

Научная статья

УДК 619:579.62

DOI: 10.36718/1819-4036-2022-5-91-97

Василий Сергеевич Власенко<sup>1</sup>, Евгений Андреевич Кособоков<sup>2</sup>,  
Наталья Александровна Денгис<sup>3</sup>, Наталья Николаевна Новикова<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Омский аграрный научный центр, Омск, Россия

<sup>1</sup>vvs-76@list.ru

<sup>2</sup>Vet\_nauka@mail.ru

<sup>3</sup>svir2007@mail.ru

<sup>4</sup>novnik00@mail.ru

## ИЗУЧЕНИЕ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИММУНОМОДУЛЯТОРА КИМ-М2 НА МОРСКИХ СВИНКАХ, ИНФИЦИРОВАННЫХ НЕТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ МИКОБАКТЕРИЯМИ

Цель исследования – изучение иммунотерапевтических свойств противотуберкулезного препарата КИМ-М2 на животных, инфицированных разными видами нетуберкулезных микобактерий (НТМ). Проведен эксперимент на 40 морских свинках, разделенных на 8 групп по 5 голов в каждой. 1-ю группу составили интактные (негативный контроль), 2-ю группу – инфицированные *M. bovis*, штамм 14 (позитивный контроль); особям 3-й, 4-й групп вводили подкожно *M. phlei* в дозе 5 мг; 5-й, 6-й групп – *M. scrofulaceum* и 7-й, 8-й групп – *M. smegmatis* в тех же дозах. Через 14 сут животным 4-й, 6-й и 8-й групп была сделана подкожная инъекция специфического иммуномодулятора КИМ-М2 в дозе 500 мкг/мл белка. В результате исследования установлено, что у морских свинок, не иммунизированных КИМ-М2, на 21-е сут после инокуляции НТМ развивалась аллергическая реакция на введение ППД-туберкулина для млекопитающих, имеющая наибольшую интенсивность при введении *M. smegmatis*. На 7-е сут после введения иммуномодулятора происходила нейтрализация кожной замедленной реакции у 93,3 % животных. Контроль за инфекционным статусом морских свинок также осуществляли с помощью реакции непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ), которая показала более высокую чувствительность по сравнению с аллергическим методом. Результаты РНИФ также свидетельствовали об ускоренной элиминации микобактерий из организма иммунизированных животных. Полученные результаты указывают на перспективность использования специфического препарата КИМ-М2 в качестве иммунотерапевтического средства для профилактики и лечения микобактериозов.

**Ключевые слова:** морские свинки, нетуберкулезные микобактерии, иммуномодулятор, ППД-туберкулин, иммунофлуоресценция

**Для цитирования:** Изучение иммунотерапевтических свойств иммуномодулятора КИМ-М2 на морских свинках, инфицированных нетуберкулезными микобактериями / В.С. Власенко [и др.] // Вестник КрасГАУ. 2022. № 5. С. 91–97. DOI: 10.36718/1819-4036-2022-5-91-97.

Vasily Sergeevich Vlasenko<sup>1</sup>, Evgeny Andreevich Kosobokov<sup>2</sup>, Natalia Aleksandrovna Dengis<sup>3</sup>,  
Natalia Nikolaevna Novikova<sup>4</sup>

<sup>1,2,3,4</sup>Omsk Agricultural Research Center, Omsk, Russia

<sup>1</sup>vvs-76@list.ru

<sup>2</sup>Vet\_nauka@mail.ru

<sup>3</sup>svir2007@mail.ru

<sup>4</sup>novnik00@mail.ru

## STUDYING IMMUNOTHERAPEUTIC PROPERTIES OF THE IMMUNOMODULATOR KIM-M2 IN GUINEA PIGS INFECTED WITH NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA

The purpose of research is to study the immunotherapeutic properties of the anti-tuberculosis drug KIM-M2 in animals infected with different types of non-tuberculous mycobacteria (NTM). An experiment was carried out on 40 guinea pigs, divided into 8 groups of 5 animals each. The 1st group consisted of intact (negative control), the 2nd group – infected with *M. bovis*, strain 14 (positive control), individuals of the 3rd-4th groups were injected subcutaneously with *M. phlei* at a dose of 5 mg, 5-6th groups – *M. scrofulaceum* and 7-8th groups – *M. smegmatis* in the same doses. After 14 days, the animals of the 4th, 6th and 8th groups were given a subcutaneous injection of a specific immunomodulator KIM-M2 at a dose of 500 µg/ml of protein. As a result of the study, it was found that guinea pigs not immunized with IMT-M2 developed an allergic reaction to the introduction of PPD-tuberculin for mammals on the 21st day after the inoculation with NTM, which was most intense with the introduction of *M. smegmatis*. On the 7th day after the administration of the immunomodulator, the delayed skin reaction was neutralized in 93.3% of the animals. Control over the infectious status of guinea pigs was also carried out using the reaction of indirect immunofluorescence (IRIF), which showed a higher sensitivity compared to the allergic method. The results of the RNIF also testified to the accelerated elimination of mycobacteria from the body of immunized animals. The obtained results indicate the prospects of using the specific drug KIM-M2 as an immunotherapeutic agent for the prevention and treatment of mycobacteriosis.

**Keywords:** guinea pigs, non-tuberculous mycobacteria, immunomodulator, PPD-tuberculin, immunofluorescence

**For citation:** Studying immunotherapeutic properties of the immunomodulator KIM-M2 in guinea pigs infected with nontuberculous mycobacteria / V.S. Vlasenko [et al.]. Bulliten KrasSAU. 2022;(5): 91–97. (In Russ.). DOI: 10.36718/1819-4036-2022-5-91-97.

**Введение.** В настоящее время, помимо микобактерий туберкулезного комплекса (*Mycobacterium tuberculosis complex* – МТВС), описано большое разнообразие нетуберкулезных микобактерий (НТМ) [1, 2]. Многие из них являются условно-патогенными микроорганизмами и могут вызывать у людей и животных лимфадениты, инфекции легких, кожи, мягких тканей, сухожилий, суставов и костей [3, 4]. Частота инфекций, вызванных НТМ, увеличивается по мере улучшения эпидемиологической и эпизоотической обстановки по туберкулезу [5, 6].

Различные виды нетуберкулезных микобактерий в организме животных вызывают перекрестные иммунные реакции, затрудняющие диагностику стандартным тестированием, в частности с помощью кожной аллергической пробы и анализа гамма-интерферона (IFN $\gamma$ ). Причиной этому является использование очищенного туберкулопротеина ППД (PPD – purified protein derivative), содержащего филогенетически гомологичные антигенные детерминанты, общие для нетуберкулезных и туберкулезных микобактерий [7].

В географическом распространении нетуберкулезных видов существуют различия, которые не имеют полного объяснения. Исследователи разных стран мира отмечают, что с большой долей вероятности в процесс аллергической диагностики туберкулеза крупного рогатого скота вмешиваются *M. terrae*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. scrofulaceum*, *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. Chelonae*, *M. engbaekii*, *M. arupense*, *M. Nonchromogenicum*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. Intracellulare*, *M. vaccae* и др., которые приводят к ложноположительным результатам и значительным экономическим потерям [2, 8–11].

Отсутствие надежных методов прижизненной дифференциации неспецифических реакций, обусловленных нетуберкулезными микобактериями, создает необходимость поиска методов иммунотерапии для профилактики и/или лечения микобактериозов. В этом плане, как отмечается некоторыми исследователями [12], перспективно использование вакцины БЦЖ, индуцирующей перекрестно-реактивный иммунитет к НТМ. Указанными свойствами, по-видимому, также обладает специфический иммуномодулятор КИМ-М2, представляющий собой иммуногенную фракцию,

выделенную из вакцины БЦЖ, конъюгированную с полимерной матрицей [13]. Его производственное применение в схеме специфической профилактики туберкулеза крупного рогатого скота предотвратило необоснованный убой маточного поголовья из-за отсутствия реагирующих животных на протяжении нескольких лет [14].

**Цель исследования** – изучить иммунотерапевтические свойства препарата КИМ-М2 на животных, экспериментально сенсibilизированных нетуберкулезными микобактериями.

**Материалы и методы.** Исследование выполняли на морских свинках линии агути, содержащихся в условиях специализированного вивария лаборатории эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом отдела ветеринарии ФГБНУ «Омский аграрный научный центр». Масса животных к началу эксперимента составляла 400–450 г, возраст – 4–5 месяцев.

В эксперименте использовали нетуберкулезные микобактерии *M. scrofulaceum* (II группа по Раньону), *M. smegmatis* и *M. phlei* (IV группа по Раньону) из Биоресурсной коллекции патогенных микроорганизмов отдела ветеринарии ФГБНУ «Омский АНЦ». Брали 14-суточные культуры, выращенные на плотной яичной питательной среде Левенштейна-Йенсена при температуре 37 °С, из них готовили суспензии на физиологическом растворе из расчета 5 мг культуры на 1 мл. Инокуляцию взвеси микобактерий морским свинкам осуществляли в дозе 5 мг/мл подкожно в область паха слева.

Для получения специфического иммуномодулятора культуру вакцинного штамма БЦЖ, выращенную на жидкой синтетической среде Сотона, подвергали ультразвуковой дезинтеграции на аппарате УЗДН-1 в течение 30 мин. Полученную взвесь центрифугировали в надсадочной жидкости после ее предварительной инкубации с формалином, определяли содержание белка с помощью красителя бромфенолового синего. Для иммунизации животных использовали конъюгаты, в состав которых входили антигены БЦЖ в комплексе с поливинилпирролидоном (ПВП) и полиэтиленгликолем (ПЭГ) в соотношении 1:400. Концентрацию белка в антигенном комплексе доводили до 1 мг/мл, затем в препарат добавляли ПВП в количестве 340 мг, ПЭГ – 60 мг и размешивали до полного растворения при комнатной температуре.

Для эксперимента было отобрано 40 морских свинок, из которых сформировали 8 групп. Пять интактных особей (1-я группа) служили негативным контролем, другие 5 – позитивным контролем (2-я группа), которым подкожно вводили *M. bovis* (шт. 14) в дозе 1 мкг/мл. Животным 3-й группы (n = 5) – подкожно вводили *M. phlei* в дозе 5 мг; 4-й группы (n = 5) – подкожно вводили *M. phlei* в дозе 5 мг, через 14 сут КИМ-М2 в дозе 500 мкг/мл белка; 5-й группы (n = 5) – подкожно вводили *M. scrofulaceum* в дозе 5 мг; 6-й группы (n = 5) – подкожно вводили *M. scrofulaceum* в дозе 5 мг, через 14 сут КИМ-М2 в дозе 500 мкг/мл белка; 7-й группы (n = 5) – подкожно вводили *M. smegmatis* в дозе 5 мг; 8-й группы (n = 5) – подкожно вводили *M. smegmatis* в дозе 5 мг, через 14 сут КИМ-М2 в дозе 500 мкг/мл белка.

Морских свинок всех групп до начала эксперимента и на 21-е сут после введения культур подвергали аллергическому исследованию туберкулином очищенным (ППД) для млекопитающих (Курская биофабрика – фирма «БИОК», Россия) в дозе 25 МЕ в объеме 0,1 мл физиологического раствора путем внутрикожного введения в выстриженные участки кожи на левом боку животного.

Для выявления антигена использовали реакцию непрямой иммунофлуоресценции (РНИФ) в соответствии с методическими рекомендациями [15]. С этой целью производили отбор периферической крови морских свинок всех групп на 3-, 7-, 21-, 28- и 42-е сут от начала эксперимента. Забор крови осуществляли из краевой ушной вены с помощью стеклянной пипетки с резиновой головкой и готовили мазки. Компонентами реакции являлись гомологичные иммунные сыворотки, полученные опытным путем. Специфическое свечение получали окрашиванием антиген-антительных комплексов кроличьей люминесцирующей сывороткой против глобулинов морской свинки (производство института им. Н.Ф. Гамалеи). Учет реакции проводили по четырехкрестной системе со специфическим свечением не менее трех крестов на микроскопе Axiostar Plus (производство CARL ZEISS, Германия).

Обработку цифрового материала проводили с помощью вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Результаты исследования показали, что на 21-е сут после инфицирования нетуберкулезными микобактериями

риями у морских свинок на введение ППД-туберкулина развивается аллергическая реакция (табл. 1). Так, при сенсibilизации *M. phlei* и *M. smegmatis* реагировали 100 % особей, тогда

как в группе инфицированных *M. scrofulaceum* кожная припухлость отсутствовала только у одной особи.

Таблица 1

**Аллергические исследования морских свинок на 21-е сут после сенсibilизации атипичными микобактериями**

Группа животных	Кожная аллергическая реакция на 21-е сутки после заражения, мм		
	n	Реагировало на введение ППД-туберкулина	M±m
1-я (негативный контроль)	5	0	–
2-я (позитивный контроль)	5	5	13,8±1,43
3-я ( <i>M. phlei</i> )	5	5	4,4±0,24
4-я ( <i>M. Phlei</i> + КИМ-М2)	5	0	–
5-я ( <i>M. scrofulaceum</i> )	5	4	4,75±0,48
6-я ( <i>M. Scrofulaceum</i> + КИМ-М2)	5	0	–
7-я ( <i>M. smegmatis</i> )	5	5	7,2±0,37
8-я ( <i>M. Smegmatis</i> + КИМ-М2)	5	1	6,0

У животных 4-й, 6-й и 8-й групп, которым на 14-е сут после инокуляции нетуберкулезных микобактерий был введен специфический иммуномодулятор КИМ-М2, состояния повышенной чувствительности замедленного типа (ПЧЗТ) не регистрировали. Исключением являлась одна морская свинка, инфицированная *M. smegmatis* (8-я группа). Следует отметить, что заражение этим видом нетуберкулезных микобактерий индуцировало самую высокую сенсibilизирующую способность, о чем свидетельствовала наиболее интенсивная аллерги-

ческая реакция у животных 7-й группы, развивающаяся на введение ППД-туберкулина – 7,2±0,37 мм.

Результаты аллергических исследований подтверждались реакцией непрямой иммуофлуоресценции (РНИФ). Так, в мазках крови морских свинок всех опытных групп на 3-и и 7-е сут после сенсibilизации нетуберкулезными микобактериями регистрировали антиген с помощью гомологичных сывороток, полученных от зараженных животных (табл. 2).

Таблица 2

**Диагностические исследования мазков крови иммуофлуоресцентным методом у морских свинок контрольных и опытных групп, %**

Штамм	Сенсibilизированные нетуберкулезными микобактериями (n = 5)				Сенсibilизированные нетуберкулезными микобактериями за 14 сут до введения КИМ-М2 (n = 5)		
	Срок исследований, сут						
	3, 7	21	28	42	21	28	42
<i>M. phlei</i>	100*	100	0	0	40	0	0
<i>M. scrofulaceum</i>	100*	100	20	20	0	0	0
<i>M. smegmatis</i>	100*	100	100	60	60	0	0
Контроль негативный	0	0	0	0	0	0	0
Контроль позитивный	100	100	100	100	н/и	н/и	н/и

Примечание: (\*) – исследованию подвергнуто 10 морских свинок; н/и – не исследовали.

На 21-е сут после инокуляции инфекта положительный результат РНИФ был зафиксирован в группах животных, которые не подвергались обработке КИМ-М2. Несмотря на отсутствие кожной припухлости на введение аллергена, у 3 особей (60 %), инфицированных *M. smegmatis*, в т. ч. у одной, имевшей, как уже было отмечено выше, положительную аллергическую реакцию на введение ППД-туберкулина, а также у двух (40 %), сенсibilизированных *M. phlei*, в мазках выявлено специфическое свечение.

У морских свинок, не иммунизированных КИМ-М2, позитивный результат РНИФ на 28-е сут после введения *M. smegmatis* сохранялся у 100 % особей, *M. scrofulaceum* – у 20 % и отсутствовал у инфицированных *M. phlei*. В то же время у всех животных, подвергнутых обработке иммуномодулятором, микобактериозный антиген в мазках крови не был выявлен. Аналогичная картина наблюдалась и на 42-е сут, лишь с той разницей, что только 60 % особей, сенсibilизированных *M. smegmatis*, имели положительную РНИФ.

Введение иммуномодулятора КИМ-М2, как было отмечено в ранее проведенных исследованиях [14], активизирует фагоцитарные клетки, в частности усиливает окислительно-восстановительный метаболизм по результатам оценки в тесте с нитросиним тетразолием, хотя механизм этого влияния, по-видимому, также связан и со стимуляцией хемотаксического ответа фагоцитов, что в конечном итоге способствует ускоренной элиминации бактерий из организма.

Следует отметить, что вероятной причиной более продолжительных сроков обнаружения *M. smegmatis* в крови может являться устойчивость этого микроорганизма к фагоцитозу. В частности Н.А. Parker и др. (2021) отмечают, что при поглощении нейтрофилами во внутриклеточные фагосомы она значительно медленнее погибала по сравнению с другими бактериями, благодаря своей способности противостоять бактерицидной активности хлорноватистой кислоты (НОСl), продуцируемой в нейтрофильных фагосомах [16].

**Заключение.** Экспериментальное инфицирование морских свинок нетуберкулезными микобактериями разных видов индуцировало развитие специфической повышенной чувствительности, наиболее выраженное при введении

*M. smegmatis*. Подкожное введение иммуномодулятора КИМ-М2 на 14-е сут после сенсibilизации способствует устранению кожной ПЧЗТ на введение ППД-туберкулина на 7-е сут после иммунизации.

Контроль за инфекционным статусом животных можно с достаточно высокой эффективностью осуществлять реакцией непрямой иммунофлуоресценции, позволяющей произвести прямое определение наличия микобактерий в крови. С помощью РНИФ антиген в мазках крови регистрировали у 100 % морских свинок, сенсibilизированных нетуберкулезными микобактериями, на 3–21-е сут от начала эксперимента и в последующем преимущественно у инфицированных *M. smegmatis*, тогда как обработка иммуномодулятором КИМ-М2 способствовала ускоренной элиминации микобактерий из организма животных.

#### Список источников

1. Tortoli E. Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: The new mycobacteria of the 1990s // *Clinical Microbiology Reviews*. 2003. Vol. 16(2). P. 319–354.
2. Non-tuberculous mycobacteria isolated from lymph nodes and faecal samples of healthy slaughtered cattle and the abattoir environment / Ghilmetti G. [et al.] // *Transbound. Emerg. Dis.* 2018. Vol. 65. P. 711–718.
3. Falkinham J.O. Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // *Clinical Microbiology Reviews*. 1996. Vol. 9 (2). P. 177–215.
4. Biet F., Boschioli M.L. Non-tuberculous mycobacterial infections of veterinary relevance // *Research in Veterinary Science*. 2014. Vol. 97 (Suppl). S. 69–S77.
5. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003 / T.K. Marras [et al.] // *Thorax*. 2007. Vol. 62 (8). P. 661–666.
6. Камалиева Ю.Р., Мингалеев Д.Н., Равилов Р.Х. Идентификация микобактерий нетуберкулезного типа, изолированных от крупного рогатого скота в Республике Татарстан // *Аграрная наука*. 2021. № 11-12. С. 32–35.
7. Bovine tuberculosis: A review of current and emerging diagnostic techniques in view of their

- relevance for disease control and eradication / *I. Schiller* [et al.] // *Transbound. Emerg. Dis.* 2010. Vol. 57(4). P. 205–220.
8. Serologic tests for detecting antibodies against *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Eurasian wild boar (*Susscrofascrofa*) / *M. Boadella* [et al.] // *J. Vet. Diagn. Investig.* 2011. Vol. 23 (1). P. 77–83.
  10. Occurrence of mycobacteria in bovine milk samples from both individual and collective bulk tanks at farms and informal markets in the southeast region of São Paulo, Brazil / *M.M.J. Franco* [et al.] // *BMC Veterinary Research.* 2013. Vol. 9. P. 85.
  9. Prevalence and distribution of non-tuberculous mycobacteria (NTM) in cattle, African buffaloes (*Synceruscaffer*) and their environments in South Africa / *N. Gcebe* [et al.] // *Transbound. Emerg. Dis.* 2013. Vol. 60 (Suppl 1). P. 74–84.
  10. Nontuberculous Mycobacteria in milk from positive cows in the intradermal comparative cervical tuberculin test: implications for human tuberculosis infections / *C.A.D. Bolaños* [et al.] // *Rev. Inst. Med. Trop. SaoPaulo.* 2018. Vol. 60. e6.
  11. BCG vaccination induces *M. avium* and *M. abscessus* cross-protective immunity / *G. Abate* [et al.] // *Front Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 234.
  12. Гистопатоморфологические изменения внутренних органов морских свинок при введении противотуберкулезного препарата КИМ-М2 / *В.С. Власенко* [и др.] // *Вестник КрасГАУ.* 2019. № 8. С. 97–102.
  13. Специфическое иммуномодулирующее средство для профилактики туберкулеза и микобактериозов крупного рогатого скота / *В.С. Власенко* [и др.] // *Достижения науки и техники АПК.* 2011. № 9. С. 75–78.
  14. Применение реакции непрямо́й иммунофлюоресценции для диагностики лейкоза крупного рогатого скота: метод. рекомендации / *Н.Н. Новикова* [и др.]; Омский АНЦ, Омский ГАУ им. П.А. Столыпина. Алматы, 2020. 17 с.
  15. *Mycobacterium smegmatis* resists the bactericidal activity of hypochlorous acid produced in neutrophil phagosomes / *H.A. Parker* [et al.] // *J. Immunol.* 2021. Vol. 206 (8). P. 1901–1912.
- ### References
1. *Tortoli E.* Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: The new mycobacteria of the 1990s // *Clinical Microbiology Reviews.* 2003. Vol. 16(2). P. 319–354.
  2. Non-tuberculous mycobacteria isolated from lymph nodes and faecal samples of healthy slaughtered cattle and the abattoir environment / *Ghielmetti G.* [et al.] // *Transbound. Emerg. Dis.* 2018. Vol. 65. P. 711–718.
  3. *Falkinham J.O.* Epidemiology of infection by nontuberculous mycobacteria // *Clinical Microbiology Reviews.* 1996. Vol. 9 (2). P. 177–215.
  4. *Biet F., Boschioli M.L.* Non-tuberculous mycobacterial infections of veterinary relevance // *Research in Veterinary Science.* 2014. Vol. 97 (Suppl). S. 69–S77.
  5. Isolation prevalence of pulmonary non-tuberculous mycobacteria in Ontario, 1997–2003 / *T.K. Marras* [et al.] // *Thorax.* 2007. Vol. 62 (8). P. 661–666.
  6. *Kamaliyeva Yu.R., Mingaleev D.N., Ravilov R.H.* Identifikaciya mikobakterij netuberkuleznogo tipa, izolirovannyh ot krupnogo rogatogo skota v Respublike Tatarstan // *Agramaya nauka.* 2021. № 11-12. S. 32–35.
  7. Bovine tuberculosis: A review of current and emerging diagnostic techniques in view of their relevance for disease control and eradication / *I. Schiller* [et al.] // *Transbound. Emerg. Dis.* 2010. Vol. 57(4). P. 205–220.
  8. Serologic tests for detecting antibodies against *Mycobacterium bovis* and *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Eurasian wild boar (*Susscrofascrofa*) / *M. Boadella* [et al.] // *J. Vet. Diagn. Investig.* 2011. Vol. 23 (1). P. 77–83.
  9. Occurrence of mycobacteria in bovine milk samples from both individual and collective bulk tanks at farms and informal markets in the southeast region of São Paulo, Brazil / *M.M.J. Franco* [et al.] // *BMC Veterinary Research.* 2013. Vol. 9. P. 85.
  10. Prevalence and distribution of non-tuberculous mycobacteria (NTM) in cattle, African buffaloes (*Synceruscaffer*) and their environments in South Africa / *N. Gcebe* [et al.] // *Transbound. Emerg. Dis.* 2013. Vol. 60 (Suppl 1). P. 74–84.

11. Nontuberculous Mycobacteria in milk from positive cows in the intradermal comparative cervical tuberculin test: implications for human tuberculosis infections / C.A.D. Bolaños [et al.] // Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo. 2018. Vol. 60. e6.
12. BCG vaccination induces *M. avium* and *M. abscessus* cross-protective immunity / G. Abate [et al.] // Front Immunol. 2019. Vol. 10. P. 234.
13. Gistopatоморфологические изменения внутренних органов морских свинок при введении протитуберкулезного препарата KIM-M2 / V.S. Vlasenko [i dr.] // Vestnik KrasGAU. 2019. № 8. S. 97–102.
14. Specifichekoe immunomoduliruyushee sredstvo dlya profilaktiki tuberkuleza i mikobakteriozov krupnogo rogatogo skota / V.S. Vlasenko [i dr.] // Dostizheniya nauki i tehniki APK. 2011. № 9. S. 75–78.
15. Primenenie reakcii nepryamoj immuneflyuorencii dlya diagnostiki lejkoza krupnogo rogatogo skota: metod. rekomendacii / N.N. Novikova [i dr.]; Omskij ANC, Omskij GAU im. P.A. Stolypina. Almaty, 2020. 17 s.
16. *Mycobacterium smegmatis* resists the bactericidal activity of hypochlorous acid produced in neutrophil phagosomes / H.A. Parker [et al.] // J. Immunol. 2021. Vol. 206 (8). P. 1901–1912.

Статья принята к публикации 15.03.2022 / The article accepted for publication 15.03.2022.

Информация об авторах:

**Василий Сергеевич Власенко**<sup>1</sup>, главный научный сотрудник отдела ветеринарии, лаборатории эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом, доктор биологических наук, доцент

**Евгений Андреевич Кособоков**<sup>2</sup>, младший научный сотрудник отдела ветеринарии, лаборатории диагностических исследований и биотехнологии

**Наталья Александровна Денгис**<sup>3</sup>, старший научный сотрудник отдела ветеринарии, лаборатории эпизоотологии и мер борьбы с туберкулезом, кандидат биологических наук

**Наталья Николаевна Новикова**<sup>4</sup>, ведущий научный сотрудник отдела ветеринарии, лаборатории животноводства, кандидат ветеринарных наук

Information about the authors:

**Vasily Sergeevich Vlasenko**<sup>1</sup>, Chief Researcher, Department of Veterinary Medicine, Laboratory of Epizootology and Tuberculosis Control, Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

**Evgeny Andreevich Kosobokov**<sup>2</sup>, Junior Researcher, Department of Veterinary Medicine, Laboratory of Diagnostic Research and Biotechnology

**Natalia Aleksandrovna Dengis**<sup>3</sup>, Senior Researcher, Department of Veterinary Medicine, Laboratory of Epizootology and Tuberculosis Control, Candidate of Biological Sciences

**Natalia Nikolaevna Novikova**<sup>4</sup>, Leading Researcher, Department of Veterinary Medicine, Laboratory of Animal Breeding, Candidate of Veterinary Sciences

