DOI: 10.21870/0131-3878-2020-29-2-49-56

УДК 616.98:587.8:615.371:539.1.047

Влияние ионизирующего излучения на свойства вакцины против лихорадки долины Рифт

Бударков В.А., Грехова Н.В., Балышев В.М.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр вирусологии и микробиологии»,
пос. Вольгинский, Владимирская обл.

Вирус лихорадки долины Рифт (ЛДР) признан важной угрозой биотеррора и агротеррора. В связи с возможностью в современном мире трансграничных переносов возбудителей особо опасных инфекционных болезней, а также возникающими с повышенной периодичностью техногенными катастрофами, приводящими к ухудшению радиационной обстановки, возникает необходимость изучения эффективности вакцинации животных в условиях радиационного воздействия. Для этого в качестве моделей использованы: восприимчивые к этому заболеванию овцы, внешнее γ -излучение, вирусвакцина из штамма 1974-ВНИИВВиМ против ЛДР. Общее внешнее облучение овец проводили γ -лучами ^{137}Cs на гамма-установке ГУС-4000 в дозе 4,4 Гр, при мощности дозы 0,012 Гр/мин, вызывающей тяжёлую степень острой лучевой болезни. Овец вакцинировали до и после радиационного воздействия аттенуированным штаммом 1974-ВНИИВВиМ в дозе $10^{4,0}$ ТЦД₅₀, контрольное заражение овец проводили вирулентным штаммом Энтеббе в дозе $10^{4,0}$ МЛД₅₀. Экспериментально показано, что живая вакцина против ЛДР, введённая внутримышечно за 15, 30 и 40 суток до γ -облучения, статистически значимо на 45,7% повышает выживаемость вакцинированных животных по сравнению с невакцинированными. Методом селезнёчных эндоколоний на линейных мышах установлено, что противолучевое действие вакцины против ЛДР связано со стимуляцией пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга.

Ключевые слова: вакцинация, вирусвакцина, возбудитель лихорадки долины Рифт, мыши, овцы, острая лучевая болезнь, γ -излучение, комбинированное действие, заражение, выживаемость.

Введение

Накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что воздействие на организм человека и животных ионизирующих излучений в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь средней и тяжёлой степени, приводит к подавлению его иммунореактивности и антибактериальной резистентности [1, 2]. В этих условиях большую угрозу по сравнению с рисками развития инфекции среди необлучённой популяции могут представлять животные, заражённые возбудителями особо опасных болезней, в первую очередь, общих для человека и животных [3].

К таким инфекциям относится лихорадка долины Рифт (ЛДР, энзоотический гепатит) – особо опасная зооантропонозная вирусная природно-очаговая болезнь с трансмиссивным механизмом передачи, поражающая в основном овец, коз, крупный рогатый скот, а также человека. Болеют и другие виды животных – верблюды, буйволы, антилопы, дикие грызуны (крысы, мыши), хорьки, ласки, обезьяны [4]. Заболевание характеризуется лихорадкой, некротическим гепатитом, гастроэнтеритом, геморрагическим диатезом и высокой смертностью ягнят, козлят и телят, самопроизвольными абортами у взрослых животных. Источником возбудителя являются больные дикие и домашние животные, обезьяны, человек, а также членистоногие – преимущественно комары, являющиеся одним из факторов передачи вируса среди животных [5]. Люди

Бударков В.А.* – гл. научн. сотр., д.б.н., проф.; Грехова Н.В. – микробиолог, к.б.н.; Балышев В.М. – гл. научн. сотр., д.вет.н., проф. ФГБНУ ФИЦВиМ.

*Контакты: 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Академика Бакулова, стр. 1. Тел.: 8(905)1421841; e-mail: budarkovva@yandex.ru.

могут заражаться ЛДР при вскрытии павших животных, при разделке инфицированных туш, а также при работе с инфекционным материалом. В Кении, Танзании и Сомали в 2006-2007 гг. ЛДР заболело свыше 1100 человек и 36 тыс. голов мелкого и крупного рогатого скота [6].

Вследствие тяжести проявления ЛДР считается одной из основных антропозоонозных угроз и относится к числу наиболее опасных инфекционных трансграничных болезней. У человека болезнь проявляется лихорадкой, общей интоксикацией, поражением центральной нервной системы, органов зрения, геморрагическими проявлениями и желтухой. В связи с этим возбудитель ЛДР в настоящее время рассматривается в качестве одного из основных агентов биотерроризма [7-9].

Вспышки ЛДР в Йемене и Саудовской Аравии указывают на выход болезни за пределы Африканского континента и возможность её дальнейшего распространения в странах Азии и Европы. Поэтому занос возбудителя этой зооантропонозной болезни в нашу страну представляется весьма вероятным. В настоящее время в неблагополучных по ЛДР странах для профилактики болезни животных широко применяют вирусвакцины, изготовленные на основе аттенуированных штаммов, в Российской Федерации с этой целью в ФГБНУ ФИЦВиМ разработан штамм 1974-ВНИИВВиМ.

Влияние ионизирующей радиации на течение вирусных инфекций является предметом интенсивных научных исследований, однако до настоящего времени этот процесс изучен недостаточно [10, 11]. Мало данных о последствиях комбинированного воздействия γ -излучения и вируса на организм привитых живыми вакцинами животных, а также способах их защиты от этой патологии. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния γ -излучения на эффективность вакцинации животных против лихорадки долины Рифт.

Материалы и методы

В опытах использовали: овец породы прекокс массой тела 27-40 кг разного пола; белых беспородных взрослых мышей; самцов линейных мышей СВАхС57Вl(F₁) с массой тела 20-21 г; живую вирусвакцину против ЛДР, изготовленную на основе аттенуированного штамма 1974-ВНИИВВиМ; вирулентный штамм Энтеббе вируса ЛДР с инфекционной активностью 5,5 lg МЛД₅₀/см³, который получали в Государственной коллекции микроорганизмов ФИЦВиМ.

Инфекционную активность штамма Энтеббе определяли на взрослых белых мышах, которых внутримышечно заражали различными разведениями вируса (по 4 на каждое разведение) в объёме 0,1 см³.

Общее внешнее облучение овец проводили γ -лучами ¹³⁷Cs на гамма-установке ГУС-4000 в дозе 4,4 Гр с мощностью дозы 0,012 Гр/мин, вызывающей острую лучевую болезнь тяжёлой степени.

Овцам в разные сроки до и после облучения внутримышечно в область бедра однократно вводили живую вирусвакцину против ЛДР в дозе 10^{4,0} ТЦД₅₀. Другие группы животных из необлучённых и вакцинированных овец служили контролем. Напряжённость вакцинального иммунитета проверяли контрольным заражением овец вирулентным штаммом Энтеббе в дозе 10^{4,0} МЛД₅₀. У животных изучали течение острой лучевой болезни, выживаемость в течение 45 суток после облучения и затем выживаемость после заражения вирулентным штаммом.

Изучение действия вирусвакцины против ЛДР на пролиферативную активность стволовых клеток проводили на линейных мышах самцах СВАхС57Вl(F₁). Использован экзогенный ме-

тод образования колоний в селезёнке [12]. Мышей иммунизировали по рекомендованным схемам [13]. Живую вирусвакцину растворяли в физиологическом растворе и вводили по $0,1 \text{ см}^3$ внутримышечно в область бедра. Костный мозг для клонирования отбирали у мышей-доноров из бедренной кости. Исследования проводили до вакцинации и на 14 и 21 сутки после неё. На каждый срок использовали 13 мышей (3 донора и 10 реципиентов). Реципиентов предварительно облучали γ -лучами ^{137}Cs на гамма-установке ГУС-4000 в дозе 9 Гр, с мощностью дозы $0,012 \text{ Р/мин}$, затем им вводили внутривенно 3×10^5 костномозговых клеток. Через 8 суток мышей убивали путём декапитации, извлекали селезёнки, которые затем фиксировали в жидкости Буэна. Через 2 суток на селезёнках визуально подсчитывали колонии. Оценку статистической значимости различий между опытом и контролем проводили по t-критерию Стьюдента.

Все работы проведены в соответствии с «Общими положениями по соблюдению стандартных условий проведения опытов на животных в ФИЦВиМ» и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Полученный цифровой материал обработан с помощью общепринятых методов вариационной статистики, а также встроенного пакета статистического анализа MS Excel 2003. Статистическую значимость различий сравниваемых средних величин оценивали по t-критерию Стьюдента. Достоверность данных, полученных по выживаемости животных, оценивали методами χ^2 и критерием Фишера.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований для изучения влияния γ -излучения на вакцинированных против ЛДР животных использовали 63 овцы. Иммунизацию овец проводили за 30, 15 и 1 сутки до облучения и через 2 и 10 суток после него. С этой целью 31 овцу прививали вирусвакциной против ЛДР в дозе $10^{4,0} \text{ ТЦД}_{50}$ ($1,0 \text{ см}^3$, внутримышечно, в область бедра). Три другие группы овец являлись контрольными: контроль облучения (13); контроль иммуногенности вирусвакцины (15); контроль патогенности вирулентного штамма (4 животных). Животных подвергали внешнему γ -облучению лучами ^{137}Cs на установке ГУС-4000 в дозе 4,4 Гр с мощностью дозы $0,012 \text{ Гр/мин}$.

Опытами установлено, что у облучённых животных развивалась острая лучевая болезнь тяжёлой степени с характерной лейкопенией и геморрагическим синдромом в разгар болезни через 8-10 суток и смертельными исходами 50-70% животных на 15-25 сутки. Морфологические изменения у погибших животных характеризовались резко выраженными явлениями геморрагического диатеза: множественными кровоизлияниями в кожу, слизистые и серозные оболочки, органы и ткани, уменьшением селезёнки в объёме. В группе вакцинированных за 30 и 15 суток до облучения выжили 12 (85,7%) из 14 взятых в опыт овец, тогда как в контрольной группе (облучённых, невакцинированных) из 13 овец выжили только 4 (30,7%). Значительно слабее оказалось радиозащитное действие предварительной вакцинации животных за 1 и через 2 суток после облучения. В этих группах выжило соответственно 42,8 и 14,3% овец. Все животные (3 овцы), привитые через 10 суток после облучения, погибли с признаками острой формы лучевой болезни тяжёлой степени (табл. 1).

Для оценки иммунитета у вакцинированных и невакцинированных (контрольных) овец через 45 суток от начала облучения (срок наблюдения) животных заразили вирулентным штаммом Энтеббе вируса ЛДР. Инкубационный период инфекции у контрольных животных продолжался в течение 1-3 дней. Быстро наступал подъём температуры до $41-41,8^\circ\text{C}$. Смерть насту-

пала через 1-2 суток после первых признаков болезни. Летальность овец достигала 90%. На вскрытии трупов обнаруживали патогномичные признаки ЛДР в форме гепатита: кровоизлияния, очаговый или тотальный некроз паренхимы печени, в гепатоцитах – внутриядерные тельца – включения.

Таблица 1

Выживаемость облучённых овец до и после введения вакцины против ЛДР и последующего заражения их вирулентным вирусом

Срок введения вакцины, сут	Облучение		Заражение	
	число овец, всего/выжило	выживаемость, %	число овец, всего/выжило	выживаемость, %
За 30 сут до облучения	8/6	75	6/6	100
За 15 сут до облучения	6/6	100	6/6	100
За 1 сут до облучения	7/3	42,8	3/3	100
Через 2 сут после облучения	7/1	14,3	1/1	100
Через 10 сут после облучения	3/0	0	-	-
Контроль облучения	13/4	30,7	4/0	0
Контроль вакцины	15/15	100	15/15	100
Контроль вируса	-	-	4/0	0

Все выжившие после облучения вакцинированные против ЛДР животные (31 овца) оказались устойчивыми к заражению вирулентным вирусом. В то же время все выжившие после облучения контрольные овцы (4) погибли от ЛДР (табл. 1).

Полученные данные указывают на эффективное радиопротекторное действие вирусвакцины против ЛДР после её введения за 30 и 15 суток до облучения при одновременной индукции устойчивости к заражению вирулентным вирусом.

С целью подтверждения положительных результатов были проведены дополнительные исследования с использованием сходной схемы опыта и той же дозы облучения. В экспериментах использовали 51 овцу. Вирусвакцину против ЛДР ввели за 40, 30, 15 суток до облучения соответственно 6, 8 и 12 овцам. Через 45 суток выживших от острой лучевой болезни овец заразили вирулентным штаммом Энтеббе вируса ЛДР. Для контроля облучения, вирусвакцины и вирулентного вируса использовали 10, 9 и 6 овец соответственно (табл. 2).

Таблица 2

Влияние предварительной вакцинации против ЛДР овец на их выживаемость после облучения и заражения вирулентным вирусом

Сроки вакцинации	Облучение		Заражение	
	число овец, всего/выжило	выживаемость за 45 сут, %	число овец, всего/выжило	выживаемость, %
За 40 сут до облучения	6/5	83,3	5/5	100
За 30 сут до облучения	8/6	75,0	6/6	100
За 15 сут до облучения	12/8	66,7	8/8	100
Контроль облучения	10/3	30	3/0	0
Контроль вирусвакцины	-	-	9/9	100
Контроль вирулентного вируса	-	-	6/0	0

Анализ результатов показал, что после облучения вакцинированных за 40, 30 и 15 суток животных из 26 взятых в опыт выжило 19 овец, что в среднем составляет 73%.

В группе облучённых, невакцинированных выжили 3 из 10 овец (30%). Количество выживших после облучения вакцинированных против ЛДР овец было выше на 43%, что статистически значимо по сравнению с невакцинированными животными ($p < 0,05$).

Результаты заражения овец показали, что все вакцинированные овцы как выжившие от острой лучевой болезни, так и контрольные, необлучённые, приобрели устойчивость к заражению вирулентным штаммом Энтеббе вируса ЛДР. Следовательно, активный иммунитет, созданный с помощью вирусвакцины против ЛДР, стимулировал общую резистентность организма. В результате организм приобрёл способность более легко переносить действие ионизирующей радиации. Вирусвакцина обусловила защиту овец от ЛДР и повысила их радиорезистентность.

Изучение механизмов противолучевого действия вирусвакцины против ЛДР, проведённое методом селезёночных эндоколоний на линейных мышах, выявило её способность стимулировать процессы пострадиационной репопуляции костного мозга.

Опытами установлено, что при введении облучённым мышам клеток костного мозга, полученных до их вакцинации, в селезёнке вырастало в среднем $13,2 \pm 0,6$ колоний. При исследовании количества колоний у мышей, иммунизированных вирусвакциной, получены следующие данные: на 14 сутки – $17,8 \pm 0,9$ ($p < 0,005$), а на 21 сутки – $17,5 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) колоний на селезёнку.

Следовательно, использование вирусвакцины статистически значимо увеличивало число колоний в расчёте на селезёнку – до 34,8% и 32,5%, что свидетельствует об увеличении пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга на 30-60% по сравнению с контролем.

Поражение иммунной системы в облучённом организме оценивается как тотальный вторичный иммунодефицит [14, 15]. Данное определение является отправной точкой для подбора иммуностимулирующих средств профилактики и терапии острой лучевой болезни и, кроме того, объясняет механизм противолучевого действия известных средств профилактики и лечения. На это также указывают опубликованные данные о способности тетравакцины – вакцины из кишечной палочки, брюшнотифозной и оспенной вакцин, очищенных от эндотоксинов, оказывать противолучевое действие [16].

Противолучевой эффект получен при подкожном введении вакцины «Гриппол» мышам и собакам за 1-14 дней до тотального воздействия γ -лучей в дозе 2,5-8,5 Гр [17]. Эффект проявлялся в повышении выживаемости мышей на 25-60%, увеличении числа клеток в костном мозге мышей, нейтрофилов, эритроцитов, лимфоцитов и гемоглобина в их периферической крови по сравнению с контрольными животными. Как оказалось, вакцина «Гриппол» активировала процессы интерфероногенеза в организме животных, что оказывало положительное влияние на повышение его радиорезистентности. На противолучевое действие растворимых цитокинов – интерферонов указывали и другие учёные [18]. По-видимому, аналогичным действием в облучённом организме овец обладает и вирусвакцина против ЛДР.

Заключение

Впервые получены данные о влиянии живой вирусвакцины против ЛДР на радиорезистентность организма овец, которая после внутримышечного введения за 40, 30 и 15 суток до облучения статистически значимо (на 45,7%) повышает выживаемость вакцинированных животных по сравнению с невакцинированными. Установлено, что противолучевое действие вирусвакцины против ЛДР обеспечивается стимуляцией процессов пролиферативной активности стволовых клеток костного мозга.

Полученные результаты свидетельствуют, что живая вирусвакцина против ЛДР обладает двойным действием – повышает радиорезистентность овец при острой лучевой болезни тяжёлой степени и защищает их от заражения вирулентным вирусом.

Использование её в первые 10 суток после облучения в дозах, вызывающих острую лучевую болезнь тяжёлой степени, нецелесообразно, так как она вызывает осложнения радиационного поражения, сопровождающиеся дополнительной гибелью овец.

Литература

1. **Мальцев В.Н., Смирнова О.В., Стрельников В.А., Муравьева Л.И.** Радиация и вакцинация. М.: Медицина, 1976. 156 с.
2. **Иванов А.А., Андрианова И.Е., Мальцев В.Н., Шальнова Г.А., Ставракова Н.М., Булынина Т.М., Караулова Т.А., Бушманов А.Ю., Ушаков И.Б.** Иммуно-микробиологическая компонента острого лучевого поражения и модификация его развития иммунотропными препаратами //Сборник статей, посвящённых 70-летию ФГБУ «ГНЦ РФ – ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» (1946-2016 гг.) /под общ. ред. Л.А. Ильина, В.В. Уйбы, А.С. Самойлова. М.: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, 2016. С. 201-221.
3. **Будагов Р.С.** Чувствительность облучённых животных к возбудителям особо опасных инфекций (обзор литературы) //Радиационная биология. Радиоэкология. 2004. Т. 44, № 5. С. 544-546.
4. **Закутский Н.И., Книзе А.В., Балышева В.И., Гузалова А.Г.** Лихорадка долины Рифт – эпизоотология, диагностика, профилактика и меры борьбы (обзор) //Ветеринарный врач. 2012. № 4. С. 23-28.
5. **LaBeaud A.D., Muchiri E.M., Ndzovu M., Mwanje M.T., Muiruri S., Peters C.J., King C.H.** Interepidemic Rift Valley fever virus seropositivity, northeastern Kenya //Emerg. Infect. Dis. 2008. V. 14, N 8. P. 1240-1246.
6. Oxford Textbook of Zoonoses: Biology, Clinical Practice and Public Health Control. Eds: S.R. Palmer, L. Soulsby, P. Torgerson, D.W.G. Brown. Oxford University Press, 2011. 906 p.
7. **Mandell R., Flick R.** Rift Valley fever virus: a real bioterror threat //J. Bioterr. Biodef. 2011. V 2, N 2. P. 1-5.
8. **Adam I., Karsany M.S.** Case report: Rift Valley fever with vertical transmission in a pregnant Sudanese woman //J. Med. Virol. 2008. V. 80, N 5. P. 929-931.
9. **Laughlin L.W., Girgis N.I., Meegan J.M., Strausbaugh L.J., Yassin M.W., Watten R.H.** Clinical studies in Rift Valley fever. Part 2: Ophthalmologic and central nervous system complications //J. Egypt. Public Health Assoc. 1978. V. 53, N 3-4. P. 183-184.
10. **Киршин В.А., Бударков В.А.** Ветеринарная противорадиационная защита. М: Агропромиздат, 1990. 207 с.
11. **Разорёнова В.А., Андрущенко В.Н., Андрианова И.Е., Горбунова Е.С., Чертков К.С.** Вакцины в лечении лучевой болезни. Сообщение 5. Сравнительные данные об эффективности вакцины БТС и вещества ДИАШ при острой лучевой болезни у млекопитающих //Избранные материалы «Бюллетеня радиационной медицины». Т. 1 /под общ. ред. Л.А. Ильина, А.С. Самойлова. М.: ФГБУ «ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна», 2016. С. 656-662.
12. **Till J.E., McCulloch E.A., Siminovitch L.** A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1964. V. 51, N 1. P. 29-36.
13. **Капустина О.В.** Разработка и совершенствование средств и методов контроля особо опасных инфекций, вызываемых вирусами порядка тонопегавирусал: дис. ...докт. вет. наук. Вольгинский, 2016. 302 с.
14. **Иванов А.А., Абросимова А.Н., Булынина Т.М.** Влияние вакцины «Гриппол» на резистентность мышей к облучению протонами //Саратовский научно-медицинский журнал. 2015. Т. 11, № 4. С. 656-658.
15. Радиобиологические эффекты у животных /под ред. В.А. Киршина. М.: Фантера, 1999. 196 с.
16. **Андрущенко В.Н., Мальцев В.Н., Иванов А.А.** Противолучевое действие веществ микробного происхождения //Радиационная биология. Радиоэкология. 1996. Т. 36, № 2. С. 195-208.
17. **Рогожин. Д.В.** Влияние вакцины «Гриппол» на радиорезистентность организма: автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 2010. 25 с.
18. **Васин М.В.** Классификация противолучевых средств как отражение современного состояния и перспективы развития радиационной фармакологии //Радиационная биология. Радиоэкология. 2013. Т. 53, № 5. С. 459-467.

Impact of ionizing radiation on the efficacy of the Rift valley fever vaccine

Budarkov V.A., Grekhova N.V., Balyshev V.M.

FRC for Virology and Microbiology, Volginsky, Vladimir region

The article presents the study of the impact of ionizing radiation on efficacy of vaccination of domestic animals against the Rift valley fever. Rift valley fever (RVF) is an acute viral disease that affects mainly ruminants, especially domestic animals, and infects humans. The fever is caused by the RVF virus (RVFV), that circulates in endemic areas between wild ruminants and haematophagous mosquitoes, that are both the reservoir and vector for the virus. The disease outbreaks occurred in African countries and South Arabia in the 21-st century caused significant economic losses in the livestock industry. Now doors to Europe, North America and South America continents are open to the epidemics. Some countries recognised the RVF virus as biological terror threat. At present time the occurrence of simultaneous viral disease outbreak and technological accident resulting in the uncontrolled release of hazardous materials, that have potential to harm humans, animals and environment may be possible. To ensure proper response to combined epidemic and radiological emergencies, effective measures should be developed in advance. The article presents the study of the impact of ionizing radiation on efficacy of vaccination of domestic animals against RVF. To estimate the impact, sheep susceptible to the RVF vaccine were vaccinated by intramuscular injection of 1.0 cm³ of the live – attenuated 1974-VNIIVViM RVF vaccine at the dose of 10^{4.0} TCID₅₀, before and after the wholebody gamma-ray irradiation from ¹³⁷Cs source. Exposure to the dose of 4.4 Gy (0.012 cGy/min) caused severe acute radiation sickness. Both control non-vaccinated and vaccinated animals were infected by intramuscular injection of 1 cm³ of the virulent Entebbe strain of RVFV at a dose of 10^{4.0} MLD₅₀. The survival of irradiated animals vaccinated 15, 30 and 40 days prior to exposure exceeds the survival of the non-vaccinated sheep by 45.7%. RVF vaccine increased resistance to radiation. To estimate immunity of vaccinated and non-vaccinated (control) sheep, the species were infected in 45 days after irradiation. The latent period for control animals lasted 1-3 days, in some hours after irradiation their body-temperature rose to 41-41.8 °C. They died in 1-2 days after the manifestation of the first signs of the disease. Lethality was 90%. The necropsy study showed pathognomonic signs of the RVF as signs of hepatitis: bloodstroke, focal or total necrosis of the hepatic parenchyma. Radioprotective effect of the RVF vaccine was studied in linear mice with splenic endo-colony method. It was found that the vaccine was able to stimulate proliferative activity of bone marrow stem cells.

Key words: vaccination, viral vaccine, Rift Valley fever agent, mice, sheep, acute radiation syndrome, γ -radiation, combined effect, infection, survivability.

References

1. **Mal'tsev V.N., Smirnova O.V., Strel'nikov V.A., Muravjeva L.I.** Radiatsiya i vaktsinatsiya [Radiation and vaccination]. Moscow, Meditsina, 1976. 156 p.
2. **Ivanov A.A., Andrianova I.E., Mal'tsev V.N., Shal'nova G.A., Stavrakova N.M., Bulynina T.M., Karaulova T.A., Bushmanov A.Yu., Ushakov I.B.** Immuno-microbiological component of acute radiation injury and the modification of its development immunotropic drugs. Collection of articles marked 70-year Anniversary of A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysics Center (1946-2016). Eds.: L.A. Il'in, V.V. Uyba, A.S. Samoylova. Moscow, FGBU GNTS FMBTS im. A.I. Burnazyana FMBA Rossii, 2016, pp. 201-221. (In Russian).
3. **Budarkov R.S.** Susceptibility of irradiated animals to extremely dangerous pathogens (literature review). *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation Biology. Radioecology*, 2004, vol. 44, no. 5, pp. 544-546. (In Russian).

Budarkov V.A.* – Chief Researcher, D. Sc., Biol., Prof.; **Grekhova N.V.** – Microbiologist, C. Sc., Biol.; **Balyshev V.M.** – Chief Researcher, D. Sc., Vet., Prof. FRC for Virology and Microbiology.

*Contacts: bldg. 1, Academician Bakoulov Str., Volginsky, Petushki area, Vladimir region, Russia, 601125. Tel: +8(905)1421841; e-mail: budarkovva@yandex.ru.

4. **Zakutskiy N.I., Knize A.V., Balysheva V.I., Guzalova A.G.** Rift Valley fever – epizootology, diagnostics, prophylaxis and control measures. *Veterinarnyi vrach – Veterinary Doctor*, 2012, no. 4, pp. 23-28. (In Russian).
5. **LaBeaud A.D., Muchiri E.M., Ndzovu M., Mwanje M.T., Muiruri S., Peters C.J., King C.H.** Interepidemic Rift Valley fever virus seropositivity, northeastern Kenya. *Emerg. Infect. Dis.*, 2008, vol. 14, no. 8, pp. 1240-1246.
6. Oxford Textbook of Zoonoses: Biology, Clinical Practice, and Public Health Control. Eds.: S.R. Palmer, L. Soulsby, P. Torgerson, D.W.G. Brown. Oxford University Press, 2011. 906 p.
7. **Mandell R., Flick R.** Rift Valley fever virus: a real bioterror threat. *J. Bioterr. Biodef.*, 2011, vol. 2, no. 2, pp. 1-5.
8. **Adam I., Karsany M.S.** Case report: Rift Valley fever with vertical transmission in a pregnant Sudanese woman. *J. Med. Virol.*, 2008, vol. 80, no. 5, pp. 929-931.
9. **Laughlin L.W., Girgis N.I., Meegan J.M., Strausbaugh L.J., Yassin M.W., Watten R.H.** Clinical studies in Rift Valley fever. Part 2: Ophthalmologic and central nervous system complications. *J. Egypt. Public Health Assoc.*, 1978, vol. 53, no. 3-4, pp. 183-184.
10. **Kirshin V.A., Budarkov V.A.** Veterinary radiation protection. Moscow, VO "Agropromizdat", 1990. 207 p. (In Russian).
11. **Razorenova V.A., Andrushchenko V.N., Andrianova I.E., Gorbunova E.S., Chertkov K.S.** Vaksiny v lechenii luchevoy bolezni. Soobshcheniye 5. Sravnitel'nyye dannyye ob effektivnosti vaksiny BT·S i veshchestva DIASH pri ostroy luchevoy bolezni u mlekopitayushchikh. Izbrannyye materialy «Byulletenya radiatsionnoy meditsiny» [Vaccines in the treatment of radiation disease. Report 5. Comparative data on the efficiency of the BTS vaccine and DIAS substance in acute radiation disease in mammals]. In: Selected Materials of the Bulletin of Radiation Medicine, vol. 1]. Eds.: L.A. Il'in, A.S. Samoylov. Moscow, FMBA FSBI SSC RF FMBC, 2016, pp. 656-662.
12. **Till J.E., McCulloch E.A., Siminovitsh L.** A stochastic model of stem cell proliferation, based on the growth of spleen colony-forming cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1964, vol. 51, no. 1, pp. 29-36.
13. **Kapustina O.V.** Razrabotka i sovershenstvovaniye sredstv i metodov kontrolya osobo opasnykh infektsiy, vyzyvayemykh virusami poryadka mononegavirales. Diss. dokt. vet. nauk [Development and improvement of tools and methods for controlling especially dangerous infections caused by viruses of the order Mononegavirales. Diss. Dr. vet. sci.]. Vol'ginskiy, 2016. 302 p.
14. **Ivanov A.A., Abrosimova A.N., Bulynina T.M.** Effects of the vaccine "Grippol" on resistance of mice after irradiation by protons. *Saratovskiy nauchno meditsinskiy zhurnal – Saratov Scientific Medical Journal*, 2015, vol. 11, no. 4, pp. 656-658. (In Russian).
15. Radiobiologicheskiye efekty u zhivotnykh [Radiobiological effects in animals]. Ed.: V.A. Kirshin. Moscow, Publishing house LLC "Fantera", 1999. 196 p.
16. **Andryushchenko V.N., Mal'tsev V.N., Ivanov A.A.** The radioprotective effect of microbial substances. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation biology. Radioecology*, 1996, vol. 36, no. 2, pp. 195-208. (In Russian).
17. **Rogozhin D.V.** Vliyaniye vaksiny grippol na radiorezistentnost' organizma. Avtoref. diss. kand. biol. nauk [Influence of the vaccine "Grippol" on radioresistance of an organism. Diss. Cand. biol. sci.]. Moscow, 2010, 25 p.
18. **Vasin M.V.** The classification of radiation protective agents as the reflection of the present state and development perspective of current radiation pharmacology. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya – Radiation biology. Radioecology*, 2013, vol. 53, no. 5, pp. 459-467. (In Russian).