

УДК 619:616.981.42.576.807.7

DOI 10.30914/2411-9687-2024-10-2-177-183

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГАММА-ИНАКТИВИРОВАННОЙ КУЛЬТУРЫ ДЛЯ ПРОВОКАЦИИ СКРЫТЫХ ФОРМ БРУЦЕЛЛЕЗА

Г. М. Сафина, М. А. Косарев, Я. А. Богова, Р. Ю. Насибуллин

*Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности,
г. Казань, Российская Федерация*

Аннотация. Введение. Учитывая широкое распространение бруцеллеза, зооноза, вызываемого внутриклеточными факультативными бактериями рода *Brucella*, поиск экологически безвредных диагностических препаратов становится важной научной задачей. Подчеркивается необходимость разработки инновационных, безопасных для окружающей среды методов диагностики для улучшения контроля и предотвращения распространения бруцеллеза. Практическая значимость исследования заключается в разработке нового метода диагностики бруцеллеза, позволяющего точно выявлять скрытые формы инфекции у животных. Это имеет потенциал значительно улучшить контроль и профилактику бруцеллеза в сельскохозяйственной отрасли, уменьшая экономические потери и угрозы общественному здоровью. Использование инактивированной культуры может обеспечить более безопасный и эффективный подход к вакцинации, снижая риск распространения инфекции и повышая эффективность иммунного ответа у животных. **Целью** эксперимента было изучение влияния разных доз гамма-инактивированной культуры штамма *B. abortus* на морских свинках с целью определения их инфекционного статуса. Нами установлено, что оптимальная иммунизирующая доза в 30 млрд м. к. позволяет эффективно выявлять инфицированных животных, не вызывая при этом ложноположительных результатов у здоровых животных. Экспериментальным путем было доказано, что после вакцинации серологические реакции с единым бруцеллезным антигеном оставались отрицательными, данный факт подтверждает потенциал изученной нами культуры в разработке точных методов диагностики бруцеллеза. **Заключение.** Это открытие может существенно улучшить методы контроля и профилактики бруцеллеза в сельскохозяйственной отрасли, предлагая новый подход к обнаружению и лечению этого распространенного заболевания.

Ключевые слова: бруцеллез, морские свинки, гамма-инактивированная культура, оптимальная иммунизирующая доза, провокация

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Эффективность гамма-инактивированной культуры для провокации скрытых форм бруцеллеза / Г. М. Сафина, М. А. Косарев, Я. А. Богова, Р. Ю. Насибуллин // Вестник Марийского государственного университета. Серия «Сельскохозяйственные науки. Экономические науки». 2024. Т. 10. № 2. С. 177–183. DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2024-10-2-177-183>

THE EFFECTIVENESS OF GAMMA-INACTIVATED CULTURE TO PROVOKE LATENT FORMS OF BRUCELLOSIS

G. M. Safina, M. A. Kosarev, Ya. A. Bogova, R. Y. Nasibullin

Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety, Kazan, Russian Federation

Annotation. Given the widespread occurrence of brucellosis, zoonosis, caused by intracellular facultative bacteria of the genus *Brucella*, the search for environmentally friendly diagnostic drugs is becoming an important scientific task. The need to develop innovative, environmentally friendly diagnostic methods to improve the control and prevention of the spread of brucellosis is emphasized. The practical significance of the study lies in the development of a new method for the diagnosis of brucellosis, which makes it possible to accurately identify hidden forms of infection in animals. This has the potential to significantly improve the control and prevention of brucellosis in the agricultural sector, reducing economic losses and threats to public health. The use of an inactivated culture can provide a safer and more effective approach to vaccination, reducing the risk of infection and increasing the effectiveness of the immune response in animals. **The purpose** of the experiment was to study the effect of different doses of a gamma-inactivated culture of the *B. abortus* strain on guinea pigs in order to

determine their infectious status. We have found that the optimal immunizing dose of 30 billion m. k. allows one to effectively identify infected animals without causing false-positive results in healthy animals. It was experimentally proven that after vaccination, serological reactions with a single brucellosis antigen remained negative; this fact confirms the potential of the culture we studied in the development of accurate methods for diagnosing brucellosis. **Conclusion.** This discovery could significantly improve the control and prevention of brucellosis in the agricultural industry, offering a new approach to detecting and treating this common disease.

Keywords: brucellosis, guinea pigs, gamma-inactivated culture, optimal immunizing dose, provocation

The authors declare no conflict of interest.

For citation: Safina G. M., Kosarev M. A., Bogova Ya. A., Nasibullin R. Y. The effectiveness of gamma-inactivated culture to provoke latent forms of brucellosis. *Vestnik of the Mari State University. Chapter "Agriculture. Economics"*, 2024, vol. 10, no. 2, pp. 177–183. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30914/2411-9687-2024-10-2-177-183>

Введение

Бруцеллез животных в Российской Федерации продолжает оставаться одной из наиболее серьезных ветеринарных проблем, вызывая значительные экономические потери в сельскохозяйственном секторе и представляя угрозу для здоровья человека [1]. Заболевание поражает широкий круг сельскохозяйственных и домашних животных, включая крупный рогатый скот, овец, коз и свиней, а также собак [2]. Оно передается людям при контакте с инфицированными животными или употреблении зараженных продуктов питания, особенно непастеризованного молока и молочных продуктов [3].

Борьба с бруцеллезом животных имеет большое значение не только для поддержания здоровья и продуктивности животноводческих хозяйств, но и для предотвращения распространения инфекции среди населения [5]. Меры контроля и профилактики включают в себя вакцинацию животных, санитарно-эпидемиологический контроль на фермах, карантин и утилизацию инфицированных животных, а также обеспечение контроля за качеством и безопасностью продуктов питания [6].

Разработка новых подходов к диагностике бруцеллеза играет ключевую роль в эффективной борьбе с этим заболеванием [4]. Современные методы диагностики должны быть не только высокочувствительными и специфичными, но и быстрыми, доступными и простыми в применении, чтобы обеспечить своевременное выявление и изоляцию инфицированных животных [4].

Учитывая сложность и многоаспектность проблемы бруцеллеза, важно интегрировать усилия ветеринарных специалистов, научных исследователей, сельскохозяйственных производителей

и государственных органов здравоохранения для разработки и реализации комплексных программ по профилактике и контролю данного заболевания, что в конечном итоге способствует повышению уровня здоровья населения и благополучия животных¹ [7–10].

Цель: изучение влияния разных доз гамма-инактивированной культуры на морских свинках с целью определения их инфекционного статуса.

Материалы и методы

Для изготовления культуры из штамма R-1096, выращенного в течение трех суток, применяли промывку фосфатным забуференным раствором. Концентрацию бактерий устанавливали на уровне 150 млрд м.к./мл, после чего бактериальную суспензию фасовали в стеклянные емкости и облучали гамма-излучением. Полноту инактивации взвеси бруцелл определяли путем посева на селективные питательные среды (печеночный, триптозный, эритрит агары и др.). В эксперименте на морских свинках, разделенных на группы, оценивали дозировку и эффективность инактивированной культуры по сравнению с контролем, используя живую культуру. Вакцинацию осуществляли по следующей схеме:

- Первая группа – 7,5 млрд м.к.
- Вторая группа – 30 млрд м.к.
- Третья группа – 50 млрд м.к.

¹ Косарев М. А. Иммунологическая эффективность живых и гамма-инактивированных противобруцеллезных вакцин для мелкого рогатого скота: дис. ... канд. биол. наук: 06.02.02: защищена 22.02.2011. утв. / Косарев Максим Аркадьевич. К., 2011. С. 92–116.

• Четвертая (контроль) – 1,5 млрд м.к. живой культуры.

Образцы крови анализировали на протяжении исследования для оценки серологических реакций, а после контаминации вирулентным штаммом проводили дополнительный бактериологический и серологический (РБП, РА, РСК и РСК с R-антигеном) контроль.

Бактериологические высевы проводили из 10 лимфатических узлов и органов. Посевы культивировали в термостате при $(37,0 \pm 0,5)$ °С в течении 15 суток, просматривая их трехкратно – через 5, 10 и 15 суток. По окончании культивирования посевов определяли индекс инфицированности (ИИ) организма морских свинок культурой виру-

лентного штамма по общепринятым бактериологическим методам.

Выделенные культуры бруцелл типировали в РА на стекле с бруцеллезными S- и R-антисыворотками.

Результаты исследований свидетельствуют о том, что γ -облучение взвеси культуры бруцелл способствует полной инаktivации микробных клеток. Рост бруцелл не наблюдался (см. табл. 1).

Показатели всех реакций в РБП, РА и РСК с единым бруцеллезным антигеном, полученных при исследовании сыворотки крови через 15, 30 и 60 суток после введения культур были отрицательными (табл. 2).

Таблица 1 / Table 1

Результаты проверки качества инаktivации на питательных средах /
The results of quality control of inactivation on nutrient media

Способ инаktivации / Inactivation method	Рост на питательных средах / Growth on nutrient media				
	Печеночный / агар / Liver agar	Эритрит агар / Erythrit agar	Триптозный агар / Tryptose agar	Среда Сабуро / Saburo medium	Среда Китта-Тароцци / Kitta-Tarozzi medium
Гамма-облучение	-	-	-	-	-

А РСК с R-антигеном была положительной во всех группах на 15 и 30 сутки исследования, что свидетельствует об образовании R-антител. Так, на 15 сутки, наивысший титр антител был в группе, где введена культура живого штамма R-1096 – $40,0 \pm 0,0$ соответственно. А в группе

инаktivированных культур наблюдалась такая закономерность: чем выше доза, тем и выше титр антител. На 30 сутки в 3 и 4 группе наблюдали увеличение титра антител, $40,0 \pm 0,0$ и $66,7 \pm 13,3$ соответственно. А в 1 и 2 группе постепенное снижение антител (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Результаты серологического исследования морских свинок через 15, 30 суток и 2 месяца после их иммунизации /
Results of serological examination of guinea pigs 15, 30 days and 2 months after their immunization

Культура и доза штамма / Culture and dose of the strain	Кол-во голов / Number of individuals	Результаты исследований / Examination results			
		РБП / RBS	РА / AR	РСК / CBR	
				Един. бруц. аг./ single brucellosis ag.	R-антиген / R-antigen
1	2	3	4	5	6
15 суток					
R- γ -7,5 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	$20,0 \pm 0,0$
R- γ -30 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	$23,3 \pm 8,8$
R- γ -50 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	$33,3 \pm 6,7$
R-1096 –1,5 млрд м.к. (живая)	3	отр.	отр.	отр.	$40,0 \pm 0,0$
30 суток					
R- γ -7,5 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	$16,7 \pm 3,3$
R- γ -30 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	$20,0 \pm 10,0$
R- γ -50 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	$40,0 \pm 0,0$
R-1096 –1,5 млрд м.к. (живая)	3	отр.	отр.	отр.	$66,7 \pm 3,3$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6
2 месяца					
1-1:5, 2-отр.	3	отр.	отр.	отр.	
R-γ-30 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	отр.
R-γ-50 млрд м.к.	3	отр.	отр.	отр.	отр.
R-1096 -1,5 млрд м.к. (живая)	3	отр.	отр.	отр.	1-1:5, 2-отр.

Через 2 месяца исследования у всех животных выделение титра R-антител прекратилось. Лишь отдельные животные в 1 и 4 группе давали сомнительную реакцию.

Результаты исследования после заражения культурой штамма *B. abortus* 54-M представлены в таблице 3. Установили, что все животные контрольной группы были обсеменены культурой вирулентного штамма, бруцеллы выделялись из всех исследованных лимфатических узлов и органов. Все серологические тесты с единым бруцеллезным антигеном были положительными.

Изучение свойств культуры из штамма R-γ свидетельствуют о том, что ни одна доза не защищала

животных от заражения, как и в группе привитых живым антигеном R-1096. Серологические реакции с S-антигенами были положительными во всех группах R-γ. Высокие титры антител в РА наблюдали, где доза введения 7,5 и 50 млрд м. к., чуть ниже у животных, которым вводили 30 млрд м. к., а в РСК с S-антигеном титры антител были не высокими во всех группах. Также положительными были реакции с R-антигеном.

Высокую степень обсемененности организма культурой вирулентного штамма определили в 3 группе, – ИИ равной $92,0 \pm 3,7$ при ИВС равном $4,49 \pm 0,75$, а в остальных группах ИИ был ниже.

Таблица 3 / Table 3

Результаты изучения иммуногенных свойств живой и γ-инактивированной культуры из штамма *B. abortus* R, взятой в разных дозах, на морских свинках / Results of studying the immunogenic properties of live and gamma-inactivated cultures from the *B. abortus* R strain taken in different doses on guinea pigs

Культура и доза штамма / Culture and dose of the strain	Кол-во голов / Number of individuals	Результаты исследований / Research results						Заразилось / Infected	Иммунных / Immune	
		Серологического / Serological			Бактериологического / Bacteriological					
		РБП / RBS	РА / AR	РСК / CBR		ИВС / SWI	ИИ / П (%)	голов	голов	%
I. <i>B. abortus</i> R-γ 7,5 млрд м.к.	5			1-отр. 4-пол.	66,7± 8,4					
II. <i>B. abortus</i> R-γ 30 млрд м.к.	5	пол.	42,0± 15,6	5,0± 3,2	26,0± 6,0	4,10± 0,75	60,0	5	0	0
III. <i>B. abortus</i> R-γ 50 млрд м.к.	5	пол.	66,7± 8,4	10,2± 1,5	15,0± 2,0	4,49± 0,75	92,0	5	0	0
IV. <i>B. abortus</i> R-живая 1,5 млрд м.к.	5	4-отр. 1-пол.	15,0± 6,2	отр.	8,3±1,0	2,71± 0,39	51,7	4	0	0
<i>B. abortus</i> 54-M (контроль)	5	пол.	60,0± 12,6	5,0± 1,6	отр.	5,09± 0,92	100,0	5	0	0

Животным, которым вводили живую культуру R-1096 титры антител с единым бруцеллезным

антигеном практически были отрицательными, только в РА средний титр в группе составил

15,0 ± 6,2. РСК с R-антигеном был положительным. При бактериологическом исследовании одно животное в группе противостояло заражению, а у двух голов выделили как культуру вакцинного, так и вирулентного штамма, и в результате ИИ составил 51,7 ± 12,5, при ИВС равном 2,71 ± 0,39.

Заключение

Проведенные исследования по определению оптимальной иммунизирующей дозы R-культуры штамма *B. abortus* на морских свинках свидетельствуют о том, что у животных, привитых как живой, так и гамма-инактивированной культурой серологические реакции в РБП, РА и РСК с еди-

ным бруцеллезным антигеном (до заражения) были отрицательными во все сроки исследований, при положительной РСК с R-антигеном.

Облучение более высокой концентрации вызвало снижение свойств культуры штамма R-1096.

Использование дозы в 30 млрд м. к. R-γ эффективна для выявления скрытых форм бруцеллеза, что предлагает новую стратегию для дифференциации заболевших и здоровых животных. Этот подход обладает значительным потенциалом для применения в ветеринарной практике, особенно для исследований на крупном рогатом скоте, улучшая методы диагностики и контроля бруцеллеза.

1. Значение факторов клеточного иммунитета при применении экологически безопасной сплит-конъюгированной противобруцеллезной вакцины в сочетании с иммуномодуляторами / Д. Абдессемед, В. А. Агольцов [и др.] // Теоретическая и прикладная экология. 2020. № 2. С. 172–179. DOI: <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-2-172-179>

2. Аракелян П. К., Димов С. К. Оптимизация мероприятий при бруцеллезе сельскохозяйственных животных в современных условиях // Ветеринария. 2013. № 4. С. 23–27. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18948906&ysclid=lxu9u0r8ob103029042> (дата обращения: 28.03.2024).

3. Изучение антителообразования штаммов бруцелл при вакцинации морских свинок / Я. А. Богова, Л. А. Тухватуллина, Г. М. Сафина, М. А. Косарев // Фундаментальные и прикладные аспекты ветеринарной медицины на границе веков: сб. матер. международной научно-практической конференции, посвященной 100-летию СибНИВИ-ВНИИБТЖ. (г. Омск, 30 ноября – 03 2021 г.). Омск : ИП Макшеевой Е. А., 2021. С. 64–69. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47303545&ysclid=lxu7h46t482371175> (дата обращения: 30.03.2024).

4. Богова Я.А. Влияние тиосульфата натрия на иммунитет морских свинок, привитых вакциной из штамма *B. abortus* 82-Tr // Ветеринарный врач. 2023. № 5. С. 42–45. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyaniye-tiosulfata-natriya-na-immunitet-morskih-svinok-privityh-vaktsinoy-iz-shtamma-b-abortus-82-tr?ysclid=lxu7h46t482371175> (дата обращения: 30.03.2024).

5. Оптимальный способ инактивации культуры штамма *B. abortus* R-1096 / М. А. Косарев, Г. М. Сафина, Я. А. Богова, Л. А. Тухватуллина, М. М. Сальникова // Инновационные решения актуальных вопросов биобезопасности: сб. матер. Международной научно-практической конференции (г. Казань, 02 декабря 2022 г.). Казань : Альянс 2022. С. 197–200. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=jvzwod&ysclid=lxu5achtmz436260702> (дата обращения: 28.03.2024).

6. Антигенные свойства гамма-инактивированной культуры штамма *B. abortus* R1096 при вакцинации морских свинок / М. А. Косарев, Г. М. Сафина [и др.] // Современные проблемы и перспективы развития естествознания: матер. национальной научно-практической конференции 8–9 июня 2020 г. (г. Уфа, 08–09 июня 2020 г.). Уфа : Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы, 2020. Т. 1. С. 65–68. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43880731&ysclid=lxu5cl2pflp563281712> (дата обращения: 30.03.2024).

7. Динамика заболеваемости животных бруцеллезом в Российской Федерации за период с 2014 по 2019 годы / Г. А. Нурлыгаянова, В. И. Белоусов [и др.] // Инновационные технологии в сельском хозяйстве, ветеринарии и пищевой промышленности : сб. научных статей по материалам 85-й Международной научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу» (г. Ставрополь, 15 мая 2020 г.). Ставрополь : ФГБОУ ВО Ставропольский государственный аграрный университет, 2020. С. 394–399.

8. Салмаков, К. М., Косарев М. А. Совершенствование системы специфической профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота с применением вакцины из штамма *B. abortus* 82 и препарата из штамма *B. abortus* R-1096 // Ветеринария. 2023. № 8. С. 9–13. DOI: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2023.26.8.09-13>

9. Сравнительная диагностика с помощью РНГА и РИД с О-ПС антигеном при бруцеллезе овец и коз / А. А. Халиков, О. Ю. Юсупов [и др.] // Проблемы ветеринарной науки и пути их решения: сб. научных трудов региональной научно-практической конференции с международным участием (г. Махачкала, 04–05 сентября 2019 г.). Махачкала : Федеральный аграрный научный центр Республики Дагестан, 2019. С. 263–270. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=qmzezt&ysclid=lxu4ubcho650938276> (дата обращения: 28.03.2024).

10. Применение РНГА с молоком при диагностике бруцеллеза коров / А. А. Халиков, М. М. Микаилов [и др.] // Ветеринария и кормление. 2020. № 4. С. 50–53. DOI: <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2020-4-18>

11. Pathogenesis of bovine brucellosis / V. C. Alcina, P. S. Juliana [et al.] // The Veterinary Journal. 2010. Vol. 184. No. 20. Pp. 146–155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.04.010>

12. In vitro antimicrobial susceptibility of *Brucella* species / N. Baykam, H. Esener [et al.] // International Journal of Antimicrobial Agents. 2004. Vol. 23. No 4. Pp. 405–407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.09.024>

13. Brucella abortus nitric oxide metabolite regulates inflammasome activation and IL-1 β secretion in murine macrophages / P. C. Campos, M. T. R. Gomes [et al.] // *European Journal of Immunology*. 2019. Vol. 49. No. 7. Pp. 1023–1037.
14. Blasco J., Moreno E., Moriyón I. Brucellosis vaccines and vaccine candidates // *Veterinary Vaccines for Developing Countries*. 2016. Vol. 5.
15. Goodwin Z., Pascual D. Brucellosis vaccines for livestock // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. 2016. Vol. 181. Pp. 51–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.03.011>

Статья поступила в редакцию 22.05.2024 г.; одобрена после рецензирования 18.06. 2024 г.; принята к публикации 22.06.2024 г.

Об авторах

Сафина Гульнара Минирашитовна

кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-7957>, narka1976@mail.ru

Косарев Максим Аркадьевич

кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий лабораторией по изучению бруцеллеза, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-486X>, kosarev@vnivi.ru

Богова Яна Александровна

младший научный сотрудник, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1931-9321>, dragyana@yandex.ru

Насибуллин Рамиль Юнусович

научный сотрудник, Федеральный центр токсикологической, радиационной и биологической безопасности (420075, Российская Федерация, г. Казань, Научный городок, д. 2), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6592-1332>, n-ramil@bk.ru

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

1. Abdessemed D., Agoltsov V. A., Veselovsky S. Yu., Popova O. M., Krasnikova E. S., Semivolos A. M., Devrishov D. A. Zначenie faktorov kletochного иммунитета pri primeneniі ekologicheski bezopasnoi split-kon'yugirovannoi protivobrutselleznoi vaksiny v sochetanii s immunomodulyatorami [Importance of cellular immunity factors in application of the environmentally safe split-conjugated anti-brucellosis vaccine in combination with immunomodulators]. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya = Theoretical and Applied Ecology*, 2020, no. 2, pp. 172–179. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.25750/1995-4301-2020-2-172-179>
2. Arakelyan P. K., Dimov S. K. Optimizatsiya meropriyatii pri brutselleze sel'skokhozyaistvennykh zhivotnykh v sovremennykh usloviyakh [The struggle against livestock brucellosis in modern conditions]. *Veterinariya = Veterinary Medicine*, 2013, no. 4, pp. 23–27. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18948906&ysclid=lx9u0r8ob103029042> (accessed 28.03.2024). (In Russ.).
3. Bogova Ya. A., Tukhvatullina L. A., Safina G. M., Kosarev M. A. Izuchenie antiteloobrazovaniya shtammov brutsell pri vaksinatсии morskikh svinok [Study of antibody formation of Brucella strains during vaccination of guinea pigs]. *Fundamental'nye i prikladnye aspekty veterinarnoi meditsiny na granitse vekov: sb. mater. mezhdunarodnoi konferentsii, posvyashchennoi 100-letiyu SibNIVI-VNIIBTZh = Fundamental and applied aspects of veterinary medicine at the turn of the century: Collection of materials of the International conference dedicated to the 100th anniversary of SibNIVI-VNIIBTZh (Omsk, November 30 – December 03, 2021)*. Omsk, Publ. house of IP Maksheeva E. A., 2021, pp. 64–69. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=47303545&ysclid=lx7hh46t482371175> (accessed 30.03.2024). (In Russ.).
4. Bogova Ya. A. Vliyanie tiosul'fata natriya na иммунитет morskikh svinok, privitykh vaksinoi iz shtamma B. abortus 82-Tr [The effect of sodium thiosulfate on the immunity of guinea pigs vaccinated with the B. abortus 82-Tr strain vaccine]. *Veterinarnyi vrach = The Veterinarian*, 2023, no. 5, pp. 42–45. Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-tiosulfata-natriya-na-immunitet-morskikh-svinok-privitykh-vaksinoi-iz-shtamma-b-abortus-82-tr?ysclid=lx9u0r8ob103029042> (accessed 30.03.2024). (In Russ.).
5. Kosarev M. A., Safina G. M., Bogova Ya. A., Tukhvatullina L. A., Salnikova M. M. Optimal'nyi sposob inaktivatsii kul'tury shtamma B. abortus R-1096 [The optimal way to inactivate the culture of the B. abortus strain R-1096]. *Innovatsionnye resheniya aktual'nykh voprosov biobezopasnosti: sb. mater. Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii = Innovative solutions to current biosafety issues: Collection of materials of the International scientific and practical conference, (Kazan, December 02, 2022)*. Kazan, Alliance Publ., 2022, pp. 197–200. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=jvzwd&ysclid=lxycachtmz436260702> (accessed 28.03.2024). (In Russ.).
6. Kosarev M. A., Safina G. M., Bogova Ya. A., Tukhvatullina L. A., Grigorieva S. A. Antigennye svoystva gamma-inaktivirovannoi kul'tury shtamma B. abortus R1096 pri vaksinatсии morskikh svinok [Antigenic properties of gamma-inactivated culture of the B. abortus R1096 strain when vaccinating guinea pigs]. *Sovremennye problemy i perspektivy razvitiya estestvoznaniya:*

mater. natsional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii 8-9 iyunya 2020 g. = Modern problems and prospects of natural science development: Proceedings of the National scientific and practical conference (Ufa, June 08–09, 2020), Ufa, Publ. house of Bashkir State Pedagogical University named after. M. Akmulla, 2020, vol. 1, pp. 65–68. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=43880731&ysclid=lxycl2pflp563281712> (accessed 30.03.2024). (In Russ.).

7. Nurlygayanova G. A., Belousov V. I., Sharypov A. S., Grudev A. I., Chernykh O. Yu., Yanikova E. A., Mikailov M. M. Dinamika zaboлеваemosti zhivotnykh brutsellezom v Rossiiskoi Federatsii za period s 2014 po 2019 gody [Dynamics of brucellosis incidence in animals in the Russian Federation for the period from 2014 to 2019]. *Innovatsionnye tekhnologii v sel'skom khozyaistve, veterinarii i pishchevoi promyshlennosti : sb. nauchnykh statei po materialam 85-i Mezhdunarodnoi Nauchno-prakticheskoi konferentsii "Agrarnaya nauka – Severo-Kavkazskomu federal'nomu okragu"* = Innovative technologies in agriculture, veterinary medicine and food industry: collection of scientific articles based on the materials of the 85th International scientific and practical conference "Agrarian Science for the North Caucasus Federal District" (Stavropol, May 15, 2020), Stavropol, Publ. house of Stavropol State Agrarian University, 2020, pp. 394–399. (In Russ.).

8. Salmakov, K. M., Kosarev M. A. Sovershenstvovanie sistemy spetsificheskoi profilaktiki brutselleza krupnogo rogatogo skota s primeneniem vaksiny iz shtamma B. abortus 82 i preparata iz shtamma B. abortus R-1096 [Improvement of the system of specific prevention of brucellosis in cattle with the use of vaccine from B. abortus strain 82 and drug from B. abortus strain R-1096]. *Veterinariya* = Veterinary Medicine, 2023, no. 8, pp. 9–13. DOI: <https://doi.org/10.30896/0042-4846.2023.26.8.09-13>

9. Khalikov A. A., Yusupov O. Yu., Mikailov M. M., Kabakhova P. M., Shekhalieva G. M. Sravnitel'naya diagnostika s pomoshch'yu RNGA i RID s O-PS antigenom pri brutselleze ovets i koz [Comparative diagnosis using IHR and RID with O-PS antigen in sheep and goat' brucellosis]. *Problemy veterinarnoi nauki i puti ikh resheniya: sbornik nauchnykh trudov regional'noi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhduna-rodnyim uchastiem (Makhachkala, 04–05 sentyabrya 2019 goda)* = Problems of veterinary science and ways to solve them: collection of scientific papers of a Regional scientific and practical conference with international participation (Makhachkala, September 04-05, 2019), Makhachkala, Publ. house of Federal Agrarian Scientific Center of the Republic of Dagestan, 2019, pp. 263–270. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?edn=qmzezt&ysclid=lxeye4ubcho650938276> (accessed 28.03.2024).

10. Khalikov A. A., Mikailov M. M., Yanikova E. A., Gulieva A. T. Primenenie RNGA s molokom pri diagnostike brutselleza korov [The use of IHT with milk in the diagnosis of bovine brucellosis]. *Veterinariya i kormlenie* = Veterinary Medicine and Feeding, 2020, no. 4, pp. 50–53. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.30917/ATT-VK-1814-9588-2020-4-18>

11. Alcina V. S., Juliana P. S., Mariana N.H., Tatiana A. P., Andrey P. L., Renato L. S. Pathogenesis of bovine brucellosis cattle. *Veterinary Journal*, 2010, vol 184, no. 20, pp. 146–155. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2009.04.010>

12. Baykam N., Esener H., Ergenul O., Eren Sh., Chelikba A., Dokuz Ouz B. Sensitivity of Brucella species to antimicrobial drugs *in vitro*. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2004, vol. 23, no. 4, pp. 405–407. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.09.024>

13. Campos P. S., Gomez M. T. R., Marinho F. A. V., Guimaraes E. S., Cruz M. G. F., Oliveira S. S. The metabolite of nitric oxide *Brucella abortus* regulates the activation of inflammasomes and the secretion of IL-1 β in mouse macrophages. *European Journal of Immunology*, 2019, vol. 49, no. 7, pp. 1023–1037. (In Eng.).

14. Blasco J., Moreno E., Morion I. Brucellosis vaccines and vaccine candidates. *Veterinary vaccines for developing countries*, 2016, vol. 5. (In Eng.).

15. Goodwin Z., Pascual D. Brucellosis vaccines for livestock. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, 2016, vol. 181, pp. 51–58. (In Eng.). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2016.03.011>

The article was submitted 22.05.2024; approved after reviewing 18.06.2024; accepted for publication 22.06.2024.

Об авторax

Gulnara M. Safina

Ph. D. (Veterinary), Leading Researcher, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety (2-Nauchnyi Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7808-7957>, narka1976@mail.ru

Maxim A. Kosarev

Ph. D. (Biology), Leading Researcher, Head of the Brucellosis Laboratory, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety (2-Nauchnyi Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-486X>, kosarev@vniivi.ru

Yana A. Bogova

Junior Research Assistant, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety (2-Nauchnyi Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1931-9321>, dragyana@yandex.ru

Ramil Yu. Nasibullin

Research Assistant, Federal Center for Toxicological, Radiation and Biological Safety (2-Nauchnyi Gorodok, Kazan 420075, Russian Federation), ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6592-1332>, n-ramil@bk.ru

All authors have read and approved the final manuscript.