

# ДОСЛІДЖЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ СЕРІЙ ЖИВОЇ ВАКЦИНИ ПРОТИ СИБІРКИ ТВАРИН ЗІ ШТАМУ UA-07 «АНТРАВАК» (ВПРОДОВЖ 18 МІСЯЦІВ ВІД ДАТИ ВИГОТОВЛЕННЯ)

I. O. Рубленко<sup>1</sup>, В.Г. Скрипник<sup>2</sup>  
rubs@ukr.net

<sup>1</sup>Білоцерківський національний аграрний університет,  
вул. Ставищанська, 126, м. Біла Церква, 09100, Україна

<sup>2</sup>Українська асоціація виробників і дистриб'юторів  
ветеринарних препаратів та кормових добавок,  
вул. Васильківська, 16, м. Київ, 03040, Україна

Для профілактики сибірки розробляють різні вакцини. За кордоном використовують ліцензовану вакцину AVA, вакцину з авірулентного штаму Langzhou A16R, AVP, BioThrax тощо. У статті наведені результати досліджень щодо визначення стабільності експериментальної живої вакцини проти сибірки тварин зі штаму *Bacillus anthracis* UA-07 «Антравак».

Експериментальну вакцину серії 1 та 2 вивчали за показниками: зовнішній вигляд, наявність сторонніх домішок, масова частка гліцерину, рН, кількість живих спор, масова доля спор, контамінація, типовість росту, однорідність, морфологія, рухливість, капсулоутворення, нешкідливість, залишкова вірулентність, імуногенна активність, температура зберігання.

Встановлена стабільність показників якості вакцини серій 1 та 2 протягом досліджуваного періоду (через 6, 12 та 18 місяців із дня виготовлення). При дослідженні показників вакцини серії 1 було встановлено, що масова частка гліцерину сягає 29–31 %, рівень рН був у межах 7,5–7,7, кількість живих спор в 1 см<sup>3</sup> — в межах 13,48–14,23 млн. Вакцина не викликала набряку або некрозу в місці введення; не спричиняла загибелі дослідних тварин, забезпечувала імунітет у 90 % тварин після експериментального зараження.

При дослідженні показників вакцини серії 2 було встановлено: відсутність сторонніх домішок, відсутність сторонньої бактеріальної та грибкової мікрофлори, масова частка гліцерину становила 28–29 %, рН — 7,35–7,5, 13,23–14,43 млн. живих спор в 1 см<sup>3</sup>, масова доля спор — 86–88 %, типовість росту на щільних середовищах, однорідність клітин, відповідність показників при вивченні морфологічних, тинкторіальних властивостей, серія вакцини імуногенна, нешкідлива, не викликала некрозу, набряку.

За результатами досліджень виявлено, що експериментальна вакцина проти сибірки тварин зі штаму *Bacillus anthracis* UA-07 «Антравак» серій 1 та 2, незалежно від температури зберігання, мала сталі показники якості.

**Ключові слова:** СИБІРКА, ВАКЦИНА, АНТРАВАК, *BACILLUS ANTHRACIS*, НЕШКІДЛИВІСТЬ, СПОРИ, ІМУНОГЕННІСТЬ, ТЕМПЕРАТУРА, ОДНОРІДНІСТЬ, СТАБІЛЬНІСТЬ

## STUDY OF STABILITY OF EXPERIMENTAL LIVING VACCINE AGAINST ANIMAL ANTHRAX WITH STRAIN UA-07 “ANTRAVAK” (18 MONTHS AFTER PRODUCTION)

I. A. Rublenko<sup>1</sup>, V. G. Skripnik<sup>2</sup>  
rubs@ukr.net

<sup>1</sup>Bila Tserkva National Agrarian University,  
126 Stavyschanska str., Bila Tserkva 09117, Ukraine

<sup>2</sup>Ukrainian Association of Manufacturers and Distributors  
of Veterinary Preparations and Feed Additives,  
16 Vasylykivska str, Kyiv 03040, Ukraine

For the prevention of anthrax, various vaccines are developed. The article presents the results of investigations on determination of the experimental live vaccine stability against anthrax from animals of the genus *Bacillus anthracis* UA-07 “Antravak”.

*Experimental vaccines of series 1 and 2 were studied according to the following indices: appearance, presence of foreign impurities, mass fraction of glycerin, pH, amount of live spores, mass fraction of spores, contamination, growth typicality, homogeneity, morphology, mobility, capsule formation, harmlessness, residual virulence, immunogenic activity, storage temperature.*

*The stability of the studied parameters of the vaccine series 1 and 2 during the research period (6, 12 and 18 months after production) was established. In the study the mass fraction of glycerin was revealed 29–31%, pH was within 7,5–7,7, the amount of live spores in 1 cm<sup>3</sup> was found within 13,48–14,23 million; the vaccine did not cause swelling, skin necrosis, animal death, it was immunogenic for 90 % experimental animals.*

*In the study of the parameters of the vaccine series 2, the absence of foreign impurities, bacterial and fungal microflora was revealed.*

*According to the results of the research, it was found that the experimental vaccine against anthrax from Bacillus anthracis UA-07 “Antravak” strain of series 1 and 2, regardless of storage temperature, was almost constant in the study.*

**Keywords:** ANTHRAX, VACCINE, ANTRAVAK, BACILLUS ANTHRACIS, NECESSITY, SPORES, IMMUNOGENICITY, TEMPERATURE, UNIFORMITY, STABILITY

## **ИССЛЕДОВАНИЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ СЕРИЙ ЖИВОЙ ВАКЦИНЫ ПРОТИВ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ ЖИВОТНЫХ ИЗ ШТАММА UA-07 «АНТРАВАК» (В ТЕЧЕНИЕ 18 МЕСЯЦЕВ С ДАТЫ ИЗГОТОВЛЕНИЯ)**

*И. А. Рубленко<sup>1</sup>, В. Г. Скрипник<sup>2</sup>  
rubs@ukr.net*

<sup>1</sup>Белоцерковский национальный аграрный университет,  
ул. Ставищанская 126, г. Белая Церковь, 09100, Украина

<sup>2</sup>Украинская ассоциация производителей и дистрибьюторов  
ветеринарных препаратов и кормовых добавок,  
ул. Васильковская, 16, г. Киев, 03040, Украина

*Для профилактики сибирской язвы разрабатывают различные вакцины. За рубежом используют лицензированную вакцину AVA, вакцину с авирулентного штамма Langzhou A16R, AVP, BioThrax и другие. В статье приведены результаты исследований определения стабильности экспериментальной живой вакцины против сибирской язвы животных из штамма Bacillus anthracis UA-07 «Антравак».*

*Экспериментальную вакцину серии 1 и 2 изучали по показателям: внешний вид, наличие посторонних примесей, массовая доля глицерина, pH, количество живых спор, массовая доля спор, контаминация, типичность роста, однородность, морфология, подвижность, капсулообразование, безвредность, остаточная вирулентность, иммуногенная активность, температура хранения.*

*Установлена стабильность показателей качества вакцины серий 1 и 2 в течении исследуемого периода (через 6, 12 и 18 месяцев со дня изготовления). При исследовании показателей вакцины серии 1 было установлено, что массовая доля глицерина достигает 29–31 %, уровень pH был в пределах 7,5–7,7, количество живых спор в 1 см<sup>3</sup> — в пределах 13,48–14,23 млн. Вакцина не вызывала отека или некроза в месте введения, гибели подопытных животных, обеспечивала иммунитет у 90 % животных после экспериментального заражения.*

*При исследовании показателей вакцины серии 2 было установлено отсутствие посторонних примесей, посторонней бактериальной и грибной микрофлоры, массовая доля глицерина составляла 28–29 %, pH — 7,35–7,5, 13,23–14,43 млн. живых спор в 1 см<sup>3</sup>, массовая доля спор — 86–88 %, типичность роста на плотных средах, однородность клеток, соответствие показателей при изучении морфологических, тинкториальных свойств; серия вакцины иммуногенна, безвредна, не вызывала некроза, отека.*

*По результатам исследований выявлено, что экспериментальная вакцина против сибирской язвы животных из штамма Bacillus anthracis UA-07 «Антравак» серий 1 и 2, независимо от температуры хранения, сохраняла стабильные показатели качества.*

**Ключевые слова:** СИБИРСКАЯ ЯЗВА, ВАКЦИНА, АНТРАВАК, BACILLUS ANTHRACIS, СТАБИЛЬНОСТЬ, БЕЗВРЕДНОСТЬ, СПОРЫ, ИММУНОГЕННОСТЬ, ТЕМПЕРАТУРА, ОДНОРОДНОСТЬ, ПОСТОЯНСТВО

Захист здоров'я тварин та людей від інфекційних захворювань є одним із основних питань. Існує велика кількість особливо небезпечних бактеріальних збудників, одним із яких є *Bacillus anthracis*.

Актуальність проблеми зумовлена тим, що цей збудник може викликати захворювання людей і тварин на сибірку та призводити до значних економічних витрат [2, 5–7, 11]. Сибірка має перебіг у кількох формах: шкірна, кишкова, легенева, септична [3]. У чутливих до сибірки траводічних тварин захворювання переважно має перебіг у септичній формі. В людей зареєстровано нову, особливо інвазивну форму сибірки — ін'єкційну [1]. В Україні серед тварин хворіє переважно велика рогата худоба, менше — свині. Для профілактики сибірки постійно розробляють різні протисибіркові вакцини. За кордоном використовують ліцензовану вакцину, вакцину з авірулентного штаму *Langzhou A16R* (Китай), AVP, AVA (*Anthrax Vaccine Adsorbed*, США), *BioThrax* тощо. Є вакцини, які використовують лише для тварин, а є застосовувані і для тварин, і для людей [4, 8, 9].

Попри те, що на території України велика кількість старих захоронень тварин, скотомогильників, сибірка виникає спорадично. Однією з основних умов її профілактики є проведення обов'язкових щеплень сприйнятливих до хвороби поголів'я. За даними досліджень вітчизняних дослідників, найбільша кількість хворих тварин за рік спостерігалася у Волинській (1994 р.), Луганській (1994 р.) та Херсонській (1999 р.) областях [10]. Тому необхідною умовою забезпечення благополуччя на території України і надалі залишається обов'язкова вакцинація сприйнятливих поголів'я.

Метою дослідження було вивчити показники стабільності експериментальної живої вакцини проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Антравак» серій 1 та 2, яка зберігалася впродовж 18 місяців за різної температури.

### Матеріали і методи

У роботі використали експериментальну вакцину проти сибірки тварин зі штаму *Bacillus anthracis* UA-07 «Антравак» серій 1 і 2. Як контрольний штам (штам-пробійник) використовували *Bacillus anthracis* M-71 з колекції

Національного центру штамів мікроорганізмів ДНКІБШМ.

Для визначення зовнішнього вигляду відібрали 10 флаконів із вакциною, їх струшували та продивлялися в пронизуючому світлі. Водночас флакони перевіряли на щільність закупорювання і відповідність маркування.

Масову частку гліцерину визначали у такий спосіб: два флакони з вакциною попередньо витримували у термостаті за температури 23 °C протягом 30 хв. Флакон із вакциною розкривали, вакцину з флакона швидко перенесли у циліндр, занурювали у нього денсиметр, розрахований на вимірювання густини рідини від 1,0597 до 1,0860 г/см<sup>3</sup>. Потім циліндр із вакциною і денсиметром поміщали у термостат, витримували за температури 23 °C протягом 15 хв. Аналогічно визначали густину в другому флаконі вакцини. Значення масової частки гліцерину, залежно від густини його розчину, визначали за загальноприйнятою таблицею.

Концентрацію водневих іонів (pH) визначали електрометричним методом із застосуванням потенціометра ЛПУ-01 відповідно до правил, що додаються до приладу.

Визначення числа живих спор здійснювали методом посіву зразків вакцини на щільні живильні середовища. Із двох послідовних розведень вакцини 10<sup>-5</sup>, 10<sup>-6</sup> мікропіпеткою робили посіви в бактеріологічні чашки з МПА. Кожним розведенням вакцини засівали по 3 чашки, вносячи в кожную по 0,1 см<sup>3</sup> зависі спор. Культивували за температури 36 °C протягом 24 год.

Масову долю живих спор у вакцині (із розведення вакцин 10<sup>-1</sup>) визначали приготуванням на предметних скельцях препаратів «роздавленої» краплі, потім проводили мікроскопію. У полях зору окремо підраховували спори і палички. Загальна кількість підрахованих клітин (спор і паличок) — 200. Загальну кількість спор (C) у вакцині у відсотках вираховували за формулою:

$$C = \frac{Nc \cdot 100}{Nk},$$

де Nc — кількість підрахованих сибіркових спор;

Nk — загальна кількість підрахованих сибіркових спор та паличок;

100 — постійний коефіцієнт.

Таблиця 1

Результати досліджень стабільності живої вакцини проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Антравак» експериментальної серії № 1  
Results of Stability Studies vaccines live against anthrax from animals of the strain UA-07 "Antravak" of Experimental Series no. 1

Показники дослідження Indicators of research	Вимоги за інструкцією Instruction requirements	Через 6 міс. від дня виготовлення 6 months from the production date	Через 12 міс. від дня виготовлення 12 months from the production date	Через 18 міс. від дня виготовлення 18 months from the production date
Зовнішній вигляд / Appearance	солом'яно-жовта рідина, осад сіруватого кольору a straw-yellow liquid, grayish precipitate	однорідна рідина a homogeneous light brown liquid	однорідна рідина a homogeneous light brown liquid	однорідна рідина a homogeneous light brown liquid
Наявність сторонніх домішок, підси́яви, нерозбитих пласти́в Presence of foreign impurities, molds, unbroken flakes	не допускається not allowed	немає no	немає no	немає no
Масова частка гліцерину, % Mass fraction of glycerin, %	30±3	31	29	30
Концентрація водневих іонів, pH Concentration of hydrogen ions, pH	6,8–7,8	7,7	7,6	7,5
Кількість живих спор в 1 см <sup>3</sup> , 10 <sup>6</sup> (не менше) Number of live spores in 1 cm <sup>3</sup> , 10 <sup>6</sup> (at least)	16±4	13,83	14,23	13,48
Масова частка спор, % Mass fraction of spores, %	90±10	89	85	86
Контамінація бактеріальною і грибовою мікрофлорою Contamination with bacterial and fungal microflora	не допускається not allowed	неконтамінована not contaminated	неконтамінована not contaminated	неконтамінована not contaminated
Типовість росту / Growth typicality	однорідні колонії R-форми similar R-shaped colonies	сіро-білі колонії R-форми gray-white R-shaped colonies	сіро-білі колонії R-форми gray-white R-shaped colonies	сіро-білі колонії R-форми gray-white R-shaped colonies
Однорідність / Homogeneity	типові палички для <i>Vac. anthracis</i> typical for <i>Vac. anthracis</i>	типові палички для <i>Vac. anthracis</i> typical for <i>Vac. anthracis</i>	типові палички для <i>Vac. anthracis</i> typical for <i>Vac. anthracis</i>	типові палички для <i>Vac. anthracis</i> typical for <i>Vac. anthracis</i>
Морфологія культури штаму «UA-07» Morphology of strain "UA-07" culture	грам-позитивні палички і поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli and single chains	грам-позитивні палички, поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli, single chains	грам-позитивні палички, поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli, single chains	грам-позитивні палички, поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli, single chains
Рухливість / Mobility	нерухомі палички immobile bacilli	нерухомі палички immobile bacilli	нерухомі палички immobile bacilli	нерухомі палички immobile bacilli
Капсулоутворення / Capsule formation	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli
Нешкідливість / Harmlessness	нешкідлива / harmless може спричиняти незначний набряк may cause slight swelling	нешкідлива / harmless не викликає набряку, некрозу шкіри; немає загибелі тварин doesn't cause swelling or skin necrosis; no animal mortality	нешкідлива / harmless не викликає набряку, некрозу шкіри; немає загибелі тварин doesn't cause swelling or skin necrosis; no animal mortality	нешкідлива / harmless не викликає набряку, некрозу шкіри; немає загибелі тварин doesn't cause swelling or skin necrosis; no animal mortality
Залишкова вірулентність Residual virulence	повинна бути імуногенною must be immunogenic	90 %, імуногенна 90 %, immunogenic	90 %, імуногенна 90 %, immunogenic	90 %, імуногенна 90 %, immunogenic
Імуногенна активність Immunogenic activity	4 °C...15 °C	6 °C	5 °C	10 °C
Температура зберігання Storage temperature				



Таблиця 2

Результати досліджень стабільності вакцин живої проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Antravak» експериментальної серії № 2  
Results of Stability Studies Vaccines live against anthrax from animals of the UA-07 "Antravak" strain of Experimental Series no. 2

Показники дослідження Indicators of research	Вимоги за інструкцією Instruction requirements	Через 6 міс. від дня виготовлення 6 months from the production date	Через 12 міс. від дня виготовлення 12 months from the production date	Через 18 міс. від дня виготовлення 18 months from the production date
Зовнішній вигляд / Appearance	солом'яно-жовта рідина, осад сіруватого кольору a straw-yellow liquid, grayish precipitate	однорідна рідина світло- коричневого кольору a homogeneous light brown liquid	однорідна рідина світло- коричневого кольору a homogeneous light brown liquid	однорідна рідина світло- коричневого кольору a homogeneous light brown liquid
Наявність сторонніх домішок, плісняви, нерозбитих пластівців Presence of foreign impurities, molds, unbroken flakes	не допускається not allowed	немає no	немає no	немає no
Масова частка гліцерину, % Mass fraction of glycerin, %	30±3	28	28	29
Концентрація водневих іонів, pH Concentration of hydrogen ions, pH	6,8–7,8	7,5	7,48	7,35
Кількість живих спор в 1 см <sup>3</sup> , 10 <sup>6</sup> (не менше) Number of live spores in 1 cm <sup>3</sup> , 10 <sup>6</sup> (at least)	16±4	14,43	13,23	14,08
Масова частка спор, % Mass fraction of spores, %	90±10	88	86	87
Контамінація бактеріальною і грибовою мікрофлорою Contamination with bacterial and fungal microflora	не допускається not allowed	неконтамінована not contaminated	неконтамінована not contaminated	неконтамінована not contaminated
Типовість росту / Growth typicality	однорідні колонії R-форми similar R-shaped colonies	сіро-білі колонії R-форми gray-white R-shaped colonies	сіро-білі колонії R-форми gray-white R-shaped colonies	сіро-білі колонії R-форми gray-white R-shaped colonies
Однорідність / Homogeneity	типові палички для <i>Bac. anthracis</i> typical for <i>Bac. anthracis</i>	типові грам-позитивні палички без інволюційних форм typical gram-positive bacilli without involutional forms	типові грам-позитивні палички без інволюційних форм typical gram-positive bacilli without involutional forms	типові грам-позитивні палички без інволюційних форм typical gram-positive bacilli without involutional forms
Морфологія культури штаму «UA-07» Morphology of strain "UA-07" culture	грам-позитивні палички і поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli and single chains	грам-позитивні палички, поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli, single chains	грам-позитивні палички, поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli, single chains	грам-позитивні палички, поодинокі ланцюжки gram-positive bacilli, single chains
Рухливість / Mobility	нерухомі палички immobile bacilli	нерухомі палички immobile bacilli	нерухомі палички immobile bacilli	нерухомі палички immobile bacilli
Капсулоутворення / Capsule formation	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli	безкапсульні палички non-encapsulated bacilli
Нешкідливість / Harmlessness	нешкідлива / harmless	нешкідлива / harmless	нешкідлива / harmless	нешкідлива / harmless
Залишкова вірулентність Residual virulence	може спричинити незначний набряк may cause slight swelling	не викликає набряку, некрозу шкіри; немає загибелі тварин doesn't cause swelling or skin necrosis; no animal mortality	не викликає набряку, некрозу шкіри; немає загибелі тварин doesn't cause swelling or skin necrosis; no animal mortality	не викликає набряку, некрозу шкіри; немає загибелі тварин doesn't cause swelling or skin necrosis; no animal mortality
Імуногенна активність Immunogenic activity	повинна бути імуногенною must be immunogenic	90 %, імуногенна 90 %, immunogenic	90 %, імуногенна 90 %, immunogenic	90 %, імуногенна 90 %, immunogenic
Температура зберігання Storage temperature	4 °C...15 °C	6 °C	5 °C	10 °C

Контамінацію бактеріальною і грибовою мікрофлорою визначали згідно з ДСТУ 4483.

Типовість росту культури проводили методом посіву середньої проби досліджуваних серій вакцини по 0,2 см<sup>3</sup> у 2 пробірки і по 0,5 см<sup>3</sup> у 2 флакони об'ємом 50 і 100 см<sup>3</sup> з поживним середовищем МПБ.

Для одержання ізольованих колоній вакцинного штаму по 0,1 см<sup>3</sup> вакцинної суспензії висівали на 2 чашки з кров'яним МПА. Культивували за температури 36 °C впродовж 24 год.

### Результати й обговорення

Результати, отримані при дослідженні стабільності експериментальної живої вакцини серії 1 та 2 проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Антравак», представлені в табл. 1–2.

Результати досліджень свідчать, що серії 1 та 2 вакцини «Антравак», виготовленої зі штаму *Bacillus anthracis* UA-07, відповідають показникам дослідження стабільності: зовнішній вигляд, наявність сторонніх домішок, масова частка гліцерину, рН, кількість живих спор, масова частка спор, контамінація, типовість росту, однорідність, морфологія, рухливість, капсулоутворення, нешкідливість, залишкова вірулентність, імуногенна активність, температура зберігання. Температура зберігання від 4 до 6 °C вакцини серії 2 та від 6 до 10 °C серії 1 не впливала на досліджувані показники.

Встановлено, що показники стабільності вакцини серій 1 і 2 протягом досліджуваного періоду за температури зберігання 4, 5, 6 та 10 °C були стабільними. При дослідженні масової частки гліцерину виявлено, що гранична доля його у рідкій вакцині була в межах 29–31 % (це відповідає щільності 1,0753–1,0700), рН — у межах 7,5–7,7, кількість живих спор в 1 см<sup>3</sup> було виявлено в межах 13,48–14,23 млн.; вакцина обох серій імуногенна, не викликала набряку, некрозу шкіри, загибелі тварин.

### Висновки

1. При дослідженні показників живої вакцини проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Антравак» експериментальної серії 1 не було виявлено сторонніх домішок, сторонньої бacte-

ріальної та грибової мікрофлори, масова частка гліцерину становила 29–31 %, рН — 7,5–7,7, виявлено 13,48–14,23 млн. живих спор в 1 см<sup>3</sup>, масова частка спор — 85–89 %, типовість росту на щільних середовищах, однорідність клітин, відповідність показників при вивченні морфологічних, тинкторіальних властивостей, рухливості (нерухомі), вакцина імуногенна, нешкідлива, не викликала некрозу, набряку тощо.

2. Дослідження показників живої вакцини проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Антравак» експериментальної серії 2 показало відсутність сторонніх домішок, сторонньої бактеріальної та грибової мікрофлори, масова частка гліцерину становила 28–29 %, рН — 7,35–7,5, виявлено 13,23–14,43 млн. живих спор в 1 см<sup>3</sup>, масова частка спор — 86–88 %, типовість росту на щільних середовищах, однорідність клітин, відповідність показників при вивченні морфологічних, тинкторіальних властивостей, рухливості (нерухомі), вакцина імуногенна, нешкідлива, не викликала некрозу, набряку тощо.

3. Температура зберігання (4–6 °C) не впливала на досліджувані показники живої вакцини проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Антравак» експериментальних серій 1 і 2.

### Перспектива подальших досліджень.

Подальше дослідження показників необхідне для удосконалення живої вакцини проти сибірки тварин зі штаму UA-07 «Антравак».

1. Berger T., Kassirer M., Aran A.A. Injectional anthrax — new presentation of an old disease. *European communicable disease bulletin*, 2014, vol. 19, no. 32. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139073>.

2. Centers for Disease Control and Prevention. Update: investigation of anthrax associated with intentional exposure and interim public health guidelines, October 2001. *Morb Mortal Wkly Rep.*, 2001, no. 50, pp. 889–893.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Human anthrax associated with an epizootic among livestock North Dakota, 2000. *Morb. Mortal Wkly. Rep.*, 2001, no. 50, pp. 677–680. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5032a1.htm>.

4. Cote C. K., Kaatz L., Reinhardt J. Characterization of a multi-component anthrax vaccine designed to target the initial stages of infection as well as to toxemia. *Journal of Medical Microbiology*, 2012, no. 61, pp. 1380–1392. DOI: 10.1099/jmm.0.045393-0.

5. Gerberding J. L., Hughes J. M., Koplan J. P. Bioterrorism preparedness and response: clinicians

and public health agencies as essential partners. *JAMA*, 2002, no. 287, pp.898–900.

6. Inglesby T. V., Henderson D. A., Bartlett J. G., Ascher M. S., Eitzen E., Friedlander A. M. Anthrax as a biological weapon: medical and public health management. *JAMA*, 1999, no. 281, pp. 1735–1745.

7. Inglesby T. V., O'Toole T., Henderson D. A., Bartlett J. G., Ascher M. S., Eitzen E. Anthrax as a biological weapon, 2002: updated recommendations for management. *JAMA*, 2002, no. 287, pp. 2236–2252.

8. Laws T. R., Kuchuloria T., Chitadze N. A Comparison of the Adaptive Immune Response between Recovered Anthrax Patients and Individuals Receiving Three Different Anthrax Vaccines. *PLOS ONE*, 2016, vol. 11, no. 3: e0148713. Available at: [https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805272)

[ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805272](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4805272). DOI: 10.1371/journal.pone.0148713.

9. Ovsyannikova I. G., Pankratz V. S., Vierkant R. A. Human Leukocyte Antigens and Cellular Immune Responses to Anthrax Vaccine Adsorbed. *Infect Immun.*, 2013, vol. 81, no. 7, pp. 2584–2591. DOI: 10.1128/IAI.00269-13.

10. Rublenko I. O., Skrypnyk V. G. Analysis of the data of epizootic outbreaks of anthrax on the territory of Ukraine (1994–2016). *Scientific Herald of Veterinary Medicine*, Bila Tserkva National Agrarian University, 2016, vol. 1, no. 127. pp. 87–95. (in Ukrainian)

11. Webb G. F., Blaser M. J. Mailborne transmission of anthrax: modeling and implications. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2002, no. 99, pp. 7027–7032.