

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АГГЛЮТИНИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИММУННЫХ СЫВОРОТОК В ОТНОШЕНИИ ШТАММОВ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ МЕЛИОИДОЗА И САПА, ВЫДЕЛЕННЫХ В РАЗЛИЧНЫХ РЕГИОНАХ

Е.В. Молчанова, Н.П. Агеева, Д.М. Фролов, И.Ю. Мазурова

ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора

Burkholderia pseudomallei и *Burkholderia mallei* являются возбудителями мелиоидоза и сапа – опасных инфекционных заболеваний. Данные микроорганизмы не эндемичны для РФ, однако не исключена возможность завозного случая или преднамеренного их использования в качестве агентов биологического оружия. В практической работе для ускоренного выявления и последующей идентификации патогенных микроорганизмов чаще всего используют метод ориентировочной реакции агглютинации как наиболее простой, не требующий дополнительного оборудования и достаточно легкий в выполнении. Поскольку в России стандартные (производственные) диагностические видоспецифические сыворотки ни для одного вида буркхольдерий не выпускаются, в условиях специализированных лабораторий для постановки диагностических иммунологических реакций используют экспериментальные серии препаратов. В настоящей работе мы исследовали четыре вида экспериментальной кроличьей иммунной сыворотки с использованием штаммов возбудителей мелиоидоза и сапа коллекции ФКУЗ «Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора. Наиболее активной оказалась сыворотка, полученная против живых клеток *B. pseudomallei* VPA, наименее – сыворотка против *B. pseudomallei* C-141; с комплексной сывороткой против клеток 5 штаммов *Burkholderia thailandensis* и с сывороткой против экстрацеллюлярного антигена *B. thailandensis* 264 агглютинация наблюдалась только в низких разведениях.

Ключевые слова: агглютинация, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-1(65)-44-48

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EXPERIMENTAL AGGLUTININS ACTIVITY OF IMMUNE SERUM AGAINST STRAINS OF BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI AND BURKHOLDERIA MALLEI ISOLATED IN DIFFERENT REGIONS

E.V. Molchanova, N.P. Ageeva, D.M. Frolov, I.Yu. Mazurova

*FPHI «Volgograd Research Plague Control Institute» of the Federal Service for Supervision
of Consumer Rights Protection and Human Welfare*

Burkholderia pseudomallei and *Burkholderia mallei* are the causative agents of melioidosis and glanders, dangerous infectious diseases. These microorganisms are not endemic for the central zone of the Russian Federation, but the possibility of an imported case or deliberate use as a biological weapon is not ruled out. In practical work for accelerated detection and subsequent identification of pathogenic microorganisms, the method of orienting reaction of slide-agglutination is most often used as the simplest, requiring no additional equipment and easy enough to perform. Since in Russia standard (production) diagnostic species-specific sera are not produced for any *Burkholderia* species, experimental series of preparations are used in the conditions of specialized laboratories for setting diagnostic immunological reactions. In the present work we investigated four types of experimental rabbit immune serum using strains of pathogens melioidosis and glanders collection of Volgograd Research Plague Control Institute. The most active was serum obtained against live *B. pseudomallei* VPA cells, the least is serum against *B. pseudomallei* C-141; with complex serum against cells of 5 strains of *Burkholderia thailandensis* and with serum against extracellular antigen *B. thailandensis* 264 agglutination was observed only at low dilutions.

Key words: agglutination, *Burkholderia pseudomallei*, *Burkholderia mallei*.

Возбудители мелиоидоза (*Burkholderia pseudomallei*) и сапа (*Burkholderia mallei*) относятся к микроорганизмам II группы патогенности (опасности). Указанные микроорганизмы являются потенциальными агентами биотерроризма группы В [7], и не исключена возможность преднамеренного их использования в качестве биологического оружия [4, 8, 14]. Их роль в инфекционной заболеваемости человека и некоторых животных рассматривается в связи с существованием эндемичных регионов и появлением завозных случаев инфекций.

Сап (возбудитель *B. mallei*) – зоонозная антропоургическая инфекция, регистрируемая в Монголии, Турции, Иране, Ираке, странах Аравийского полуострова, Китае, Индии, Индонезии, Филиппинах [14]. Случаи заражения человека связаны с профессиональной деятельностью: ветеринары, работники мясоперерабатывающих предприятий, сотрудники лабораторий, дрессировщики лошадей. *B. pseudomallei* (возбудитель мелиоидоза) входит в состав микробиоты почвы и воды стоячих водоемов. К странам, где распространен возбудитель мелиоидоза, относятся Индия, Шри-Ланка, Филиппины,

Индонезия, Таиланд, Сингапур, Вьетнам, Малайзия, Бирма, Бразилия, Пуэрто-Рико, острова Карибского бассейна, Африка и Австралия. В США, Тихоокеанском регионе, Европейских странах были зарегистрированы спорадические случаи этого заболевания у людей, прибывших с эндемичных территорий [5]. Наибольшее число заболеваний за период 2000–2016 гг. отмечено в Таиланде и Северной Австралии. Согласно опубликованным в 2016 г. результатам прогнозно-аналитических исследований специалистов Oxford, Cambridge (Великобритания), Mahidol (Таиланд), Fortaleza (Бразилия), Департамента пандемических и эпидемических заболеваний ВОЗ (Швейцария) и других исследователей, современная заболеваемость мелиоидозом в мире может быть оценена на уровне 165 000 случаев в год, а уровень смертности – около 80 000 ежегодно [10].

Отсутствие характерной симптоматологической картины, затрудняющей клиническую диагностику, высокая смертность среди больных острыми формами (пневмонией, септициемией), а также длительная, далеко не всегда эффективная антибактериальная терапия при хроническом течении инфекции являются основными причинами, требующими по отношению к мелиоидозу пристального внимания специалистов учреждений здравоохранения и санитарно-эпидемиологических служб.

В практической работе для ускоренного выявления и последующей идентификации возбудителей сапа и мелиоидоза используют молекулярно-генетические методы (масс-спектрометрия, ПЦР-анализ) и иммунодиагностические тесты с использованием моноклональных антител (МКА) [9, 13]. Метод ориентировочной реакции агглютинации на стекле наиболее прост, не требует дополнительного оборудования и может быть достаточно легко выполнен.

Антигенный состав штаммов *B. pseudomallei* и *B. mallei* неоднороден, зависит, как правило, от географической принадлежности штаммов и обуславливает результаты агглютинации различными сыворотками. В литературе описаны случаи, когда отдельные штаммы *B. pseudomallei* не были идентифицированы посредством этого метода. Так, изолят, выделенный от больного хроническим мелиоидозом в Дарвине (Австралия), не агглютинировался мелиоидозной сывороткой. Диагноз мелиоидоз был поставлен данному пациенту еще в 1989 году и в настоящее время он является единственным живым человеком с таким хроническим заболеванием, периодически рецидивирующем на протяжении 25 лет. Сравнительная характеристика геномов штаммов, выделенных в начале, на протяжении всего времени болезни, и в 2014 году, выявила различия в экспрессии многих генов, участвующих в патогенезе. Особый интерес представляла утрата экспрессии гена *wcbR*, кодирующего синтазу жирных кислот, необходимую для синтеза капсулярного полисахарида. По мнению авторов, именно данный факт объясняет отрицательные результаты агглютинации выделенного изолята [6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление наиболее эффективной экспериментальной сыворотки для предварительной идентификации патогенных буркхольдерий в РА.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для работы использовали штаммы возбудителей сапа и мелиоидоза: *B. mallei* – 9, *B. pseudomallei* – 37 штаммов, мутантный авирулентный штамм *B. pseudomallei* VPA коллекции ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора.

Культивирование микроорганизмов проводили на Nutrient-агаре, pH 6,8, при 37 °C в течение 48 ч.

Использовали четыре вида экспериментальной кроличьей иммунной сыворотки: к живым клеткам авирулентного штамма *B. pseudomallei* VPA, к инактивированным кипячением клеткам штамма *B. pseudomallei* C-141, к экстрацеллюлярным антигенам (ЭЦА) *B. thailandensis* 264 и комплексная сыворотка к клеткам штаммов *B. thailandensis* 251, 264, 265, 295 и 299, полученных сотрудниками лаборатории сапа и мелиоидоза [1, 2].

Реакцию агглютинации (РА) проводили объемным методом. Из сыворотки готовили двукратные последовательные разведения от 1:20 до 1:1280, в которые в равном объеме добавляли антиген (Ag) в виде бактериальной суспензии в 0,15 M NaCl pH 7,2 ± 0,2 в конечной концентрации 5 × 10² м.к./мл (кроме контроля). Пробирки встряхивали и оставляли на 2 часа при температуре (37 ± 0,1) °C, затем учитывали предварительный результат реакции. Окончательный результат реакции агглютинации регистрировали через 18–20 часов инкубации при комнатной температуре.

При учете результатов реакции агглютинации степень разведения сыворотки, при которой реакцию считали положительной, расценивали как низкую (1:10–1:40), среднюю (1:80–1:320) и высокую (1:640–1:2560).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Поскольку стандартные (производственные) диагностические видоспецифические сыворотки ни для одного вида буркхольдерий не выпускаются, в условиях специализированных лабораторий для постановки диагностических иммунологических реакций используют экспериментальные серии препаратов. Для получения иммунных сывороток от лабораторных животных в работе чаще всего используют либо живые клетки авирулентных штаммов возбудителя мелиоидоза и сапа и штаммов филогенетически родственных непатогенных видов, либо антигенные комплексы *B. pseudomallei* и *B. mallei*.

Ранее сотрудниками ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора был получен авирулентный пуринзависимый штамм *B. pseudomallei* VPA, селекционированный из

штамма *B. pseudomallei* C-141 с помощью химического мутагенеза. В литературе отмечено, что с приобретением аукотрофности по аденину (пуриновой зависимости) штаммы *B. pseudomallei* становились авирулентными для мышей линии BALB даже при интраназальном заражении в высоких дозах [11, 12].

В настоящей работе мы исследовали четыре вида экспериментальной кроличьей иммунной сыворотки, полученной к живым клеткам авирулентного штамма *B. pseudomallei* VPA, к инактивированным клеткам референтного штамма *B. pseudomallei* C-141 и к клеткам близкородственного условно патогенного вида *B. thailandensis* (к ЭЦА и к живым клеткам комплекса из 5 штаммов *B. thailandensis* 251, 264, 265, 295 и 299).

В результате, исследуемые коллекционные штаммы возбудителей сапа и мелиоидоза агглютинировались всеми используемыми экспериментальными сыворотками в различных разведениях (рис. 1).

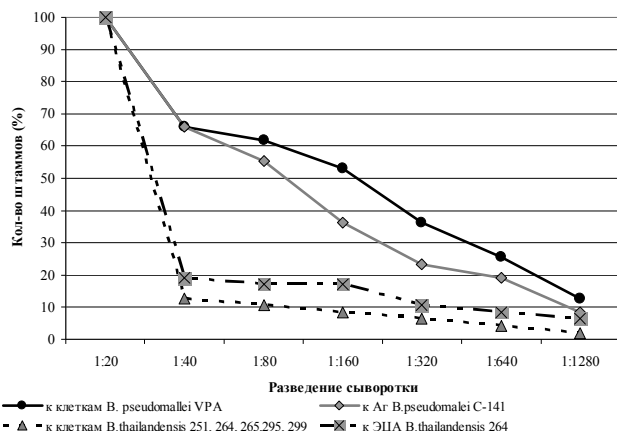


Рис. 1. Показатели агглютинации штаммов *B. pseudomallei* и *B. mallei* экспериментальными сыворотками

Наиболее активной оказалась сыворотка, полученная против живых клеток авирулентного мутанта *B. pseudomallei* VPA, в развернутой реакции агглютинации с живыми микробными клетками (м.к.) возбудителя мелиоидоза, менее активна была сыворотка против инактивированных клеток вирулентного референтного штамма *B. pseudomallei* C-141, а с сыворотками против *B. thailandensis* агглютинация наблюдалась только в низких разведениях.

При исследовании штаммов возбудителя мелиоидоза, три штамма *B. pseudomallei* VPA, 57576, 60839 агглютинировались всеми использованными сыворотками в высоких разведениях (1:1280), шесть штаммов *B. pseudomallei* ВКМ-900, 57582, 611083, 109, 56738, 60806 – в низких разведениях (1:20–1:40) (рис. 2). Перечисленные штаммы характеризовались высоким уровнем вирулентности для золотистых хомячков (LD_{50} 1-10 м.к., за исключением авирулентного мутанта *B. pseudomallei* VPA) и были выделены во Вьетнаме (за исключением *B. pseudomallei* 109 – в Австралии).

Вместе с тем, в более раннем аналогичном исследовании было установлено, что некоторые коллекционные штаммы возбудителя мелиоидоза австралийского происхождения отличались низкой способностью к агглютинации. Особенно выделялись два штамма – *B. pseudomallei* 111 и 114, у которых было выявлено отсутствие Ag6, одного из основных антигенных комплексов возбудителя мелиоидоза [3].

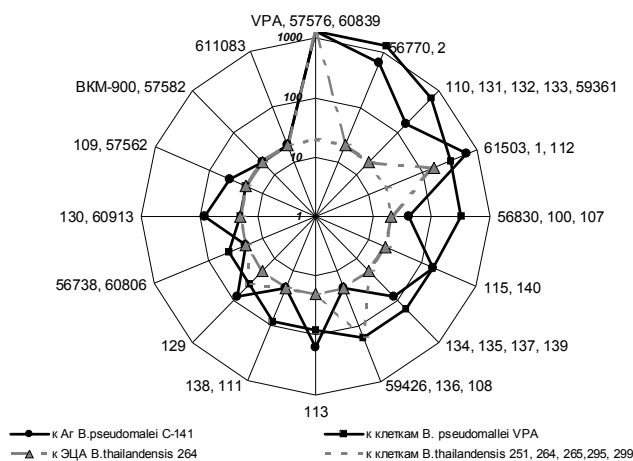


Рис. 2. Агглютинация клеток коллекционных штаммов *B. pseudomallei* экспериментальными сыворотками (по радиальной шкале – значения различного титра сывороток: от 1:20 до 1:1280)

В результате изучения штаммов возбудителя сапа четыре штамма *B. mallei* 5584, В-120, 10230, Muksuwar агглютинировались всеми использованными сыворотками в средних и высоких разведениях (1:160–1:1280), три штамма *B. mallei* Будапешт, Z-12, 11 – в низких разведениях (1:10–1:40) (рис. 3).

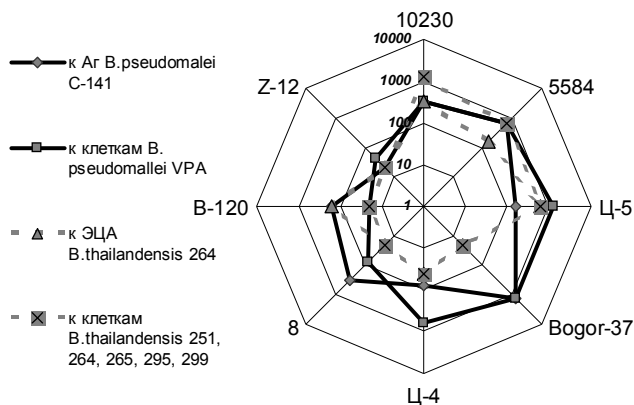


Рис. 3. Агглютинация клеток коллекционных штаммов *B. mallei* экспериментальными сыворотками (по радиальной шкале – значения различного титра сывороток: от 1:20 до 1:1280)

Стоит отметить, что основная масса штаммов патогенных буркхольдерий (83 %) агглютинировалась в РА сывороткой, полученной против живых м.к. *B. pseudomallei* VPA в высоких разведениях, менее

активна была сыворотка против инактивированных клеток *B. pseudomallei* C-141, с комплексной сывороткой против *B. thailandensis* и с ЭЦА *B. thailandensis* 264 агглютинация наблюдалась только в низких разведениях, за исключением отдельных штаммов.

Сыворотки против штаммов *B. pseudomallei* VPA и *B. pseudomallei* C-141 были получены традиционным способом иммунизации животных, предусматривающего применение в качестве антигена цельные живые клетки или инактивированные взвеси м.к. с широким антигенным спектром. Подобный подход не всегда приводит к получению высокоактивных, а тем более специфичных сывороток. Судя по результатам РА, иммунизация инактивированной взвесью м.к. приводила к формированию менее активной сыворотки, чем при иммунизации живыми м.к. Это может быть объяснено тем, что из-за процедуры предварительной инактивации клеток *B. pseudomallei* в организме лабораторных животных формировались антигенные комплексы со сниженной иммуногенностью. При этом взвесь для иммунизации содержала цельные убитые м.к., разрушенные и также определенный процент балластных веществ, что также не способствовало формированию высокоактивной и специфичной сыворотки.

Виды *B. pseudomallei* и *B. thailandensis* являются фенотипически и генетически близкородственными, с существенной разницей только в вирулентности по отношению к человеку и животным. Потому *B. thailandensis* часто применяют в различного рода исследованиях как авирулентный аналог возбудителя мелиоидоза. *B. pseudomallei* и *B. mallei* имеют очень сходную антигенную структуру, и именно поэтому для предварительной идентификации возбудителя сапа возможно использование иммунной сыворотки, полученной против возбудителя мелиоидоза. Известны как видовые, так и перекрестно реагирующие и общие антигены *B. pseudomallei*, *B. mallei* и *B. thailandensis*, что объясняет то, что штаммы патогенных буркхольдерий агглютинировались сыворотками, полученными против *B. thailandensis*, однако только в низких разведениях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, штаммы возбудителей сапа и мелиоидоза коллекции ФКУЗ Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора агглютинировались всеми используемыми экспериментальными сыворотками, но в различных разведениях. 8 % штаммов *B. pseudomallei* и 44 % штаммов *B. mallei* агглютинировались сыворотками в средних и высоких разведениях (1:160–1:1280); 16 % штаммов *B. pseudomallei* и 33 % штаммов *B. mallei* – в низких разведениях (1:10–1:40). Четкой корреляции между характером агглютинации и географической принадлежностью штаммов, а также уровнем их вирулентности выявлено не было. Наиболее эффективной экспериментальной сывороткой для предварительной идентифика-

ции патогенных буркхольдерий в РА оказалась сыворотка, полученная против живых м.к. авирулентного штамма *B. pseudomallei* VPA.

ЛИТЕРАТУРА

1. Будченко А.А., Мазурова И.Ю. Анализ антигенного состава патогенных буркхольдерий методом иммуноблоттинга со специфическими кроличьими сыворотками против живых клеток, клеточных и экстрацеллюлярных антигенов // Дальневосточный журнал инфекционной патологии. – 2014. – № 25 (25). – С. 142–145.
2. Будченко А.А., Мазурова И.Ю., Илюхин В.И. Изучение состава клеточных антигенов патогенных буркхольдерий с использованием иммуноблоттинга // Проблемы особо опасных инфекций. – 2015. – № 2. – С. 46–49.
3. Пивень, Н.Н. Антигенный анализ возбудителей мелиоидоза и сапа в аспектах идентификации, диагностики и патогенности: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Волгоград, 1997. – 32 с.
4. Онищенко Г.Г., Сандахчиев Л.С., Нетесов С.В., Мартынюк Р.А. Биотерроризм: национальная и глобальная угроза // Вестник РАН. – 2003. – № 73 (3). – С. 195–204.
5. Currie B.J., Dance D.A., Cheng A.C. The global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and melioidosis: an update // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2008. – Dec. – P. 102 Suppl 1:S1–4. [PMID:19121666]
6. Duval B.D., Mindy G., Elrod et al. Short report: evaluation of a latex agglutination assay for the identification of *Burkholderia pseudomallei* and *Burkholderia mallei* // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2014. – № 90 (6). – P. 1043–1046 doi:10.4269/ajtmh.14-0025
7. Gilad J., Harary I., Dushnitsky T. et al. *Burkholderia mallei* and *Burkholderia pseudomallei* as bioterrorism agents: national aspects of emergency preparedness // IMAJ. – 2007. – № 9. – P. 499–503.
8. Hemarajata P., Baghdadi J.D., Hoffman R., Humphries R.M. *Burkholderia pseudomallei*: challenges for the clinical microbiology laboratory // J. Clin. Microbiol. – 2016. – № 54 (12). – P. 2866–2873; DOI: 10.1128/JCM.01636-16
9. Houghton R.L., Reed D.E., Hubbard M.A. et al. Development of a prototype lateral flow immunoassay (LFI) for the rapid diagnosis of melioidosis // PLoS Negl. Trop. Dis. – 2014. – № 20;8 (3):e2727. doi: 10.1371/journal.pntd.0002727. eCollection 2014 Mar.
10. Limmathurotsakul D., Golding N., Dance D. et al. Predicted global distribution of *Burkholderia pseudomallei* and burden of melioidosis // Nature Microbiol. – 2016. – № 1. DOI: 10.1038/NMICROBIOL.2015.8
11. Norris Michael H., Md Siddiqui Rahman Khan, Herbert P. Schweizer and Apichai Tuanyok. An avirulent *Burkholderia pseudomallei* Δ purM strain with atypical type B LPS: expansion of the toolkit for biosafe studies of melioidosis // BMC Microbiology. – 2017. – № 17. – P. 132 DOI 10.1186/s12866-017-1040-4
12. Propst K.L., Mima T., Choi K.H. et al. A *Burkholderia pseudomallei* Δ purM mutant is avirulent in immunocompetent and immunodeficient animals: candidate strain for exclusion from select-agent lists // Infect Immun. – 2010. – № 78 (7). – P. 3136–43.
13. Sorenson A.E., Williams N.L., Morris J.L. et al. Improved diagnosis of melioidosis using a 2-dimensional immunoarray // Diagn. Microbiol. Infect. Dis. – 2013. –

№ Nov;77 (3). – P. 209–15. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.009. Epub 2013 Sep 14.

14. Van Zandt K.E., Greer M.T., Gelhaus H.C. Glanders: an overview of infection in humans // Orphanet. J. Rare Dis. – 2013. – № 3 (8). – P. 131. doi: 10.1186/1750-1172-8-131. Review.

REFERENCES

1. Budchenko A.A., Mazurova I.Ju. Analiz antigenogo sostava patogennyh burkhol'derij metodom immunoblottinga so specificheskimi krolich'imy syvorotkami protiv zhivyyh kletok, kletochnyh i jekstracelljuljarnyh antigenov [Analysis of the antigenic composition of pathogenic burkholderia by immunoblotting with specific rabbit sera against living cells, cell and extracellular antigens]. *Dal'nevostochnyj zhurnal infekcionnoj patologii* [Far Eastern Journal of Infectious Pathology], 2014, no. 25 (25), pp. 142–145. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Budchenko A.A., Mazurova I.Ju., Iljuhin V.I. Izuchenie sostava kletochnyh antigenov patogennyh burkhol'derij s ispol'zovaniem immunoblottinga [A study of the composition of cellular antigens of pathogenic burkholderii using immunoblotting]. *Problemy osobo opasnyh infekcij* [Проблемы особо опасных инфекций], 2015, no. 2, pp. 46–49. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Piven', N.N. Antigennyj analiz vzbuditelej meliodioza i sapa v aspektah identifikacii, diagnostiki i patogennosti: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk [Antigenic analysis of the pathogens of melioidosis and glanders in the aspects of identification, diagnosis and pathogenicity. Dr. Sci. (Medicine) Thesis]. – Volgograd, 1997. – 32 p.

4. Onishhenko G.G., Sandahchiev L.S., Netesov S.V., Martynjuk R.A. Bioterrorizm: nacional'naja i global'naja ugroza [Bioterrorism: a national and global threat]. *Vestnik RAN* [Вестник РАН], 2003, no. 73 (3), pp. 195–204. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Currie B.J., Dance D.A., Cheng A.C. The global distribution of Burkholderia pseudomallei and melioidosis: an update. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 2008., Dec., p. 102. Suppl 1:S1–4. [PMID:19121666]

6. Duval B.D., Mindy G. Elrod et al. Short report: evaluation of a latex agglutination assay for the identification of Burkholderia pseudomallei and Burkholderia mallei. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 2014, no. 90 (6), pp. 1043–1046 doi:10.4269/ajtmh.14-0025

7. Gilad J., Harary I., Dushnitsky T. et al. Burkholderia mallei and Burkholderia pseudomallei as bioterrorism agents: national aspects of emergency preparedness. *IMAJ*, 2007, no. 9, pp. 499-503.

8. Hemarajata P., Baghdadi J.D., Hoffman R., Humphries R.M. Burkholderia pseudomallei: challenges for the clinical microbiology laboratory. *J. Clin. Microbiol.*, 2016, no. 54 (12), pp. 2866–2873; DOI: 10.1128/JCM.01636-16

9. Houghton R.L., Reed D.E., Hubbard M.A. et al. Development of a prototype lateral flow immunoassay (LFI) for the rapid diagnosis of melioidosis. *PLoS Negl. Trop. Dis.*, 2014, no. 20;8 (3): e2727. doi: 10.1371/journal.pntd.0002727. eCollection 2014 Mar.

10. Limmathurotsakul D., Golding N., Dance D. et al. Predicted global distribution of Burkholderia pseudomallei and burden of melioidosis. *Nature Microbiol.*, 2016, no. 1. DOI: 10.1038/NMICROBIOL.2015.8

11. Norris Michael H., Md Siddiqur Rahman Khan, Herbert P. Schweizer and Apichai Tuanyok. An avirulent Burkholderia pseudomallei ΔpurM strain with atypical type B LPS: expansion of the toolkit for biosafe studies of melioidosis. *BMC Microbiology*, 2017, no. 17, pp. 132 DOI 10.1186/s12866-017-1040-4

12. Propst K.L., Mima T., Choi K.H. et al. A Burkholderia pseudomallei ΔpurM mutant is avirulent in immunocompetent and immunodeficient animals: candidate strain for exclusion from select-agent lists. *Infect Immun.*, 2010, no. 78 (7), pp. 3136–43.

13. Sorenson A.E., Williams N.L., Morris J.L. et al. Improved diagnosis of melioidosis using a 2-dimensional immunoarray. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 2013, no. Nov;77 (3), pp. 209–15. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2013.07.009. Epub 2013 Sep 14.

14. Van Zandt K.E., Greer M.T., Gelhaus H.C. Glanders: an overview of infection in humans. *Orphanet. J. Rare Dis.*, 2013, no. 3 (8), pp. 131. doi: 10.1186/1750-1172-8-131. Review.

Контактная информация

Молчанова Елена Владимировна – к. м. н., с. н. с. лаборатории коллекционных штаммов, Волгоградский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, e-mail: elenakalinki@yandex.ru