

С.А.Бугоркова<sup>1</sup>, Т.Н.Щуковская<sup>1</sup>, Н.И.Микшис<sup>1</sup>, С.А.Щербакова<sup>1</sup>, О.М.Кудрявцева<sup>1</sup>, Е.В.Куклев<sup>1</sup>,  
В.И.Дубровина<sup>2</sup>, А.К.Носков<sup>2</sup>, К.М.Корытов<sup>2</sup>, С.В.Балахонов<sup>2</sup>, Д.Н.Санджиев<sup>3</sup>, С.В.Конушева<sup>3</sup>,  
С.П.Савченко<sup>3</sup>, Г.Б.Мацакова<sup>3</sup>, Л.В.Щучинов<sup>4</sup>, Е.П.Михайлов<sup>5</sup>, Б.Л.Агапов<sup>6</sup>, К.Б.Яшкулов<sup>7</sup>,  
Т.Б.Калеева<sup>7</sup>, В.В.Кутырев<sup>1</sup>

## НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ МЕРОПРИЯТИЙ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО МОНИТОРИНГА ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПРОТИВ ЧУМЫ ЛИЦ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА ТЕРРИТОРИЯХ ПРИРОДНЫХ ОЧАГОВ ИНФЕКЦИИ

<sup>1</sup>ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФКУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока», Иркутск, Российская Федерация; <sup>3</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Калмыкия, Элиста, Российская Федерация; <sup>4</sup>Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Алтай, Горно-Алтайск, Российская Федерация;

<sup>5</sup>ФКУЗ «Алтайская противочумная станция», Горно-Алтайск, Российская Федерация; <sup>6</sup>ФКУЗ «Астраханская противочумная станция», Астрахань, Российская Федерация; <sup>7</sup>ФКУЗ «Элистинская противочумная станция», Элиста, Российская Федерация

В статье рассматриваются вопросы, касающиеся научного обоснования и методического обеспечения проведения иммунологического мониторинга лиц, вакцинированных против чумы по эпидемическим показаниям. Отмечены проблемные вопросы методологии оценки иммунологической эффективности (фактической привитости) вакцины чумной живой. Определены текущие задачи и возможные перспективы внедрения иммунологического мониторинга лиц, вакцинированных против чумы по эпидемическим показаниям. В реальных условиях апробирован алгоритм оценки иммунологической эффективности вакцины чумной живой у вакцинированных/ревакцинированных лиц. Проведен анализ результатов оценки иммунологической эффективности вакцины чумной живой среди вакцинированных/ревакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов. Показана возможность использования результатов иммунологического мониторинга при создании объективной основы для совершенствования стратегии специфической профилактики чумы в природных очагах этой инфекции. Намечены приоритетные направления для дальнейшей оптимизации специфической профилактики чумы на территориях природных очагов инфекции, в том числе связанные с формированием тактики индивидуальной схемы ревакцинации с учетом возможностей создания современных и эффективных вакцин.

*Ключевые слова:* иммунологический мониторинг, вакцина живая чумная, эпидемиологический надзор

*Корреспондирующий автор:* Бугоркова Светлана Александровна, e-mail: rusrapl@microbe.ru.

*Для цитирования:* Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Микшис Н.И., Щербакова С.А., Кудрявцева О.М., Куклев Е.В., Дубровина В.И., Носков А.К., Корытов К.М., Балахонов С.В., Санджиев Д.Н., Конушева С.В., Савченко С.П., Мацакова Г.Б., Щучинов Л.В., Михайлов Е.П., Агапов Б.Л., Яшкулов К.Б., Калеева Т.Б., Кутырев В.В. Научно-методическое обеспечение мероприятий по проведению иммунологического мониторинга вакцинированных против чумы лиц, проживающих на территориях природных очагов инфекции. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2018; 2:6–13. DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-6-13

S.A.Bugorkova<sup>1</sup>, T.N.Shchukovskaya<sup>1</sup>, N.I.Mikshis<sup>1</sup>, S.A.Shcherbakova<sup>1</sup>, O.M.Kudryavtseva<sup>1</sup>,  
E.V.Kuklev<sup>1</sup>, V.I.Dubrovina<sup>2</sup>, A.K.Noskov<sup>2</sup>, K.M.Korytov<sup>2</sup>, S.V.Balakhonov<sup>2</sup>, D.N.Sandzhiev<sup>3</sup>,  
S.V.Konusheva<sup>3</sup>, S.P.Savchenko<sup>3</sup>, G.B.Matsakova<sup>3</sup>, L.V.Shchuchinov<sup>4</sup>, E.P.Mikhailov<sup>5</sup>, B.L.Agapov<sup>6</sup>,  
K.B.Iashkulov<sup>7</sup>, T.B.Kaliaeva<sup>7</sup>, V.V.Kutyrev<sup>1</sup>

## Scientific and Methodological Support of Activities on Carrying Out Immunological Monitoring of Vaccinated Against Plague Persons Residing in the Territories of Natural Foci of the Infection

<sup>1</sup>Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe», Saratov, Russian Federation; <sup>2</sup>Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, Irkutsk, Russian Federation; <sup>3</sup>Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Kalmykia, Elista, Russian Federation; <sup>4</sup>Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Altai, Gorno-Altai, Russian Federation; <sup>5</sup>Altai Plague Control Station, Gorno-Altai, Russian Federation; <sup>6</sup>Astrakhan Plague Control Station, Astrakhan, Russian Federation; <sup>7</sup>Elista Plague Control Station, Elista, Russian Federation

The article covers the issues related to the scientific substantiation and methodological support of immunological monitoring of persons vaccinated against plague upon epidemic indications. The problematic issues of the methodology for the assessment of immunological efficiency (efficacy) of plague live vaccine (PLV) are noted. The current tasks and possible prospects for the introduction of immunological monitoring of persons vaccinated against plague upon epidemic indications have been defined. The algorithm of efficacy estimation of plague live vaccine in vaccinated (revaccinated) persons has been tested under real conditions. Analysis of the results of efficacy evaluation of plague live vaccine among vaccinated (revaccinated) people against plague living in the territories of natural foci of this infection has been performed. Demonstrated is the possibility of using immunological monitoring results in creating an objective basis for improving the strategy of specific plague prevention in natural foci of this infection. The priority areas for further optimization of the specific plague prevention in the territories of natural foci of the infection, including those related to the formation of

individual regimen revaccination tactics, taking into account the possibilities of creating modern and effective vaccines, are outlined.

*Keywords:* immunological monitoring, live plague vaccine, epidemiological surveillance.

*Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

*Funding:* The authors received no specific funding for this work.

*Corresponding author:* Svetlana A. Bugorkova, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

*Citation:* Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Shcherbakova S.A., Kudryavtseva O.M., Kuklev E.V., Dubrovina V.I., Noskov A.K., Korytov K.M., Balakhonov S.V., Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Matsakova G.B., Shchuchinov L.V., Mikhailov E.P., Agapov B.L., Iashkulov K.B., Kaliaeva T.B., Kutyrev V.V. Scientific and Methodological Support of Activities on Carrying Out Immunological Monitoring of Vaccinated Against Plague Persons Residing in the Territories of Natural Foci of the Infection. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsij [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2018; 2:6–13. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2018-2-6-13

На территории Российской Федерации расположено 11 природных очагов чумы общей площадью более 221 тыс. км<sup>2</sup>. Начиная с 2014 г. в ряде регионов России (Республики Алтай, Тыва, Калмыкия, Дагестан, Астраханская область) выявлены эпизоотии чумы [15]. Неблагоприятная эпидемиологическая обстановка на протяжении последних трех лет (2014–2016) складывалась на территории Горно-Алтайского высокогорного природного очага чумы, где регистрировались случаи заболевания человека бубонной формой [1].

В условиях длительного неблагоприятного эпизоотического прогноза по чуме для ряда природных очагов (Горно-Алтайского высокогорного, Прикаспийского песчаного, Тувинского горного) и с учетом данных текущего оперативного обследования усилена организационная работа по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения, проживающего на этих территориях. В комплексе мер по обеспечению эпидемиологического надзора и профилактики чумы санитарными правилами (СП 3.1.7.3465-17 «Профилактика чумы») предусмотрено усиление мероприятий по специфической профилактике.

Вакцинация является одним из видов медицинского вмешательства и относится к числу мероприятий, требующих значительных материальных затрат, поскольку предусматривает охват прививками широких слоев населения. В связи с этим важно иметь адекватное представление об эффективности применяемой вакцины и целесообразности проведения специфической профилактики в каждом конкретном случае.

Законодательную основу вакцинопрофилактики в нашей стране составляют Федеральный закон от 21.12.2013 г. № 368-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» и Приказ Минздрава Российской Федерации от 21.03.2014 г. № 125н «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Иммунопрофилактика – это система мероприятий, осуществляемых в целях предупреждения, ограничения распространения и ликвидации инфекционных болезней посредством проведения профилактических прививок. Согласно этим документам, население, проживающее на энзоотической по чуме территории, подлежит вакцинопрофилактике по эпидемическим показаниям.

Для специфической профилактики чумы в России применяется вакцина чумная живая сухая – лиофилизированная живая культура вакцинного штамма чумного микроба *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ производства ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт». Вакцинацию препаратом вакцина чумная живая (ВЧЖ) проводят накожным способом, который охарактеризован как слабо реактогенный. Согласно инструкции по применению ВЧЖ, вакцинация этим препаратом формирует напряженный иммунитет продолжительностью 6–12 мес. и предусматривает необходимость ежегодной ревакцинации людей.

Многoletний опыт применения ВЧЖ свидетельствует об эффективности вакцинации, но мнения специалистов в мире по этому вопросу неоднозначны. Главным образом это касается опасений возможной реверсии вирулентности живых вакцин [21, 30, 38] и их высокой реактогенности [31]. Полногеномное секвенирование вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV линии НИИЭГ выявило наличие протяженной делеции *pgm* области и острова высокой патогенности НР1, что подтвердило невозможность его реверсии в макроорганизме к вирулентности [12], а иммуногенность и безопасность вакцинного штамма *Y. pestis* EV установлена в экспериментальных исследованиях и на добровольцах [10].

В СССР ВЧЖ провакцинировали более 10 млн человек, но целевых исследований по оценке эпидемиологической эффективности вакцинации не проводилось ввиду отсутствия случаев заболевания этой инфекцией человека. Обобщенный анализ результатов вакцинирования живой вакциной EV (производство «Сайгон») населения численностью более 2 млн человек (2089388) в шести провинциях Южного Вьетнама свидетельствовал о том, что вакцинация принципиально не влияла на снижение заболеваемости среди вакцинированных, но течение заболевания у них было более легким и реже встречались случаи осложнения в виде вторичной пневмонии [39, 40]. Но, по данным Н.И. Николаева [14], в Ванемяо (Внутренняя Монголия) в период обострения эпидемиологической ситуации в 1945 г. благодаря применению ВЧЖ удалось снизить показатель заболеваемости в группе привитых (0,25 на 1000 человек) по сравнению с не привитыми (28,8 на 1000 человек) в 100 раз. Высокая эффективность показана и при использовании вакцинного штамма *Y. pestis*

EV в Бельгийском Конго и Южной Африке [24, 25].

Наиболее доступным способом оценки специфического иммунитета у вакцинированных является определение уровня специфических антител. Для оценки специфического противочумного иммунитета применяется коммерческий препарат Тест-система иммуноферментная для выявления антител к чумному микробу (ИФА-Ат-Ф1 *Yersinia pestis* по ТУ 9388-041-01898109-2011) производства ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб». Но наличие специфических антител к F1 чумного микроба не коррелирует с защитой организма от инфекции [3, 4, 5, 41], поскольку в формировании противочумного иммунитета ведущая роль принадлежит клеточным факторам иммунной системы [26, 37].

На настоящий момент нет сведений относительно необходимого уровня защитных клеточных реакций организма на ВЧЖ и данных относительно корреляции этих характеристик с показателями специфического гуморального ответа, отсутствует утвержденный стандарт для оценки уровня противочумного иммунитета у людей. Для целого ряда вакциноуправляемых инфекций (корь, столбняк, дифтерия, полиомиелит, гепатит В) определены так называемые защитные титры, (минимальное содержание в крови антител), обеспечивающих защиту от инфекции, детекция которых, с помощью сертифицированных тест-систем, позволяет судить о состоянии специфической защиты [13], а в методических указаниях МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета против управляемых инфекций (дифтерия, столбняк, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит)» прописан порядок проведения серологического мониторинга вакцинированных против этих инфекций. Не существует единой точки зрения на формирование изменений отдельных иммунологических показателей при развитии специфического противочумного ответа, отсутствуют сведения о необходимом объеме лабораторных исследований, не уточнено диагностическое значение определения целого ряда иммунологических показателей, сроках их оценки. Все это стало **целью** представленной работы.

Клеточно-опосредованный противочумный иммунный ответ развивается по доминирующему Th1 пути, который характеризуется появлением патоген-специфических Т-лимфоцитов, синтезирующих IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  [22, 37]. Особая роль в усилении бактерицидной активности макрофагов, кроме IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  [29], принадлежит IL-17 [20, 27, 33], имеющему большое значение в формировании мукозального противочумного иммунитета [28]. Экспериментально на моделях бубонной и легочной форм чумы доказано, что наличие высоких титров антител к антигенам *Y. pestis* при низкой активности синтеза цитокинов IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-17 у биомодельных животных (инбредные мыши, человекообразные и не человекообразные приматы) не защищает их от

гибели от чумной инфекции [23, 36].

В результате многолетнего поиска биомаркеров, свидетельствующих о наличии напряженного специфического иммунитета [32, 42] определен методический подход для косвенной оценки противочумного иммунитета, основанный на учете характера перераспределения Т- и В-лимфоцитов и регуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов, несущих маркеры: CD3 (общий для всех Т-лимфоцитов), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-киллеры), CD45/CD4/CD45RA/CD4RO (Т-клетки памяти), CD19 (В-лимфоциты) [2], CD69 (маркер ранней активации клеток) [17, 18] и изменении спонтанной и индуцированной продукции маркерных Th1- и Th2-цитокинов [19].

Многолетние исследования, проводимые в ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», по изучению процессов, происходящих с клетками иммунной системы лиц, вакцинированных против чумы, позволили предложить комплексный методический подход для оценки фактической привитости лиц, вакцинированных/ревакцинированных против чумы и характеристики безопасности противочумной вакцинации. Предложенный подход включал поэтапную оценку активности клеточного и гуморального звеньев системы врожденного и адаптивного иммунитета у лиц, вакцинированных/ревакцинированных против чумы с использованием комплекса современных тестов, позволяющих охарактеризовать в культуре клеток крови функциональную активность фагоцитирующих клеток и лимфоцитов по спонтанной и индуцированной лигандом TLR2 – конконовалином А (КонА) продукции маркерных цитокинов (IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4, IL-17), определить иммунофенотип лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD95<sup>+</sup>), уровни: общего IgE, циркулирующих иммунных комплексов, основных классов IgG, IgA, IgM и подклассов IgG1, IgG2, титров специфических антител к капсульному антигену чумного микроба.

В ФКУЗ «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» также проводится экспериментальная работа по поиску антигенспецифических клеточных тестов с определением маркеров ранней (CD45/CD3/CD25) и поздней (CD45/CD3/HLA-DR) активации лимфоцитов для характеристики напряженности противочумного иммунитета [11]. Рядом авторов совершенствуется стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии [7], другие отмечают влияние кратности вакцинации ВЧЖ на динамику и содержание лимфоцитов с рецепторами к антигенам *Y. pestis* [6].

В 2016–2017 гг. сотрудники противочумных учреждений (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб», ФКУЗ «Иркутский НИПЧИ», ФКУЗ «Астраханская ПЧС», ФКУЗ «Элистинская ПЧС», ФКУЗ «Алтайская ПЧС») проводили комплексное иммунологическое исследование в тесном взаимодействии с территориальными органами и организациями Роспотребнадзора (Управление Роспотребнадзора

по Республике Калмыкия, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Калмыкия», Управление Роспотребнадзора по Республике Алтай) и Министерствами здравоохранения Республик Калмыкия и Алтай.

Подготовительный этап работы включал разработку программы научного исследования, четко документирующей порядок обеспечения сбора, транспортировки и хранения биологического материала. Необходимым условием выполнения такого рода исследований стало предварительное анкетирование людей для формирования индикаторных групп и получение от них письменного согласия на участие в исследовании. На планируемую работу было получено разрешение этического комитета при ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского» (протокол № 5 от 02.02.2016 г.).

Иммунологическое исследование выполняли на территориях двух природных очагов чумы – Прикаспийском песчаном (Астраханская область, Лаганский и Черноземельский районы Республики Калмыкия) и Горно-Алтайском высокогорном (Кош-Агачский район Республики Алтай) по единому алгоритму, включающему применение комплекса современных тестов, позволяющих характеризовать состояние клеточного и гуморального звеньев иммунитета в ответ на противочумную вакцинацию и иммунологическую безопасность ВЧЖ. За отчетный период обследовано более 300 лиц, вакцинированных/ревакцинированных ВЧЖ. В работе использовали ВЧЖ производства ФКУЗ «Ставропольский НИПЧИ» (серия № 1-15, 12.03.2015–12.03.2018), вакцинацию проводили подкожным способом в дозе  $3 \cdot 10^9$  м.к. в 0,15 мл в соответствии с инструкцией по применению препарата.

В результате проведенного исследования установлена относительная иммунологическая безопасность ВЧЖ, в том числе при ежегодном применении у сотрудников противочумных учреждений. В обозначенный период среди более 17000 вакцинированных лиц, проживающих в Кош-Агачском районе Республики Алтай, и порядка 2000 респондентов, ежегодно вакцинированных в Республике Калмыкия, не зарегистрировано ни одного случая обращения в медицинские учреждения по поводу местных или общих реакций на подкожную прививку ВЧЖ.

При иммунологическом исследовании установлено отсутствие у лиц вакцинированных/ревакцинированных ВЧЖ накопления циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и увеличение доли клеток, несущих маркер раннего апоптоза (CD95), также не выявлено корреляции между проведением очередной ревакцинации и повышением уровня IgE. В то же время среди всех обследованных лиц в 20 % случаев отмечали высокий уровень IgE (более 180 МЕ/мл) до вакцинации ВЧЖ. Последующая вакцинация принципиально не влияла на изменение концентрации IgE в сыворотке крови этих людей и

не сопровождалась резким повышением показателя IgE, участвующего в запуске его синтеза, тем не менее, целесообразным представляется обозначение возможных групп риска по развитию аллергических осложнений на вакцинацию среди лиц с высоким содержанием IgE в сыворотке крови.

Оценивая иммунный статус вакцинируемого контингента по совокупному анализу лабораторных показателей, характеризующих количественную и функциональную активность клеток иммунной системы, не стоит забывать, что только порядка 85 % вакцинируемых реагируют на антиген активацией иммунокомпетентных клеток, а у 5–15 % вакцинированных иммунная система либо существенно не реагирует на вакцинацию, либо может реагировать даже с определенной гиперреактивностью. Так, возможно отсутствие выработки антител на антиген даже после многократной вакцинации (первичная вакцинальная недостаточность) за счет отсутствия у молекул HLA II класса участков, распознающих конкретный антиген. В то же время при многократной вакцинации вторичный иммунный ответ развивается быстро, а спустя несколько месяцев титры специфических антител резко снижаются (вторичная вакцинальная недостаточность), но при этом не обязательно исчезает иммунитет [8]. Таким образом, отсутствие антител не всегда свидетельствует об утрате иммунитета, и наоборот, наличие антител после вакцинации еще не гарантирует защиту от инфекции.

Согласно полученным данным, в течение всего срока наблюдения (год после вакцинации или ревакцинации) доля лиц с титрами специфических антител выше диагностического уровня (1:80) Тест-системы иммуноферментной для выявления антител к чумному микробу (ИФА-Ат-Ф1 *Yersinia pestis*) варьировала в пределах от 4 до 85 %. Максимальное накопление антител отмечали спустя 3 месяца после первичной вакцинации или первой ревакцинации и 1 месяц после второй ревакцинации ВЧЖ. Корреляционный анализ не выявил достоверных взаимосвязей между динамикой титров антител к фракции I(Ф1) чумного микроба и изменением концентрации IgG, IgM и IgA, а также показателями функциональной активности клеточных факторов иммунитета. Таким образом, стимуляция гуморального ответа имела место не менее, чем у 85 % вакцинированных лиц и сохранялась у них в течение года наблюдения.

Оценку клеточного звена иммунной системы проводили по результатам фенотипирования лимфоцитов и изменения спонтанной и митогениндуцированной продукции цитокинов, используя только коммерческие наборы и тест-системы отечественного и зарубежного производства. Применение тестов для *ex vivo* оценки индуцированной продукции цитокинов клетками крови наиболее точно отражает потенциальные функциональные возможности активированных клеток [16]. А применение коммерческих индукторов с охарактеризованными свойствами, например, конканавалина А – лектина, приме-

няемого в иммунологии в качестве специфического Т-клеточного митогена (агониста TLR2), делает эту оценку информативной и стандартизированной [9]. Ключевой проблемой дальнейшего повышения специфичности тестов *ex vivo* оценки функциональной возможности активированных ВЧЖ клеток крови является отсутствие отечественных очищенных и охарактеризованных антигенных препаратов из чумного микроба, получение которых остается актуальной задачей современного периода.

С использованием цитофлуориметрического анализа выявлено повышение среднего значения процентного содержания Т-хелперов (CD4<sup>+</sup>) в крови и увеличение значения иммунорегуляторного индекса (ИРИ) как отношения CD4<sup>+</sup> к CD8<sup>+</sup> после вакцинации/ревакцинации ВЧЖ в период 1–6 месяцев и сохранение ИРИ на уровне выше исходного на протяжении 12 месяцев наблюдения за привитыми лицами. В то же время отмечено, что люди с низким ИРИ (менее 1,0) до вакцинации реагировали на ВЧЖ слабо, реакция эта была непродолжительной (до 6 месяцев). Среди обследованных людей доля таких лиц составила порядка 5 %, что свидетельствует о важности мониторинга иммунного статуса у населения, проживающего на энзоотичной по чуме территории.

На основании изучения биомаркерных цитокинов было установлено, что доля лиц с развитием иммунного ответа преимущественно по клеточному типу значимо повышалась через 6 месяцев после первой ревакцинации ВЧЖ (50–80 %), достигала максимума до и через 1 месяц после второй ревакцинации (90–100 %), но снижалась до нуля через 6 месяцев после второй ревакцинации, оставаясь на среднем уровне после последующих ревакцинаций. Тем не менее, несмотря на широкий набор тестов, примененных для оценки клеточного звена иммунной системы, не установлено корреляции между динамикой титров специфических антител после очередной вакцинации (ревакцинации) и изменением показателей биомаркерных цитокинов.

В спонтанном и индуцированном тесте восстановления нитросинего тетразолия фагоцитирующими клетками (НСТ-тест) в ответ на вакцинацию (ревакцинацию) ВЧЖ отмечено повышение функциональной активности фагоцитов крови с поддержанием высоких значений показателя в течение всего периода наблюдения.

Таким образом, результаты иммунологического наблюдения за вакцинированными против чумы лицами в двух природных очагах чумы свидетельствуют об активации у обследованных людей звеньев гуморального и клеточного иммунитета и отсутствии повреждающего действия вакцины на клетки иммунной системы.

Другим важным аспектом проведенного исследования стало объяснение причин выявления определенных индивидуальных и территориальных особенностей в реакции жителей обследованных терри-

торий на вакцинацию. Опорным положением в этом вопросе был принцип организации систем защиты организма человека, базирующийся на генетическом контроле варибельности функционирования, в частности, иммунной системы [34, 35]. Определены аллельные варианты гаплотипов HLA-DQA1, HLA-DQB1 и HLA-DRB1 II класса главного комплекса гистосовместимости у жителей Прикаспийского песчаного и Горно-Алтайского высокогорного природных очагов чумы и выявлены статистически достоверные взаимосвязи между аллельными вариантами HLA-DRB1, HLA-DQA1 и HLA-DQB1 и выраженностью продукции Th1- и Th2- ассоциированных цитокинов (INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-4 и IL-10). Дальнейшее расширение зоны научных интересов, связанное с обследованием коренного населения, проживающего на территории Тувинского горного природного очага чумы, будет способствовать укреплению общих представлений о взаимосвязи особенностей HLA гаплотипа с выраженностью специфического противочумного иммунитета.

Реальная перспектива применения результатов проводимого в природных очагах чумы иммунологического мониторинга – возможность прогнозирования характера и интенсивности иммунного ответа у лиц, вакцинированных ВЧЖ.

Выполнив по ряду косвенных показателей оценку иммунологической эффективности (фактической привитости) ВЧЖ, остался открытым вопрос об эффективности иммунизации как профилактического мероприятия. В этом аспекте генеральная задача планируемого длительного иммунологического мониторинга вакцинированного против чумы населения, проживающего на территориях природных очагов – это определиться с «защитным уровнем клеточных реакций». Реальная перспектива применения результатов проводимого в природных очагах чумы иммунологического мониторинга – возможность прогнозирования характера и интенсивности иммунного ответа у лиц, вакцинированных ВЧЖ.

Методически оценку иммунологической эффективности противочумной вакцинации можно осуществлять выборочно (среди различных групп населения, проживающих на территории природных очагов чумы) или прицельно, ориентируясь на индикаторные группы, либо группы риска (медицинские работники; персонал специализированных лабораторий; лица, осуществляющие определенные виды деятельности, сопряженные с риском заражения чумой – охотники, чабаны и др.), но ключевым остается вопрос нормативного закрепления необходимости проведения иммунологического мониторинга (наравне с эпизоотологическим и микробиологическим) на территориях природных очагов чумы, а также дальнейшего его методического совершенствования. Официальное утверждение проектов документов нормативно закрепляющих алгоритм обследования вакцинированных ВЧЖ лиц (методические рекомендации «Оценка уровня иммунитета у лиц, вакцини-

рованных (ревакцинированных) против чумы») и порядок организации и проведения наблюдения за ними (методические указания «Организация и порядок проведения иммунологического мониторинга за лицами, вакцинированными против чумы по эпидемическим показаниям»), будет способствовать координации работ и унификации результатов иммунологического мониторинга, что позволит своевременно корректировать планы вакцинации по эпидемическим показаниям и совершенствовать тактические подходы к применению ВЧЖ в рамках мероприятий по специфической профилактике чумы в природных очагах инфекции.

Таким образом, приоритетной целью специфической профилактики чумы является достижение эффективной защиты населения, проживающего на территории природных очагов чумы, на период повышения эпизоотической активности, поэтому необходимость проведения иммунологического мониторинга в сочетании с выполняемыми в очагах чумы эпизоотологическим и микробиологическим мониторингом, очевидна и, безусловно, это позволит вывести оценку эпизоотической обстановки в природном очаге чумы на новый экосистемный уровень.

Иммунологический мониторинг вакцинированных – это не только новые знания, но и новые возможности для принятия управленческих решений по обеспечению санитарно-эпидемиологического благополучия населения, проживающего на территориях природных очагов чумы, и получение объективной информации для дальнейшего совершенствования, как стратегии применения ВЧЖ и формирования тактики индивидуальной ревакцинации, так и реальный стимул к разработке современных и эффективных средств специфической профилактики чумы.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

### Список литературы

1. Балахонов С.В., Попова А.Ю., Мищенко А.И., Михайлов Е.П., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Денисова А.В., Рождественский Е.Н., Базарова Г.Х., Щучиню Л.В., Зарубин И.В., Семенова Ж.Е., Маденова Н.М., Дюсенбаев Д.К., Ярыгина Г.Х., Чипанин Е.В., Косилко С.А., Носков А.К., Корзун В.М. Случай заболевания человека чумой в Кош-Агачском районе Республики Алтай в 2015 г. Сообщение 1. Клинико-эпидемиологические и эпизоотологические аспекты. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.
2. Богачева Н.В., Крючков А.В., Дармов И.В., Воробьев К.А., Печенкин Д.В., Елагин Г.Д., Колесников Д.П. Экспериментальная оценка методом проточной цитофлуориметрии уровня клеточной иммунологической памяти у лиц, вакцинированных против чумы и сибирской язвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2013; 11:48–51.
3. Бывалов А.А., Дубровин М.Ю., Елагин Г.Д., Печенкин Д.В., Бондарев В.П. Зависимость между уровнем сероперестройки вакцинированных животных и напряженностью иммунитета к экспериментальной чуме. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2007; 7:48–51.
4. Дальвадянец С.М., Дятлов И.А., Еремин С.А., Щуковская Т.Н., Саяпина Л.В., Сергеева Г.М., Кутырев В.В. Исследования по иммунизации против чумы. Сообщение 4. Опыт ревакцинации волонтеров «химической» и живой чумной вакцинами. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2006; 1:57–61.
5. Девдариани З.Л., Федорова В.А., Громова О.В., Тараненко Т.М. Сравнительная частота обнаружения специфических антигенов к капсульному антигену и липополисахариду *Yersinia pestis* у

привитых живой чумной вакциной. *Клиническая лабораторная диагностика*. 1997; 4:39–41.

6. Дерябин П.Н., Пономарева Т.С., Каральник Б.В., Кустова Е.А., Уразалиева Н.Т., Тугамбаев Т.И., Денисова Т.Г., Алымкулова З.Т. Динамика антигенспецифических и регуляторных популяций лимфоцитов у людей, иммунизированных живой чумной вакциной. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2016; 4:45–9.
7. Дятлов И.А., Фирстова В.В., Бондаренко Н.Л., Караулов А.В. Стратегия оценки поствакцинального иммунитета против чумы и туляремии. *Аллергология и иммунология*. 2016; 17(2):112–14.
8. Иммунный ответ при вакцинации. База знаний по биологии человека [Электронный ресурс]. URL: [http://humbio.ru/humbio/infect\\_har/0018f5e8.htm](http://humbio.ru/humbio/infect_har/0018f5e8.htm) (дата обращения: 08.03.18 г.).
9. Коненков В.И., Авдошина В.В., Ракова И.Г., Смольникова М.В., Гельфгат Е.Л. Комплексная оценка уровня СопА-индуцированной продукции цитокинов в культуре мононуклеарных клеток периферической крови здоровых лиц. *Медицинская иммунология*. 2006; 8(4):517–22. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-517-522.
10. Коробкова Е.И. Живая противочумная вакцина. М.: Медгиз; 1956. 206 с.
11. Куличенко А.Н., Абзаева Н.В., Гостищева С.Е., Ракитина Е.Л., Пономаренко Д.Г., Костюченко М.В. Использование антигенспецифических клеточных тестов *in vitro* для оценки формирования поствакцинального противочумного иммунитета. *Инфекция и иммунитет*. 2017; 7(2):203–8. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-203-208.
12. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Виноградова Н.А. Сравнительная генетическая характеристика вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV и его предпологаемых «вирулентных производных». *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2009; 3:50–6.
13. Медуницын Н.В. Вакцинология. Издание третье, переработанное и дополненное. М.: Триада-Х; 2010. 512 с.
14. Николаев Н.И. Чума: клиника, диагностика, лечение и профилактика. М.: Медицина, 1968. 240 с.
15. Попов Н.В., Безмертный В.Е., Матросов А.Н., Князева Т.В., Кузнецов А.А., Федоров Ю.М., Попов В.П., Вержуцкий Д.Б., Корзун В.М., Чипанин Е.В., Дубянский В.М., Малецкая О.В., Григорьев М.П., Балахонов С.В., Куличенко А.Н., Кутырев В.В. Эпизоотическая активность природных очагов чумы Российской Федерации в 2014 г. и прогноз на 2015 г. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2015; 1:10–7. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-10-17.
16. Рыжикова С.Л., Дружинина Ю.Г., Рябичева Т.Г., Варакин Н.А. Стандартизация методики определения продукции цитокинов клетками крови *ex vivo*. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011; 11:49–53.
17. Фирстова В.В., Бахтеева И.В., Титарева Г.М., Зырина Е.В., Иванов С.А., Киселева Н.В., Копылов П.Х., Анисимов А.П., Дятлов И.А. Определение экспрессии маркера ранней активации CD69 на лимфоцитах иммунных мышей после стимуляции их антигенами чумного микроба. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; 1:56–59.
18. Фирстова В.В., Калмантаева О.В., Горбатов А.А., Кравченко Т.Б., Е.А. Тюрин Е.А., Бондаренко Н.Л., Дятлов И.А., Караулов А.В. Оценка специфического гуморального и клеточного иммунитета у людей, периодически вакцинирующихся против чумы. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2015; 3:62–8. DOI: 10.14427/jipai.2015.3.62.
19. Щуковская Т.Н., Смолькова Е.А., Шмелькова Т.П., Ключева С.Н., Бугоркова С.А. Индуцированная продукция IFN- $\gamma$  и IL-4 как показатель функциональной активности Th1- и Th2-клеток у вакцинированных против чумы людей. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2011; 6(61):78–83.
20. Bi Y., Zhou J., Yang H., Wang X., Zang X., Wang Q., Wu X., Han Y., Song Y., Tan Y., Du Z., Yang H., Zhou D., Cui Y., Zhou L., Yan Y., Zhang P., Guo Z., Wang X., Liu G., Yang R. IL-17A produced by neutrophils protects against pneumonic plague through orchestrating IFN- $\gamma$ -activated macrophage programming. *J. Immunology*. 2014; 192(2):704–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1301687.
21. Cui Y., Yang X., Xiao X., Anisimov A.P., Li D., Rajerison M., Carniel E., Achtman M., Yang R., Song Y. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 Lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 26:172–9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023.
22. Elvin S.J., Williamson E.D. Stat 4 but not Stat 6 mediated immune mechanisms are essential in protection against plague. *Microb. Pathog.* 2004; 37(4):177–84. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.06.009.
23. Do Y., Didierlaurent A.M., Ryu S., Koh H., Park C.G., Park S., Perlin D.S., Powell B.S., Steinman R.M. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor. *Vaccine*. 2012; 30(45):6359–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051.
24. Devignat R. Epidemiology of plague in Lake Albert, 1944–

1946. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop.* (1920). 1949; 29(3):277–305.
25. Grasset E. Control of plague by means of live avirulent plague vaccine in Southern Africa (1941–44). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1946; 40(3):275–94.
26. Levy Y., Flashner Y., Tidhar A., Zauberman A., Aftalion M., Lazar S., Gur D., Shafferman A., Mamroud E. T cells play an essential role in anti-F1 mediated rapid protection against bubonic plague. *Vaccine.* 2011; 29(40):6866–73. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.07.059.
27. Lin Y., Ritchea S., Logar A., Slight S., Messmer M., Rangel-Moreno J., L Guglani., Alcorn J.F., Strawbridge H., Park S.M., Onishi R., Nyugen N., M.J., D. Pociask, Randall T.D., Gaffen S.L., Iwakura Y., Kolls J.K., Walter S.A. Khader Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity.* 2009; 31(5):799–810. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.025.
28. Lin J.S., L.W. Kummer, F.M. Szaba, S.T. Smiley IL-17 contributes to cell-mediated defense against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *J. Immunol.* 2011; 186(3):1675–84. DOI: 10.4049/jimmunol.1003303.
29. Lukaszewski R.A., Kenny D.J., Taylor R., Rees D.G., Hartley M.G., Oyston P.C. Pathogenesis of *Yersinia pestis* infection in BALB/c mice: effects on host macrophages and neutrophils. *Infect. Immun.* 2005; 73(11):7142–50. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7142-7150.2005.
30. Mellado-Sanchez G., Ramirez K., Drachenberg C.B., Diaz-McNair J., Rodriguez A.L., Galen J.E., Nataro J.P., Pasetti M.F. Characterization of systemic and pneumonic murine models of plague infection using a conditionally virulent strain. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 36:113–28. DOI: 10.1016/j.cimid.2012.10.005.
31. Meyer K. F. Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull. World Health Organ.* 1970; 42:653–66. (Cited 16 Feb 2018). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427500/pdf/bullwho00216-0004.pdf>.
32. New generation vaccines. 4th ed. Levin M., editor. Informa; 2010. 1040 p.
33. O'Connor W. Jr., Zenewicz L.A., Flavell R.A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nat. Immunol.* 2010; 11(6):471–6. DOI: 10.1038/ni.1882.
34. Ovsyannikova I.G., Poland G.A. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development. *AAPS J.* 2011; 13(3):438–44. DOI: 10.1208/s12248-011-9281-x.
35. Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Vierkant R.A., Pajewski N.M., Quinn, C.P., Kaslow R.A., Jacobson R.M., Poland G.A. Human leukocyte antigens and cellular immune responses to anthrax vaccine adsorbed. *Infect. Immun.* 2013; 81(7):2584–91. DOI: 10.1128/IAI.00269-13.
36. Parent M.A., Berggren K.N., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.* 2005; 73:7304–10. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005.
37. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with Live *Yersinia pestis* Primes CD4 and CD8 T Cells That Synergistically Protect against Lethal Pulmonary *Y. pestis* Infection. *Infect. Immun.* 2007; 75(2): 878–85. DOI:10.1128/IAI.01529-06.
38. Quenee L.E., Hermanas T.M., Ciletti N., Louvel H., Miller N.C., Elli D., Blaylock B., Mitchell A., Schroeder J., Krausz T., Kanabrocki J., Schneewind O. Hereditary hemochromatosis restores the virulence of plague vaccine strains. *J. Infect. Dis.* 2012; 7:1050–58. DOI:10.1093/infdis/jis433.
39. Velimirovic B. Investigations on the epidemiology and control of plague in South Vietnam. Part I. *Zentralblatt für Bakteriologie Originale.* 1974; 4(228):482–508.
40. Wang X., Wang Z., Guo Z., Wei B., Tian F., Yu S., Wang H., Wang H., Yang R. Serum cytokine responses in primary pneumonic plague patients. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(1):184–6. DOI: 10.1128/CI.00386-10.
41. Williamson E.D. The role of immune correlates and surrogate markers in the development of vaccines and immunotherapies for plague. *Adv. Prev. Med.* 2012; 2012:365980. DOI: 10.1155/2012/365980.
42. evaluation of immunological cell memory in persons vaccinated against plague and anthrax, using flow cytometry. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2013; 11:48–53.
43. Byvalov A.A., Dubrovin M.Yu., Elagin G.D., Pechenkin D.V., Bondarev V.P. [Correlation between the level of sero-recombination in vaccinated animals and antibody titers to experimental plague]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2007; 7:48–51.
44. Dalvadyants S.M., Dyatlov I.A., Yerebin S.A., Schukovskaya T.N., Sayapina L.V., Serghyeva G.M., Kutryev V.V. [Plague immunization studies. Communication 4. An experience of volunteer vaccination with the “chemical” and live plague vaccines]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2006; 1: 57–61.
45. Devdariani Z.L., Fedorova V.A., Gromova O.V., Taranenko T.M. [Comparative frequency of detection of specific antibodies to capsular antigen and *Yersinia pestis* lipopolysaccharide in persons vaccinated with live plague vaccine]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 1997; 4:39–41.
46. Deryabin P.N., Ponomareva T.S., Karal'nik B.V., Kustova E.A., Urazalieva N.T., Tugambaev T.I., Denisova T.G., Alymkulova Z.T. [Dynamics of antigen-specific and regulatory lymphocyte populations in persons immunized with live plague vaccine]. *Bulletin of Kazakh National Medical University.* 2016; 4:45–9. [
47. Dyatlov I.A., Firstova V.V., Bondarenko N.L., Karaulov A.V. [Strategy for evaluation of post-vaccinal immunity against plague and tularemia]. *Allergologiya i Immunologiya.* 2016; 17(2):112–14.
48. [Immune response in case of vaccination. Database on human biology]. [Internet]. (Cited 08 Mar 2018) Available from: [http://humbio.ru/humbio/infect\\_har/0018f5e8.htm](http://humbio.ru/humbio/infect_har/0018f5e8.htm).
49. Konenkov V.I., Avdoshina V.V., Rakova I.G., Smol'nikova M.V., Gel'fgat E.L. [Complex evaluation of the level of ConA-induced cytokine production in cultures of mononuclear cells of periphery blood from healthy individuals]. *Meditsinskaya Immunologiya.* 2006; 8(4):517–22. DOI: 10.15789/1563-0625-2006-4-517-522.
50. Korobkova E.I. [Live Plague Vaccine]. M.: “Medgiz”; 1956. 206 p.
51. Kulichenko A.N., Abzaeva N.V., Gostishcheva S.E., Rakitina E.L., Ponomarenko D.G., Kostyuchenko M.V. [Usage of antigen-specific cell tests in vitro “IN VITRO” for the assessment of post-vaccinal plague immunity formation]. *Infektsiya i Immunitet.* 2017; 7(2): 203–208. DOI: 10.15789/2220-7619-2017-2-203-208.
52. Kutryev V.V., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Vinogradova N.A. [Comparative genetic characteristics of the vaccine strain *Yersinia pestis* EV and its supposed “virulent derivatives”]. *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii.* 2009; 3:50–6.
53. Medunitsyn N.V. [Vaccinology]. 3rd Edition. Revised and Expanded. M.: “Triada-X”; 2010. 512 p.
54. Nikolaev N.I. [Plague: Clinical Picture, Diagnostics, treatment, and Prophylaxis]. M.: “Meditsina”; 1968. 240 p.
55. Popov N.V., Bezsmertny V.E., Matrosov A.N., Knyazeva T.V., Kuznetsov A.A., Fedorov Yu.M., Popov V.P., Verzhutsky D.B., Korzun V.M., Chipanin E.V., Dubyansky V.M., Maletskaya O.V., Grigor'ev M.P., Balakhonov S.V., Kulichenko A.N., Kutryev V.V. [Epizootic activity of natural plague foci in the territory of the Russian Federation in 2014 and prognosis for 2015]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2006; 1:57–61. DOI: 10.21055/0370-1069-2015-1-10-17.
56. Ryzhikova S.L., Druzhinina Yu.G., Ryabicheva T.G., Varaksin N.A. [Standardization of the method for cytokine production evaluation from blood cells ex vivo]. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2011; 11:49–53.
57. Firstova V.V., Bakhteeva I.V., Titareva G.M., Zyrina E.V., Ivanov S.A., Kisseleva N.V., Kopylov P.Kh., Anisimov A.P., Dyatlov I.A. [Determination of the expression of CD69 marker of early activation in the immune mice lymphocytes after their stimulation with plague agent antigens]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2010; 1:56–9.
58. Firstova V.V., Kalmantaeva O.V., Gorbатов A.A., Kravchenko T.B., Tyurin E.A., Bondarenko N.L., Dyatlov I.A., Karaulov A.V. [Assessment of specific humoral and cell immunity in persons, repeatedly vaccinated against plague]. *Immunologiya, Allergologiya, Infektiologiya.* 2015; 3:62–8. DOI: 10.14427/jipai.2015.3.62.
59. Shchukovskaya T.N., Smol'kova E.A., Shmel'kova T.P., Klyueva S.N., Bugorkova S.A. [Induced production of IFN- $\gamma$  and IL-4 as an indicator of functional activity of Th1- and Th2-cells in vaccinated against plague individuals]. *Epidemiologiya i Vaksinnoprofilaktika.* 2011; 6(61):78–83.
60. Bi Y., Zhou J., Yang H., Wang X., Zang X., Wang Q., Wu X., Han Y., Song Y., Tan Y., Du Z., Yang H., Zhou D., Cui Y., Zhou L., Yan Y., Zhang P., Guo Z., Wang X., Liu G., Yang R. IL-17A produced by neutrophils protects against pneumonic plague through orchestrating IFN- $\gamma$ -activated macrophage programming. *J. Immunology.* 2014; 192(2):704–13. DOI: 10.4049/jimmunol.1301687.
61. Cui Y., Yang X., Xiao X., Anisimov A.P., Li D., Rajerison M., Carniel E., Achtman M., Yang R., Song Y. Genetic variations of

## References

1. Balakhonov S.V., Popova A.Yu., Mishchenko A.I., Mikhailov E.P., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Denisov A.V., Rozhdvestvensky E.N., Bazarova G.Kh., Shchuchinov L.V., Zarubin I.V., Semanova Zh.E., Madenova N.M., Dyusenbaev D.K., Yarygina M.B., Chipanin E.V., Kosilko S.A., Noskov A.K., Korzun V.M. [A case of human infection with plague in the Kosh-Agach region of the Republic of Altai in 2015. Communication 1. Clinical-epidemiological and epizootiological aspects]. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2016; 1:55–60. DOI: 10.21055/0370-1069-2016-1-55-60.

2. Bogacheva N.V., Kryuchkov A.V., Darmov I.V., Vorob'ev K.A., Pechenkin D.V., Elagin G.D., Kolesnikov D.P. [Experimental

- live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 Lineage) during laboratory passages in different countries. *Infect. Genet. Evol.* 2014; 26:172–9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023.
22. Elvin S.J., Williamson E.D. Stat 4 but not Stat 6 mediated immune mechanisms are essential in protection against plague. *Microb. Pathog.* 2004; 37(4):177–84. DOI: 10.1016/j.micpath.2004.06.009.
23. Do Y., Didierlaurent A.M., Ryu S., Koh H., Park C.G., Park S., Perlin D.S., Powell B.S., Steinman R.M. Induction of pulmonary mucosal immune responses with a protein vaccine targeted to the DEC-205/CD205 receptor. *Vaccine.* 2012; 30(45):6359–67. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.08.051.
24. Devignat R. Epidemiology of plague in Lake Albert, 1944–1946. *Ann. Soc. Belg. Med. Trop. (1920).* 1949; 29(3):277–305.
25. Grasset E. Control of plague by means of live avirulent plague vaccine in Southern Africa (1941–44). *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1946; 40(3):275–94.
26. Levy Y., Flashner Y., Tidhar A., Zauberman A., Aftalion M., Lazar S., Gur D., Shafferman A., Mamroud E. T cells play an essential role in anti-F1 mediated rapid protection against bubonic plague. *Vaccine.* 2011; 29(40):6866–73. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.07.059.
27. Lin Y., Ritchie S., Logar A., Slight S., Messmer M., Rangel-Moreno J., L Gugliani, Alcorn J.F., Strawbridge H., Park S.M., Onishi R., Nyugen N., M.J., D. Pociask, Randall T.D., Gaffen S.L., Iwakura Y., Kolls J.K., Walter S.A. Khader Interleukin-17 is required for T helper 1 cell immunity and host resistance to the intracellular pathogen *Francisella tularensis*. *Immunity.* 2009; 31(5):799–810. DOI: 10.1016/j.immuni.2009.08.025.
28. Lin J.S., L.W. Kummer, F.M. Szaba, S.T. Smiley IL-17 contributes to cell-mediated defense against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *J. Immunol.* 2011; 186(3):1675–84. DOI: 10.4049/jimmunol.1003303.
29. Lukaszewski R.A., Kenny D.J., Taylor R., Rees D.G., Hartley M.G., Oyston P.C. Pathogenesis of *Yersinia pestis* infection in BALB/c mice: effects on host macrophages and neutrophils. *Infect. Immun.* 2005; 73(11):7142–50. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7142-7150.2005.
30. Mellado-Sanchez G., Ramirez K., Drachenberg C.B., Diaz-McNair J., Rodriguez A.L., Galen J.E., Nataro J.P., Pasetti M.F. Characterization of systemic and pneumonic murine models of plague infection using a conditionally virulent strain. *Comp. Immun. Microbiol. Infect. Dis.* 2013; 36:113–28. DOI: 10.1016/j.cimid.2012.10.005.
31. Meyer K.F. Effectiveness of live or killed plague vaccines in man. *Bull. World Health Organ.* 1970; 42:653–66. (Cited 16 Feb 2018). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2427500/pdf/bullwho00216-0004.pdf>.
32. New generation vaccines. 4th ed. Levin M., editor. Informa; 2010. 1040 p.
33. O'Connor W. Jr., Zenewicz L.A., Flavell R.A. The dual nature of Th17 cells: shifting the focus to function. *Nat. Immunol.* 2010; 11(6):471–6. DOI: 10.1038/ni.1882.
34. Ovsyannikova I.G., Poland G.A. Vaccinomics: current findings, challenges and novel approaches for vaccine development. *AAPS J.* 2011; 13(3):438–44. DOI:10.1208/s12248-011-9281-x.
35. Ovsyannikova I.G., Pankratz V.S., Vierkant R.A., Pajewski N.M., Quinn, C.P., Kaslow R.A., Jacobson R.M., Poland G.A. Human leukocyte antigens and cellular immune responses to anthrax vaccine adsorbed. *Infect. Immun.* 2013; 81(7):2584–91. DOI: 10.1128/IAI.00269-13.
36. Parent M.A., Berggren K.N., Kummer L.W., Wilhelm L.B., Szaba F.M., Mullarky I.K., Smiley S.T. Cell-mediated protection against pulmonary *Yersinia pestis* infection. *Infect. Immun.* 2005; 73:7304–10. DOI: 10.1128/IAI.73.11.7304-7310.2005.
37. Philipovskiy A.V., Smiley S.T. Vaccination with Live *Yersinia pestis* Primes CD4 and CD8 T Cells That Synergistically Protect against Lethal Pulmonary *Y. pestis* Infection. *Infect. Immun.* 2007; 75(2): 878–85. DOI:10.1128/IAI.01529-06.
38. Quence L.E., Hermanas T.M., Ciletti N., Louvel H., Miller N.C., Elli D., Blaylock B., Mitchell A., Schroeder J., Krausz T., Kanabrocki J., Schneewind O. Hereditary hemochromatosis restores the virulence of plague vaccine strains. *J. Infect. Dis.* 2012; 7:1050–58. DOI:10.1093/infdis/jis433.
39. Velimirovic B. Investigations on the epidemiology and control of plague in South Vietnam. Part I. *Zentralblatt für Bakteriologie Originale.* 1974; 4(228):482–508.
40. Wang X., Wang Z., Guo Z., Wei B., Tian F., Yu S., Wang H., Wang H., Yang R. Serum cytokine responses in primary pneumonic plague patients. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18(1):184–6. DOI: 10.1128/CVI.00386-10.
41. Williamson E.D. The role of immune correlates and surrogate markers in the development of vaccines and immunotherapies for plague. *Adv. Prev. Med.* 2012; 2012:365980. DOI: 10.1155/2012/365980.

**Authors:**

Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Mikshis N.I., Shcherbakova S.A., Kudryavtseva O.M., Kuklev E.V., Kutyrer V.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Dubrovina V.I., Noskov A.K., Korytov K.M., Balakhonov S.V. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East, 78, Trilissera St., Irkutsk, 664047, Russian Federation. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Sandzhiev D.N., Konusheva S.V., Savchenko S.P., Matsakova G.B. Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Kalmykia, 8, Balakaeva St., Elista, 358000, Russian Federation. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.

Shchuchinov L.V. Rospotrebnadzor Administration in the Republic of Altai, 173, Kommunisticheskyy Avenue, Gorno-Altaysk, 649002, Russian Federation. E-mail: rpn\_ra@mail.gorny.ru.

Mikhailov E.P. Altai Plague Control Station, 2, Zavodskaya St., Gorno-Altaysk, 649002, Russian Federation. E-mail: chuma@mail.gorny.ru.

Agapov B.L. Astrakhan Plague Control Station, 3, Kubanskaya St., Astrakhan, 414000, Russian Federation. E-mail: antichum@astranet.ru.

Iashkulov K.B., Kaliaeva T.B. Elista Plague Control Station, Elista, 358000, Russian Federation. E-mail: pestis-kalmykia@yandex.ru.

**Об авторах:**

Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Микшиш Н.И., Щербакова С.А., Кудрявцева О.М., Куклев Е.В., Кутырев В.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.

Дубровина В.И., Носков А.К., Коротков К.М., Балахонov С.В. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. Российская Федерация, 664047, Иркутск, ул. Трилисера, 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru.

Санджиев Д.Н., Конушева С.В., Савченко С.П., Мацакова Г.Б. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Калмыкия. Российская Федерация, 358000, Элиста, ул. Балакаева, 8. E-mail: rpnrk1@yandex.ru.

Щучинов Л.В. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике. Российская Федерация, 649002, Горно-Алтайск, пр. Коммунистический, 173. E-mail: rpn\_ra@mail.gorny.ru.

Михайлов Е.П. Алтайская противочумная станция. Российская Федерация, 649002, Горно-Алтайск, ул. Заводская, 2. E-mail: chuma@mail.gorny.ru.

Агапов Б.Л. Астраханская противочумная станция. Российская Федерация, 414000, Астрахань, ул. Кубанская, 3. E-mail: antichum@astranet.ru.

Яшкулoв К.Б., Калыева Т.Б. Элистинская противочумная станция. Российская Федерация, 358000, Элиста, Главпочтамт, а/я 28. E-mail: pestis-kalmykia@yandex.ru.

Поступила 06.04.18.

Отправлена на доработку 10.05.18.

Принята к публ. 16.05.18.