулы (белки и полисахариды); 3) Аг оболочки клетки (также белки и полисахариды) [63].

Внеклеточными Аг являются компоненты сибиреязвенного токсина, которые продуцируются как вирулентными, так и вакцинными штаммами, и являются ведущими субстанциями, вызывающими развитие иммунного ответа организма животного.

Экзотоксин сибирской язвы состоит из трех термолабильных полипептидов: протективный антиген (ПА) с м.м. 83 кДа, являющийся одним из основных антигенов, участвующих в формировании адаптивного иммунитета и выработке антитоксических антител; летальный фактор (ЛФ) с м.м. 90 кДа и фактор отека (ОФ) с м.м. 89 кДа. ЛФ и ОФ, соединяясь с ПА, образуют два экзотоксина: летальный (ЛТ) и отечный (ТО) [183].

Известно, что летальный токсин является цинкзависимой металлопротеазой, имеет сложную химическую структуру [212, 217]. Токсин отека представляет собой кальций- и кальмодулинзависимую аденилатциклазу, при воздействии которой синтезируется циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) в цитоплазме эукариотических клеток [164, 190]. Протективный антиген выполняет роль молекулы-переносчика, является необходимым компонентом при реализации токсических эффектов, обусловленных обоими токсинами [53, 116].

Экзотоксины сибирской язвы играют ведущую роль в пато- и иммуногенезе сибиреязвенной инфекции и формировании специфического иммунитета [29, 120, 143, 216].

На первом этапе, синтезированный возбудителем ПА связывается со специфическими рецепторами на поверхности мембран клеток млекопитающих – главным образом макрофагов. Они называются АТХ-рецепторами (anthrax toxin receptor) и относятся к мембранным белкам I типа [53, 195]. После закрепления на мембране клетки-мишени, под действием мембранной протеазы, происходит расщепление ПА на два пептида – ПА20 кДа и ПА63 кДа, а затем олигомеризация ПА63 кДа с образованием гептамера, который последовательно связывается с ОФ или ЛФ.

Образовавшийся комплекс [ПА63]₇ с ЛФ или ОФ проникает в цитоплазму клетки посредством рецепторноопосредованного эндоцитоза [112]. Этот процесс является решающим в развитии интоксикации (Рис.6).

Оказавшись внутри эндосом, токсичный комплекс сталкивается с кислой средой, которая вызывает образование олигомерного канала из ПА 63 кДа в мембране, позволяя ЛФ и ФО проникать в цитозоль для проявления их цитотоксических эффектов.

ЛТ индуцирует поглощение клеткой кальция и нарушает внутриклеточный синтез макромолекул. Высокие концентрации летального токсина, при встрече с клетками иммунной системы, могут вызывать некроз макрофагов, тогда как небольшие количества ЛТ способствуют переходу клеток в апоптоз, благодаря изменению проницаемости клеточной мембраны, понижению значения митохондриального мембранного потенциала и фрагментации ДНК [171, 172, 193, 197, 213, 218].

Летальный токсин блокирует хемотаксис нейтрофилов, активацию НАДФ·Н-оксидазы и продукцию супероксида – раннюю ответную реакцию на бактериальную инфекцию. При взаимодействии ПА с ЛФ макрофаги и полиморфноядерные лейкоциты (ПЯЛ) продуцируют активные формы кислорода (АФК), что сопровождается повышением уровня перекисных

соединений в фагоцитах, которые разрушают собственные ткани организма [214].

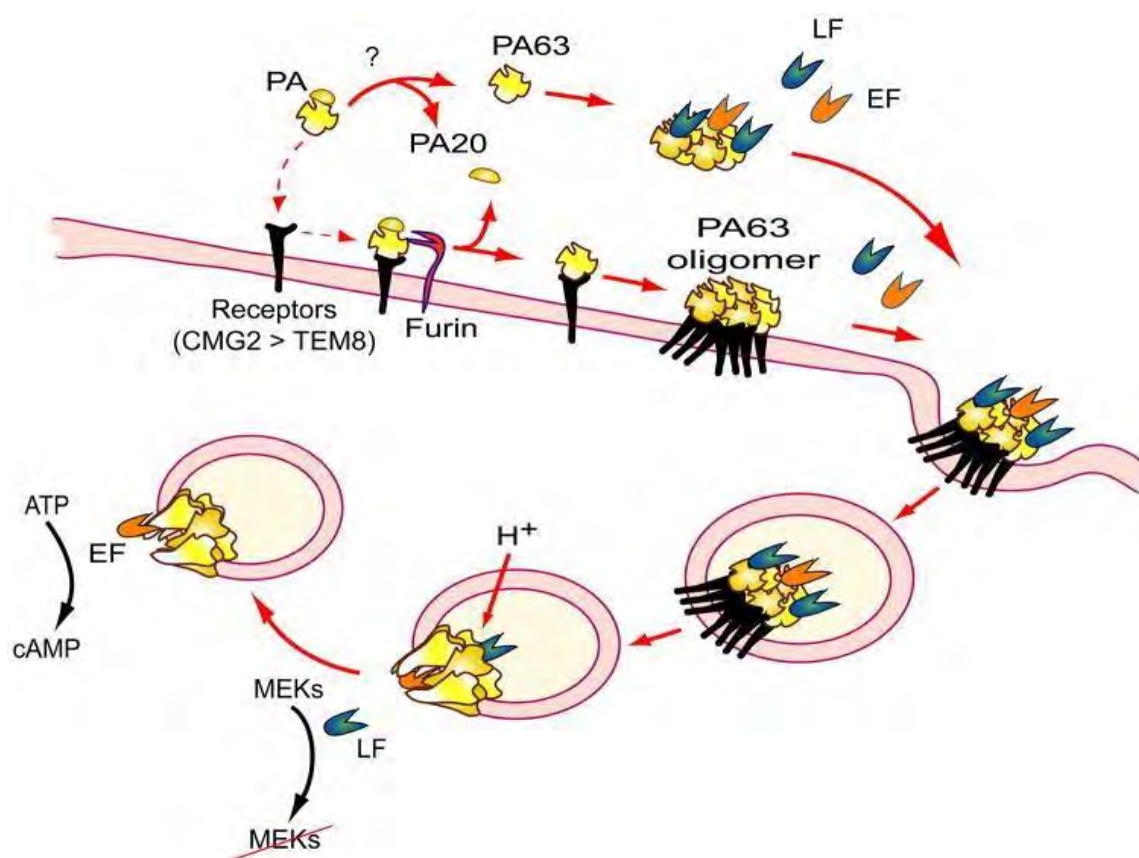


Рисунок 6 - Механизм действия токсина возбудителя сибирской язвы [171].

Действие отекающего токсина проявляется в том, что он ингибирует слияние фагосом и лизосом в фагоцитах, повышает уровень цАМФ в клетках (наиболее сильно в мононуклеарных фагоцитах и слабее в лимфоцитах). В свою очередь, повышение внутриклеточного уровня цАМФ, приводит к токсическому эффекту, подавляет функции фагоцитов и позволяет *B. anthracis* дольше выживать во внутренней среде макроорганизма [209]. В результате развивается интоксикация организма и смерть животного от полиорганной недостаточности.

В том случае, когда животное было предварительно иммунизировано, в организме вырабатывается иммунитет, состоящий из специфических антител и сенсibilизированных Т-лимфоцитов, нацеленный на инактивацию

токсинов, а также активацию и привлечение к месту распространения возбудителя клеток врожденной иммунной системы [113].

Попавшие в сенсibilизированный организм споры сибирской язвы опсонизируются специфическими антителами, которые, привлекают фагоцитарные клетки, уничтожающие патоген на ранних стадиях развития процесса.

Фагоцитоз является основным механизмом в борьбе с внутриклеточными патогенами, такими как *Bacillus anthracis*, представляя комплекс клеточных реакций, направленных на распознавание, поглощение и элиминацию из организма корпускулярных частиц размером более 0,5 мкм. Неспецифические механизмы врожденного иммунитета представлены двумя системами клеток – системой мононуклеарных фагоцитов (СМФ) и системой полиморфноядерных лейкоцитов (ПЯЛ). Основная структурная единица СМФ – макрофаги. К этим клеткам относятся активированные циркулирующие в крови моноциты, гистиоциты соединительной ткани, купферовские клетки печени, легочные, плевральные и перитонеальные макрофаги. Нейтрофильные гранулоциты относятся к самой многочисленной группе ПЯЛ [101]. ПЯЛ уничтожают возбудителя с помощью фагоцитоза и нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), а также выполняют функцию регуляции иммунного ответа макроорганизма путем модуляции экспрессии клеточных рецепторов и активности провоспалительных цитокинов. Процесс фагоцитоза завершается апоптозом нейтрофилов и удалением их макрофагами, что является важным элементом защиты тканей и органов от повреждающего действия лизосомальных ферментов фагоцитов [101].

В неспецифической защите организма против сибирской язвы важное значение придают лизоциму. Бактерицидное действие лизоцима сводится к разрушению клеточной оболочки бактерий и ее гибели. Кроме того, лизоцим способен к опсонизации микробов, способствуя тем самым более интенсивному фагоцитозу.

В качестве отдельного этапа в фагоцитарном процессе выделяют представление макрофагами и зрелыми дендритными клетками антигенных детерминант Т- и В-лимфоцитам, что ведет к инициации адаптивного иммунитета, дифференциации клеток плазмочитарного ряда и выработке специфических антитоксических антител.

Т-лимфоциты распознают процессированный и представленный на поверхности антигенпредставляющих клеток (АПК) антиген. Они отвечают за клеточный иммунитет, аллергические реакции замедленного типа, которые, как считается, являются основой противосибиреязвенного иммунитета. CD4⁺ Т-хелперы первого типа, ранее сенсibilизированные антигеном возбудителя, при повторной встрече с ним, начинают синтезировать цитокины (интерферон-гамма, интерлейкин-2 и др.), ответственные за развитие воспаления и привлекающие к месту происшествия клетки врожденного иммунитета. Активированные интерфероном-гамма макрофаги и интерлейкином-2 CD8⁺ цитотоксические Т-лимфоциты начинают проявлять свое действие на организм возбудителя. Отдельные субпопуляции помогают В-лимфоцитам реагировать на Т-зависимые антигены выработкой антител [139, 191].

Выработанные плазматическими клетками антитела взаимодействуют с доменами токсина, не давая ему проникнуть в цитозоль, противостоя тем самым угнетающему фагоциты действию (Рис. 7). Прикрепленные к токсину антитела, а также сенсibilизированные Т-лимфоциты посылают сигналы для клеток врожденной иммунной системы, которые, посредством хемотаксиса, обнаруживают и фагоцитируют уже обезвреженный бактериальный патоген. Таким образом, антибактериальный эффект специфических противосибиреязвенных антител является косвенным и заключается в защите лимфоидных клеток от действия токсина, обеспечивая нормальный процесс фагоцитоза [168].

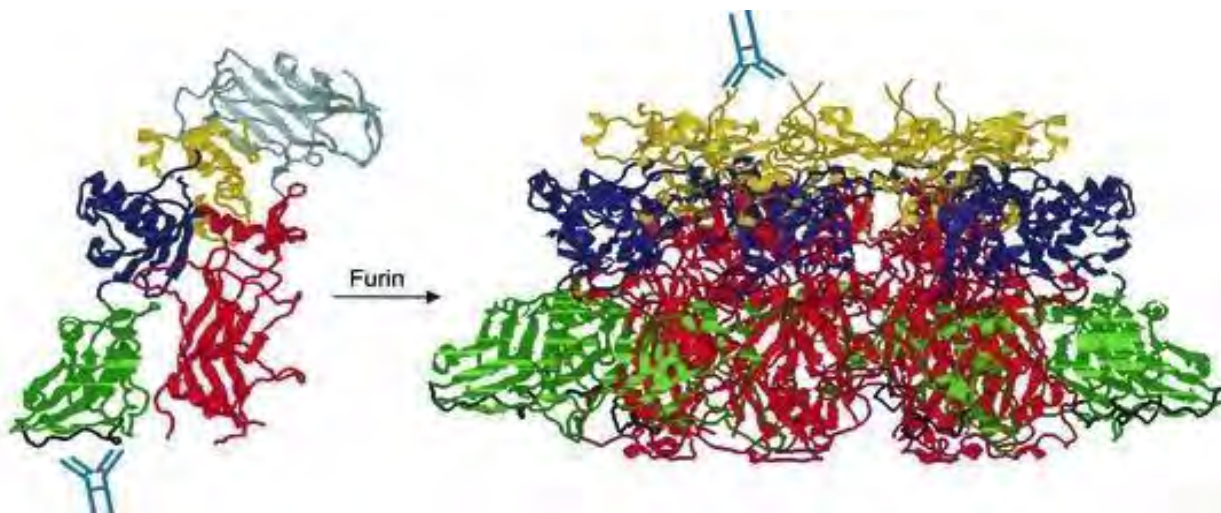


Рисунок 7 - Взаимодействие антител с доменами ПА [168].

Мономер ПА (слева) расщепляется фурином, высвобождая домен 1а (серый цвет) и позволяет оставшимся доменам собираться в гептамерный канал (справа). Доменами в гептамере являются 1б (желтый цвет), 2 (красный цвет) и 4 (зеленый цвет). Черным цветом, в пределах домена 4, обозначена «малая петля», которая участвует в связывании ПА с рецепторами клеток-мишеней. Антитело взаимодействует с этой областью, предотвращая связывание ПА с рецепторами. В гептамере «вершина» домена 1б содержит поверхность, с которой связываются ЛФ и ФО для дальнейшего проникновения в клетку. Антитело связывается с этой поверхностью, конкурируя с ЛФ и ФО, блокируя тем самым их связь с доменом.

Защитный и споровые антигены, а также поверхностные белки S-слоя *B. anthracis*, являются иммунодоминантными антигенами при сибиреязвенной болезни, способствуют активации Т-, В-лимфоцитов и синтезу специфических антител, необходимых для развития полноценного протективного иммунитета [114, 162, 174, 178]. Чем дольше в организме восприимчивого животного будет происходить антигенное раздражение, тем длительнее и напряженнее будет сохраняться специфический иммунитет.

На сегодняшний день в литературе существуют разные данные о сроках персистенции антигенов сибирской язвы в организме вакцинированных животных. По данным Колесова С.Г. при иммунизации животных

вакцинным штаммом СТИ возбудитель выделяется из организма животных до 100 суток (срок исследования). Бакулов с соавторами, при введении 55 штамма выделяли возбудитель не более 14 суток [9, 39]. На сегодняшний день сроки персистирования антигенов возбудителя сибирской язвы в организме животных еще не до конца установлены.

Таким образом, защита организма от возбудителя сибирской язвы обеспечивается взаимодополняющим действием специфических и неспецифических компонентов иммунной системы. В процессе иммуногенеза явление фагоцитоза теснейшим образом связано с выработкой антитоксических антител. Успешный фагоцитоз, на ранних стадиях заболевания, предотвращает развитие патологического процесса. Антитела и лимфоциты, являясь специфическими факторами иммунитета, предупреждают размножение капсульных форм микроба внутри клеток и связывают компоненты токсина. На данный момент иммунитет против сибирской язвы подробно изучается как зарубежными, так и отечественными авторами. Однако в литературе очень мало сведений о динамике иммуногенеза от момента введения вакцины до следующего срока вакцинации, поэтому вопросы длительности иммунитета у привитых животных и кратность вакцинации вызывают споры среди исследователей и практических врачей.

1.4 Методы оценки иммунитета у животных, вакцинированных против сибирской язвы

С момента создания и применения первых вакцин учеными разрабатывались методы оценки эффективности проводимой иммунопрофилактики животных [58]. Для этого применялся метод инфицирования иммунизированных животных вирулентными культурами *V. anthracis*, который абсолютно не подходит для проведения мониторинговых исследований эффективности специфической профилактики животных, так как несет за собой серьезные экономические потери, а также риск

распространения возбудителя во внешнюю среду [85].

В разное время отечественные и зарубежные ученые разрабатывали способы оценки иммунитета при сибирской язве с использованием серологических реакций [200]. Эти попытки не увенчались успехом. Попытки использования для этих целей реакции агглютинации не привели к успеху, так как при ее применении ученым не удалось выявить корреляции между повышением титров агглютининов в сыворотке крови и устойчивостью животных к данной инфекции. Реакция связывания комплемента при испытаниях оказалась малочувствительной, поэтому не нашла применения в практике. Использование реакции диффузионной преципитации в геле также не позволяло проводить оценку иммунитета, так как преципитины выявлялись в ней нерегулярно [24, 85, 105].

В 1975 году В.Ц. Цыдыповым для оценки напряженности иммунитета животных при сибирской язве предложена реакция преципитации по Уанье, в качестве дополнительного иммунологического теста. Однако в литературе встречаются противоречивые мнения о пригодности данного метода [85].

Во второй половине 20 века ученые разрабатывали методы оценки иммунитета по превентивным свойствам сыворотки крови вакцинированных животных. При этом было установлено определенное соответствие между показателем превентивной активности сывороток и степенью защищенности животных от смертельного заражения их вирулентными культурами *V. anthracis*: чем выше уровень превентивной активности, тем больше защищенность животных в острых опытах заражения. Вместе с тем была выявлена другая особенность – снижение превентивной активности сывороток наступало раньше, чем начинал ослабевать иммунитет.

Бургасов П.Н. с соавт. считают, что если проведенная вакцинация не вызывает нарастания превентивной способности сывороток, то она не вызывает иммунитета у животных. Тест превентивной активности сыворотки, как показатель иммунитета, находится в полной корреляции со

степенью защищенности животных от смертельного заражения и отличается от других методов высокой степенью достоверности, а также не требует применения вирулентных культур возбудителя. Поэтому данный тест может быть вполне приемлемым в комплексе с другими иммунологическими методами для оценки поствакцинального сибиреязвенного иммунитета в лабораторных условиях.

Наряду с серологическими методами, позволяющими определять титр специфических антител, исследователями изучалась аллергическая реактивность организма животных. Известно, что при переболевании животного сибирской язвой или его вакцинации развивается состояние гиперчувствительности замедленного типа [24, 38]. Повторное подкожное введение возбудителя сибирской язвы, у переболевшего или вакцинированного организма, приводит к местной аллергической реакции, которую можно наблюдать невооруженным взглядом. Данные литературы по применению этого метода для оценки иммунитета у животных также противоречивы. В гуманной медицине метод официально признан и нашел свое применение при ранней и ретроспективной диагностике сибирской язвы [105].

В связи с отсутствием иммунологических тестов оценки клеточного иммунитета актуальным является вопрос дальнейшего изучения и совершенствования аллергических проб. Данный тест может иметь практическое значение для оценки противосибиреязвенного иммунитета в комплексе с другими иммунобиологическими методами.

На сегодняшний день, в качестве экспресс-метода оценки иммунного статуса, применяют высокочувствительные и специфичные тест-системы (РНГА, ИФМ), которые выявляют специфические антитела в сыворотках крови животных, вакцинированных против сибирской язвы, позволяя проводить оценку иммунитета у больших групп животных [1, 22, 23].

Оценка исследователями этих методов неоднозначна. Одни указывают на более высокую чувствительность ИФМ, по данным других – РНГА и

ИФМ равноценны. Дальнейшее изучение данных методов при оценке иммунитета у животных показало одинаковую диагностическую чувствительность и специфичность [10, 85]. В настоящее время в РФ предпочтение отдают эритроцитарному диагностикуму из-за несложной и дешевой технологии его изготовления, простоте использования, скорости получения результатов и возможности применения в широких мониторинговых исследованиях.

Таким образом, на сегодняшний день у исследователей имеется достаточный арсенал иммунобиологических методов оценки специфической невосприимчивости организма животных к возбудителю сибирской язвы. Комплексно применяя вышеперечисленные тесты, можно с высокой степенью достоверности проводить иммунологические исследования восприимчивых организмов, с целью совершенствования методов специфической профилактики сибирской язвы.

3 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в отделе биологической безопасности ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» в 2017-2020 годах с использованием гематологических, бактериологических, серологических, иммунобиологических и статистических методов исследований.

Объектами исследований явились эпизоотическая ситуация по сибирской язве в Республике Татарстан на современном этапе и формирование поствакцинального противосибиреязвенного иммунитета у лабораторных и сельскохозяйственных животных.

Необходимую базу данных для решения задач, связанных с мониторингом активности СНП, определением территорий риска возникновения вспышек сибирской язвы, и оценки распределения сибиреязвенных захоронений формировали за счет материалов ветеринарной отчетности ГУВ КМ РТ, статистических данных Россельхознадзора, материалов публикаций по изучаемой проблеме, а также кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации по Республике Татарстан.

Характеристику стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов проводили по методике Базаровой Г.Х. и др. [7].

Для ранжирования районов республики по степени риска возможных вспышек сибирской язвы нами проведена количественная оценка степени неблагополучия по методике Дугаржаповой З.Ф. (2017) [32] в нашей модификации. В основу расчета положено ранжирование показателей (общего количества СЯС, количества неустановленных СЯС, индекса эпизоотичности и плотности СНП на 1000 км²) и их суммарное отражение. По полученным расчетам нами проведено территориальное районирование РТ по сибирской язве.

Индекс эпизоотичности вычисляли по формуле:

$$\text{ИЭ} = (n \times t) : (N \times T), \text{ где} \quad (1)$$

n – число СНП, проявивших активность в течение периода наблюдения; t – число лет, в течение которых отмечались проявления активности;

N – число всех населенных пунктов на изучаемой территории; T – число лет наблюдения.

На основании примененной методики произведено территориальное районирование с дифференциацией на группы рисков по сумме рангов: 1 группа – низкий риск (сумма рангов 3-5), 2 группа – средний риск (сумма рангов 5-8), 3 группа – высокий риск (сумма рангов 9 и более).

С целью оценки эффективности вакцинопрофилактики сибирской язвы определяли наличие титра специфических антител в 7716 пробах сывороток крови, доставленных из хозяйств всех 43 районов РТ в 2016 и 2017 гг, используя «Набор определения антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы, в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)», выпускаемый ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ». Постановку реакции проводили согласно инструкции по его применению.

При изучении динамики (изменения в течение опыта) поствакцинального иммуногенеза против сибирской язвы на лабораторных животных было использовано 15 голов кроликов, из которых формировали 3 группы: 2 опытные и 1 контрольная по 5 голов в каждой. 1 группу кроликов вакцинировали против сибирской язвы 2 раза в год, 2 группу - 1 раз. Контрольная группа вакцинации не подвергалась.

Для иммунизации лабораторных животных готовили споровую культуру вакцинного штамма 55-ВНИИВВиМ возбудителя сибирской язвы, выращенную на МПА в течение 5-6 суток. Количество жизнеспособных спор определяли согласно методическим указаниям МУ 3.3.1.1112-02. С этой целью исследуемую взвесь спор разводили десятикратно дистиллированной водой до исчезновения в пробирке отчетливо видимой мутности. Взвесью спор заполняли камеру Горяева и через 10 минут под микроскопом подсчитывали споры в 10 больших квадратах сетки.

Концентрацию спор в 1 мл определяли по формуле:

$$N = 2,5 * 10^4 * n * p, \text{ где} \quad (2)$$

где p – кратность разведения спор;

n – среднее количество спор в одном большом квадрате.

Количество живых спор определяли с помощью высева на МПА. На агар наносили каплю исследуемой взвеси спор, разведенной 0,9% физиологическим раствором до концентрации 10^8 спор в 1 мл по счету в камере Горяева. Нанесенную каплю равномерно распределяли по поверхности агара. Засеянную чашку помещали в термостат на 150 минут агаром вниз. Микрокультуры просматривали под микроскопом через покровное стекло, помещенное на поверхность выбранного участка агара. Количество живых спор устанавливали по отношению палочек к общему числу сосчитанных проросших клеток и спор (в процентах).

Для иммунизации животным вводили 22 ± 2 млн живых спор в 1 см^3 подкожно в область внутренней поверхности бедра.

Динамику поствакцинального иммуногенеза изучали путем отбора проб крови из краевой ушной вены в пробирки с антикоагулянтом (для исследования Т- и В-лимфоцитов и фагоцитарной активности) и без него (для исследования титра антител). Пробы крови отбирали до вакцинации, через 7, 14, 21, 35, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300 и 360 суток после иммунизации.

Выделение лимфоцитов из периферической крови проводили методом фракционирования в одноступенчатом градиенте плотности смеси поливинилового спирта и урографина с плотностью 1,077 г/мл. Выделенные после центрифугирования лимфоциты отмывали в растворе Хенкса с добавлением эмбриональной сыворотки.

Подсчет процента живых лимфоцитов проводили смешиванием небольшого объема клеток с равным объемом 0,5 % раствора трипанового синего, помещали в камеру Горяева, подсчитывали количество всех лимфоцитов (С), в том числе неокрашенных (D), в 20 лимфоцитарных квадратах. Процент живых клеток (Е) определяли по формуле:

$$E = 100 * D / C \quad (3)$$

где D – количество живых лимфоцитов в 20 лимфоцитарных квадратах; C – количество всех лимфоцитов на той же площади.

Для определения количества Т- и В-клеток использовали метод спонтанного розеткообразования лимфоцитов (Е-РОК) с эритроцитами барана и мыши соответственно. Метод включал в себя приготовление индикаторной системы эритроцитов (ИС) и совместное инкубирование ИС с выделенными лимфоцитами.

Приготовление ИС включало в себя: 1) забор крови у барана-донора и у мыши в среду Олсвера; 2) трехкратное отмывание полученной крови в растворе Хенкса при 1500 g 10 минут; 3) приготовление 0,5 %-ной суспензии эритроцитов барана со средой 199 (для Т-лимфоцитов), 10 %-ной суспензии эритроцитов мыши со средой 199 и бычьим сывороточным альбумином (для В-лимфоцитов).

Для определения Т-клеток 0,25 мл полученной взвеси лимфоцитов, фракционированных из периферической крови, смешивали с равным объемом ИС, выдерживали при 20°C 25 минут, центрифугировали при 1000 g 5 минут и инкубировали при 4°C 18 часов. При определении В-клеток к 0,4 мл полученной взвеси лимфоцитов добавляли равный объем соответствующей ИС, инкубировали при 37°C 30 минут, центрифугировали 1000 g 5 минут и инкубировали при 4°C в течение 1 часа. Иммуные связи фиксировали 0,6 % глутаровым альдегидом 20 минут, из полученного осадка готовили мазки, окрашивали по методу Романовского.

Розеткообразование наблюдали в иммерсионном поле под микроскопом. Подсчитывали 200 лимфоцитов, из них вычисляли процент розеткообразующих клеток. За розетку принимали лимфоцит, связавший на себе не менее 3 эритроцитов.

Естественную резистентность оценивали по фагоцитарной активности лейкоцитов. Фагоцитарную активность (ФА) определяли при расчете отношения фагоцитирующих нейтрофилов к общему числу выявленных и их поглотительную способность по фагоцитарному индексу (ФИ) – числу микробных клеток в пересчете на один активный нейтрофил. В качестве тест-микробов использовали убитую культуру *Staphylococcus aureus* в концентрации 2 млрд микробных клеток в 1 мл.

При изучении поствакцинального иммуногенеза против сибирской язвы в производственных условиях на сельскохозяйственных животных были использованы 60 голов взрослого КРС поделенных на 2 группы по 30 голов в каждой. 1 группу вакцинировали один раз в год, 2 группу - два раза в год с интервалом 6 месяцев. Исследования динамики титра антител, количества Т- и В-лимфоцитов, а также фагоцитарной активности проводили аналогично опыту на лабораторных животных.

Для изучения превентивной активности сывороток крови КРС вакцинированного против сибирской язвы использовали 5 голов, отобранных из 30 животных, вакцинированных 2 раза в год. Кровь для определения превентивных свойств сыворотки отбирали на 14, 35, 90, 150 и 180 сутки после вакцинации против сибирской язвы.

Изучение превентивной активности сывороток проводили по методу П.Н. Бургасова и Г.И. Рожкова (1972). Для работы использовали белых мышей массой 18-20 г. по 10 голов в каждой группе (контрольная и опытные). Исследуемые сыворотки вводили мышам внутрибрюшинно в дозах: 1 группе каждого срока исследования - 0,5 см³; 2 группе - 0,1 см³ и 3 группе - 0,02 см³. Через 4 часа мышей заражали подкожно летальной дозой вакцинного штамма 55 возбудителя сибирской язвы, предварительно оттитрованной в специальном опыте. Наблюдение за опытными животными проводили в течение 72 часов. По проценту выживших мышей оценивали защитную способность иммунных сывороток.

Для контроля результатов интактные группы мышей каждого срока исследования заражали летальной дозой штамма 55 возбудителя сибирской язвы. Результаты учитывали при 100% гибели животных контрольных групп в течение 72 часов.

Для оценки связи между числом сибиреязвенных захоронений и количеством вспышек инфекции в районах республики использовали корреляционный анализ Пирсона.

Статистическую значимость полученных результатов исследований определяли, используя t-критерий Стьюдента.

Статистическую обработку результатов исследований проводили, используя программу Microsoft Excel.

3.2 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В данном разделе представлены результаты исследований, опубликованные в научных статьях совместно с Ивановой С.В., Мельниковой Л.А. и др. (2017-2020) [42-45, 60, 77-79, 154, 198].

3.2.1 Характеристика эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан.

3.2.1.1 Распространенность сибиреязвенных захоронений в Республике Татарстан.

На сегодняшний день в Российской Федерации по-прежнему сохраняется риск возникновения вспышек сибирской язвы. Одна из причин такой ситуации – наличие многочисленных почвенных очагов инфекции, в первую очередь не найденных, неучтенных в кадастры и находящихся в неудовлетворительном ветеринарно-санитарном состоянии. Кроме того, невозможно определить их точные границы, а, следовательно, и возможности распространения.

На сегодняшний день в Российской Федерации найдено и учтено 7940 СЯС, относящихся, в соответствии с действующей классификацией, к объектам I класса опасности. При этом 63% из них не соответствуют ветеринарно-санитарным требованиям по их содержанию. Удельный вес СЯС в РФ, у которых определены географические координаты, составляет 39,3%. Из них в ЮФО – 94,1%, СКФО – 83,9%, ПФО – 70,5%, СЗФО – 50,7%, СФО – 25,6%, ДФО – 24,2%, ЦФО – 21,8% и УФО – 8,15%.

Почти каждый третий СЯС находится на территории Приволжского Федерального округа, и почти каждый седьмой на территории РТ.

Изучая эпизоотологическую ситуацию по сибирской язве в РТ установили, что территория насчитывает 1065 СЯС, из которых места захоронения установлены у 808 (Рис.8).

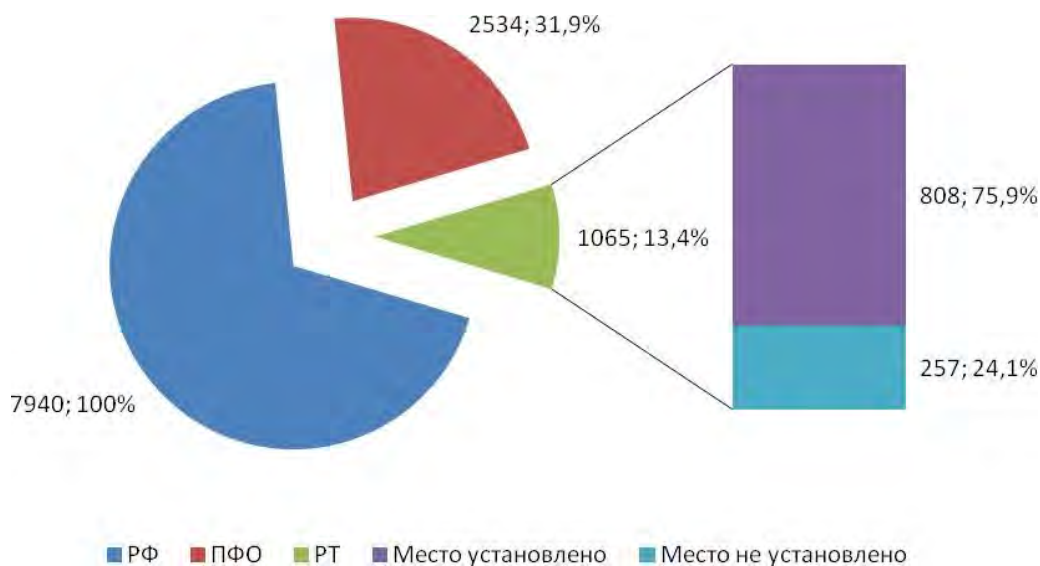


Рисунок 8 - Процент СЯС в РТ относительно РФ.

СЯС являются объектами повышенной биологической опасности и требуют строгого соблюдения ветеринарно-санитарных правил. На сегодняшний день, места расположения СЯС в РТ установлены у 75,9% сибиреязвенных скотомогильников, тогда как 24,1% от всех СЯС не найдены. Очевидно, что риски распространения инфекции, связанные с опасностью существования данных неучтенных скотомогильников, увеличиваются многократно. Общая площадь установленных СЯС на территории республики достигает 118 625,4 м², что при условии санитарно-защитных зон, не позволяет использовать более 4% территории республики. Кроме того, насчитывается 772 биотермические ямы общей площадью 402 711,7 м², которые также могут представлять опасность (Таблица 1).

Таблица 1 - Распространенность СЯС и биотермических ям в РТ.

Наименование районов	Всего числится СЯС	Установлено мест захоронения	Общ. площадь СЯС, м ²	Всего числится биотермических ям	Общ. площадь биотермических ям, м ²
1	2	3	4	5	6
Агрызский	41	41	3960	21	9825,7
Азнакаевский	33	28	2944	18	5479,1
Аксубаевский	6	6	508,3	13	3127,7

1	2	3	4	5	6
Актанышский	48	41	5039,6	24	10864,7
Алексеевский	14	14	1089,8	2	904,3
Алькеевский	21	15	1121,9	21	7323
Альметьевский	27	12	1569,1	36	19430,9
Апастовский	29	25	2648	47	19349,8
Арский	82	82	9099,1	51	16498,8
Атнинский	36	36	3550,3	13	8601,5
Бавлинский	16	16	4016	22	11656
Балтасинский	53	42	4252,6	29	37119,8
Бугульминский	15	11	943	6	1502
Буинский	29	29	2795,3	4	2445,1
Верхнеуслонский	23	0	-	11	3035,1
Высокогорский	37	23	9186,9	24	12347,8
Дрожжановский	8	8	668	2	707
Елабужский	42	42	6495,6	16	7791,8
Заинский	6	5	801,8	-	-
Зеленодольский	33	24	15234,9	16	4945,6
Кайбицкий	12	9	1135	21	8087,3
Камско-Устьинский	30	15	2590,1	2	1001
Кукморский	53	53	5516,2	35	17747,7
Лаишевский	15	6	713,3	15	8482,3
Лениногорский	15	9	926	27	13397
Мамадышский	6	2	602,9	30	14141,5
Менделеевский	21	13	1515,9	15	6874
Мензелинский	25	25	4655,7	19	11461
Муслюмовский	29	16	1558	19	13743
Нижнекамский	12	12	3230,2	1	236,6
Новошешминский	8	8	1386,3	13	6503,9
Нурлатский	35	25	2596,8	26	11560,8
Пестречинский	16	12	1165,4	20	10864,3
Рыбно-Слободский	7	4	391,5	14	8824,4
Сабинский	33	7	1603,7	26	16644,4
Сармановский	8	8	800	-	-
Спасский	14	6	546	27	5948,7
Тетюшский	39	19	1691,7	20	11994,8
Тукаевский	28	27	4055	23	21021,4
Тюлячинский	13	7	1036,8	14	7955,3
Черемшанский	3	3	302	19	5110,4
Чистопольский	32	10	2400	3	1800
Ютазинский	12	9	990	7	15407
г. Наб. Челны	3	2	1292,7	-	-
Итого по РТ	1065	808	118625,4	772	402 711,7

Из приведенных в таблице данных видно, что в каждом из 43 районов РТ имеются как СЯС, так и биотермические ямы. В среднем на один район республики приходится 24,8 СЯС и 17,9 биотермических ям. При этом 28

районов (65,1%) имеют на своей территории ненайденные скотомогильники (Рис. 9).

Наибольшим количеством ненайденных скотомогильников характеризуются 4 района республики: Сабинский – 26 (78,8%), Верхнеуслонский – 23 (100%), Чистопольский - 22 (68,7%) и Тетюшский – 20 (51,3%). В 6 районах республики: Альметьевском, Камско-Устинском, Высокогорском, Муслюмовском, Балтасинском и Нурлатском не найдено от 10 до 15 захоронений. Остальные 18 районов имеют на своих территориях от 1 до 9 неустановленных СЯС.

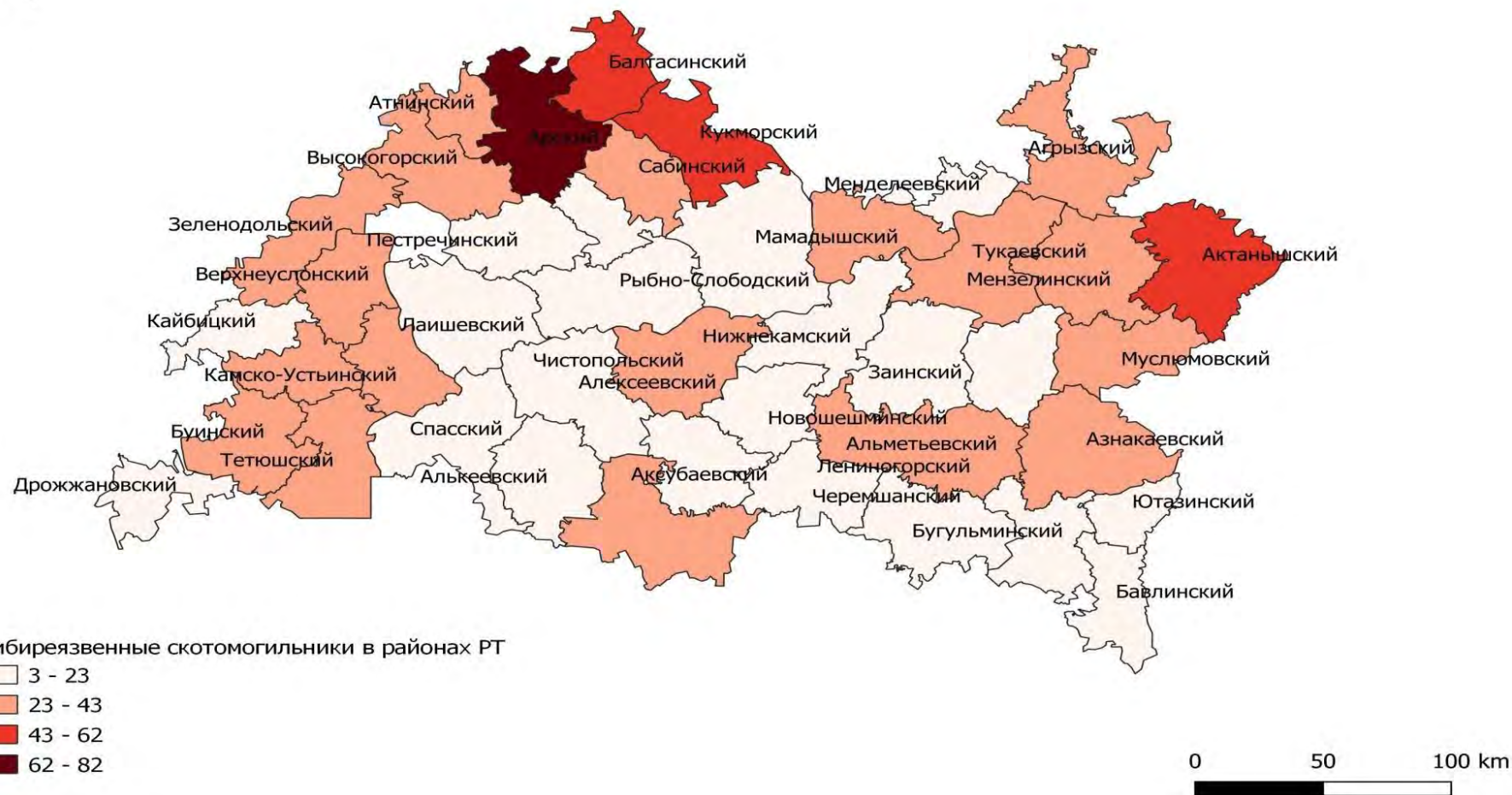


Рисунок 9 - Распределение сибирязвенных захоронений в районах РТ.

Наличие неучтенных захоронений животных, павших от сибирской язвы, представляет реальную угрозу заражения сельскохозяйственных и диких животных, и является потенциальным источником риска возникновения заболевания в любом муниципальном районе республики. Учитывая, что в споровой форме данный возбудитель остается жизнеспособным в почве длительное время, а при благоприятных условиях внешней среды, способен активно размножаться и накапливаться в ее верхних слоях, данная инфекция является одним из наиболее опасных зооантропонозных заболеваний, спорадически регистрирующееся в республике, несмотря на проводимую ежегодно плановую вакцинацию сельскохозяйственных животных.

3.2.1.2 Анализ активности стационарно неблагополучных пунктов по сибирской язве в Республике Татарстан на современном этапе.

Наличие большого количества СНП (1208) на территории РТ определяет необходимость регулярного мониторинга их активности с целью комплексной оценки и прогнозирования ситуации по сибирской язве.

С целью мониторинга активности СНП в РТ на фоне общей активности СНП в РФ, нами были изучены отчетные материалы ГУВ КМ РТ, кадастр стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации по Республике Татарстан, а также материалы доступных публикаций по изучаемой проблеме. Проведен анализ основных показателей, характеризующих СНП по сибирской язве.

Установлено, что в период с 2001 по 2020 годы на территории РФ активность по сибирской язве проявили 136 стационарно неблагополучных пунктов в 32 субъектах. Наибольшим количеством активных СНП, за исследуемый период, отличились Центральный – 30 СНП, Приволжский – 29 СНП, Южный – 28 СНП и Северо-Кавказский – 28 СНП федеральные округа,

на долю которых пришлось 81,5% от всех активных СНП (Рис. 10). При этом активность СНП наблюдали во всех федеральных округах РФ за исключением Северо-Западного, где за исследуемый период не было отмечено ни одного случая сибирской язвы.

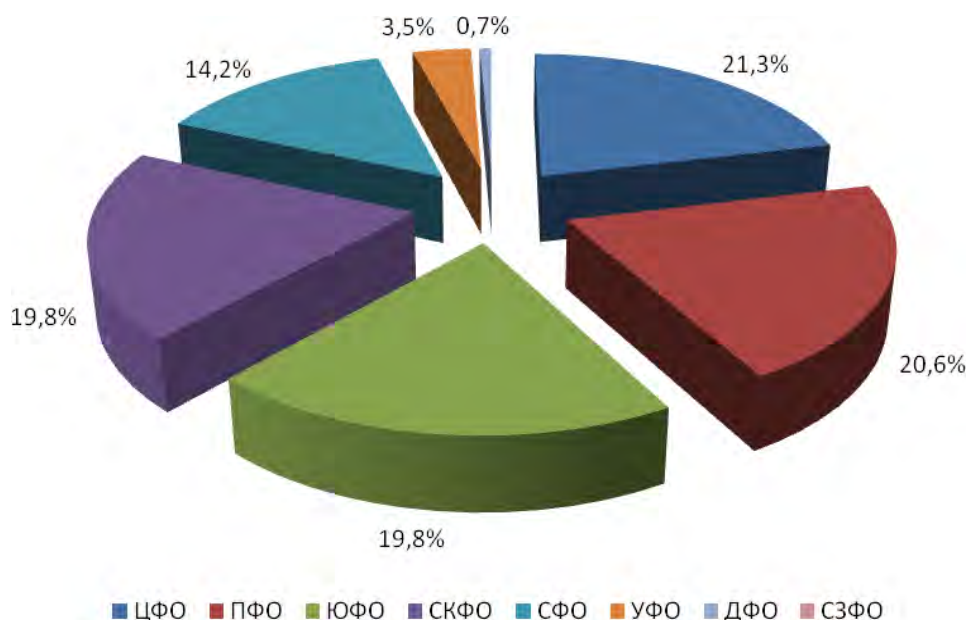


Рисунок 10 - Проявление активности СНП по сибирской язве в РФ в разрезе федеральных округов в период с 2001 по 2020 гг.

РТ входит в Приволжский Федеральный округ (ПФО), который состоит из 14 субъектов федерации. На территории РТ свою активность, за исследуемый период, проявили 8 стационарно неблагополучных пунктов: 5 «старых» неблагополучных пунктов (62,5%) и 3 «новых» СНП (37,5%), на территориях 7 районов, что соответствует 30,8% от всех СНП, проявивших свою активность в ПФО (Рис. 11).

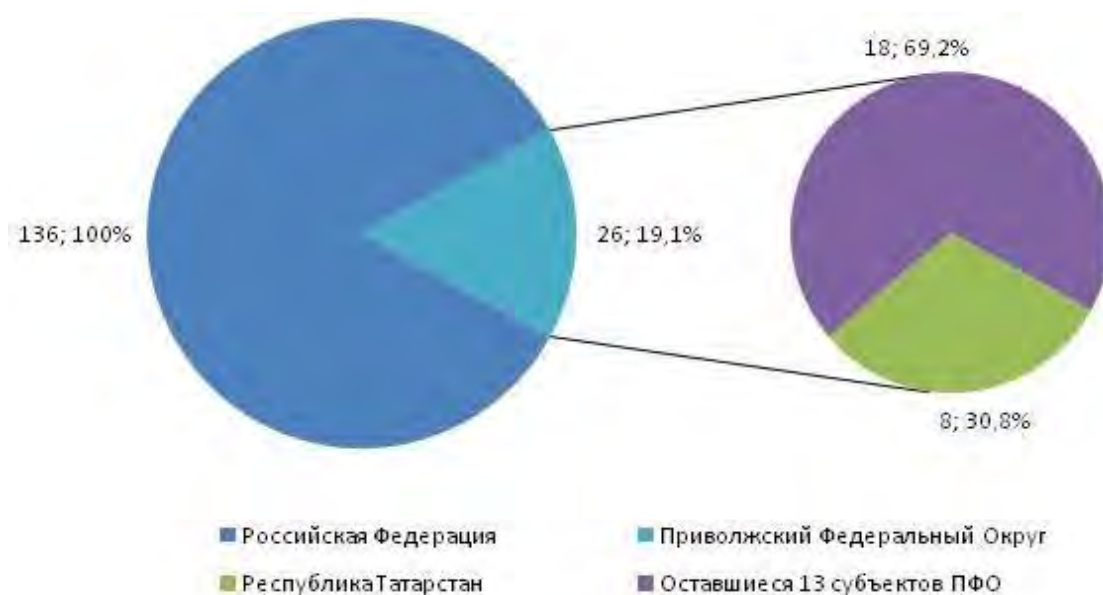


Рисунок 11 - Доля активных СНП Республики Татарстан в структуре активности СНП Российской Федерации в период с 2001 по 2020 гг.

По количеству активности СНП по сибирской язве, в период с 2001 по 2020 годы, в РФ максимальную активность проявили республика Дагестан и Ростовская область: по 10 СНП, а также Республика Татарстан – 8 СНП. На сегодняшний день они являются наиболее активными, по числу проявлений сибирской язвы, субъектами РФ.

Информация по районам, неблагополучным по сибирской язве и видам заболевших животных в РТ, за исследуемый период, представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Вспышки сибирской язвы в районах РТ за период с 2001 по 2020 гг.

Годы	Район	Неблагополучный населенный пункт	Количество заболевших сибирской язвой животных, голов			
			КРС	МРС	Свиньи	Лошади
2001	Черемшанский	д. Терово	2	-	1	-

	Тукаевский	с. Черный Ключ				
2002	Муслюмовский	д. Тегермянлек	1	-	-	-
2003	Зеленодольский	с. Кугушево	1	1	-	-
	Сармановский	д. Мартыш Тамак				
2004- 2007	-	-	-	-	-	-
2008	Бавлинский	с. Исергапово	1	-	-	-
2009- 2013	-	-	-	-	-	-
2014	Кукморский	д. Княбаш	1	-	-	-
		д. Люга				
2015- 2020	-	-	-	-	-	-
Итого	7	8	6	1	1	-

■ - впервые проявившие активность по сибирской язве населенные пункты.

При изучении общей динамики проявления активности СНП и заболеваемости сельскохозяйственных животных сибирской язвой в РТ были сопоставлены три временных отрезка: с 1990 по 1999 год, с 2000 по 2009 год и с 2010 по 2019 год.

Установлено, что в РТ с 1990 года произошло 27 вспышек заболевания сельскохозяйственных животных сибирской язвой в 16 (37,2%) муниципальных районах из 43 (100%). Всего за указываемый период проявили активность 26 стационарно неблагополучных по сибирской язве населенных пунктов, что составляет 2,1% от всех СНП, зарегистрированных в республике. Тринадцать (50%) из 26 активных СНП были зарегистрированы впервые, что может являться индикатором неполного учета почвенных очагов инфекции, либо свидетельствует о распространении

возбудителя дикими животными, птицами, насекомыми и др. (Таблица 3). Кроме того, 2 новых СНП проявляли свою активность в последующие годы.

Таблица 3 - Структура активных СНП в РТ с 1990 по 2019 гг.

Характер СНП	Количество СНП	
	абс.	%
Неманифестные	12	46,2
Рецидивирующие	1	3,8
«Новые»	13	50

Всего за исследуемый период заболело 26 голов сельскохозяйственных животных, в том числе 21 голова КРС, 2 - МРС и 3 - свиней. На долю КРС приходится 80,8% от всех заболевших животных (Рис. 12), что делает данный вид животных основным фактором, определяющим риск заражения людей.



Рисунок 12 - Структура заболеваемости по видам животных в Республике Татарстан с 1990 по 2019гг.

У других видов сельскохозяйственных животных, за исследуемый период, случаев заболевания сибирской язвой не регистрировали.

Первый период (1990-1999 гг.) характеризовался наибольшей численностью активных СНП и заболевших животных в сравнении с

последующими десятилетиями (Рис. 13). Данный факт может быть связан с распадом Советского Союза и, как следствие, изменением экономической ситуации в республике из-за ликвидации коллективных животноводческих хозяйств, что повлекло за собой некоторые трудности в работе государственной ветеринарной службы.

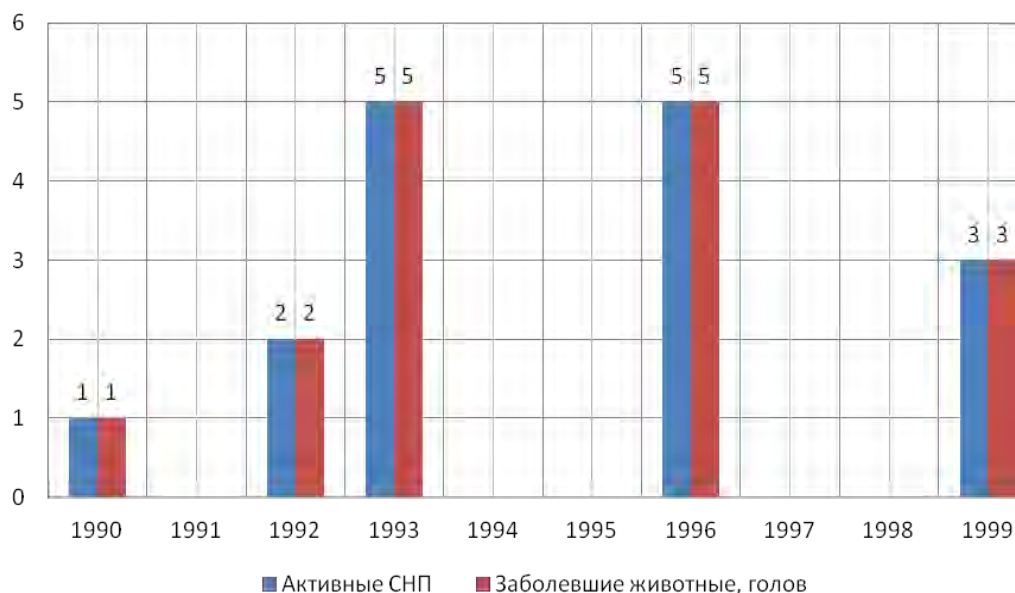


Рисунок 13 - Проявление активности СНП и заболеваемости животных сибирской язвой в Республике Татарстан за период с 1990 по 1999 гг.

За первый период на территории РТ активность проявили 16 СНП, из них 9 (56,2%) - вновь образованные, 1 СНП (6,2%) – рецидивирующий и 6 СНП – неманифестные, проявлявшие последнюю активность более 30 лет назад. Проявление активности СНП в исследуемом периоде носило характер спорадических вспышек, заболело 16 голов сельскохозяйственных животных, из них 13 – КРС, 1 – МРС и 2 – свиньи.

Второй период (2000-2009 гг.) характеризовался уже сложившейся стабильной экономической ситуацией, как, в общем, по РФ, так и в РТ в частности. За исследуемое второе десятилетие активность СНП, в сравнении с первым периодом, снизилась на 43,7% и составила 9 СНП (Рис.14). Из них 4 (44,4%) вновь образованные, 4 (44,4%) - неманифестные, проявлявшие

активность 36 и более лет назад и 1 (11,1%) СНП, образованный в 1999 году, но повторно проявивший свою активность в 2000 г.

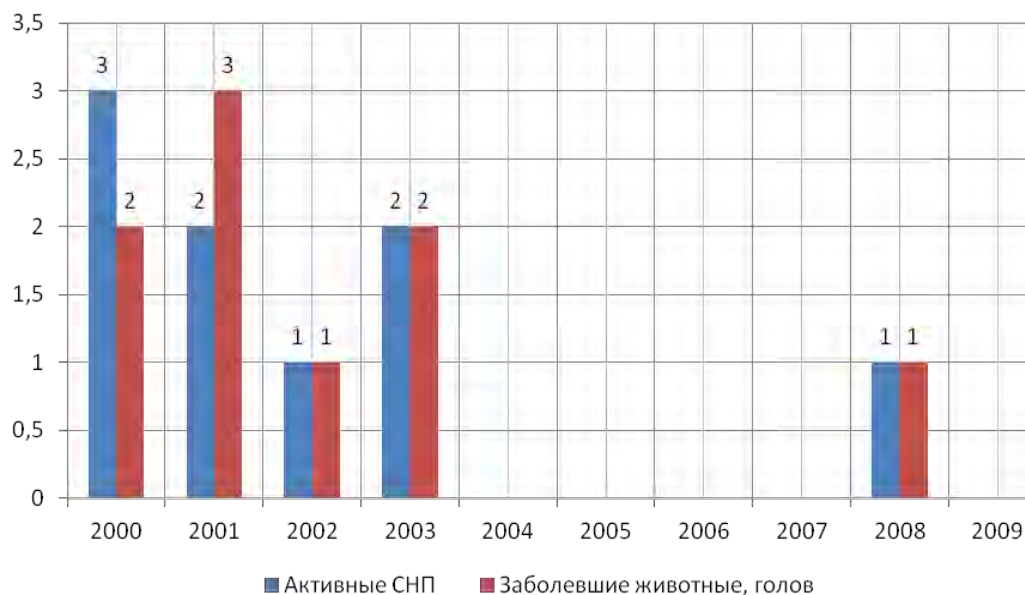


Рисунок 14 - Проявление активности СНП и заболеваемости животных сибирской язвой в Республике Татарстан за период с 2000 по 2009 гг.

Количество заболевших животных с 2000 по 2009 год снизилось до 9 голов: 7 КРС, 1 МРС и 1 свинья, что свидетельствует о положительной динамике снижения заболеваемости.

Третий период (2010-2019 гг.) характеризовался наименьшим числом случаев заболевания сибирской язвой (Рис. 15). Всего за указываемый период активность проявили 2 СНП: деревня Кня-Баш, в которой заболел 1 человек и село Люга Кукморского района, в котором заболела 1 голова КРС. Заболевшее животное было завезено в населенный пункт без ветеринарно-сопроводительных документов, кроме того, владельцы не поставили в известность администрацию сельского поселения и ветеринарную службу района о факте приобретения животного, тем самым, создав условия для возможности возникновения и распространения особо опасных заболеваний, общих для человека и животных.

Таким образом, за последнее десятилетие в РТ отмечается тенденция снижения эпизоотической напряженности по сибирской язве.

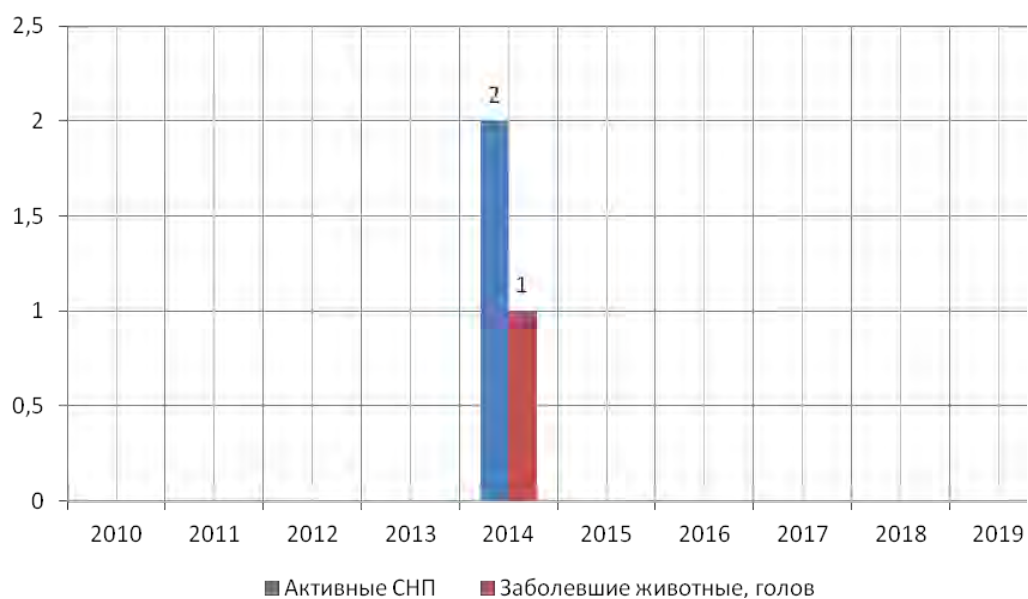


Рисунок 15 - Проявление активности СНП и заболеваемости животных сибирской язвой в Республике Татарстан за период с 2010 по 2019 гг.

Общую динамику эпизоотической ситуации в РТ, за три последние десятилетия, можно проследить на рисунке 16.

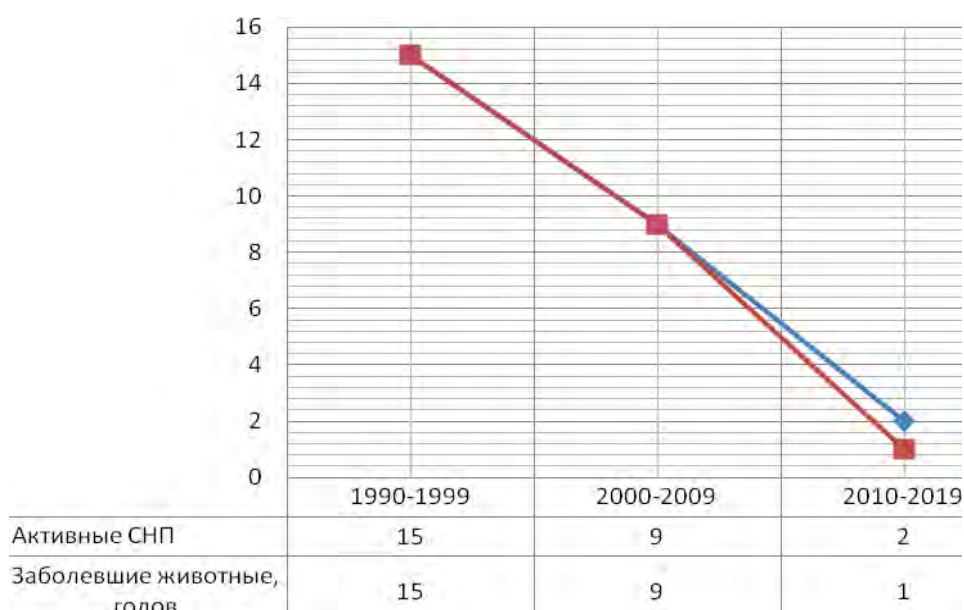


Рисунок 16 - Динамика снижения количества активных СНП и заболеваемости животных сибирской язвой в Республике Татарстан по десятилетиям в течение 1990-2019 гг.

Представленные данные свидетельствуют об общей положительной динамике снижения заболеваемости сельскохозяйственных животных сибирской язвой и проявления активности СНП в РТ. С 1990 года количество вспышек заболеваемости снизилось в 15 раз, что позволяет прогнозировать дальнейшую стабилизацию эпизоотической ситуации в республике по данному заболеванию.

В РТ насчитывается 3113 населенных пунктов (в том числе 22 города, 17 поселков городского типа и 3073 сельских населенных пункта), а число неблагополучных по сибирской язве пунктов, по данным кадастра СНП по сибирской язве Российской Федерации, насчитывает 1208. Плотность СНП в республике на 1000 км. кв. составляет 17,8 СНП, что на 30,9% больше чем в среднем по ПФО (12,3 СНП на 1000 км. кв.), который является лидером РФ по числу СНП (Рис.17).

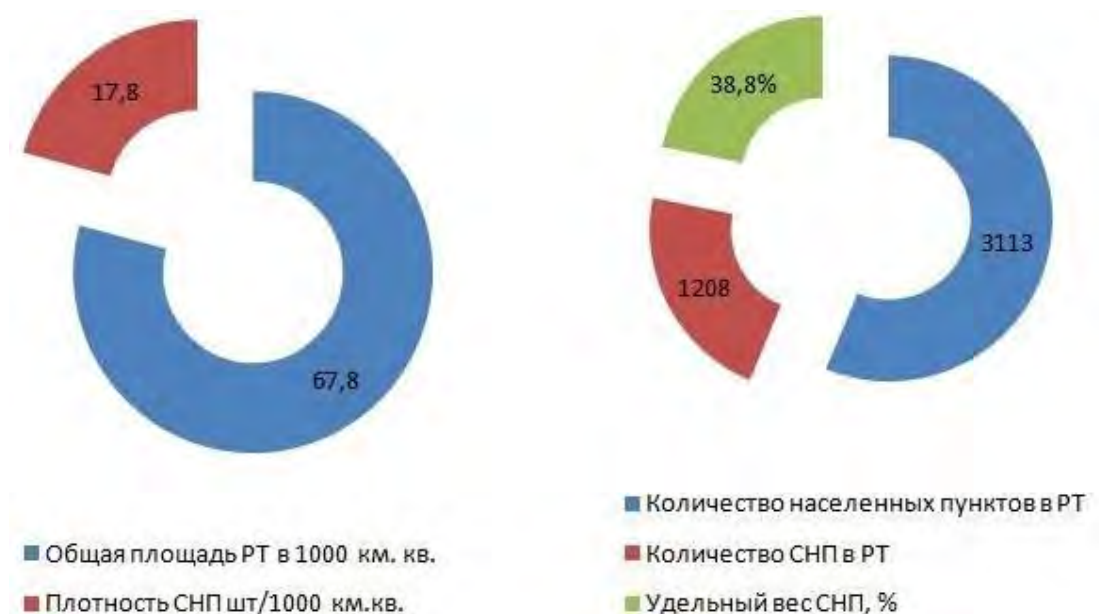


Рисунок 17 - Плотность и удельный вес СНП в Республике Татарстан.

Удельный вес СНП в РТ достигает 38,8%, при среднем показателе по Российской Федерации 24,1%. Полученные показатели свидетельствуют, что более трети (38,8%) населенных пунктов республики являются стационарно неблагополучными, что говорит о сохраняющейся возможности обострения ситуации по сибирской язве даже на территориях ранее считавшимися «благополучными».

С целью характеристики неблагополучия, в разрезе административного деления, нами проведено ранжирование районов РТ по плотности СНП на 1000 км² для каждого района республики.

Ранжирование территории РТ, по степени неблагополучия по сибирской язве, на основе плотности СНП, позволило выявить различия в территориальном распределении СНП (Рис. 18).

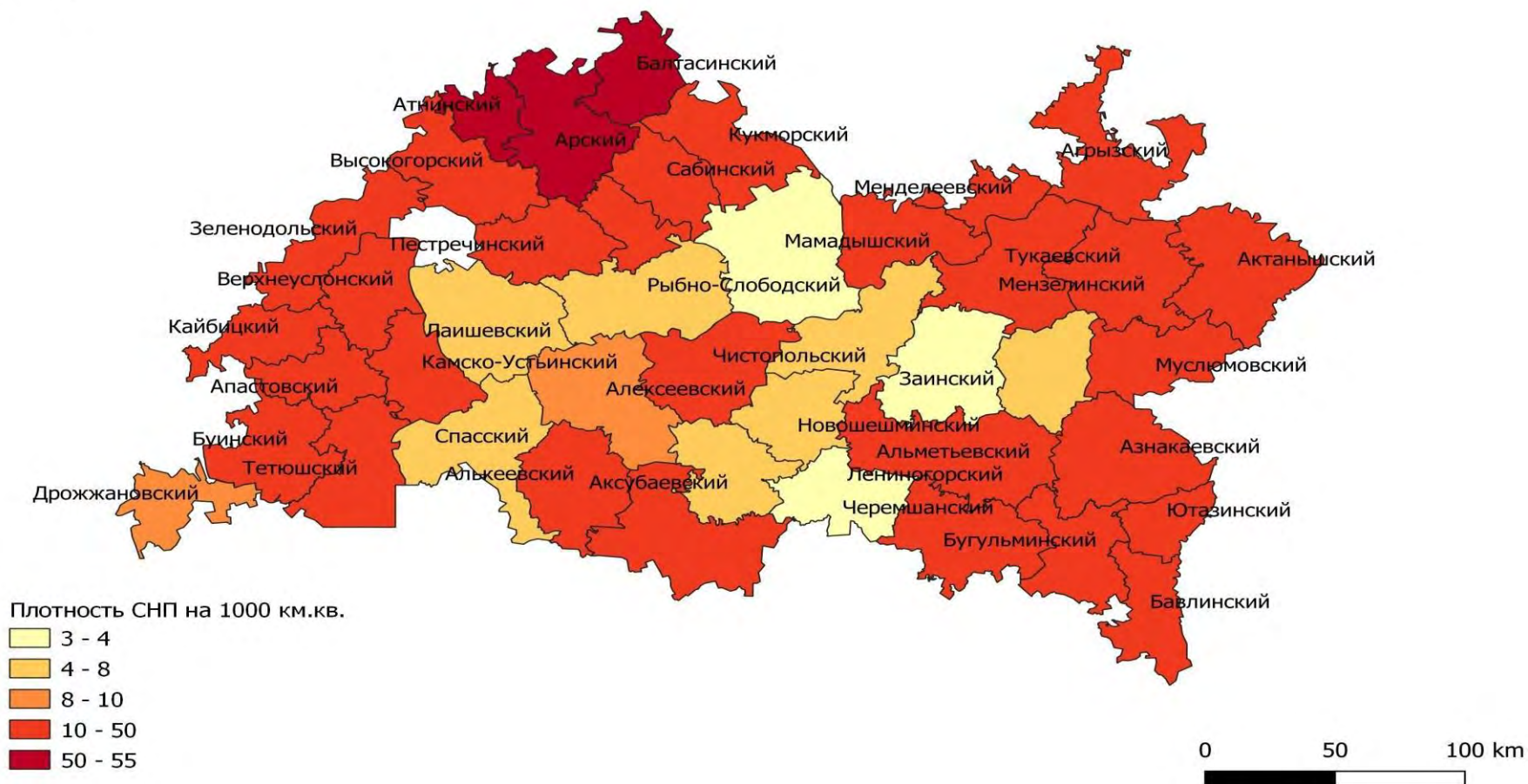


Рисунок 18 - Ранжирование территории РТ по плотности СНП.

С учетом плотности СНП РТ условно поделена на 5 зон: 1 – зона крайне высокой плотности (4 района), на единицу площади которой приходится 35 и более СНП; 2 – зона высокой плотности (27 районов) 10-34 СНП; 3 – зона средней плотности (3 района) 7,5-9 СНП; 4 – зона низкой плотности (6 районов) 4,5-7,4 СНП; 5 – зона крайне низкой плотности (3 района) 2,6-4,4 СНП.

Таким образом, 31 район республики (72,1%) находится в зоне крайне высокой и высокой плотности СНП, что свидетельствует о высокой степени неблагополучия территории республики по сибирской язве.

3.2.1.3 Дифференциация территории Республики Татарстан по степени риска возможного возникновения вспышек сибирской язвы.

Ретроспективный анализ активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов в РТ с 1914 по 2020 гг. показал, что за это время произошло более 2000 вспышек данной инфекции в 1208 СНП, зарегистрированных в каждом муниципальном районе (Таблица 4).

Таблица 4 - Показатели возникновения случаев сибирской язвы на территории Республики Татарстан с 1914 по 2020 г.

Район РТ	Кол-во насел. пунктов	Кол-во неблаг. пунктов	% неблаг. насел. пунктов	Кол-во вспышек сиб. язвы
1	2	3	4	5
Агрызский	72	35	48,6	78
Азнакаевский	78	34	43,6	44
Аксубаевский	79	9	11,4	11
Актанышский	86	55	63,9	58
Алексеевский	59	20	33,9	21
Алькеевский	70	21	30	22
Альметьевский	98	28	28,6	84
Апастовский	73	37	50,7	52
Арский	128	95	74,2	228
Атнинский	47	37	78,7	88
Бавлинский	40	29	72,5	46

1	2	3	4	5
Балтасинский	77	53	68,8	139
Бугульминский	65	16	24,6	28
Буинский	97	29	29,9	30
Верхнеуслонский	74	24	32,4	25
Высокогорский	123	44	35,8	52
Дрожжановский	52	8	15,4	12
Елабужский	50	67	134	155
Заинский	86	4	4,6	4
Зеленодольский	106	36	34	64
Кайбицкий	57	11	19,3	15
Камско-Устьинский	52	31	59,6	32
Кукморский	124	52	41,9	78
Лаишевский	69	15	21,7	16
Лениногорский	67	21	31,3	38
Мамадышский	129	6	4,6	6
Менделеевский	36	33	91,7	73
Мензелинский	70	61	87,1	109
Муслюмовский	71	24	33,8	23
Нижнекамский	65	11	16,9	17
Новошешминский	30	5	16,7	8
Нурлатский	83	35	42,2	38
Пестречинский	74	16	21,6	23
Рыбно-Слободский	78	9	11,5	10
Сабинский	67	32	47,8	52
Сармановский	72	10	13,9	14
Спасский	46	13	28,3	14
Тетюшский	75	39	52	66
Тукаевский	88	35	39,8	37
Тюлячинский	53	13	24,5	19
Черемшанский	48	4	8,3	5
Чистопольский	61	38	62,3	84
Ютазинский	38	13	34,2	19
Всего по РТ	3113	1208	38,8	2037

Анализ табличных данных свидетельствует об эндемичности территории РТ по сибирской язве, в которой каждый третий населенный пункт является стационарно неблагополучным по данной инфекции. Наличие большого количества СНП на всей территории республики несет в себе риск, заключающийся в опасности их рецидивирования. Так, из 1208СНП

республики, учтенных в кадастре, повторную активность 2 и более раз проявляли 449 (37,2%) (Рис. 19).



Рисунок 19 - Кратность проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов в Республике Татарстан.

При изучении взаимосвязи между числом скотомогильников и количеством вспышек сибирской язвы в каждом районе республики (данные представлены в таблице 1 и таблице 4) нами был применен корреляционный анализ Пирсона. Была выявлена прямая тесная связь между исследуемыми показателями ($r_{\text{ху Пирсона}}=0,847$) при статистической значимости $p<0,001$.

Для прогнозирования развития эпизоотического процесса по сибирской язве в Республике Татарстан нами был использован показатель индекса эпизоотичности (ИЭ), характеризующий напряженность эпизоотической ситуации, учитывающий долю и уровень активности неблагополучных пунктов. Показатель рассчитан нами за 104-летний период (1914-2020 гг.) для каждого района республики.

В результате проведенных расчетов, в первую условную группу вошли 10 (23,3%) районов республики, показатель ИЭ которых был больше 0,11 и

характеризовал их, как зоны напряженной эпизоотической ситуации с потенциально высоким риском возможных вспышек сибирской язвы. Во вторую группу вошли 12 (27,9%) районов с показателем ИЭ = 0,06-0,10, которые также характеризуются большим количеством неблагополучных пунктов, активной динамикой их проявления и средним риском возможных вспышек инфекции. В третью группу, с показателем ИЭ = 0,03-0,05, вошли 8 (18,6%) районов с умеренным риском, и в четвертую группу (ИЭ = менее 0,02) – 13 (30,2%) - с низким.

В тринадцати районах республики (30,2%) отмечается условное благополучие. Данный факт не позволяет ветеринарной службе ослабить контроль и требует проведения профилактических ветеринарно-санитарных мероприятий в полном объеме, как в районах с высокими рисками. В качестве подтверждения этого тезиса, следует отметить, что в 4 (30,8%) из 13 условно благополучных районов с конца 20 века произошли вспышки сибирской язвы. Кроме того, следует учитывать тот факт, что за последние 30 лет в республике наблюдается тенденция к расширению числа почвенных очагов инфекции: с 1990 года по настоящее время в республике зарегистрировано 14 новых СНП, возникших в районах независимо от степени риска. Семь (50%) из них – на территориях характеризующихся условным благополучием. Наличие на территории республики 1065 СЯС, из них 257 с не установленными местами захоронения, при 1208 СНП показывает, что в Татарстане возможны и другие почвенные очаги инфекции, которые могут находиться, как на благополучной, так и неблагополучной по сибирской язве территориях. Кроме того, возможен занос возбудителя с сопредельных территорий максимального и минимального риска, с мест неучтенных захоронений животных, павших от данной инфекции.

Ярчайшим примером недооценки ситуации по сибирской язве может служить, крупнейшая в современной России, вспышка инфекции в Ямало-Ненецком Автономном Округе, когда территория, в связи с отсутствием регистрации случаев сибирской язвы, была отнесена к категории

благополучных и прекращена иммунопрофилактика. В результате вспышки пало более 2,5 тысяч голов сельскохозяйственных животных и заболело несколько десятков человек, в том числе с летальным исходом [74, 109, 138].

Для ранжирования районов республики по степени риска возможных вспышек сибирской язвы нами проведена количественная оценка степени неблагополучия по методике Дугаржаповой З.Ф. (2017) в нашей модификации (Таблица5).

Таблица 5 - Оценка рисков возможных вспышек сибирской язвы в районах РТ по сумме рангов.

№	Административный район	Число СЯС	R1	Число неустановленных СЯС	R2	ИЭ	R3	Плотность СНП/1000 км ²	R4	ΣR
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
1	Агрызский	41	5	0	0	0,10	1	20,0	2	8
2	Азнакаевский	33	4	5	1	0,08	1	15,0	2	8
3	Аксубаевский	6	1	0	0	0,01	1	6,4	1	3
4	Актанышский	48	5	7	1	0,07	1	27,5	3	10
5	Алексеевский	14	2	0	0	0,04	1	9,0	1	4
6	Алькеевский	21	3	6	1	0,04	1	12,3	2	7
7	Альметьевский	27	3	15	2	0,08	1	10,8	2	8
8	Апастовский	29	3	4	1	0,09	1	28,6	3	8
9	Арский	82	9	0	0	0,23	3	50,0	5	17
10	Атнинский	36	4	0	0	0,13	2	52,8	6	12
11	Бавлинский	16	2	0	0	0,16	2	11,7	2	6
12	Балтасинский	53	6	11	2	0,18	2	50,0	5	15

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
13	Бугульминский	15	2	4	1	0,04	1	11,4	2	6
14	Буинский	29	3	0	0	0,04	1	19,3	2	6
15	Верхнеуслонский	23	3	23	3	0,06	1	17,1	2	9
16	Высокогорский	37	4	14	2	0,08	1	23,5	3	10
17	Дрожжановский	8	1	0	0	0,01	1	7,8	1	3
18	Елабужский	42	5	0	0	0,44	5	23,6	3	13
19	Заинский	6	1	1	1	0,002	1	2,6	1	4
20	Зеленодольский	33	4	9	1	0,11	2	24,3	3	10
21	Кайбицкий	12	2	3	1	0,02	1	10,0	1	5
22	Камско- Устьинский	30	3	15	2	0,09	1	25,0	3	9
23	Кукморский	53	6	0	0	0,11	2	34,7	4	12
24	Лаишевский	15	2	9	1	0,02	1	7,6	1	5
25	Лениногорский	15	2	6	1	0,07	1	10,3	2	6
26	Мамадышский	6	1	4	1	0,002	1	3,1	1	4
27	Менделеевский	21	3	8	1	0,21	3	41,3	5	12

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
28	Мензелинский	25	3	0	0	0,19	2	25,8	3	8
29	Муслюмовский	29	3	13	2	0,04	1	15,3	2	8
30	Нижнекамский	12	2	0	0	0,01	1	7,1	1	4
31	Новошешминский	8	1	0	0	0,01	1	5,4	1	3
32	Нурлатский	35	4	10	1	0,05	1	14,8	2	8
33	Пестречинский	16	2	4	1	0,03	1	11,8	2	6
34	Рыбно-Слободский	7	1	3	1	0,009	1	4,5	1	4
35	Сабинский	33	4	26	3	0,06	1	26,4	2	10
36	Сармановский	8	1	0	0	0,01	1	7,1	1	3
37	Спасский	14	2	8	1	0,02	1	5,5	1	5
38	Тетюшский	39	4	20	2	0,08	1	24,4	3	10
39	Тукаевский	28	3	1	1	0,06	1	23,5	3	8
40	Тюлячинский	13	2	6	1	0,02	1	16,7	2	6
41	Черемшанский	3	1	0	0	0,004	1	2,8	1	3
42	Чистопольский	32	4	22	3	0,18	2	18,9	2	11
43	Ютазинский	12	2	1	1	0,03	1	18,4	2	6

Из представленных в таблице данных видно, что 30 (69,8%) районов республики имеют на своей территории от среднего до высокого риска возможного возникновения вспышек сибирской язвы. Тринадцать районов республики (30,2%) относятся к группе с низким риском. Для более наглядного отображения ранжирования районов республики по рискам возможного возникновения вспышек сибирской язвы представлен рисунок 20.

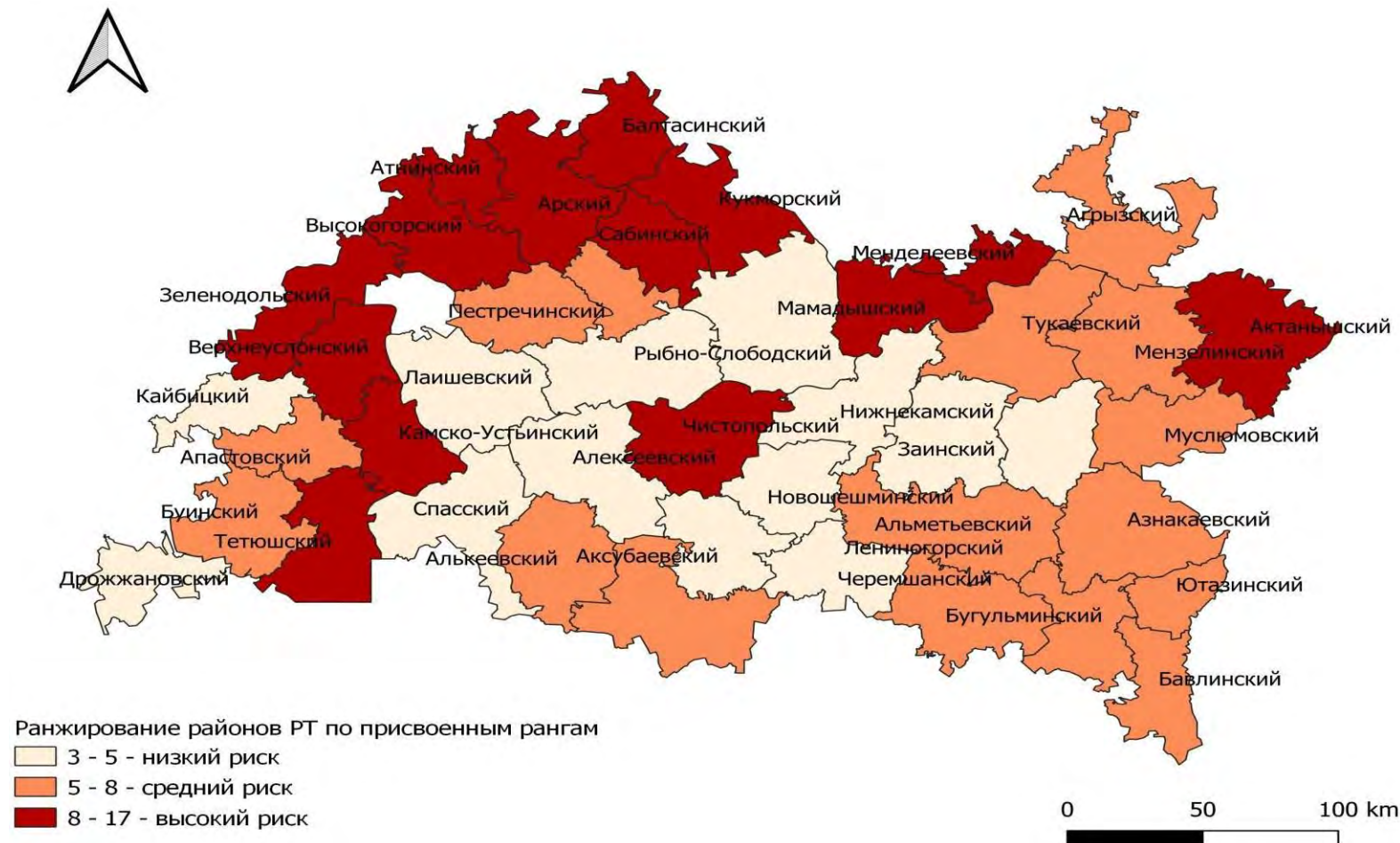


Рисунок 20 - Ранжирование районов Республики Татарстан по степени рисков возможных вспышек сибирской ЯЗВЫ.

Таким образом, в ходе проведенной комплексной оценки эпизоотической ситуации по сибирской язве в РТ можно констатировать: территория республики является эндемичной по сибирской язве. На сегодняшний день, несмотря на проводимую специфическую профилактику, спорадические случаи заболевания животных сибирской язвой в РТ регистрируют чаще, чем в других регионах РФ. Кроме того, отмечено, что за исследованный временной период в республике отмечалась активность ранее благополучных пунктов. Это говорит о том, что современная обстановка по сибирской язве на территории РТ остается неустойчивой. Регистрация высокой плотности и активности СНП, а также расчет рисков возможного возникновения вспышек заболевания на территории РТ, побуждает к необходимости проведения комплексных профилактических мероприятий, направленных на снижение рисков инфицирования животных и населения.

3.2.2 Оценка эффективности иммунопрофилактики крупного рогатого скота, вакцинированного против сибирской язвы в Республике Татарстан.

На сегодняшний день ситуация по сибирской язве в мире и Российской Федерации остается нестабильной, несмотря на выраженное снижение заболеваемости за последние три десятилетия, которое было достигнуто благодаря вакцинации сельскохозяйственных животных. Однако именно недостатки существующих программ вакцинации, особенно в субъектах федерации, отличающихся высокой активностью по сибирской язве, и неадекватное их выполнение являются одними из основных причин эпизоотических вспышек, которые трудно прогнозировать и которые всегда сопровождаются заболеваниями людей.

Для оценки эффективности иммунопрофилактики КРС, вакцинированного против сибирской язвы в РТ определяли титр специфических антител, в сыворотках крови КРС, которые были

иммунизированы в соответствии с инструкцией по применению сибирезязвенной вакцины. Пробы сывороток крови КРС были доставлены из 43 районов РТ в 2016 и 2017 годах от животных, вакцинированных в период с февраля по май месяцы, исследование проводили в июле – сентябре месяцев, после вакцинации. Результаты исследований представлены в таблице (Таблица5).

Таблица 5 –Средние значения титров антител в сыворотках крови КРС, вакцинированных против сибирской язвы, в РТ за 2016-2017 гг в реакции непрямой гемагглютинации.

№	Районы	2016			2017		
1	2	3	4	5	6	7	8
		Количество проб, шт.	Средний титр (М±м)	% иммунных животных	Количество проб, шт.	Средний титр (М±м)	% иммунных животных
1	Агрызский	99	107,2±8,3	100	-	-	-
2	Азнакаевский	200	125,4±5,4	100	100	67,2±4	100
3	Аксубаевский	25	110,7±15,8	100	50	140,5±11,7	100
4	Актанышский	130	66,6±6,3	100	140	48,9±6	100
5	Алексеевский	150	122,1±7,1	100	112	87,9±6,4	100
6	Алькеевский	20	149,6±21,4	100	30	59,2±6,4	100
7	Альметьевский	90	38,2±2,6	100	170	39,8±3,4	100
8	Апастовский	60	83,2±7,9	100	98	69,2±3,4	100
9	Арский	150	73,9±4,5	100	100	147±8,4	100
10	Атнинский	90	34,4±4,1	100	90	61,5±3,6	100
11	Бавлинский	40	83,2±9,1	100	39	96,4±11,5	100
12	Балтасинский	100	114,1±8,1	100	380	46,2±0,97	100
13	Бугульминский	50	93,4±8,6	100	20	32,4±5,5	100
14	Буинский	65	60,1±6,9	100	45	136,5±11,7	100
15	Верхнеуслонский	100	29,4±2,8	100	90	63,5±3,5	100
16	Высокогорский	97	60,7±4,9	100	100	122,6±7,4	100
17	Дрожжановский	100	78,6±6,5	100	100	129,9±8,9	100
18	Елабужский	80	15,4±8,3	100	100	121,4±14,2	100

1	2	3	4	5	6	7	8
19	Заинский	100	157,4±8,7	100	100	58,6±7,4	77
20	Зеленодольский	80	34,7±3,6	100	80	119,6±8,4	100
21	Кайбицкий	50	81,1±11,4	100	53	25,7±4,4	84
22	Камско-Устинский	100	49,5±3,7	100	50	29,9±3,6	100
23	Кукморский	129	37,8±3,6	100	102	80,9±6,1	100
24	Лаишевский	100	132,2±8,2	100	100	69,6±7	100
25	Лениногорский	104	125,7±9,6	100	100	134,9±6,9	100
26	Мамадышский	40	60,6±6,4	100	56	158,2±11,1	100
27	Менделеевский	80	46,3±4,9	100	50	40,5±8,1	100
28	Мензелинский	100	86,3±6,3	100	80	107,6±7,6	100
29	Муслюмовский	57	47,9±7,6	100	-	-	-
30	Нижнекамский	96	101,2±7,5	100	20	168±23,2	100
31	Новошешминский	50	79,7±5,5	100	100	50,2±6,1	90
32	Нурлатский	60	161,6±11,1	100	37	153,1±13,6	100
33	Пестречинский	80	103,4±9,3	100	100	36,6±2,1	100
34	Рыбно-Слободский	100	111,5±7,9	100	100	63,8±4,5	100
35	Сабинский	99	52,4±5,8	100	106	84,5±6,3	100
36	Сармановский	100	105,3±6,5	100	100	84,2±3,7	100
37	Спасский	100	104,2±6,6	100	100	69,8±4,6	100
38	Тетюшский	110	80±7,8	100	100	69,1±5,2	100
39	Тукаевский	90	117,4±8,6	100	126	114,7±7,1	100
40	Тюлячинский	100	96±5,3	100	130	68,1±4	100
41	Черемшанский	100	116,8±8	100	98	59±4,8	100
42	Чистопольский	101	182,8±8,6	100	100	105,9±5,1	100
43	Ютазинский	85	75,5±6,2	100	107	41,3±2,1	100
Итого		3857	90,5±5,6	100	3859	84,5±6,2	98,5±0,7

Анализ результатов исследований проб сывороток крови на наличие титра противосибиреязвенных антител от 3857 животных доставленных в

2016 году показал, что у 83,7% животных были высокие титры антител, они находились в пределах 1:32 – 1:256, а у 16,3 % животных – 1:8 – 1:16, что является минимальным защитным значением.

При исследовании 3859 проб сывороток крови КРС, доставленных в 2017 году, средние титры противосибиреязвенных антител у 84,5% животных был в пределах 1:32-1:512, у 15,5% животных - от отрицательного результата до 1:16 (596 голов) (нижний уровень защитного титра).

В случаях, когда регистрировали низкие титры или отрицательные результаты серологического исследования в РНГА, проводили повторный отбор проб сывороток крови от отрицательно реагирующих, так как в числе этих животных могли быть толерантные (не восприимчивые) и ошибочно не привитые. Данных животных иммунизировали повторно и исследовали через 14-30 суток. Животных, в сыворотках крови которых, после повторной вакцинации регистрировали рост титра антител, считали ошибочно не привитыми. В случае получения повторного отрицательного результата животных признавали толерантными. Данные животные подлежали выбраковке.

Кроме того, выявлено, что величина титров специфических антител зависела от сроков взятия крови после проведенной вакцинации (Рис. 21).

Из рисунка видно, что пробы сывороток крови КРС, взятые через 3 месяца после вакцинации, имели наивысший средний титр антител, как в 2016, так и в 2017 годах – 144,6 и 132 соответственно. В последующие сроки: на 4, 5 и 6 месяцы наблюдали снижение уровня специфических антител, которые к 6 месяцам составили 46 и 38,7 соответственно, при этом в 2017 году наблюдали 1,5% животных, которые дали отрицательный результат, т.е. не имели достаточного уровня антител к возбудителю сибирской язвы. Наименьший титр антител наблюдался в сыворотках крови, взятых на шестой месяц после введения вакцины, это, как правило, август-сентябрь месяцы.

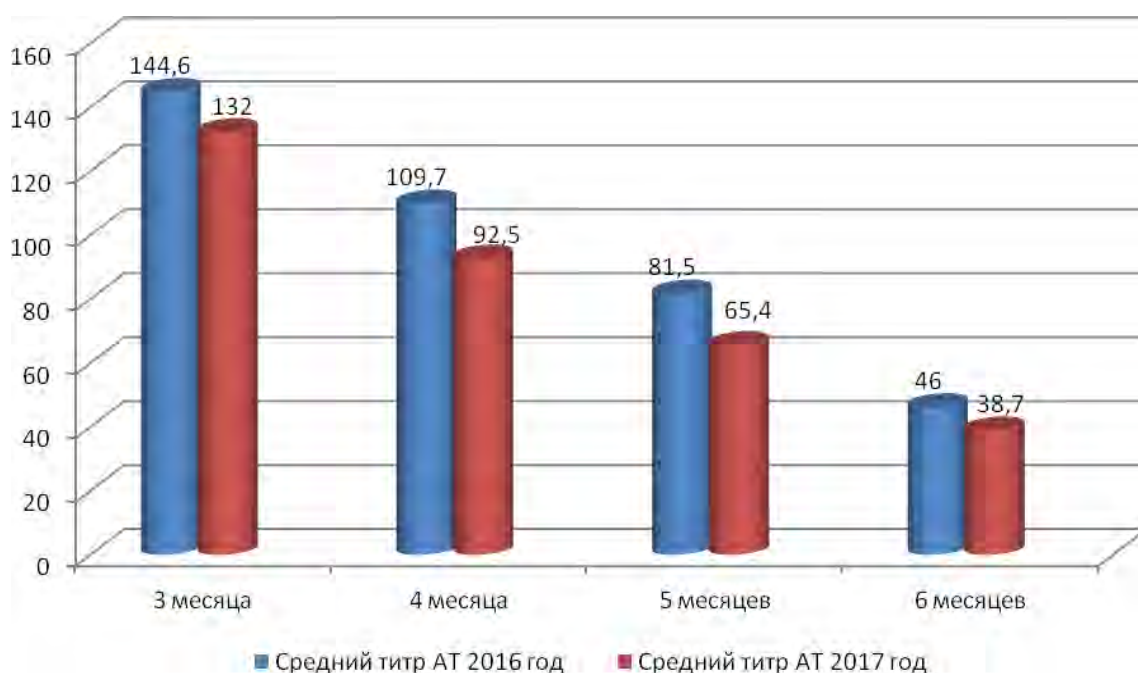


Рисунок 21 - Уровень титра антител в сыворотках крови КРС, вакцинированного против сибирской язвы в 2016 и 2017 годах, в зависимости от сроков исследования, прошедших после введения вакцины.

Таким образом, использование диагностического препарата «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» в широких мониторинговых исследованиях продемонстрировало удобство и эффективность его применения. Использование разработанного диагностикума позволило дифференцировать среди исследованных животных процент толерантных и ошибочно не иммунизированных. Проведенный анализ оценки иммунопрофилактики КРС вакцинированного против сибирской язвы в РТ, позволяет констатировать факт, что проводимая вакцинация способствует выработке в организме животных специфических антител, значение титра которых зависит от срока, прошедшего после введения вакцины: к шестому месяцу во всех исследованных пробах наблюдали снижение показателей титров антител.

Исходя из вышеизложенных результатов исследования, возникает необходимость более глубокого изучения поствакцинального противосибиреязвенного иммуногенеза в течение всего срока специфической

защиты животных, установленного в инструкции по применению вакцины против сибирской язвы (12 месяцев).

3.2.3 Изучение поствакцинального иммуногенеза против сибирской язвы у лабораторных животных

Для более детального изучения поствакцинального иммуногенеза, индуцированного вакцинацией против сибирской язвы, нами было решено провести исследование динамики иммунологических процессов, происходящих в организме на модели лабораторных животных.

Иммунитет против сибирской язвы складывается из теснейшего взаимодействия клеточных и гуморальных механизмов врожденной и адаптивной звеньев иммунной системы. Поэтому, для исследования поствакцинального иммуногенеза мы изучали динамику титра специфических антител, популяций лимфоцитов и активности клеток фагоцитарного ряда.

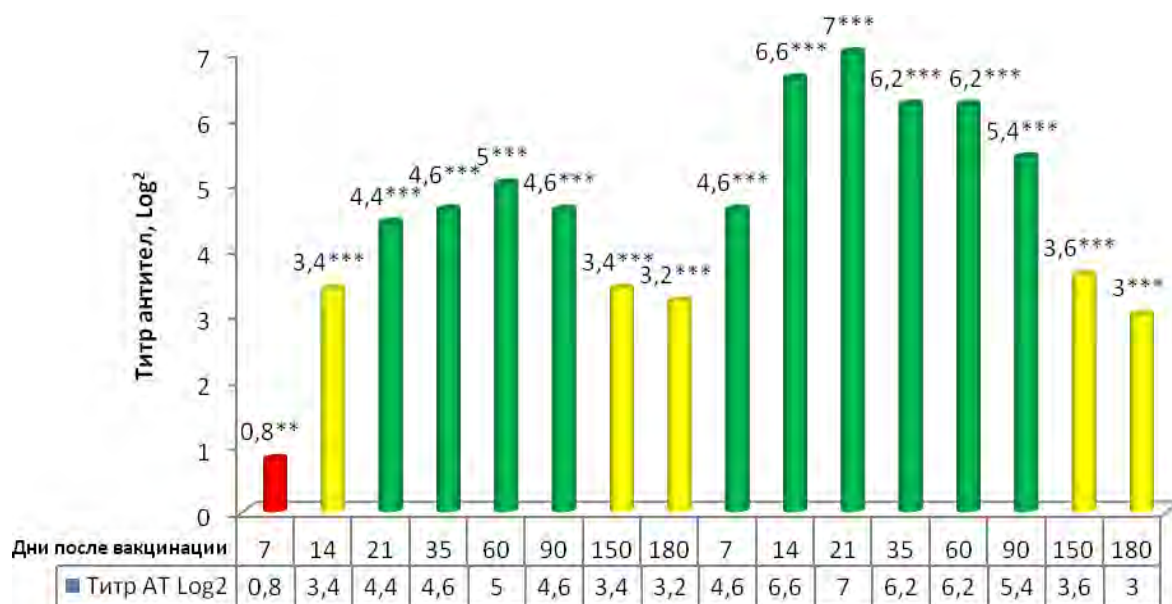
3.2.3.1 Исследование динамики титра противосибиреязвенных антител в сыворотке крови лабораторных животных при 1- и 2-кратной, с интервалом шесть месяцев, вакцинации.

Роль специфических антител против сибирской язвы заключается в связывании доменов протективного антигена – компонента токсина, который взаимодействует с рецепторами на мембране клеток-мишеней и способствует проникновению токсического комплекса в цитозоль. При наличии достаточного титра специфических антител прикрепление протективного антигена к рецепторам не происходит и токсин не может воздействовать на клетки организма.

Исследования по изучению динамики титра специфических антител против сибирской язвы проводили, используя 15 голов кроликов, из которых формировали 3 группы: 2 опытные и 1 контрольную по 5 голов в каждой. 1 группу кроликов вакцинировали против сибирской язвы 2 раз в год с интервалом шесть месяцев (Рис. 22), 2 группу - 1 раз в 12 месяцев согласно

инструкции по применению. Контрольная группа вакцинации не подвергалась.

У контрольной группы животных специфические антитела против возбудителя сибирской язвы не выявлялись в течение всего срока исследования.



* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$

Рисунок 22 - Динамика титра специфических антител у кроликов, ревакцинированных двукратно с интервалом шесть месяцев.

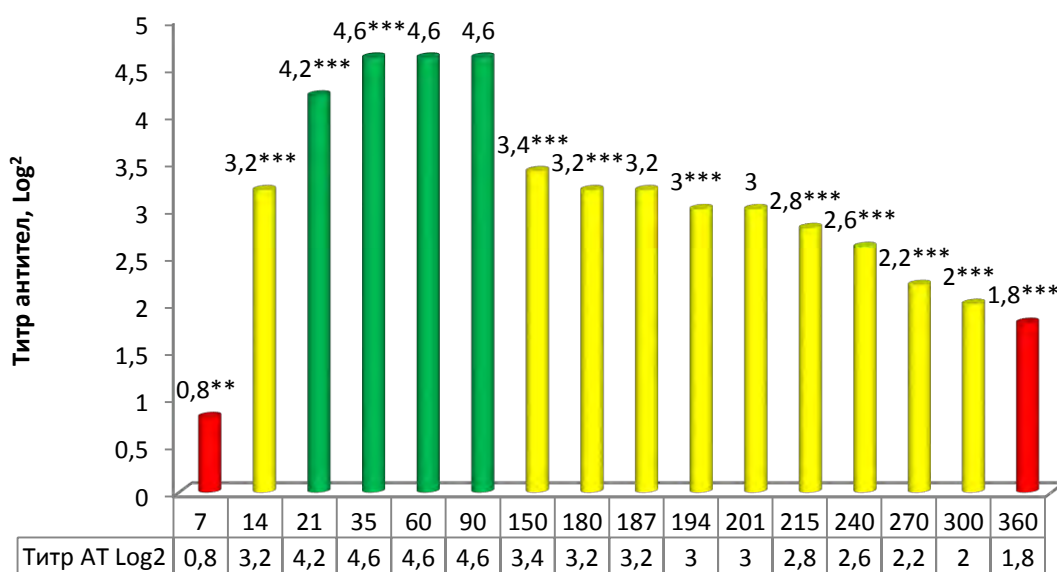
Полученные в результате эксперимента данные позволяют констатировать, что после проведенной вакцинации у лабораторных животных наблюдается нарастание титра специфических противосибиреязвенных антител, которые достигают минимальных защитных значений на 10-14 сутки после введения вакцины и соответствуют значению $3,4 \log_2$ ($p < 0,001$). В последующие дни напряженность иммунитета продолжала нарастать и поддерживалась на высоком уровне с 21 по 90 сутки включительно. Максимального значения титр специфических антител достигал на 60 сутки – $5,0 \log_2$ ($p < 0,001$). Затем постепенно снижался и к 180

суткам составлял $3,2 \log_2$ ($p < 0,001$).

По прошествии 180 суток (6 месяцев), после проведенной вакцинации, данная группа кроликов была иммунизирована повторно той же дозой спор вакцинного штамма 55 возбудителя сибирской язвы. К 7 суткам, после повторного введения, титр антител повысился на 44% и составил $4,6 \log_2$ ($p < 0,001$). Через 14 суток после повторной иммунизации титр увеличился на 106,2% и составил $6,6 \log_2$ ($p < 0,001$), к 21 суткам был достигнут максимум – $7,0 \log_2$ ($p < 0,001$). Высокие значения титра специфических противосибиреязвенных антител, после второго введения вакцины выявляли с 7 по 90 сутки включительно. При этом напряженный иммунитет наблюдали уже к 7 суткам, тогда как после первой иммунизации для достижения аналогичного показателя потребовалось 35 суток. Данный факт может быть связан с деятельностью клеток иммунологической памяти, образовавшиеся после первой иммунизации. К 150 суткам показатели напряженности иммунитета значительно снизились и составили $3,6 \log_2$ ($p < 0,001$), а к 180 суткам – $3,0 \log_2$ ($p < 0,001$).

Исследование динамики титра антител у лабораторных животных при применении стандартной схемы иммунизации, с ежегодной однократной ревакцинацией поголовья, показало следующие результаты (Рис. 23).

После вакцинации животных диагностический уровень специфических противосибиреязвенных антител был достигнут к 14 суткам, и составил в среднем $3,2 \log_2$ ($p < 0,001$). На 35 сутки был достигнут максимальный титр – $4,6 \log_2$ ($p < 0,001$), который держался на одном уровне до 90 суток. Затем, к 150 суткам произошло снижение показателя до $3,4 \log_2$ ($p < 0,001$). С 215 суток наблюдали снижение титра специфических антител со среднего значения $2,8 \log_2$ ($p < 0,001$) до $1,8 \log_2$ ($p < 0,001$) к 360 суткам.



* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$

Рисунок 23 - Динамика титра специфических антител у кроликов с момента введения вакцины с прослеживанием ее в течение 12 месяцев.

Таким образом, однократная ревакцинация создает напряженный иммунитет у лабораторных животных. Однако через 180 суток титры антител значительно снижаются. У 2 из 5 опытных животных титр находился в пограничных значениях. После 215 суток у 3 из 5 кроликов наблюдали снижение показателей, доходивших до уровня диагностического титра. К 360 суткам 4 из 5 животных показали результат ниже защитного.

3.2.3.2 Исследование динамики Т- и В-лимфоцитов в крови лабораторных животных, вакцинированных против сибирской язвы.

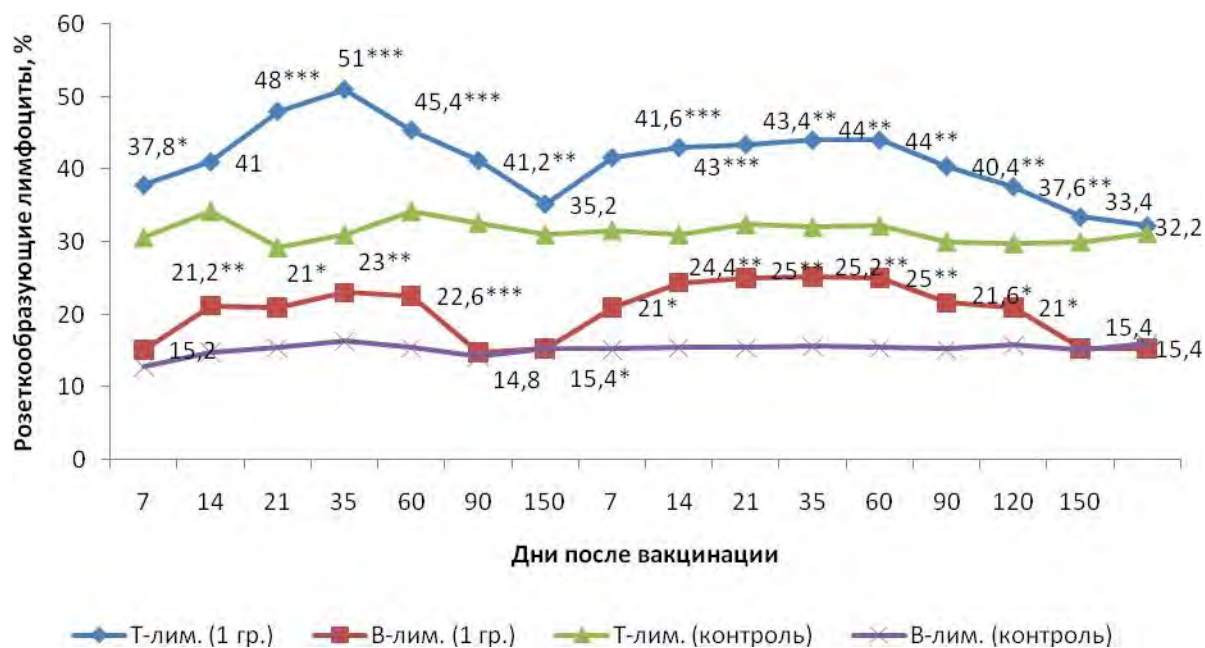
Как известно, популяции Т- и В-лимфоцитов играют ключевую роль в приобретении организмом специфической невосприимчивости к конкретному возбудителю. Т-клетки выступают в роли регуляторов специфического иммунного ответа: они способствуют выработке В-клетками антител к тимусзависимым антигенам возбудителя, привлекают к месту встречи с возбудителем клетки врожденной и адаптивной иммунной системы, а некоторые их субпопуляции приобретают способность иммунологической памяти. В-лимфоциты, после получения сигнала от Т-

клеток или встречи с тимуснезависимыми антигенами, пролиферируют и преобразуются в плазматические клетки, которые синтезируют специфические антитела против данного возбудителя, и образуют клетки памяти, несущие на своей поверхности специфические иммуноглобулиновые рецепторы.

Изучение клеточного звена адаптивного иммунитета рассматривают с помощью реакции розеткообразования популяций лимфоцитов с эритроцитами гетерологичных видов животных. Она является начальным этапом любого иммунологического исследования. Полученные в результате постановки данной реакции результаты характеризуют динамику поствакцинального иммунного ответа.

Исследования проводили на 15 головах кроликов, из которых формировали группы: 2 опытных и 1 контрольную.

Изучая динамику количественного содержания популяций лимфоцитов в крови лабораторных животных, ревакцинированных двукратно против сибирской язвы (Рис. 24) наблюдали следующую картину: на 7 сутки после введения вакцины отмечали повышение количества Т-клеток на 23,5% ($p < 0,05$), В-клеток на 18,7% ($p > 0,05$) по отношению к контрольной группе. Увеличение количества клеток объясняется трансформацией и пролиферацией лимфоцитов под действием антигенов, введенных при иммунизации животных. В дальнейшие сроки тенденция увеличения количества лимфоидных клеток продолжалась. Максимальный уровень Т- и В-клеток был достигнут на 35 сутки после введения вакцины, и составил 51% ($p < 0,001$) и 23% ($p < 0,01$) соответственно, что на 64,5% больше показателя Т-лимфоцитов и на 41,1% больше показателя В-лимфоцитов чем в контрольной группе животных. С 60 суток процент лимфоцитов начал уменьшаться: Т-клеток составил 45,4% ($p < 0,001$), а В-клеток – 22,6% ($p < 0,001$). К 90 суткам показатели иммунокомпетентных клеток составили: Т-лимфоциты - 41,2% ($p < 0,01$), В-лимфоциты - 14,8% ($p > 0,05$), при этом процент В-клеток снизился до уровня контрольной группы. К 150 суткам процент клеток достиг минимума: 35,2% ($p > 0,05$) Т-клеток и 15,4% ($p > 0,05$) В-клеток.



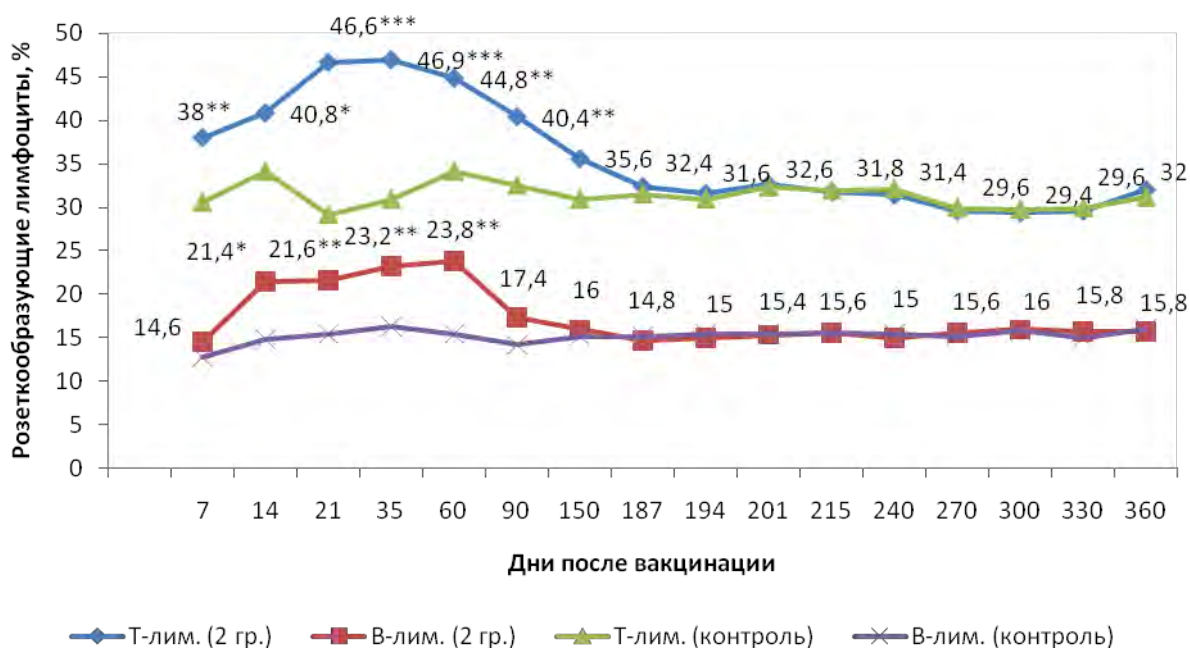
* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$

Рисунок 24 - Динамика популяций лимфоцитов у кроликов, ревакцинированных двукратно с интервалом шесть месяцев.

На 180 сутки после проведения вакцинации, данную группу животных ревакцинировали в той же дозе спор вакцинного штамма 55-ВНИИВВиМ возбудителя сибирской язвы. На 7 сутки после ревакцинации наблюдали увеличение процента розеткообразующих лимфоцитов. Процент Т-клеток составил 41,6% ($p < 0,001$), В-лимфоцитов - 21% ($p < 0,05$), что на 26% и 28% больше чем в контрольной группе соответственно. В последующем, процент розеткообразующих клеток продолжил увеличиваться и к 35 суткам достиг максимума: Т-лимфоцитов - 44% ($p < 0,01$) и В-лимфоцитов - 25,2% ($p < 0,01$), что на 28% и 39% больше чем в контрольной группе животных соответственно. В период с 60 по 90 сутки, данные показатели оставались на прежнем уровне. С 90 суток процент Т- и В-лимфоцитов снизился до 40,4% ($p < 0,01$) Т-клеток и 21,6% ($p < 0,05$) В-клеток, и достиг минимальных значений к 180 суткам: 32,2% ($p > 0,05$) Т-лимфоцитов и 15,4% ($p > 0,05$) В-лимфоцитов, что соответствует показателям контрольной группы животных.

При изучении динамики количественного содержания Т- и В-лимфоцитов в крови кроликов с момента введения вакцины и

прослеживанием ее в течение 12 месяцев, регистрировали следующее: на 7 сутки наблюдали выраженное увеличение количества Т-лимфоцитов, составившее 38% ($p < 0,01$), что на 20% больше показателя чем в контрольной группе животных. Процент В-лимфоцитов также увеличился и составил 14,6% ($p > 0,05$) - на 13% больше контроля. На 14 сутки увеличение исследуемых показателей продолжилось и составило: Т-клеток - 40,8% ($p < 0,05$), а В-клеток – 21,4% ($p < 0,05$). Максимальный процент Т-клеток наблюдали на 35 сутки после введения вакцины - 46,9% ($p < 0,001$), который на 51% больше показателей контрольной группы, в то время как максимальный процент В-клеток отмечали на 60 сутки - 23,8% ($p < 0,01$) - на 36% больше контрольной группы (Рис.25).



* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$

Рисунок 25 - Динамика популяций лимфоцитов в крови кроликов с момента введения вакцины и прослеживанием ее в течение 12 месяцев.

На 90 сутки после вакцинации регистрировали снижение процента Т- и В-лимфоцитов относительно их максимальных показателей: процент Т-клеток составил 40,4% ($p < 0,01$), В-клеток – 17,4% ($p > 0,05$). К 150 суткам уровень Т-лимфоцитов снизился до 35,6% ($p > 0,05$), В-лимфоцитов до 16% ($p > 0,05$). Начиная со 187 суток после введения вакцины, исследуемые

показатели достигли уровня значений контрольной группы животных и, с небольшими статистическими колебаниями, регистрировались на данном уровне до 360 суток после иммунизации.

Полученные в результате исследования данные позволяют заключить, что вакцинация животных против сибирской язвы спорами вакцинного штамма 55-ВНИИВВиМ вызывает иммунологический ответ Т- и В-лимфоцитов, заключающийся в пролиферации данных популяций клеток, реагирующих на вызываемое иммунизацией антигенное раздражение. Наибольшее количество исследуемых иммунокомпетентных клеток регистрировали в период с 35 по 60 сутки, после чего происходило постепенное их снижение к 180 суткам до уровня, определяемого у контрольной группы животных. При этом, в 1 группе кроликов, повторно ревакцинированных через 6 месяцев, наблюдали аналогичное увеличение процента как Т-, так и В-клеток, в то время как во 2 группе животных, на протяжении периода со 187 по 360 сутки отмечали результаты сопоставимые с контрольной группой животных.

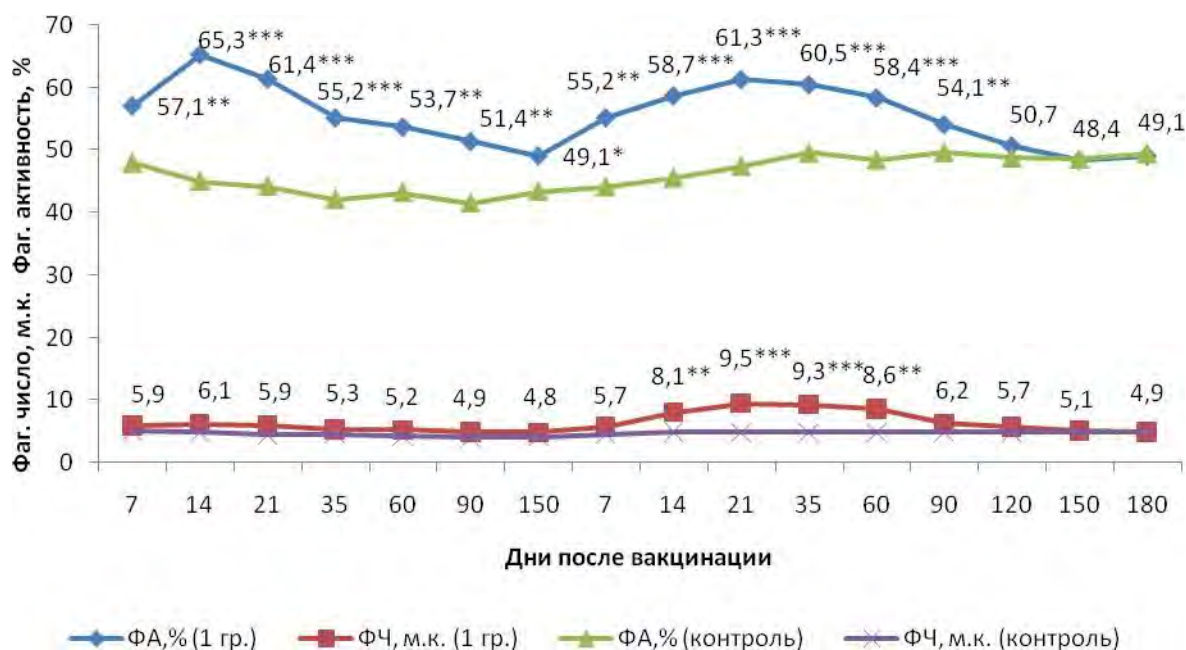
3.2.3.3 Исследование динамики естественной резистентности лабораторных животных, вакцинированных против сибирской язвы.

Основой естественной резистентности животных является фагоцитоз. Он представляет собой комплекс клеточных реакций организма, направленных на распознавание, поглощение и элиминацию возбудителя инфекции. Фагоциты первыми мобилизуются в очаг воспаления, от их активности во многом зависит эффективность противомикробной защиты. Фагоцитоз является одним из основных механизмов в борьбе с сибирской язвой.

Для изучения фагоцитарных процессов в организме проводят оценку активности фагоцитов, характеризующую процент клеток, взаимодействующий с внедрившимися антигенами, а также фагоцитарный

индекс, определяющее количество антигена, которое захватывает один фагоцит.

Изучая динамику естественной резистентности организма лабораторных животных 1 группы, ревакцинированных против сибирской язвы двукратно с интервалом 6 месяцев (Рис. 26) регистрировали следующие показатели: на 7 сутки, прошедшие после вакцинации, наблюдали увеличение фагоцитарной активности до $57,1 \pm 0,5\%$ ($p < 0,01$), что на 17% больше в сравнении с контрольной группой животных – $47,9 \pm 2,1\%$.



* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$

Рисунок 26 - Динамика показателей естественной резистентности организма лабораторных животных 1 группы, ревакцинированных против сибирской язвы двукратно с интервалом 6 месяцев.

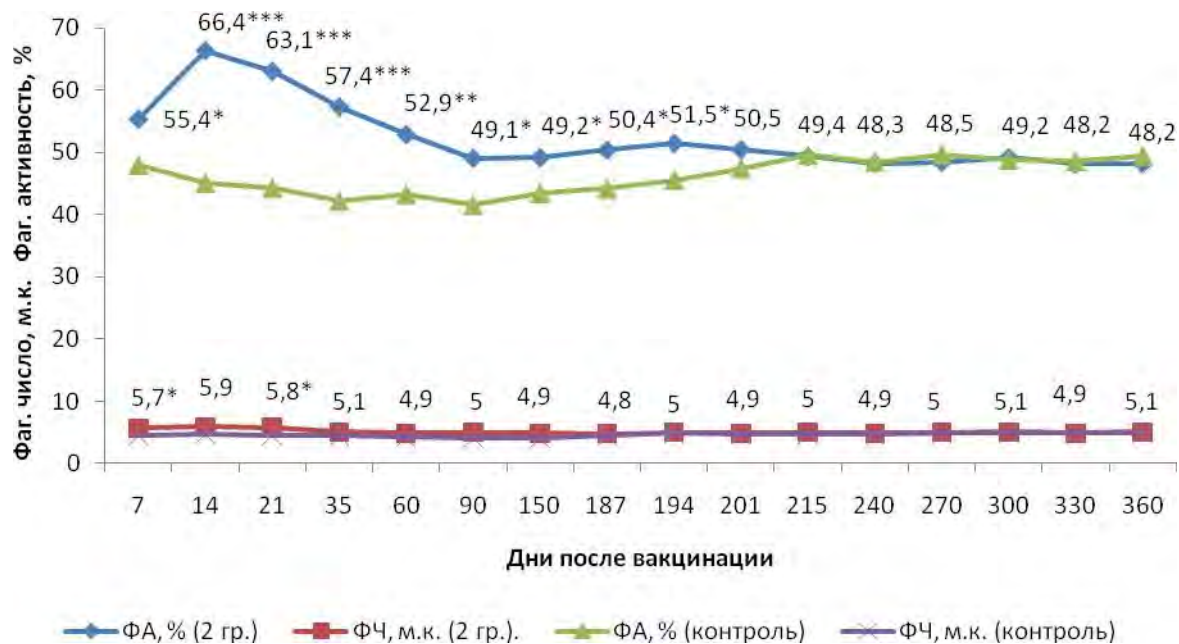
Фагоцитарный индекс составил $5,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$) микробных клеток – на 14% больше показателей контрольной группы животных. Повышение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса свидетельствуют об активации факторов естественной резистентности организма животных в ответ на проведенную иммунизацию. Через 14 суток после введения вакцины показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса продолжили

увеличиваться и достигли максимальных значений: $65,3 \pm 2,4\%$ ($p < 0,001$) и $6,1 \pm 0,4$ ($p > 0,05$) микробных клеток, что больше значений контрольной группы на 32% и 27% соответственно. В дальнейшие сроки наблюдали тенденцию к снижению исследуемых показателей: на 21 сутки значения составили $61,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) и $5,9 \pm 0,3$ ($p > 0,05$); на 35 сутки – $55,2 \pm 2,0\%$ ($p < 0,001$) и $5,3 \pm 0,2$ ($p > 0,05$); на 60 сутки – $53,7 \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$) и $5,2 \pm 0,3$ ($p > 0,05$); на 90 сутки – $51,4 \pm 0,9\%$ ($p < 0,01$) и $4,9 \pm 0,2$ ($p > 0,05$). На 150 сутки после вакцинации исследуемые показатели достигли своего минимума – $49,1 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$) и $4,8 \pm 0,5$ ($p > 0,05$).

Спустя 6 месяцев, исследуемая группа кроликов, была ревакцинирована против сибирской язвы. На 7 сутки после повторного введения вакцины, процент фагоцитарной активности составил $55,2 \pm 1,5\%$ ($p < 0,01$), увеличившись на 12%, показатель фагоцитарного индекса составил $5,7 \pm 0,2$ ($p > 0,05$), увеличившись на 16%. Через 14 суток показатели продолжили повышаться: активность фагоцитов достигла $58,7 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) при фагоцитарном индексе $8,1 \pm 0,5$ ($p < 0,01$). Максимальные показатели активности после второй вакцинации наблюдали на 21 сутки: они составили $61,3 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$) и $9,5 \pm 0,5$ ($p < 0,001$) соответственно. При этом, с момента вакцинации, исследуемые показатели увеличились на 20% - фагоцитарная активность и 50% - фагоцитарный индекс по сравнению с показателями, регистрируемыми перед вторым введением вакцины. В сравнении с контрольной группой животных, показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса у опытной группы были выше на 23% и 50% соответственно. В дальнейшие сроки исследования наблюдали постепенное снижение исследуемых показателей. К 150 суткам после второго введения вакцины регистрировали снижение показателей до уровня контрольной группы животных: $48,4 \pm 1,0\%$ ($p > 0,05$) фагоцитарной активности и $5,1 \pm 0,5$ ($p > 0,05$) фагоцитарного индекса.

При исследовании естественной резистентности у второй группы животных, вакцинированных против сибирской язвы однократно в течение

года (Рис. 27), регистрировали следующую динамику: на 7 сутки исследуемые показатели повысились до $55,4 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) фагоцитарной активности и $5,7 \pm 0,4$ ($p < 0,05$) микробных клеток фагоцитарного индекса, при значении в контрольной группе $47,9 \pm 2,1\%$ и $4,5 \pm 0,4$ м.к. соответственно. На 14 сутки после вакцинации наблюдали повышение значений до максимального уровня: фагоцитарная активность увеличилась на 33% по сравнению с контролем и составила $66,4 \pm 1,7\%$ ($p < 0,001$), тогда как фагоцитарный индекс составил $5,9 \pm 0,2$ м.к. ($p > 0,05$), увеличившись на 19% по отношению к контрольной группе животных. С 21 суток отмечали постепенное снижение исследуемых показателей с $63,1 \pm 1,5\%$ ($p < 0,001$) фагоцитарной активности $5,8 \pm 0,2$ м.к. ($p < 0,05$) фагоцитарного индекса, и к 215 суткам после проведенной вакцинации, их значения достигли показателей контрольной группы, которые составили $49,4 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$) и $5,0 \pm 0,5$ м.к. ($p > 0,05$) соответственно. В оставшиеся сроки исследования, до 360 суток, показатели фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса соответствовали значениям контрольной группы (рис.27).



* $p \leq 0,05$ ** $p \leq 0,01$ *** $p \leq 0,001$

Рисунок 27 - Динамика показателей естественной резистентности кроликов, вакцинированных против сибирской язвы с прослеживанием ее в течение 12 месяцев.

Таким образом, исследуя динамику показателей естественной резистентности организма лабораторных животных, вакцинированных против сибирской язвы, наблюдали увеличение значений фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса лейкоцитов, которые достигали своих максимальных значений на 14 сутки после иммунизации, что свидетельствует об активации факторов естественной резистентности организма. Высокие значения исследуемых показателей отмечали до 150 суток после введения вакцины. В дальнейшие сроки исследования показатели опускались до значений, тождественных контрольной группе. При ревакцинации животных 1 группы спустя 180 суток наблюдали аналогичную динамику показателей активности лейкоцитов: максимальные значения регистрировали на 14-21 сутки после введения вакцины со снижением их показателей к 150-180 суткам. Понижение исследуемых

значений до уровня контрольной группы свидетельствует, по нашему мнению, об элиминации введенного антигена и, вследствие этого, прекращения его презентации клеткам адаптивного иммунитета.

3.3 Изучение поствакцинального иммуногенеза против сибирской язвы у крупного рогатого скота.

3.3.1 Исследование динамики титра противосибиреязвенных антител в сыворотке крови КРС при 1- и 2-кратной вакцинации.

Экспериментальные исследования по изучению динамики нарастания и спада титра антител в сыворотках крови взрослого поголовья крупного рогатого скота в РНГА при однократной и двукратной вакцинации против сибирской язвы проводили с начала иммунизации, прослеживая ее до следующего срока ревакцинации.

Результаты исследований сывороток крови крупного рогатого скота в РНГА, в течение года (360 сут.) при однократной и двукратной, с интервалом 6 месяцев, ревакцинации против сибирской язвы обобщены и представлены на рисунках.

Проведенными исследованиями установили, что при одно- и двукратной ревакцинации прослеживается нарастание титра антител с момента введения вакцины до 21 суток, который держится на высоком уровне с незначительными колебаниями в течение 3 месяцев, а к 180 суткам регистрируется снижение титра антител.

Наличие достаточно высоких фоновых титров антител в сыворотке крови опытных животных, по-видимому, обусловлено тем, что животных первый раз прививают против сибирской язвы в 3 месяца, затем в 9 месяцев, затем ежегодно.



Рисунок 28 - Динамика титра антител сыворотки крови крупного рогатого скота, при однократной иммунизации.

В результате анализа проведенных исследований при однократной ревакцинации установлено, что средний титр антител фонового показателя (до вакцинации) составил $4,5 \log_2$ (Рис. 28).

После вакцинации регистрировали нарастание титра антител, который достигал максимума на 21 сутки и составил $9,1 \log_2$, сохраняясь на этом уровне, с небольшим колебанием, до 90 суток – $8,4 \log_2$, затем отмечали их спад к 150 суткам до $4,7 \log_2$. К 180 суткам средний титр составил $4,2 \log_2$ и с этого времени наблюдали постепенное снижение среднего титра антител, и к 360 суткам он составил $2,4 \log_2$. Следует отметить, что через 180 суток у 18%, а через 360 суток у 60% животных титр антител был в пределах защитного.



Рисунок 29 - Динамика титра антител сыворотки крови крупного рогатого скота, при двукратной ревакцинации.

Анализируя данные, полученные при двукратной ревакцинации (Рис. 29), регистрировали фоновые показатели среднего титра антител, которые составляли $\geq 3 \log_2$. После введения вакцины к 21-35 суткам титры антител против сибирской язвы возрастали до $9,5 \log_2$, и оставались в пределах $8,3 \log_2$ до 90 суток. К 180 суткам средний титр антител составлял $3,8 \log_2$. На основании данных, полученных при однократной иммунизации и первых 6 месяцев при двукратной, было решено провести повторную ревакцинацию. После повторного введения вакцины наблюдали повышение среднего титра антител, который достиг максимума к 35 суткам и составил $9,1 \log_2$, затем постепенное снижение его к 180 суткам, который составил $2,9 \log_2$.

Полученные, в результате эксперимента данные, показывают, что вакцинация животных против сибирской язвы позволяет выработать напряженный иммунитет к данному заболеванию. Однако спустя 180 суток регистрируется значительное снижение показателей титров антител, у 18 % животных до пограничных значений.

3.3.2 Исследование динамики Т- и В-лимфоцитов в крови КРС, вакцинированного против сибирской язвы.

Проведенными исследованиями по определению динамики популяций лимфоцитов в крови крупного рогатого скота, привитого против сибирской язвы, методом спонтанного розеткообразования (Рис. 30, 31) в разные сроки поствакцинального периода, проследили периодическое увеличение и снижение количества иммунокомпетентных клеток, представленное на рисунке 3.

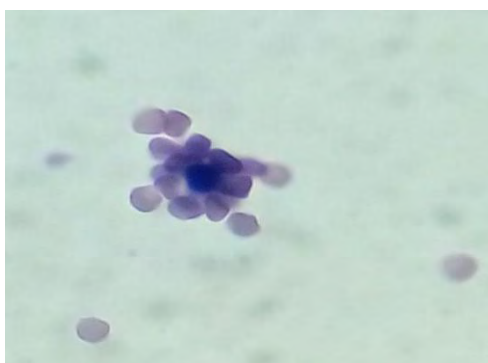


Рисунок 30 – Образование розеток В-лимфоцитами (Е-РОК)

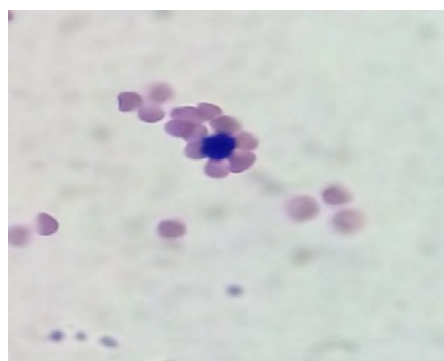


Рисунок 31 – Образование розеток Т-лимфоцитами (Е-РОК)

Анализ полученных результатов показал, что у вакцинированного против сибирской язвы крупного рогатого скота в течение года прослеживалось волнообразное колебание содержания Т- и В-лимфоцитов в крови. После вакцинации наблюдали нарастание количества исследуемых клеток, а, следовательно, и напряженности клеточного звена адаптивного иммунитета. Наибольшее количество лимфоцитов определяли в период с 35 по 60 сутки, которое постепенно снижалось, и к 180 дню достигало своих минимальных значений (Рис.32).

После повторной иммунизации (Рис. 33), следующей за пастбищным периодом, у опытных животных наблюдали нарастание количества исследуемых клеток, наибольшее значение которых приходилось на срок 35 - 90 суток после вакцинации, что превышает продолжительность повышенного

количества лимфоцитов в послестойловый период. Это может быть связано с улучшением общего состояния организма животных после пастбищного периода. Однако к 180 суткам, после повторной вакцинации, количество клеток значительно снижалось.

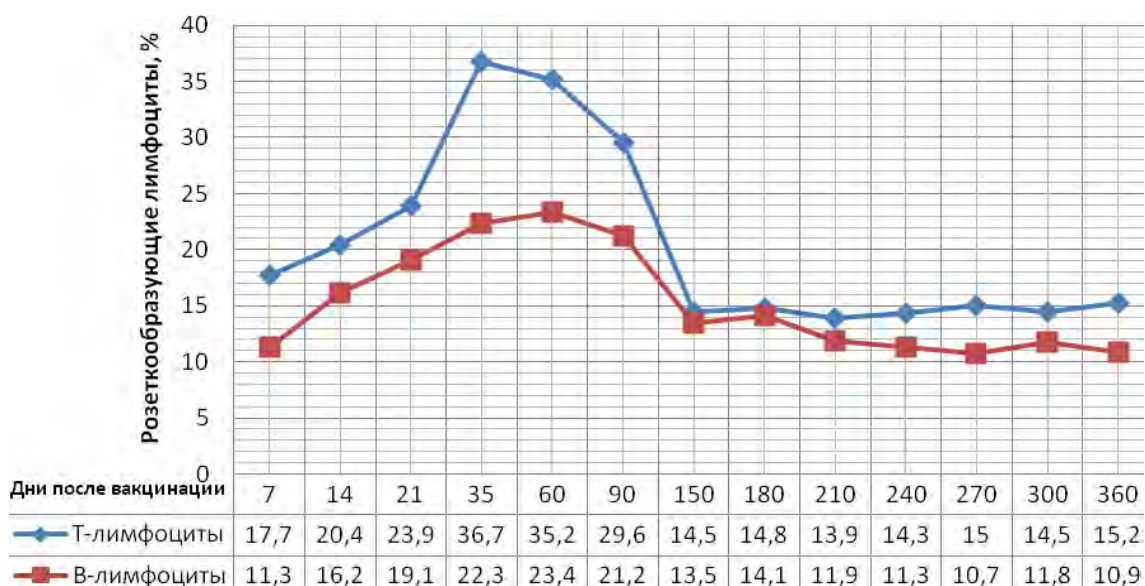


Рисунок 32 - Динамика популяционного состава лимфоцитов в крови КРС при однократной ревакцинации против сибирской язвы.

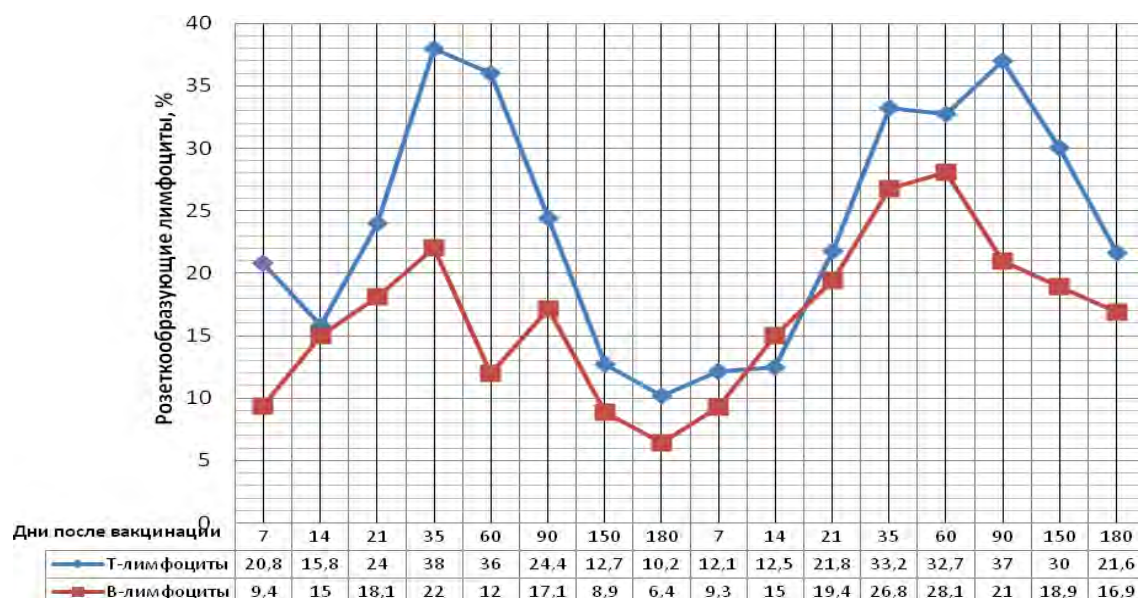


Рисунок 33 - Динамика популяционного состава лимфоцитов в крови КРС при двукратной ревакцинации против сибирской язвы.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что иммунизация приводит к увеличению количественного содержания лимфоидных клеток и способствует повышению резистентности организма. Увеличение количества лимфоцитов, участвующих в обезвреживании токсина, измененных возбудителем клеток организма, а также иммунологической памяти, дает основание говорить об усилении напряженности иммунитета животных против сибирской язвы. Наибольшее количество Т- и В-лимфоцитов в крови вакцинированных животных наблюдалось на 30 день после иммунизации и поддерживалось на одном уровне в течение двух месяцев, спустя 3 месяца происходило постепенное снижение количества клеток и к 180 суткам они доходили до минимальных значений.

3.3.3 Исследование показателей естественной резистентности КРС вакцинированного против сибирской язвы.

С целью исследования динамики естественной резистентности организма КРС, вакцинированного против сибирской язвы проводили определение процента фагоцитарной активности и подсчет фагоцитарного индекса лейкоцитов (Рис.34).

Анализ полученных данных по изучению естественной резистентности животных, ревакцинированных против сибирской язвы один раз в год показал, что повышение исследуемых показателей достигло максимума к 21 суткам и составило - $57,3 \pm 0,9\%$ фагоцитарной активности и $7,0 \pm 0,5$ м.к. фагоцитарного индекса, это характеризует усиление активности факторов клеточного звена врожденного иммунитета. В последующие сроки регистрировали постепенное снижение значений, которые достигли своего исходного уровня к 150-180 суткам после проведенной вакцинации.

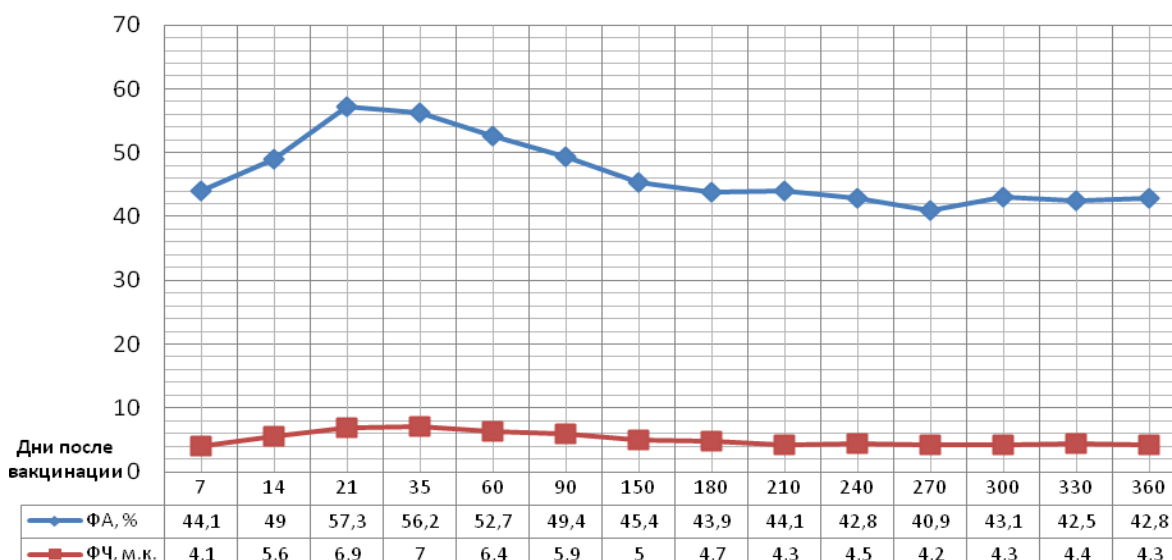


Рисунок 34 - Динамика показателей естественной резистентности организма взрослого поголовья КРС ревакцинированного против сибирской язвы один раз в год.

При изучении динамики вышеназванных показателей при двукратной схеме ревакцинации с интервалом шесть месяцев (Рис. 35) на 7 сутки регистрировали $44,6 \pm 1,9\%$ активности фагоцитов и $3,9 \pm 0,7$ м.к. фагоцитарного индекса. К 14 суткам значения возросли на 8% и 17% и составили $48,4 \pm 3,1\%$ и $5,3 \pm 0,3$ м.к. соответственно. Максимальная активность была отмечена на 21 сутки: $58,7 \pm 1,1\%$ активности при $7,1 \pm 0,1$ м.к. фагоцитарного индекса. Через 35 суток после введения вакцины регистрировали постепенное снижение количества исследуемых показателей до $54,3 \pm 1,4\%$ и $6,8 \pm 0,2$ м.к. с прослеживанием последующей тенденции к их уменьшению. К 150-180 суткам после иммунизации процент фагоцитарной активности был $46,2 \pm 1,2\%$ и $45,1 \pm 1,1\%$, и $4,9 \pm 0,3$ и $4,5 \pm 0,5$ м.к. соответственно.



Рисунок 35 - Динамика показателей естественной резистентности организма взрослого поголовья КРС ревакцинированного против сибирской язвы двукратно с интервалом шесть месяцев.

По прошествии 180 суток после введения вакцины, была проведена повторная ревакцинация КРС против сибирской язвы. На 7 сутки после второй иммунизации процент активности фагоцитов незначительно вырос на 7% и составил $48,3 \pm 1,5\%$, показатель фагоцитарного индекса увеличился на 12% - $5,1 \pm 0,7$ м.к. В дальнейшие сроки наблюдали увеличение исследуемых значений до 35 суток после вакцинации, когда отмечали максимальные показатели фагоцитарной активности – $60,1 \pm 1,3\%$ и фагоцитарного индекса – $7,2 \pm 0,4$ м.к., которые возросли от фоновых показателей, регистрируемых перед второй вакцинацией, на 25% и 40% соответственно. После 35 суток, отмечали тенденцию к снижению. К 180 суткам показатели достигли значений в $49,6 \pm 1,6\%$ фагоцитарной активности и $5,8 \pm 0,4$ м.к. фагоцитарного индекса, снизившись с максимальных значений на 18% и 23% соответственно.

Таким образом, по полученным результатам можно сделать вывод, что в противосибиреязвенном иммуногенезе, индуцированном вакцинацией,

наибольшая фагоцитарная активность лейкоцитов наблюдается на ранних стадиях развития процесса: с 7 по 14-21 сутки после иммунизации с последующим снижением исследованных функциональных показателей. Повышение фагоцитарной активности и фагоцитарного индекса свидетельствуют о вовлечении в процесс факторов естественной резистентности организма, которые играют первостепенную роль в защите животных от возбудителя сибирской язвы на ранних стадиях развития инфекционного процесса. Снижение количества активных фагоцитов к 120 суткам после вакцинации может быть связано с полной элиминацией введенного вакцинного штамма из организма к этому времени.

3.3.4. Исследование превентивных свойств сыворотки крови КРС вакцинированного против сибирской язвы.

Для определения напряженности иммунитета большое значение придают методу оценки превентивных свойств сыворотки крови вакцинированных животных, который является одним из наиболее достоверных показателей. Данный метод имеет высокую степень объективности и не требует применения вирулентных культур возбудителя сибирской язвы.

В результате проведенной работы было установлено, что сыворотки крови вакцинированного против сибирской язвы взрослого поголовья КРС обладают защитными свойствами. Превентивная активность их зависела от срока, прошедшего после иммунизации животных, титра специфических антител и дозы вводимых сывороток. Результаты исследований представлены в таблице 6 и рисунке36:

Таблица 6 - Превентивные свойства сывороток крови крупного рогатого скота, вакцинированного против сибирской язвы.

Срок исследования (сутки)	Дозы сыворотки, см ³	Средний титр антител, Log ₂	Количество опытных мышей, голов	Количество выживших мышей через 72 часа всего, голов	Превентивная активность, %
14	0,5	7,2±0,02	10	7	70
	0,1		10	6	60
	0,02		10	5	50
Контроль	-	-	10	0	-
35	0,5	9,5±0,05	10	9	90
	0,1		10	8	80
	0,02		10	7	70
Контроль	-	-	10	0	-
90	0,5	9,5±0,01	10	8	80
	0,1		10	6	60
	0,02		10	5	50
Контроль	-	-	10	0	-
150	0,5	8,3±0,1	10	5	50
	0,1		10	4	40
	0,02		10	3	30
Контроль	-	-	10	0	-
180	0,5	4,1±0,1	10	4	40
	0,1		10	3	30
	0,02		10	2	20
Контроль	-	-	10	0	-

Через 14 суток после ревакцинации взрослого поголовья КРС титр антител находился на уровне $7,2 \pm 0,02 \log^2$, защитная способность сывороток крови при заражении белых мышей летальной дозой штамма 55 составила: при введении $0,5 \text{ см}^3$ сыворотки – 70%; $0,1 \text{ см}^3$ сыворотки – 60% и $0,02 \text{ см}^3$ сыворотки – 50%. Спустя 35 суток от срока иммунизации, показатели превентивной активности, при титре $9,5 \pm 0,05 \log^2$, возросли на 20% во всех трех опытных группах, и составили 90, 80 и 70% соответственно. По прошествии 90 суток с момента введения вакцины, средний титр антител остался на прежнем уровне, а защитная способность сывороток крови снизилась на 10% в первой группе, которой вводили сыворотку в объеме $0,5 \text{ см}^3$, и составила 80 %. В двух других группах защитные показатели сывороток уменьшились на 20% и составили 60 и 50% соответственно. В последующие сроки: на 150 и 180 сутки после проведенной ревакцинации превентивные свойства сывороток продолжили снижаться во всех исследуемых группах. К 180 суткам, при среднем титре антител $4,1 \log^2$, показатели в первой группе пришли к значению 40%, второй - 30% превентивной активности сывороток. Третья группа, в которой мышам вводили $0,02 \text{ см}^3$ исследуемой сыворотки, показала результат в 20% защитной активности.

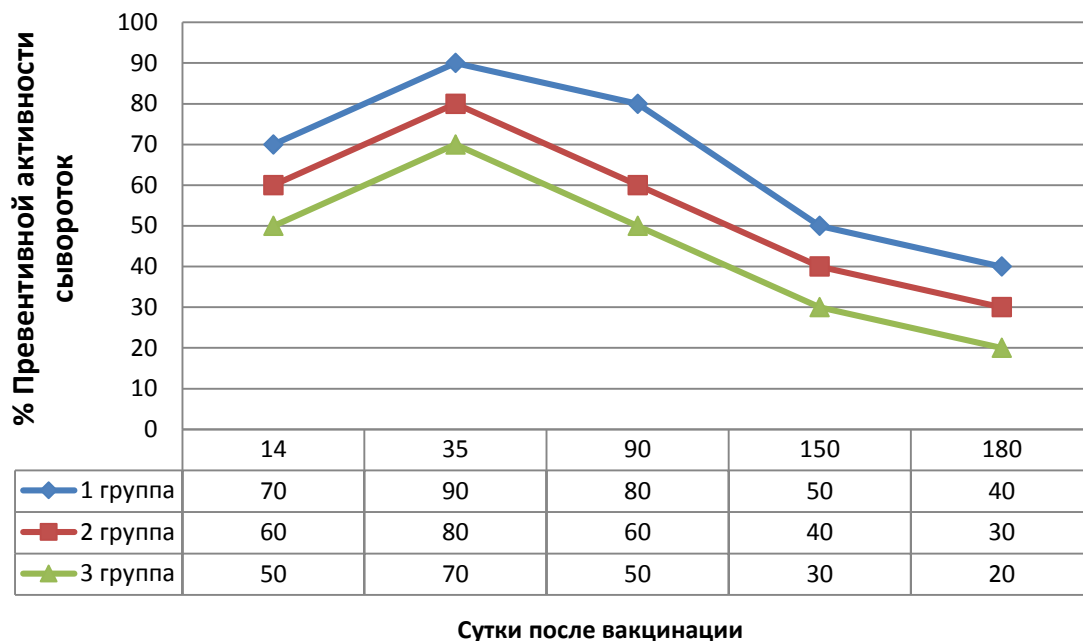


Рисунок 36 - Динамика превентивных свойств сыворотки крови взрослого поголовья крупного рогатого скота, вакцинированного против сибирской язвы

Из приведенных выше данных следует, что противосибиреязвенные антитела в сыворотках крови, образовавшиеся после вакцинации, способствуют приобретению защиты восприимчивых животных от заражения летальными дозами возбудителя сибирской язвы. Наибольший процент защиты наблюдается на 35 сутки после иммунизации, который коррелирует с уровнем максимальных титров поствакцинальных антител в сыворотках крови взрослого поголовья КРС. К 180 суткам показатель превентивной активности сывороток при введении 0,5 и 0,1 см³ составлял 40% и 30% соответственно, при введении 0,02 см³ – 20%. Полученные результаты указывают, что наиболее выраженная активность сывороток проявлялась на 20-30 день после иммунизации животных с последующим постепенным снижением показателей.

Таким образом, проведенное исследование динамики противосибиреязвенного иммуногенеза, позволяет сделать вывод, что

вакцинация животных вызывает в организме животных выработку напряженного иммунитета. Иммунизация вызывает в организме ответ со стороны как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. После введения вакцины минимальные защитные показатели регистрируются на 14 сутки, с последующим ростом значений до 60 – 90 суток. По истечении 3 месяцев после вакцинации наблюдается постепенное снижение исследованных показателей, которые, к 180-200 суткам опускаются до пограничных значений и держатся на таком уровне до 300 суток.

Учитывая полученные результаты, следует рекомендовать проведение вакцинации сельскохозяйственных животных непосредственно перед выгоном на пастбищное содержание, когда вероятность заразиться сибирской язвой наиболее высока. Ревакцинация животных в апреле месяце позволит своевременно повысить напряженность иммунитета и сохранить его на высоких значениях до загона на стойловый период.

В связи с особой ситуацией по сибирской язве, заключающейся в большом количестве неустановленных СЯС, а также высокой плотности и активности СНП, в зонах высокого риска возможного возникновения вспышек сибирской язвы рекомендовано вакцинировать взрослое поголовье сельскохозяйственных животных, подверженных выпасному содержанию, дважды в год с интервалом 6 месяцев: весной и осенью.

4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований дана оценка эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан на современном этапе, выявлены территории риска возможных вспышек инфекции. Испытание диагностического средства «Набор определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» в широких мониторинговых исследованиях показало его эффективность и практическую значимость при выявлении толерантных и непривитых животных. В результате изучения динамики противосибиреязвенного иммунитета установлено, что иммунизация вызывает в организме ответ со стороны как клеточного, так и гуморального звеньев иммунной системы. После введения вакцины минимальные защитные показатели регистрируются на 14 сутки, с последующим ростом значений до 60 – 90 суток. По истечении 3 месяцев после вакцинации наблюдается постепенное снижение исследованных показателей, которые, к 180-200 суткам опускаются до пограничных значений и держатся на таком уровне до 300 суток.

Полученные результаты позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Республика Татарстан является эндемичной по сибирской язве. На каждый район республики приходится по 24,8 сибиреязвенных скотомогильников, число которых напрямую связано с количеством вспышек инфекции (r_{xy} Пирсона = 0,847). Тридцать один район республики (72,1%) имеют высокую степень фактического неблагополучия по сибирской язве. Тридцать районов (69,8%) подвержены серьезным рискам возможного возникновения вспышек инфекции.

2. Испытания «Набора определения титра антител в сыворотке крови животных, вакцинированных против сибирской язвы в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» в широких мониторинговых исследованиях эффективности иммунопрофилактики показали его эффективность и

позволили выявлять толерантных и пропущенных при вакцинации животных. В процессе работы было установлено, что, несмотря на проводимую иммунопрофилактику сельскохозяйственных животных против сибирской язвы у 15,5 – 16,3% из них наблюдается отсутствие необходимого титра специфических антител, что ведет к необходимости проведения регулярной оценки специфической профилактики.

3. Вакцинация животных против сибирской язвы вызывает иммунологический ответ их организмов, который представляет собой общую закономерность: первым звеном иммунной системы, реагирующим на вакцинацию против сибирской язвы, являются неспецифические факторы, значения которых начинают активно возрастать уже с 7 суток после введения вакцины и достигают пика на 14 сутки с последующим снижением показателей. Вслед за факторами неспецифической резистентности возрастают значения гуморального звена адаптивного иммунитета. Минимальный защитный титр антител регистрируется спустя 14 суток с момента введения вакцины и достигает максимума к 60 суткам. По истечении 90 суток наблюдается постепенное снижение показателей, которые к 200 суткам достигают пограничных значений и поддерживаются на данном уровне до 300 суток. Количество лимфоидных клеток достигает своего максимума к 35 суткам. К 150-190 суткам регистрируется их спад до значений равных контрольным группам животных.

5 ПРАКТИЧЕСКИЕ ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Практические предложения вошли в «Методические рекомендации по оценке эффективности иммунопрофилактики сибирской язвы у крупного рогатого скота реакцией непрямой гемагглютинации», утвержденные Главным управлением ветеринарии Кабинета Министров Республики Татарстан (2019 г.).

1. С целью повышения эффективности противоэпизоотических противосибирезвенных мероприятий внедрить в работу ветеринарной службы на региональном уровне рекомендации по системе эпизоотологического мониторинга, основанного на комплексной оценке степени неблагополучия территории по сибирской язве, и ее районирования.

2. Проводить оценку эффективности иммунопрофилактики сибирской язвы у крупного рогатого скота реакцией непрямой гемагглютинации согласно разработанным методическим рекомендациям, утвержденным ГУВ КМ РТ (Казань, 2019).

3. Результаты проводимой оценки эффективности иммунопрофилактики использовать при анализе эпизоотологической ситуации по сибирской язве в республике.

4. По результатам диссертационной работы рекомендовать проведение вакцинации крупного рогатого скота непосредственно перед выгоном на пастбищное содержание, когда вероятность заразиться сибирской язвой наиболее высока. Ревакцинация животных в апреле месяце позволит своевременно повысить напряженность иммунитета и сохранить его на высоких значениях до загона на стойловый период.

5. В связи с особой ситуацией по сибирской язве, заключающейся в большом количестве неустановленных СЯС, а также высокой плотности и активности СНП, в зонах высокого риска возможного возникновения вспышек сибирской язвы рекомендовано вакцинировать взрослое поголовье сельскохозяйственных животных, подверженных выпасному содержанию, дважды в год с интервалом 6 месяцев: весной и осенью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адиятуллина, Д.А. Иммунологический мониторинг сибирской язвы в стационарно неблагополучных пунктах / Д.А. Адиятуллина, А.К. Галиуллин, Л.А. Мельникова и др. // «Научные основы обеспечения защиты животных от экотоксикантов, радионуклидов и возбудителей опасных инфекционных заболеваний», 28-30 ноября 2005 г.: матер. Межд. симп. – Казань, 2005. - С.3-5.
2. Александрова, Н.М. Обнаружение спор возбудителя сибирской язвы во внешней среде / Н.М. Александрова, Т.Х. Фаизов // Ветеринарная патология. – 2003. - №1. – С.139-141.
3. Амиреев, С.А. Эпидемиология, клиника, лабораторная диагностика, лечение и профилактика сибирской язвы / С.А. Амиреев, Л.Ю. Лухнова, А.М. Айкимбаев. - «Алматы». - 2009. - 121с.
4. Анохина, Г.И. Сибирская язва / Г.И. Анохина, О.Ф. Белая, И.П. Нечаева, М.И. Карманов, А.Н. Горобченко. – М.: Кафедра инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова. - 2010. - С.118-143.
5. Антюганов, С.Н. Сибирская язва в Российской Федерации и за рубежом / С.Н. Антюганов, А.Г. Рязанова, Е.И. Еременко и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2012, - №5. - С.4-8.
6. Арутюнов, Ю.И. Эпидемиологические и эпизоотологические циклические обострения сибирской язвы / Ю.И. Арутюнов, Ю.Г. Киреев // Эпидемиол. и инф. болезни. – 2013. – № 1 – С.56-60.
7. Базарова, Г.Х. Характеристика стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов на современном этапе развития в Алтайском крае / Г.Х. Базарова, Н.В. Лукьяненко, Е.Н. Рождественский и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. - №2. – С.9-12.
8. Байгазанов, А.Н. Мониторинг заболеваемости сибирской язвой / А.Н. Байгазанов, К.Ю. Дербышев, Т.Н. Блейм и др. // Знание. – 2016. - №8. – С.5-7.

9. Бакулов, И.А. Сибирская язва (антракс): новые страницы в изучении «старой» болезни / И.А. Бакулов, В.А. Гаврилов, В.В. Селиверстов. – Владимир: «Посад». - 2001. – 281 с.
10. Барков, А.М. Обнаружение антител к протективному антигену *Bacillus anthracis* с использованием реакции непрямой гемагглютинации и твердофазного иммуноферментного метода / А.М. Барков, И.А. Баркова, В.В. Алексеев и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2010. - № 105. – С. 42-45.
11. Бахтеева, И.В. Сибирская язва: ранние шаги внутриклеточной стадии развития инфекции / И.В. Бахтеева, Г.М. Титарева, Т.Б. Кравченко и др. // Мол. генетика, микробиол. и вирусол. – 2005. – № 4. – С.3–9.
12. Белов, А.Б. Эколого-эпидемиологическая систематика инфекционных болезней / А.Б. Белов, П.И. Огарков // Эпидемиол. и инф. болезни. – 2009. – № 6. – С.52–53.
13. Белоконов, И.И. Особенности сибирской язвы у свиней / И.И. Белоконов, Д.Н. Гринченко // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2015. - №2. – С.7-11.
14. Блах, А.И. Потенциальный риск манифестации почвенных очагов сибирской язвы на территории Омской области / А.И. Блах, О.А. Пасечник, Ю.А. Пневский и др. // Национальные приоритеты России. – 2014. - №3. – С. 65-68.
15. Буравцева, Н.П. Ретроспективный анализ заболеваемости сибирской язвой людей и животных на административных территориях Северокавказского Федерального округа / Н.П. Буравцева, А.Г. Рязанова, С.Н. Антюганов и др. // Национальные приоритеты России. – 2011. - №2. – С. 49-50.
16. Буравцева, Н.П. Эпизоотолого-эпидемиологическая характеристика стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов в Ставропольском крае и СКФО / Н.П.Буравцева, В.М.Мезенцев, А.Г.

Рязанова и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2016. - №2. – С. 36-39.

17. Бутаев, Т.М. Некоторые аспекты заболеваемости людей и животных бруцеллезом и сибирской язвой в Республике Северная Осетия – Алания в современных условиях: автореф.дисс.канд.мед.наук: 14.00.30 / Т.М. Бутаев. - Саратов, 2004. – 28с.

18. Васина, Н.К. Серологический мониторинг эффективности специфической профилактики сибирской язвы в ЦФО РФ / Н.К. Васина, Ю.О. Селянинов, И.Ю. Егорова // Ветеринарная патология. – 2012. - № 1. – С. 36-40.

19. Водяницкая, С.Ю. О совершенствовании эпидемиологического надзора за сибирской язвой в Ростовской области на основе новых компьютерных технологий / С.Ю. Водяницкая, А.С. Водопьянов, Ю.Г. Киреев и др. // Медицинский вестник Юга России. – 2016. - №2. – С.42-46.

20. Гаврилов, В.А. Почвенные очаги сибирской язвы: реалии и проблемы / В.А. Гаврилов, Т.Н. Грязнева, В.В. Селиверстов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2017. - №8. – С.17-22.

21. Галиуллин А.К. Мониторинг сибирской язвы в современных условиях / А.К. Галиуллин, И.М. Хисамиев// Ученые записки КГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2015. - Т-224. – С.27-29.

22. Галиуллин, А.К. Оценка иммунологического статуса поголовья животных в зоне техногенного загрязнения / А.К. Галиуллин, Р.А. Даутов, Р.Х. Юсупов и др. // Ученые записки Казанской ГАВМ им. Н.Э. Баумана. – 2005. - № 180. – С.69-79.

23. Галиуллин, А.К. Оценка сибиреязвенного иммунитета у животных через разные сроки после вакцинации / А.К. Галиуллин, А.А. Файзуллин, Д.А. Адиятуллина // Ветеринария. – 1994. - № 8. – С.30-31.

24. Галиуллин, А.К. Сибирская язва сельскохозяйственных животных / А.К. Галиуллин, Р.Г. Госманов. – Казань: «Отечество». — 2013. - 306с.

25. Галиуллин, А.К. Старые сибиреязвенные захоронения – возможные источники распространения инфекции / А.К. Галиуллин, С.А. Климина // Ветеринарный врач. – 2004. - № 3-4. – С.36-38.
26. Галиуллин, А.К. Люминесцирующая сыворотка для диагностики возбудителя сибирской язвы у животных / А.К. Галиуллин, И.И. Задорина, Э.Н. Мустафина и др. // Научные труды II Международной научно-практической конференции «Сельское хозяйство и продовольственная безопасность: технологии, инновации, рынки, кадры». – Казань, 2020. – С. 325-334.
27. Герасимов, В.Н. Морфопопуляционные и ультраструктурные особенности клеток возбудителя сибирской язвы, выделенных их макроорганизма / В.П. Герасимов, И.А. Дятлов, М.В. Храмов и др. // Доклады Российской академии сельскохозяйственных наук. – 2010. - №3. – С.51-55.
28. Гильмутдинов, Р.Я. Инфекционные болезни экзотических и диких животных / Р.Я. Гильмутдинов, А.В. Иванов, А.Н. Панин. — М.:«Колос». - 2010. - 668 с.
29. Голубинский, Е.П. Характеристика патологических изменений при экспериментальной сибиреязвенной интоксикации / Е.П. Голубинский, Э.Е. Тафельштейн, С.Г. Саппо // Проблемы особо опасных инфекций. –2000. – №80. – С. 118–126.
30. Горячева, Н.Г. Развитие мониторинга биологических угроз почвенных очагов сибирской язвы. / Н.Г. Горячева, П.В. Авитисов, В.В. Семиного и др. // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. – 2016. - №1. – С.41-46.
31. Дугаржапова, З.Ф. Актуализация кадастра стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах / З.Ф. Дугаржапова, Е.В. Кравец, М.А. Ивачева // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2019. - №37. – С.33-34.
32. Дугаржапова, З.Ф. Сибирская язва: эпизоотолого-

эпидемиологическая ситуация в мире, странах постсоветского пространства и Российской Федерации в 2011-2016 годы. / З.Ф. Дугаржапова, Э.Г. Гольдапель, М.В. Чеснокова и др. // Медицинский альманах. – 2017. - №4. – С.97-101.

33. Дугаржапова, З.Ф. Экологическое и микробиологическое обследование неблагополучных по сибирской язве территорий Республики Бурятия / З.Ф. Дугаржапова, Н.Б. Бадмаев, В.Е. Такайшвили и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2016. - №4. – С. 22-28.

34. Дугаржапова, З.Ф. Эпидемиологический надзор за сибирской язвой на территории строительства крупных промышленных объектов с использованием ГИС-технологий / З.Ф. Дугаржапова, А.В. Родзиковский, М.В.Чеснокова и др. // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2010. - № 17. – С. 216-219.

35. Дягилев, Г.Т. Эпизоотологический мониторинг сибирской язвы в вилуйской зоне Республики Саха (Якутия) и его эпидемиологическая значимость / Г.Т. Дягилев, М.Е. Игнатьева, В.Ф. Чернявский // Наука и образование. – 2017. - №3. – С.140-145.

36. Дягилев, Г.Т. Эпизоотолого-эпидемиологический мониторинг сибирской язвы в центральной и южной зонах Якутии. / Г.Т. Дягилев, В.Ф. Чернявский, М.Е. Игнатьева и др. // Якутский медицинский журнал. – 2018.- №2. – С. 96-100.

37. Еременко Е. Г. Современная ситуация по сибирской язве в России и мире. Основные тенденции и особенности / Е.Г. Еременко, А.Г. Рязанова, Н.П. Буравцева // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017.-№1. – С. 65-71.

38. Жолдошев, С.Т. Оценка кожно-аллергической пробы в диагностике сибирской язвы у людей / С.Т. Жолдошев, А.Б. Гончарова // Проблемы особо опасных инфекций. – 2007. - №1. – С.89-90.

39. Иванов, А.В. Биологическая безопасность: молекулярно-клеточные аспекты диагностики зооантропонозов / А.В. Иванов, Э.М.

Плотникова, Р.Н. Низамов и др. - М.: «Планида». - 2012. – 784 с.

40. Иванов, А.В. Эпизоотологическая ситуация по сибирской язве в отдельных регионах России / А.В. Иванов, Р.Н. Низамов, А.А. Иванов // Ветеринарный врач. – 2005. - №3. – С.15-17.

41. Иванова, С.В. Получение эритроцитарного сибирезывенного антигена / С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, Х.Н. Макаев и др. // Ветеринарный врач. – 2019. - № 2. – С.22-25.

42. Иванова, С.В. Получение глобулинов из сибирезывенной гипериммунной сыворотки / С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, И.И. Задорина и др. // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: Материалы международной научно-практической конференции. Казань, 2018. - С. 226-228.

43. Иванова, С.В. Применение эритроцитарного диагностикума для оценки эффективности иммунопрофилактики сибирской язвы у крупного рогатого скота / С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, А.П. Родионов и др. // Ветеринария. - 2019. - №11. - С. 25-29.

44. Иванова, С.В. Оценка превентивных свойств сывороток крови крупного рогатого скота, отобранных в разные сроки после вакцинации против сибирской язвы / С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, А.П. Родионов и др. // Ветеринарный врач. - 2019. - №6. - С. 32-37.

45. Иванова, С.В. Схема специфической профилактики сибирской язвы в Республике Татарстан с учетом эпизоотической ситуации / С.В. Иванова, Л.А. Мельникова, А.П. Родионов // Материалы международной научно-практической конференции «EurasiaScience». - Москва, 2019. - С. 18-19.

46. Исмаилова, Р. К эпидемиологии сибирской язвы в Азербайджане / Р. Исмаилова, Р. Абдуллаев, Ш. Шихалиева // Ветеринарная медицина. – 2017. - №103. – С. 411.

47. Колонин, Г.В. О роли птиц в эпизоотологии сибирской язвы / Г.В. Колонин // Русский орнитологический журнал. – 2017. - №1397. – С.

327-329.

48. Куличенко, АН. Диагностика сибирской язвы в Российской Федерации / А.Н. Куличенко, Е.И. Еременко, Н.П. Буравцева и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2010. - №5. - С.62-66.

49. Кунаков, А.А. Справочник ветеринарного врача / А.А. Кунаков, Ч.К. Авылов, Н.М. Алтухов и др. - М.: «Колос». – 2006. – 736с.

50. Курбанов, А.С. Анализ и прогнозирование возникновения вспышек сибирской язвы в Республике Казахстан / А.С. Курбанов // Наука и образование сегодня. – 2017. - №6. – С.62-64.

51. Ладный, В.И. Мониторинг сибиреязвенных захоронений и их санитарно-защитных зон на территории Республики Татарстан / В.И. Ладный, М.А. Патяшина, Л.Г. Авдонина и др. // Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет-конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». – Москва, 2020. – С. 121.

52. Литусов, Н.В. Патоморфогенез сибирской язвы / Н.В. Литусов, Н.Т. Васильев, П.Г. Васильев. – М.: «Медицина». - 2002. – 240с.

53. Лобзин, Ю.В. Сибирская язва / Ю.В. Лобзин, В.М. Волжанин, С.М. Захаренко // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. – 2001. – №4 (2). – С. 194–227.

54. Логвин, Ф.В. Сибирская язва в мире, странах СНГ и Российской Федерации (обзор литературы) / Ф.В. Логвин, Т.А. Кондратенко, С.Ю. Водяницкая // Медицинский вестник Юга России. – 2017. - №8(3). –С.17-22.

55. Локтионова, М.Н. Закономерности территориального распределения и проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации / М.Н. Локтионова, Е.Г. Симонова // Материалы X съезда ВНПОЭМП 12-13 апреля 2012 г. – Москва, 2012. – С.164-165.

56. Локтионова, М.Н. Закономерности территориального

распределения и проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации: автореф. дисс. канд. мед. наук: 14.02.02 / М. Н. Локтионова – Москва, 2011. – 24с.

57. Лукьяненко, Н.В. Методологический подход использования ГИС- технологий в эпиднадзоре за сибирской язвой на территории Алтайского края, Республики Алтай / Н.В. Лукьяненко, Г.Х. Базарова, Т.В. Сафьянова и др. // Медицинский альманах. – 2016. - №3. – С.103-108.

58. Лягоскин, И.В. Изготовление сибиреззенного эритроцитарного диагностикума для оценки противосибиреззенного иммунитета у животных/ И.В. Лягоскин, Г.Ф. Архипова, Н.К. Васина и др. // Ветеринарная медицина.– 2011. - № 95. – С. 165-166.

59. Макаев, Х.Н. Контроль иммунопрофилактики у животных, вакцинированных против сибирской язвы / Х.Н. Макаев, С.В. Иванова, Л.А. Мельникова и др. // Материалы форума «Уральская ветеринария и медицина», 7-8 декабря 2017 г.: матер. Форума - Челябинск, 2017. – С.39-40.

60. Макаев, Х.Н. Тест-система для контроля эффективности вакцинопрофилактики сибирской язвы у сельскохозяйственных животных / Х.Н. Макаев, С.В. Иванова, Л.А. Мельникова и др. // Материалы научной конференции «Актуальные вопросы военной теории и практики, результаты исследований по важнейшим проблемам военной науки в области радиационной, химической и биологической безопасности». - Кострома, 2017. - С. 136-138.

61. Макаев, Х.Н. Эпизоотологический анализ ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан / Х.Н. Макаев, С.В. Иванова, Л.А. Мельникова и др. // Труды Федерального центра охраны здоровья животных. – 2018. – Т.16. – С. 54-63.

62. Макаров В. В. Сибирская язва / В.В. Макаров // Российский ветеринарный журнал. – 2016. - №4. –С.34-40.

63. Маринин, Л.И. Методы изучения биологических свойств возбудителя сибирской язвы: учебно-методическое пособие / Л.И. Маринин,

И.А. Дятлов, А.Н. Мокриевич и др. – М.: «ГИГИЕНА». - 2009. – 304с.

64. Маринин, Л.И. Сибиреязвенные скотомогильники: проблемы и решения / Л.И. Маринин, И.А. Дятлов, Н.А. Шишкова и др. –М.:«Династия». – 2017. -215 с.

65. Микшис, Н.И. Современные представления о факторах патогенности и иммуногенности возбудителя сибирской язвы / Н.И. Микшис, Ю.А. Попов, В.В. Кутырев // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунол. – 2010. – № 3. – С.96–101.

66. Молчанов, В.П. Выделение инфекционных больных животных и профилактика при сибирской язве / В.П. Молчанов, Г.Ю. Косивцов // Бюллетень науки и практики. - №12. – 2016. – 32с.

67. Муминов, А.А. Особенности клинического проявления сибирской язвы и биологические свойства возбудителя заболевания / А.А. Муминов, М.А. Аноятбеков // Ветеринария сегодня. – 2013. - №4. – С.10-15.

68. Непоклонов, А.Е. Эпизоотическая ситуация по зооантропонозным инфекциям в Российской Федерации / А.Е. Непоклонов. Покров: Ветеринарные и медицинские аспекты зооантропонозов. Ч. 1. – 2003.– С. 16-22.

69. Никульшина, Л.Л. Столетнее изучение сибирской язвы: побороли ли мы инфекцию? / Л.Л. Никульшина, Д.Д. Фоменкова // Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области. – 2017. - №2. – С. 22- 24.

70. Носков, А.Н. Молекулярные аспекты патогенеза сибирской язвы / А.Н. Носков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.– 2014. - №4. – С. 92-101.

71. Онищенко, Г.Г. Актуальные направления совершенствования лабораторной диагностики особо опасных инфекционных болезней / Г.Г. Онищенко, Б.П. Кузькин, В.В. Кутырев и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2010. - №1(99). - С.5-10.

72. Онищенко, Г.Г. Сибирская язва: актуальные аспекты

микробиологии, эпидемиологии, диагностики, лечения и профилактики / Г.Г. Онищенко, Н.Т. Васильева, Н.В. Литусов и др. - М.: «Колос». – 1999. – 447с.

73. Покровский, В.И. Сибирская язва / В.И. Покровский, Б.Л. Черкасский // Эпид. и инф. болезни. – 2002. – № 2. – С.57–60.

74. Попова, А.Ю. Опыт ликвидации вспышки сибирской язвы на Ямале в 2016 году / А.Ю. Попова, Ю.В. Демина, Е.Б. Ежлова и др.– Ижевск: «Принт-2». - 2017 – 312 с.

75. Попова, А.Ю. Пути совершенствования эпидемиологического надзора и контроля за сибирской язвой в Российской Федерации / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, Ю.В. Демина и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. - №1. – С.84-88.

76. Попова, П.Ю. Взаимодействие возбудителя сибирской язвы с паттерн-распознающими рецепторами врожденного и адаптивного иммунитета / П.Ю. Попова, Н.И. Микшис, Т.Н. Щуковская и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2011. - № 110. – С.12-17.

77. Родионов, А.П. Изучение иммунологического статуса поголовья крупного рогатого скота вакцинированного против сибирской язвы / А.П. Родионов // Ветеринарный врач. - 2018. - № 6. - С. 30-35.

78. Родионов, А.П. Характеристика эпизоотической ситуации по сибирской язве в Республике Татарстан / А.П. Родионов, С.В. Иванова, Л.А. Мельникова и др. // Ветеринария. - 2020. - №3. - С. 8-11.

79. Родионов, А.П. Динамика функциональной активности фагоцитарных клеток животных, вакцинированных против сибирской язвы / А.П. Родионов, С.В. Иванова, Л.А. Мельникова // Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии. - 2020. - №4. - С. 53-56.

80. Рязанова, А.Г. Ситуация по сибирской язве в 2018 г., прогноз на 2019 г. / А.Г. Рязанова, Е.Б. Ежлова, Н.Д. Плаксина и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2019. - №1. - С.98-102.

81. Рязанова, А.Г. Эпидемиологическая и эпизоотологическая обстановка по сибирской язве в 2017 г., прогноз на 2018 / А.Г. Рязанова, О.В.

Семенов, Е.И. Еременко и др. // Проблемы особо опасных инфекций. –2018.- №1. – С. 63-65.

82. Садыков, Н.С. О путях заражения возбудителем сибирской язвы / Н.С. Садыков, Э.Н. Мустафина, Р.Н. Низамов и др. // Ветеринарный врач. – 2018. - №3. – С. 28-32.

83. Саяпина, Л.В. Современное состояние лабораторной диагностики сибирской язвы: обнаружение и идентификация *Bacillus anthracis* / Л.В. Саяпина, Р.Н. Лобач, В.П. Бондарев и др. // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2016. - №1. – С.27-34.

84. Севских, Т.А. Протективные свойства вакцинного штамма 55-ВНИИВВиМ и бескапсульного штамма *Bacillus anthracis* 363/11 / Т.А. Севских, Ю.О. Селянинов, И.Ю. Егорова // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017. – №2. – С. 84-86.

85. Селянинов, Ю.О. Сравнительное изучение серологических методов оценки поствакцинального противосибиреязвенного иммунитета / Ю.О. Селянинов, Н.К. Васина, И.Ю. Егорова и др. // Ветеринария. –2011. - № 12. – С. 25-28.

86. Семиног, В.В. Организационные и правовые аспекты ликвидации почвенных очагов сибирской язвы / В.В. Семиног, П.А. Авитисов, Н.Г. Горячева. // Научные и образовательные проблемы гражданской защиты. – 2015. - №2. – С. 24-27.

87. Симонова Е. Г. Сибирская язва на Ямале: оценка эпизоотологических и эпидемиологических рисков / Е.Г. Симонова, С.А. Картавая, А.В. Титков и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2017.- №1. – С. 89-93.

88. Симонова, Е.Г. Проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов Российской Федерации в современных условиях / Е. Г. Симонова, С.Р. Раичич, С.А. Картавая и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2018. - №2. – С.90-94.

89. Симонова, Е.Г. Сибирская язва в Российской Федерации:

совершенствование эпизоотолого-эпидемиологического надзора на современном этапе / Е.Г. Симонова, С.А. Картавая, С.Р. Раичич и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2018. - № 2. – С.57-62.

90. Симонова, Е.Г. Сибирская язва: оценка эпизоотолого-эпидемиологического риска в Российской Федерации на современном этапе / Е.Г. Симонова, М.Н. Локтионова, С.А. Картавая и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. - № 2. – С.5-11.

91. Симонова, Е.Г. Эпидемиологическая опасность сибиреязвенных захоронений: теоретико-методологические аспекты. / Е.Г. Симонова, С.А. Картавая, М.Н. Локтионова и др. // Медицина в Кузбассе. – 2013. - №2. – С. 26-31.

92. Симонова, Е.Г. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сибирской язве на территории Приволжского федерального округа Российской Федерации. / Е.Г. Симонова, М.Н. Локтионова, С.А. Картавая // Медицинский альманах. – 2012. - №3 (22). – С.93-96.

93. Симонова, Е.Г. Эпизоотолого-эпидемиологическая ситуация по сибирской язве на территории Приволжского федерального округа Российской Федерации / Е.Г. Симонова, М.Н. Локтионова, С.А. Картавая // Эпидемиология и инфекционные болезни, 2012 – 93с.

94. Смирнов, А.М. Сибирская язва животных в современных условиях / А.М. Смирнов, М.П. Бутко, Г.Д. Волковский // Ветеринарная газета. – 2002. -№7. – С.2-6.

95. Сомов, Г.П. Современные представления о сапронозах и сапрозоонозах / Г.П. Сомов // Ветеринарная патология. – 2004. - №3. – С. 31-35.

96. Тайчиев, И.Т. Оценка социально-экономической значимости сибирской язвы / И.Т. Тайчиев, С.Т. Жолдошов, З.Ю. Атаджанова и др. // Вестник Ошского государственного университета. – 2013. - №3. – С.162-166.

97. Такайшвили, В.Е. Применение современных географических и микробиологических методов для выявления почвенных очагов сибирской

язвы в Республике Бурятия / В.Е. Такайшвили, З.Ф. Дугаржапова, Е.В. Кравец и др. // Инфекция и иммунитет. – 2016. - №3. – С.113.

98. Терешкина, Н.Е. Современное состояние проблемы иммунодетекции возбудителя сибирской язвы / Н.Е. Терешкина, З.Л. Девдариани // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. - № 95. – С.44-48.

99. Терешкина, Н.Е. Современное состояние проблемы иммунодетекции возбудителя сибирской язвы / Н.Е. Терешкина, З.Л. Девдариани // Проблемы особо опасных инфекций. – 2008. - №1. – С.44-45.

100. Федорова, Г.А. Эпизоотология сибирской язвы животных в Алтайском крае в современном аспекте / Г.А. Федорова, К.А. Густокашин, Н.А. Неумывакина и др. // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. - 2014. - №4. – С.95-99.

101. Хаитов, Р.М. Аллергология и иммунология. Национальное руководство / Р.М. Хаитов. – М.: «ГЭОТАР-Медиа». - 2009. – 656с.

102. Хлынцева, А.Е. Разработка комплекса иммунодиагностических тест-систем для обнаружения возбудителя сибирской язвы: автореф.дис.канд.биол.наук: 03.02.03 / А.Е. Хлынцева. – Оболенск, 2012. – 22 с.

103. Хокконена, Т.С. Эпидемиологическая оценка эндемичности территории по степени риска возникновения вспышек сибирской язвы. / Т.С. Хокконена, В.О. Эйхман. // Инфектология. – 2016. - №1. – С.9-11.

104. Хокконена, Т.С. Эпидемиологическая оценка эндемичности территорий по степени риска возникновения вспышек сибирской язвы / Т.С. Хокконена, В.О. Эйхман // Инфектология. – 2016. - №1. – С.9-11.

105. Цыдыпов, В.Ц. Эпизоотология и специфическая профилактика сибирской язвы в регионе Сибири и Дальнего Востока / В.Ц. Цыдыпов, Г.Д. Галсанова, Ю.Ж. Будаев. - Улан-Удэ: «БГСХА». - 2007. – 214с.

106. Черкасский, Б. Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы / Б.Л. Черкасский. – Москва: «ИНТЕРСЭН». - 2002. – 384с.

107. Черкасский, Б.Л. Закономерности территориального

распространения и проявления активности стационарно-неблагополучных по сибирской язве пунктов / Б.Л. Черкасский // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 1999 – №2. – С.48-52.

108. Шабейкин, А.А. Методы компьютерного анализа в географической эпизоотологии сибирской язвы и бешенства: автореф. дисс.канд.вет.наук: 16.00.03 / А.А. Шабейкин. – Москва, 2004. – 22с.

109. Шестакова, И.В. Сибирская язва ошибок не прощает: оценка информации после вспышки на Ямале летом 2016 года / И.В. Шестакова // Журнал инфектологии. – 2016. - №8(3). – С.5-27.

110. Шушаев, Б.Х. Сибирская язва животных в Республике Казахстан: автореф.дисс.докт.вет.наук: 16.00.03 / Б.Х. Шушаев. - Алматы, 1993. – 44с.

111. Щербинин, Д.Н. Индукция иммунного ответа к *Bacillus anthracis* при интраназальном введении рекомбинантного аденовируса, экспрессирующего протективный антиген, слитый с Fc-фрагментом антитела IGG2A / Д.Н. Щербинин, И.Б. Есмагамбетов, А.Н. Носков и др. // Acta Naturae. – 2014. - №1. – С. 82-90.

112. Ahuja, N. Hydrophobic residues Phe552, Phe554, Ile562, Leu566, and Ile574 are required for oligomerization of anthrax protective antigen / N. Ahuja, P. Kumar, R. Bhatnagar // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2001. – Vol. 287. – P. 542–549.

113. Attia, Z. Inhibitors of elastase stimulate murine B lymphocyte differentiation into IgG- and IgA-producing cells / Z. Attia, J. Rowe, E. Kim et al. // Eur J Immunol. – 2018. – V. 48. - № 8. – P.1295–1301.

114. Balazs, M. Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses / M. Balazs, F. Martin, T. Zhou et al. // Immunity. – 2002. – Vol. 17. – P.341–352.

115. Barro, A. S. Redefining the Australian Anthrax Belt: Modeling the Ecological Niche and Predicting the Geographic Distribution of *Bacillus anthracis*. / A. S. Barro, M. Fegan, B. Moloney et al. // PLoS neglected tropical

diseases. - 2016. – V. 10. - №6. – P.1-16.

116. Bhatnagar, R. Anthrax toxin / R. Bhatnagar, S. Batra // Crit. Rev. Microbiol. – 2001. – Vol. 27. – P.167–200.

117. Blackburn, J. K. Modeling the Ecological Niche of *Bacillus anthracis* to Map Anthrax Risk in Kyrgyzstan / J.K. Blackburn, S. Matarimov, S. Kozhokeeva, et al. // The American journal of tropical medicine and hygiene. - 2017. – V. 96. - №3. – P. 550–556.

118. Blackburn, J.K. Modeling the geographic distribution of *Bacillus anthracis*, the causative agent of anthrax disease, for the contiguous United States using predictive ecological niche modeling / J.K. Blackburn, K.M. Nyset, A. Curtis et al. // Am J Trop Med Hyg. – 2007. – V. 77. - №6. - P.1077-1103.

119. Braun, P. Microevolution of Anthrax from a Young Ancestor (M.A.Y.A.) Suggests a Soil-Borne Life Cycle of *Bacillus anthracis* / P. Braun, G. Grass, A. Aceti et al. // PLoS one. - 2015. – V. 10. - №8. – P.1-23.

120. Brossier F. Toxins of *Bacillus anthracis* / F. Brossier, M. Mock // Toxicon. – 2001. – Vol. 39. – P.1747–1755.

121. Carlson, P. E. Global gene expression by *Bacillus anthracis* during growth in mammalian blood / P. E. Carlson, A. E. Bourgis, A. K. Hagan et al. // Pathogens and disease. - 2015. – V. 73. - №8. – P.1-5.

122. Cendrowski, S. *Bacillus anthracis* requires siderophore biosynthesis for growth in macrophages and mouse virulence / S. Cendrowski, W. MacArthur, P. Hanna // Mol. Microbiol. - 2004. – V. 51 – P.407–417.

123. Chen, W. J. Mapping the Distribution of Anthrax in Mainland China, 2005-2013 / W. J. Chen, S. J. Lai, Y. Yang et al. // PLoS neglected tropical diseases. – 2016. – V. 10. - №4. – P.1-15.

124. Cherkasskiy, B. Anthrax in Russia / B. Cherkasskiy // Proc. Int. Workshopon Anthrax: Salisbury Med. Bul. –1996. - №87. – P.78.

125. Chitlaru, T. HtrA is a major virulence determinant of *Bacillus anthracis* / T. Chitlaru, G. Zaide, S. Ehrlich et al. // Mol. Microbiol. - 2011. – V. 81. – P.1542–1559.

126. Cho, M.H. *Bacillus anthracis* capsule activates caspase-1 and induces interleukin-1 β release from differentiated THP-1 and human monocyte-derived dendritic cells / M.H. Cho, H. Ahn, H. Ha et al. // *Infect. Immun.* – 2010. – V. 78. -№1. – P. 387-392.
127. Cote, C.K. Key aspects of the molecular and cellular basis of inhalational anthrax / C.K. Cote, S.L. Welkos, J. Bozue // *Microbes Infect.* –2011.– Vol. 13. – P. 1146–1155.
128. Cross, A. R. Zoonoses under our noses / A. R. Cross, Victoria M. Baldwin, S. R. Angela et al. // *Microbes Infect.* – 2019. – V. 21. - №1. - P.10–19.
129. Day, J. Modeling the host response to inhalation anthrax / J. Day, A. Friedman, L.S. Schlesinger // *J. Theor. Biol.* – 2011. – Vol. 276. - N 1. – P. 199–208.
130. Dixon, T. Anthrax / T. Dixon // *New England journal of medicine.* – 1999. - № 341. – P.815-826.
131. Dixon, T. Early *Bacillus anthracis*-macrophage interactions: intracellular survival and escape / T. Dixon, A. Fadi, T. Koehler et al. // *Cell Microbiol.* – 2000. - №2. – P.453–463.
132. Driks, A. The *Bacillus anthracis* spore / A. Driks // *Mol Aspects Med.* – 2009. – V. 30. - №6. – P. 368–373.
133. Egren, J. In silico and in vitro evaluation of PCR-based assays for the detection of *Bacillus anthracis* chromosomal signature sequences / J. Ergen, A. Hamidjaja Raditijio, T. Hansen et al. // *Virulence.* – 2013. - №4 (8). – P.671-685.
134. Ehling-Schulz, M. The *Bacillus cereus* Group: *Bacillus* Species with Pathogenic Potential / M. Ehling-Schulz, D. Lereclus, T. M. Koehler // *Microbiology spectrum.* - 2019. – V. 7. - №3. – P.1-60.
135. Ezzell J.W. Jr. Capsule of *Bacillus anthracis*, a review / J.W. Ezzell Jr, S.L. Welkos // *Journal of Applied Microbiology.* – 1999. – V. 87. – P. 250.
136. Fasanella, A. Evaluation of the house fly *Musca domestica* as a mechanical vector for an anthrax. / A. Fasanella, S. Scasciamacchia, G. Garofolo et al. // *PloS one.* - 2010. – V. 5. - №8. – P.1-5.

137. Friebe, S. The Ins and Outs of Anthrax Toxin. / S. Friebe, F. G. van der Goot, J. Bürgi // *Toxins*. - 2016. – V. 8. - №3. – P.69.
138. Gainer, R. Yamal and anthrax / R. Gainer // *The Canadian veterinary journal*. - 2016. – V. 57. - №9. – P.985–987.
139. Garman, L. Protective antigen-specific memory B cells persist years after anthrax vaccination and correlate with humoral immunity / L. Garman, K. Smith, A.D. Farris et al. // *Toxins (Basel)*. – 2014. – V. 6. - №8. – P.2424–2431.
140. Garraud, K. Differential role of the interleukin-17 axis and neutrophils in resolution of inhalational anthrax / K. Garraud, A. Cleret, J. Mathieu et al. // *Infect Immun*. – 2012. – Vol. 80, N 1. – P.131–142.
141. Gat, O. Characterization of *Bacillus anthracis* iron-regulated surface determinant (Isd) proteins containing NEAT domains. / O. Gat, G. Zaide, I. Inbar et al. // *Mol. Microbiol*. - 2008. – V. 70. – P.983–999.
142. Gat, O. The solute-binding component of a putative Mn(II) ABC transporter (MntA) is a novel *Bacillus anthracis* virulence determinant / O. Gat, I. Mendelson, T. Chitlaru et al. // *Mol. Microbiol*. - 2005. – V. 58. – P.533–551.
143. Guichard, A. New insights into the biological effects of anthrax toxins: linking cellular to organismal responses / A. Guichard, V. Nizet, E. Bier // *Microbes Infect*. – 2012. – Vol. 14. – P.97–118.
144. Guidi-Rontani, C. Fate of germinated *Bacillus anthracis* spores in primary murine macrophages. / C. Guidi-Rontani, M. Levy, H. Ohayow et al. // *Mol Microbiol*. – 2001. – V. 42. – P.931–938.
145. Guidi-Rontani, C. Germination of *Bacillus anthracis* spores within alveolar macrophages / C. Guidi-Rontani, M. Weber – Levy M, E. Labruyere et al.// *Mol Microbiol*. – 1999. – V. 31. – P. 9–17.
146. Guidi-Rontani, C. Identification and characterization of a germination operon on the virulence plasmid pXO1 of *Bacillus anthracis* / C. Guidi-Rontani, Y. Pereira, S. Ruffie et al. // *Mol. Microbiol*. - 1999. – V. 33. – P.407-414.
147. Gut, I. M. *Bacillus anthracis* spore interactions with mammalian cells: relationship between germination state and the outcome of in vitro / I. M. Gut, B.

- Tamilselvam, A. M. Prouty et al. // BMC microbiology. - 2011. – V. 11. – P.1-12.
148. Henning, L. Development of Protective Immunity in New Zealand White Rabbits Challenged with *Bacillus anthracis* Spores and Treated with Antibiotics and Obiltoxaximab, a Monoclonal Antibody against Protective Antigen. / L. Henning, S. Carpenter, G. Stark et al. // Antimicrob Agents Chemother. – 2018. – V. 62. - №2. – P.1590-1617.
149. Hoffmaster, A. R. Identification of anthrax toxin genes in a *Bacillus cereus* associated with an illness sressembling inhalation anthrax /A.R. Hoffmaster// Proc Natl Acad Sci USA. – 2004. – V. 101. - №22. – P. 8449–8454.
150. Hugh-Jones, M. The ecology of *Bacillus anthracis* / M. Hugh-Jones, J. Blackburn // Mol Aspects Med. – 2009. – V. 30. - №6. – P.356–367.
151. Ireland, J. Amino acid- and purine ribonucleoside-induced germination of *Bacillus anthracis* Delta-Sterne endospores: gerS mediates responses to aromatic ring structures. / J. Ireland, P. Hanna // J. Bacteriol. - 2002. – V. 184. – P. 1296-1303.(a)
152. Ireland, J. Macrophage-enhanced germination of *Bacillus anthracis* endospores requires gerS. / J. Ireland, P. Hanna // Infect. Immun. - 2002. – V. 70. – P. 5870-5872.(6).
153. Islam, M. S. Risk practices for animal and human anthrax in Bangladesh: an exploratory study / M. S. Islam, M. J. Hossain, A. Mikolon et al. // Infection ecology & epidemiology. - 2013. - №3. – P.1-9.
154. Ivanova, S.V. Analysis of the epizootic situation and improvement of the scheme for the specific prevention of anthrax / S.V. Ivanova, L.A. Melnikova, A.P. Rodionov et al. // International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences. - 2020. - № 11(1). - P. 949-952.
155. Jang, J. The poly-γ-Dglutamic Acid Capsule of *Bacillus anthracis* Enhances Lethal Toxin Activity / J. Jang // Infection and Immunity. – 2011. – V. 79. - №9. – P.3846-3854.
156. Jenkins, A. Role of purine biosynthesis in *Bacillus anthracis* pathogenesis and virulence. / A. Jenkins, C. Cote, N. Twenhafel et al. // Infect.

Immun. - 2010. – V. 79. – P.153–166.

157. Jeon, J.H. The poly-γ-Dglutamic acid capsule surrogate of the *Bacillus anthracis* capsule is a novel Toll-like receptor 2 agonist / J.H. Jeon // Infect. Immun. – 2015. – V. 83. – P.3847-3856.

158. Johnson, C. GIS: A Tool for Monitoring and Management of Epidemics / C. Johnson, J. Johnson. // Map India Conference. New Delhi. – 2001. - №2. – P. 6.

159. Joyner, T. Modeling the potential distribution of *Bacillus anthracis* under multiple climate change scenarios for Kazakhstan. / T. Joyner, L. Lukhnova, Y. Pazilov et al.// PLoS One. – 2010. – V.5. - №3. – P.1-15.

160. Kamal, S. M. Anthrax: an update / S. M. Kamal, A. K. Rashid, M. A. Bakar et al. // Asian Pacific journal of tropical biomedicine. - 2011. - №6. – P. 496–501.

161. Kanankege, K. Comparison of spatiotemporal patterns of historic natural Anthrax outbreaks in Minnesota and Kazakhstan / K. Kanankege, S. K. Abdrakhmanov, J. Alvarez et al. // PloS one. - 2019. – V. 14. - №5. – P.1-15.

162. Karlsson, M.C. Macrophages control the retention and trafficking of B lymphocytes in the splenic marginal zone / M.C. Karlsson, R. Guinamard, S. Bolland et al. // J. Exp. Med. – 2003. – Vol. 198. – P.333–340.

163. Kern, J. BslA, the S-layer adhesin of *B. anthracis*, is a virulence factor for anthrax pathogenesis. / J. Kern, O. Schneewind // Mol. Microbiol. - 2010. – V. 75. – P.324–332.

164. Kintzer, A. F. Role of the protective antigen octamer in the molecular mechanism of anthrax lethal toxin stabilization in plasma / A. F. Kintzer, H.J. Sterling, I. I. Tang et al. // Journal of molecular biology. - 2010. – V. 399. - №5. – P. 741–758.

165. Kracalik, I. Changing patterns of human anthrax in Azerbaijan during the post-Soviet and preemptive livestock vaccination eras / I. Kracalik, R. Abdullayev, K. Asadov et al // PLoS neglected tropical diseases.-2014.-V.8.-№7. – P. 1-11.

166. Kracalik, I. Human Anthrax Transmission at the Urban-Rural Interface, Georgia / I. Kracalik, L. Malania, P. Imnadze et al. // The American journal of tropical medicine and hygiene. - 2015. – V. 93. - №6. – P.1156–1159.
167. Kroos, L. Regulation of sigma factor activity during *Bacillus subtilis* development. / L. Kroos, Y. Yu // Curr. Opin. Microbiol. - 2000. - №3. – P. 553-560.
168. Leppla, S.H. Development of an improved vaccine for anthrax / S.H. Leppla, J.B. Robbins, R. Schneerson et al. // The journal of clinical investigation. – 2002. - №2. – P. 141-144.
169. Li, Y. Epidemiology of Human Anthrax in China, 1955-2014 / Y. Li, W. Yin, M. Hugh-Jones et al. // Emerging infectious diseases. - 2017. – V. 23. - №1. – P. 14–21.
170. Liu, J.Z. Innate Immune Interactions between *Bacillus anthracis* and Host Neutrophils / J.Z. Liu, S.R. Ali, E. Bier et al. // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2018. - №8. – P. 2.
171. Liu, S. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis / S. Liu, M. Moayeri, S.H. Leppla // Trends Microbiol. – 2014. – V. 22. – P.317-325.
172. Liu, S. Anthrax lethal and edema toxins in anthrax pathogenesis / S. Liu, M. Moayeri, S.H. Leppla // Trends Microbiol. – 2014. – V. 22. - №6. – P. 317–325.
173. Liu, S. Key tissue targets responsible for anthrax-toxin-induced lethality / S. Liu // Nature. – 2013. – V. 501. - № 7465. – P.63-68.
174. Lu, T.T. Integrin-mediated long-term B cell retention in the splenic marginal zone / T.T. Lu, J.G. Cyster // Science. – 2002. – Vol. 297. – P.409–412.
175. Luu, H. Cooperativity and interference of germination pathways in *Bacillus anthracis* spores / H. Luu, M. Akoachere, M. Patra et al. // J Bacteriol. – 2011. – Vol. 193. - №16. – P.4192–4198.
176. Makino, S.I. Effect of the Lower Molecular Capsule Released from the Cell Surface of *Bacillus anthracis* on the Pathogenesis of Anthrax / S.I.Makino// The Journal of Infection Diseases. – 2002. – V. 186. – P. 227-233.

177. Maresso, A.W. *Bacillus anthracis* secretes proteins that mediate heme acquisition from hemoglobin / A.W. Maresso, G. Garufi, O. Schneewind // *PLOS Pathog.* - 2008. – V. 4. - №8. – P.1-12.
178. Martin, F. Marginal zone and B1 B cells unite in the early response against T- independent blood-borne particulate antigens / F.Martin, A.M.Oliver, J.F. Kearney // *Immunity.* – 2001. – Vol. 14. – P. 617–629.
179. McGillivray, S.M. ClpX contributes to innate defense peptide resistance and virulence phenotypes of *Bacillus anthracis*. / S. M. McGillivray, C.M. Ebrahimi, N. Fisher et al. // *J. Innate Immun.* - 2009. - №1. – P. 494–506.
180. Moayeri, M. Anthrax Pathogenesis / M. Moayeri // *Annual Review of Microbiology.* – 2015. - V. 69. – P.185-208.
181. Mongoh, M. N. Risk factors associated with anthrax outbreak in animals in North Dakota, 2005: a retrospective case-control study / M. N.Mongoh, N. W. Dyer, C. L. Stoltenow et al. // *Public health reports.* - 2008. – V. 123. - №3.– P. 352–359.
182. Morris, L. R. Predicting Disease Risk, Identifying Stakeholders, and Informing Control Strategies: A Case Study of Anthrax in Montana / L. R. Morris, J. K. Blackburn // *EcoHealth.* - 2016. – V. 13. - №2. – P.262–273.
183. Moser, M. Anthrax toxins / M. Moser // *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 152. – P.135–164.
184. Mullins, J. C. Spatio-temporal patterns of an anthrax outbreak in white-tailed deer, *Odocoileus virginianus*, and associated genetic diversity of *Bacillus anthracis* / J. C. Mullins, M. Van Ert, T. Hadfield et al. // *BMC ecology.* - 2015. – V. 15. – P.1-11.
185. Mullins, J. Ecological Niche modelling of the *Bacillus anthracis* A1.a sub-lineage in Kazakhstan. / J. Mullins, L. Lukhnova, A. Aikimbayev et al. // *BMC Ecol.* – 2011. - №11. - P.11-32.
186. Munang'andu, H. M. The effect of seasonal variation on anthrax epidemiology in the upper Zambezi floodplain of western Zambia. / H. M. Munang'andu, F. Banda, V. M. Siamudaala et al. // *Journal of veterinary science.* -

2012. – V. 13. - №3. – P.293–298.

187. Nakanwagi, M. Outbreak of gastrointestinal anthrax following eating beef of suspicious origin: Isingiro District, Uganda, 2017. / M. Nakanwagi, A. R. Ario, L. Kwagonza et al. // PLoS neglected tropical diseases. - 2020. – V. 14.-№2. – P. 1-12.

188. Nsoh, A. E. Mapping as a tool for predicting the risk of anthrax outbreaks in Northern Region of Ghana. / A. Nsoh, E. Kenu, E. K. Forson et al. // The Pan African medical journal. - 2016. – V. 25. – P.14.

189. Ozkurt, Z. Anthrax in eastern Turkey, 1992-2004 / Z. Ozkurt, M. Parlak, R. Tastan et al. // Emerging infectious diseases. - 2005. – V. 11. - №12. – P.1939–1941.

190. Pannifer, A.D. Crystal structure of the anthrax lethal factor / A.D. Pannifer, T.Y. Wong, R. Schwarzenbacher et al. // Nature. – 2001. – Vol. 414. – P. 229–233.

191. Pauli, N.T. Exploiting human memory B cell heterogeneity for improved vaccine efficacy. / N.T. Pauli, C.J. Henry Dunand, P.C. Wilson // Front. Immunol. – 2011. - №2. – P.77.

192. Perego, U. A. The Mountain Meadows Massacre and "poisoned springs": scientific testing of the more recent, anthrax theory / U. A. Perego, A. Achilli, J. E. Ekins et al. // International journal of legal medicine. - 2013. – V. 127. -№1. – P.77–83.

193. Popov, S.G. Lethal toxin of *Bacillus anthracis* causes apoptosis of macrophages / S. G. Popov // Biochem Biophys Res Commun.–2002.–V.293.-№1. – P. 349-355.

194. Rao, S. Risk factors associated with the occurrence of anthrax outbreaks in livestock in the country of Georgia: A case-control investigation 2013-2015 / S. Rao, R. Traxler, T. Napetavaridze et al. // PloS one. - 2019. – V. 14. - №5. – P.1-16.

195. Redmond, C. Identification of proteins in the exosporium of *Bacillus anthracis* / C. Redmond, L. Baillie, S. Hibbs et al. // Microbiology. –

2004. – Vol. 150. – P.355–363.

196. Revich, B. A. Thawing of permafrost may disturb historic cattle burial grounds in East Siberia / B. A. Revich, M. A. Podolnaya // *Global health action*. - 2011. - №4. – P.1-5.

197. Ribot, W.J. Anthrax lethal toxin impairs innate immune functions of alveolar macrophages and facilitates *Bacillus anthracis* survival / W.J. Ribot, R.G. Panchal, K.C. Brittingham et al. // *Infect. Immun.* – 2006. – Vol. 74. - №9. – P. 5029–5034.

198. Rodionov, A.P. The population dynamics of T- and B-lymphocytes in blood of the cattle vaccinated against anthrax / A.P. Rodionov, L.A. Melnicova, H.N. Makaev et al. // *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. - 2019. - №10(4). - P. 2628-2631.

199. Shatalin, K. *Bacillus anthracis*-derived nitric oxide is essential for pathogen virulence and survival in macrophages / K. Shatalin, I. Gusarov, E. Avetissova et al. // *PNAS*. - 2008. – V. 105. – P.1009–1013.

200. Simbotwe, M. Development and application of a *Bacillus anthracis* protective antigen domain-1 in-house ELISA for the detection of anti-protective antigen antibodies in cattle in Zambia / M. Simbotwe, D. Fujikura, M. Ohnuma et al. // *PloS one*. - 2018. – V. 13. - №10. – P.1-16.

201. Sitali, D. C. Lay perceptions, beliefs and practices linked to the persistence of anthrax outbreaks in cattle in the Western Province of Zambia / D.

C. Sitali, M. C. Twambo, M. Chisoni et al. // *The Onderstepoort journal of veterinary research*. - 2018. – V. 85. - №1. – P. 1-8.

202. Steenkamp, P. J. Ecological suitability modeling for anthrax in the Kruger National Park, South Africa / P.J. Steenkamp, H. van Heerden, O. van Schalkwyk // *PloS one*. - 2018. – V.13. - №1. – P.1-13.

203. Sun, C. Anthrax lethal toxin disrupts intestinal barrier function and causes systemic infections with enteric bacteria / C. Sun // *PLoSOne*. – 2012. – V. 7. - №3. – P.33583.

204. Takamatsu, H. Assembly and genetics of spore protective structures /

H. Takamatsu, K. Watabe // *Cell. Mol. Life Sci.* - 2002. – V. 59. – P. 434-444.

205. Timofeev, V. Insights from *Bacillus anthracis* strains isolated from permafrost in the tundra zone of Russia / V. Timofeev, I. Bahtejeva, R. Mironova et al. // *PloS one.* – 2019. – V. 14, №5. – P.1-21.

206. Tourasse, N. The *Bacillus cereus* group: novel aspects of population structure and genome dynamics / N. Tourasse, E. Helgason // *J. Appl. Microbiol.* – 2006. – № 101. – P.579-593.

207. Traxler, R. M. Knowledge, attitudes, and practices related to anthrax and animal care: A case-control study in Georgia / R. M. Traxler, T. Napetvaridze, Z. Asanishvili et al. // *PloS one.* - 2019. – V. 14. - №10. – P.1-11.

208. Uchida, M. Protective effect of *Bacillus anthracis* surface protein EA1 against anthrax in mice. / M. Uchida, T. Harada, J. Enkhtuya et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2012. – V. 421. – P.323–328.

209. Ulmer, T.S. Calcium dependence of the interaction between calmodulin and anthrax edema factor / T.S. Ulmer, S. Soelaiman, S. Li et al. // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 278. – P.29261–29266.

210. Valle-Reyes, S. Anthrax-based Epidemiological Surveillance in Western Mexico / S. Valle-Reyes, T. Lizama-Munguía, J. A. Salazar-Barragán et al. // *Journal of global infectious diseases.* - 2019. – V. 11. - №2. – P.87–88.

211. Vieira, A. R. Enhancing Surveillance and Diagnostics in Anthrax-Endemic Countries. / A. R. Vieira, J. S. Salzer, R. M. Traxler et al. // *Emerging infectious diseases.* - 2017. – V. 23. - №13. – P.147–153.

212. Vitale, G. Anthrax lethal factor cleaves the N-terminus of MAPKKS and induces tyrosine / threonine phosphorylation of MAPKS in cultured macrophages / G. Vitale // *J Appl Microbiol.* – 1999. – V. 87. - №2. – P.288.

213. Walsh, M. G. Climatic influence on anthrax suitability in warming northern latitudes / M. G. Walsh, A. W. de Smalen, S. M. Mor // *Scientific reports.* - 2018. – V. 8. - №1. – P.9269.

214. Watson, L.E. Lethal and edema toxins of anthrax induce distinct hemodynamic dysfunction / L.E. Watson, J. Mock, H. Lal et al. // *Bioscience.* –

2007. – Vol. 12. – P. 4670–4675.

215. Weiner, Z.P. Updating perspectives on the initiation of *Bacillus anthracis* growth and dissemination through its host / Z.P. Weiner, I.J. Glomski // *Infect Immun.* - 2012. – V. 80(5). – P.1626-1633.

216. Welkos, S. The role of antibodies to *Bacillus anthracis* and anthrax toxin components in inhibiting the early stages of infection by anthrax spores / S. Welkos, S. Little, A. Friedlander et al. // *Microbiology.* – 2001. – Vol. 147. – №6. – P. 1677–1685.

217. Widmann, C. Mitogen-activated protein kinase: conservation of a three-kinase module from yeast to human / C. Widmann // *Physiol Rev.* – 1999. – V. 79. - №1. – P.143-180.

218. Xu, L. *Bacillus anthracis*: a multi-faceted role for anthrax lethal toxin in thwarting host immune defenses / L. Xu, D.M. Frucht // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* – 2007. – Vol. 39. - N 1. – P.20–24.

219. Xu, S. Inactivation of *Bacillus anthracis* Spores during Laboratory-Scale Composting of Feedlot Cattle Manure / S. Xu, A. Harvey, R. Barbieri et al. // *Frontiers in microbiology.* - 2016. - №7. – P.806.

220. Zasada A. A. Detection and Identification of *Bacillus anthracis*: From Conventional to Molecular Microbiology Methods / A.A. Zasada // *Microorganisms.* - 2020. – V. 8. - №1. – P.125.

221. Zhang, W. Y. Spatiotemporal Clustering Analysis and Risk Assessments of Human Cutaneous Anthrax in China, 2005-2012 / W. Y. Zhang, L. Y. Wang, X. S. Zhang et al. // *PloS one.* - 2015. – V. 10. - №7. – P.1-11.

222. <http://www.promedmail.org>

223. <https://fsvps.gov.ru>

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунки:

1. Схема циркуляции возбудителя сибирской язвы в природе (с.14).
2. Строение споры возбудителя сибирской язвы (с.18).
3. Распространенность сибирской язвы в мире (с.21).
4. Структура заболеваемости сибирской язвой по видам животных в России с начала 21 века (с.24).
5. Механизм распространения возбудителя сибирской язвы в организме животного (с. 28).
6. Механизм действия токсина возбудителя сибирской язвы (с.31).
7. Взаимодействие антител с доменами ПА (с.34).
8. Процент СЯС в РТ относительно РФ (с.45).
9. Количество найденных СЯС в районах РТ (с.48).
10. Проявление активности СНП по сибирской язве в РФ в разрезе федеральных округов в период с 2000 по 2018 гг. (с.50).
11. Доля активных СНП РТ в структуре активности СНП РФ в период с 2000 по 2018 гг. (с.51).
12. Структура заболеваемости по видам животных в Республике Татарстан с 1990 по 2019 гг. (с.53).
13. Проявление активности СНП и заболеваемости животных сибирской язвой в Республике Татарстан за период с 1990 по 1999 гг. (с.54).
14. Проявление активности СНП и заболеваемости животных сибирской язвой в Республике Татарстан за период с 2000 по 2009 гг. (с.55).
15. Проявление активности СНП и заболеваемости животных сибирской язвой в Республике Татарстан за период с 2010 по 2019 гг. (с.56).
16. Динамика снижения количества активных СНП и заболеваемости

животных сибирской язвой в Республике Татарстан по десятилетиям в течение 1990-2019 гг. (с.57).

17. Плотность и удельный вес СНП в РТ (с.58).

18. Ранжирование территории РТ по плотности СНП (с.59).

19. Кратность проявления активности стационарно неблагополучных по сибирской язве пунктов в Республике Татарстан (с.62).

20. Ранжирование районов Республики Татарстан по степени риска возможных вспышек сибирской язвы (с.64).

21. Уровень титра антител в сыворотках крови КРС, вакцинированного против сибирской язвы в 2016 и 2017 годах, в зависимости от сроков исследования, прошедших после введения вакцины (с.69).

22. Динамика титра специфических антител против возбудителя сибирской язвы в 1 группе кроликов, вакцинированных двукратно (с.72).

23. Динамика титра специфических антител против возбудителя сибирской язвы во 2 группе кроликов, вакцинированных однократно (с.74).

24. Динамика популяций лимфоцитов 1 группы кроликов, вакцинированных двукратно (с. 76).

25. Динамика популяций лимфоцитов в крови 2 группы кроликов, вакцинированных однократно (с.77).

26. Динамика показателей естественной резистентности организмов кроликов 1 группы, вакцинированных против сибирской язвы с интервалом 6 месяцев (с.79).

27. Динамика показателей естественной резистентности организмов кроликов 2 группы, вакцинированных против сибирской язвы с интервалом 12 месяцев (с.81).

28. Средние значения титра антител, полученные в течение года, при исследовании сывороток крови КРС при однократной иммунизации (с. 83).

29. Средние значения титра антител, полученные в течение года, при исследовании сывороток крови КРС при двукратной иммунизации (с. 84).

30. Образование розеток Т-лимфоцитами (Е-РОК) (с.85).
31. Образование розеток В-лимфоцитами (Е-РОК) (с.85).
32. Динамика популяционного состава лимфоцитов в крови КРС при однократной вакцинации против сибирской язвы (с.86).
33. Динамика популяционного состава лимфоцитов в крови КРС при двукратной вакцинации против сибирской язвы (с. 87).
34. Динамика показателей естественной резистентности организма взрослого поголовья КРС ревакцинированного против сибирской язвы один раз в год (с.88).
35. Динамика показателей естественной резистентности организма взрослого поголовья КРС ревакцинированного против сибирской язвы двукратно с интервалом шесть месяцев (с.89).
36. Динамика превентивных свойств сыворотки крови взрослого поголовья крупного рогатого скота, вакцинированного против сибирской язвы (с. 93).

Таблицы:

1. Распространенность СЯС и биотермических ям в РТ (с.45).
2. Вспышки сибирской язвы в районах РТ за период с 2000 по 2018 гг. (с. 51).
3. Структура активных СНП в РТ с 1990 по 2019 гг. (с.53).
4. Показатели возникновения случаев сибирской язвы на территории Республики Татарстан с 1914 по 2018 г. (с.60).
5. Титр антител в сыворотках крови КРС, вакцинированного против сибирской язвы, в РТ за 2016-2017 гг. (с.67).
6. Превентивные свойства сывороток крови КРС, вакцинированного против сибирской язвы (с.91).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Татарстан
Главное управление ветеринарии Кабинета Министров
Республики Татарстан
ФГБНУ «Федеральный центр токсикологической, радиационной и
биологической безопасности»

СОГЛАСОВАНО

УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ»

Начальник ГУВ КМ РТ, Главный
государственный ветеринарный
инспектор РТ


В.В. УБАЕВ
«16» сентября 2019 г.



А.Г. ХИСАМУТДИНОВ
«22» сентября 2019 г.


МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ПО ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ
СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА РЕАКЦИЕЙ
НЕПРЯМОЙ ГЕМАГГЛЮТИНАЦИИ

Казань-2019

УДК 616.918.51-085.37

Авторы:

С.В. Иванова, кандидат биол. наук, зав. лаб. коллекции микроорганизмов;
А.Г. Хисамутдинов, кандидат биол. наук, начальник ГУВ КМ РТ, Главный
 Государственный ветеринарный инспектор РТ;
Х.Н. Махаев, д-р вет.наук, профессор, зав. отделом биобезопасности;
Л.А. Мельникова, канд. вет. наук, вед.науч.сотр ;
А.П. Родионов, аспирант;
Г.Х. Муртазина, канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней
 КГМУ;
А.С. Козлов, начальник отдела инфекционных болезней и организации
 противоэпизоотических мероприятий ГУВ КМ РТ.

Рецензенты:

Р.Н. Низамов, д-р вет.наук, проф., глав. науч. сотр., ФГБНУ «ФЦТРБ-
 ВНИВИ»
Р.А. Хамзин, д-р вет.наук, проф., директор Ассоциации ветеринарных
 врачей Республики Татарстан «Ветеринарная ассоциация»

На основе собственных научных исследований, практических наблюдений и литературных данных предлагается порядок проведения мероприятий по профилактике сибирской язвы сельскохозяйственных животных и оценки их эффективности с использованием РНГА.

Предназначены для специалистов государственной ветеринарной службы, ветеринарных лабораторий, научных сотрудников, слушателей курсов повышения квалификации, студентов ветеринарных высших и средних специальных учебных заведений.

Методические рекомендации рассмотрены и одобрены научно-методическим советом ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ» (протокол № 07 от 05.08.2019г.); Главным управлением ветеринарии Кабинета Министров Республики Татарстан и научно-техническим советом Министерства сельского хозяйства и продовольствия Республики Татарстан (протокол № 05 от 10.09.2019г.), рекомендованы к изданию в виде брошюры.