

ФГБУ ВО НОВОСИБИРСКИЙ ГАУ
Институт ветеринарной медицины и биотехнологии
Кафедра микробиологии и гигиены животных

Колганова О.А.

Биологические и химиотерапевтические
препараты, используемые при инфекционных болезнях животных

Учебно-методическое пособие

Новосибирск 2024

УДК

ББК

К

Составители:

О.А.Колганова

Рецензент: В.Т.Вольф

Биологические и химиотерапевтические препараты, используемые при инфекционных болезнях животных: учебно-метод. пособие/ Новосиб. гос. аграр. ун-т; Сост. Колганова О.А.– Новосибирск, 2024. – 56 с.

В методических указаниях изложен основной перечень различных классов биопрепаратов, применяемых в ветеринарии с профилактической, лечебной и диагностической целью. Приводятся материалы для ознакомления с этапами развития биологической промышленности, основные положения об апробации и требования к биологическим препаратам и их классификации, о государственном контроле при выпуске с биофабрик, изложена методика применения препаратов и противопоказания, система снабжения, условия транспортировки и хранения.

Методические указания рекомендованы к изданию в ЭУР методической комиссией ИВМ (протокол № 9 от 25. 11. 2024 г.).

Новосибирский государственный аграрный университет, 2024

ВВЕДЕНИЕ

Биопрепараты — средства, полученные методом биотехнологии (биологического происхождения), предназначенные для диагностики, профилактики и лечениинфекционных болезней животных и людей, а также повышения продуктивности животных. Все биопрепараты выпускают по единым нормативным документам (ОСТам и ТУ); к биопрепаратам обязательно прилагают наставления по их применению.

Биопрепараты выпускают крупные биологических предприятий (биофабрики и биокомбинаты, научно-исследовательские институты), а также коммерческие фирмы. Биопрепараты классифицируют следующим образом:

- профилактические: вакцины, сыворотки-глобулины, интерферон;
- лечебные: сыворотки-глобулины, бактериофаги, антибиотики, пробиотики;
- диагностические: сыворотки, антигены, аллергены, бактериофаги, моноклональные антитела;
- стимулирующие: иммуностимуляторы, кормовые антибиотики, гормоны, витамины.

С появлением вакцин началась новая эра борьбы с инфекциями. В состав вакцин входят микроорганизмы целиком (ослабленные или убитые) либо отдельные их компоненты. Они не способны вызвать заболевание. Благодаря вакцине иммунная система запоминает характерные признаки врага и при встрече с живым возбудителем немедленно узнает его и уничтожает.

Термин «вакцина» произошел от латинского слова *vassa* — корова. Его ввел Луи Пастер в честь английского врача Эдварда Дженнера (1776), которого, несомненно, можно считать пионером в области вакцинопрофилактики. Спустя столетие был предложен научный подход к вакцинации. Его автором стал Луи Пастер, применивший свою концепцию инфекционных возбудителей для создания вакцины против бешенства.

Разработка новых вакцин стала бурно развиваться в начале XX века, когда появились методы стабильной аттенуации (ослабления) микроорганизмов, исключаящие риск развития болезни, и была открыта возможность использовать для вакцинации обезвреженные бактериальные токсины.

Но не только вакцины используются для профилактики и лечения инфекционных болезней, в настоящее время биологической промышленностью для ветеринарной практики выпускается огромное количество биопрепаратов, которые подразделяются на следующие группы: 1) вакцины; 2) лечебно-профилактические иммунные сыворотки и иммуноглобулины; 3) диагностические иммунные сыворотки и иммуноглобулины; 4) диагностические антигены и аллергены; 5) бактериофаги.

Биопрепараты производятся на биокомбинатах или биофабриках и проходят контроль.

Больше всего вырабатывается препаратов предназначенных для создания активного иммунитета – **вакцин**.

Вакцины – иммунологические препараты, предназначенные для активной иммунопрофилактики, то есть для создания активной специфической невосприимчивости организма к конкретному возбудителю. Вакцины признаны идеальным методом профилактики инфекционных заболеваний. Высокая эффективность, простота, возможность широкого охвата вакцинируемых животных с целью массового предупреждения заболевания вывели активную иммунизацию в большинстве стран мира в разряд государственных приоритетов. Комплекс мероприятий по вакцинации включает выбор вакцинного препарата и определение схемы его использования, а также контроль эффективности, купирование возможных патологических реакций и осложнений. В качестве антигена в вакцинных препаратах выступают:

- цельные микробные тела (живые или убитые);
- отдельные антигены микроорганизмов (наиболее часто протективные антигены);
- токсины микроорганизмов;

- искусственно созданные антигены микроорганизмов;
- антигены, полученные методами генной инженерии.

Современные вакцинные препараты подразделяют на живые, инактивированные (убитые, неживые), молекулярные (анатоксины) генно-инженерные и химические; по наличию полного или неполного набора антигенов – на корпускулярные и компонентные, а по способности вырабатывать невосприимчивость к одному или нескольким возбудителям – на моно- и ассоциированные.

С началом бурного развития молекулярной биологии, генетики и методов генной инженерии появился новый класс вакцин — молекулярные вакцины. В них используются рекомбинантные белки или фрагменты белков патогенных микробов, синтезированные в клетках лабораторных штаммов бактерий, вирусов, дрожжей.

Вакцина может стимулировать выработку антител либо против одного только вакцинного штамма, либо против многих серотипов возбудителя, если в ее состав входят антигены всех этих серотипов или они имеют общий протективный антиген. Преимущество вакцин, состоящих из бактериальных клеток, состоит в том, что они содержат все протективные антигены данного микроорганизма. Основной же недостаток заключается в том, что в их состав входят и непротективные, но иммуногенные антигены, вызывающие побочные реакции. Иммунный ответ наследственно обусловлен, и потому реакция на одну и ту же вакцину имеет свои особенности.

Вакцины позволили человечеству достичь невероятных результатов в борьбе с инфекциями.

Живые вакцины

Живые вакцины – препараты из аттенуированных (ослабленных), либо генетически измененных патогенных микроорганизмов, а также близкородственных микробов, способных индуцировать невосприимчивость к патогенному виду (дивергентные вакцины). Поскольку все живые вакцины содержат микробные тела, то их относят к группе корпускулярных вакцинных препаратов. Иммунизация живой вакциной приводит к развитию вакцинального процесса, протекающего у большинства привитых животных без видимых клинических проявлений. Вакцинные штаммы

утрачивают свои патогенные свойства и теряют способность вызывать инфекционное заболевание, но сохраняют способность размножаться в месте введения, а в дальнейшем в лимфатических узлах и внутренних органах. Инфекция, искусственно вызванная введением вакцины, продолжается в течение определенного времени, не сопровождается клинической картиной заболевания и стимулирует образование иммунитета к патогенным штаммам микроорганизмов. В единичных случаях могут возникнуть заболевания, вызванные непосредственно введением вакцины. Иногда причиной является ослабленный иммунитет прививаемого, иногда - остаточная вирулентность вакцинного штамма.

Основное достоинство живых вакцин – полностью сохранный набор антигенов возбудителя, что обеспечивает развитие длительной невосприимчивости даже после однократной иммунизации. Живые вакцины обладают и рядом недостатков. Наиболее характерный – риск развития инфекции в результате снижения аттенуации вакцинного штамма. Подобные явления особенно характерны для противовирусных вакцин.

Живые вакцины способны размножаться в организме животного и создавать активный иммунитет, не вызывая клинически выраженного заболевания. Понизить вирулентность бактерий и вирусов можно различными способами. Например, при длительном культивировании на питательных средах с добавлением различных химических веществ; путем воздействия температурного фактора (вакцина Пастера, Ценковского против сибирской язвы, БЦЖ, противобруцеллезная и т.д.); путем пассивирования возбудителя через организм других невосприимчивых животных, при этом сохраняются иммуногенные свойства возбудителей (антирабическая, противорожистая вакцина Конева, лапинизированная вакцина против ящура и т.д.). При некоторых инфекционных болезнях используют живые неослабленные штаммы, которые вводят в строго определенное место, обеспечивающее локальное размножение возбудителей и выработку иммунитета (контагиозная плевропневмония крупного рогатого скота). Для ветеринарной практики более перспективны живые вакцины, т.к. иммунитет после их применения образуется, как правило, быстрее и характеризуется хорошей напряженностью и длительностью.

Живые вакцины создают более длительный и прочный иммунитет, чем инаktivированные и химические вакцины. Иногда для создания такого прочного иммунитета достаточно однократного введения вакцины. Однако, именно в связи с тем, что вакцины изготовлены на основе живых микроорганизмов, следует соблюдать ряд требований для сохранения вакцин:

- живые вакцины следует хранить и транспортировать при температуре 4-8 °С;
- замораживание живых вакцин не оказывает существенного влияния на их активность;
- живые вакцины быстро утрачивают иммуногенные свойства в результате нагревания и иногда при комнатной температуре;
- потеря вакуума (нарушение целостности ампул) может привести к гибели препарата, вызванной проникновением воздуха и влаги; если содержимое ампулы изменило свой внешний вид или на ампуле заметны трещины, такие ампулы следует уничтожить;
- в процессе работы с вакцинами (то есть при вскрытии ампул, растворении вакцин и обработке инструментов) обязательно нужно следить за тем, чтобы препарат не подвергался воздействию повышенной температуры и не соприкасался с дезинфицирующими веществами, которые способны инаktivировать микроорганизмы. В том случае, если вакцину наносят на кожу и предварительно обрабатывают кожу эфиром или спиртом, препарат следует наносить после испарения жидкостей;
- эффективность вакцинации может быть значительно понижена вследствие применения иммуноглобулинов, сульфаниламидов и антибиотиков за несколько дней до введения вакцины и через месяц - полтора после.

Ослабленные (аттенуированные) вакцины изготавливают из микроорганизмов с пониженной патогенностью, но выраженной иммуногенностью.

Введение вакцинного штамма в организм имитирует инфекционный процесс: микроорганизм размножается, вызывая развитие иммунных реакций. Наиболее известны вакцины для профилактики сибирской язвы, бруцеллеза, Ку-лихорадки. Однако большая часть живых вакцин – противовирусные.

Дивергентные вакцины. В качестве вакцинных штаммов используют микроорганизмы, находящиеся в близком родстве с возбудителями инфекционных болезней. Антигены таких микроорганизмов индуцируют иммунный ответ, перекрестно направленный на антигены возбудителя. Примером может служить БЦЖ для профилактики туберкулеза (из микобактерий бычьего туберкулеза).

Инактивированные вакцины

В настоящее время также применяют вакцины, изготовленные из убитых микробных тел либо метаболитов, а также из отдельных антигенов, полученных биосинтетическим или химическим путем. Вакцины, содержащие убитые микроорганизмы и их структурные компоненты, относят к группе корпускулярных вакцинных препаратов. Неживые вакцины обычно проявляют меньшую (по сравнению с живыми вакцинами) иммуногенность, что диктует необходимость многократной иммунизации. В то же время неживые вакцины лишены балластных веществ, что значительно снижает частоту побочных эффектов, часто развивающихся после иммунизации живыми вакцинами.

Инактивированные вакцины (убитые) - препараты из культур микроорганизмов, убитых нагреванием, гамма-лучами, ультразвуком, фенолом, формалином, ацетоном, спиртом, кристаллвиолетом, тиомерсалом (метиолятом) и т.д. С целью повышения иммунологической эффективности убитых вакцин используют депонирующие вещества или адъюванты, которые оказывают неспецифическое стимулирующее влияние на иммуногенез и по механизму действия на антиген делятся на сорбирующие (гидрат окиси алюминия, алюмокалиевые квасцы, фосфат алюминия, сапонин) и эмульгирующие (минеральные масла, ланолин). Часто используют неполный и полный адъювант Фрейнда. Неполный адъювант состоит из вазелинового масла и ланолина, а полный дополнительно включает вытяжку из

микобактерий. В определении терминов *адъюванты* и *иммуностимуляторы* в современной литературе имеются разногласия. Большинство авторов считают адъювантами вещества, которые применяются совместно с вакциной для усиления ее действия на иммунную систему, а введение их порознь уже дает право отнести их к иммуномодуляторам, т.е. препаратам, действующим на иммунную систему при нарушении ее равновесия, приводя к норме измененные иммунологические параметры. Большое значение в разработке адъювантов и иммуномодуляторов придается адъювантным системам. К ним относятся производные эндотоксина грамотрицательных бактерий: дифосфорил липид А (ДФА), монофосфорил липид А (МФА) и димикولات трегалозы на поверхности капель метаболизируемого масла (скалена). В качестве перспективных адъювантов для ветеринарии рассматриваются монокины и лимфокины, такие как ИЛ-2, конъюгаты адъювантов и синтетических пептидов, нуклеиновых кислот, спирализованные полинуклеотидные аналоги нуклеиновых кислот и др.

Корпускулярные вакцины. Для их приготовления вирулентные микроорганизмы убивают либо термической обработкой, либо воздействием химических агентов (например, формалина или ацетона). Подобные вакцины содержат полный набор антигенов. Спектр возбудителей для приготовления таких вакцин довольно широк.

Компонентные (субъединичные) вакцины – разновидность корпускулярных неживых вакцин; они состоят из отдельных антигенных компонентов, способных обеспечить развитие невосприимчивости. В качестве антигена применяются иммуногенные компоненты возбудителя. Для их выделения используют различные физико-химические методы, поэтому препараты, получаемые из них, также известны как химические вакцины. Разработаны субъединичные вакцины против пневмококков (на основе полисахаридов капсул), брюшного тифа (О-, Н- и Vi - антигенов), сибирской язвы (полисахариды и полипептиды капсул). Для придания более высокой иммуногенности компонентные вакцины нередко сочетают с адъювантами (например, сорбируют на гидроокисе алюминия).

Генно-инженерные (рекомбинантные) вакцины

Генно-инженерные вакцины содержат антигены возбудителей, полученные с использованием методов генной инженерии, и включают только высокоиммуногенные компоненты, способствующие формированию защитного иммунитета. Возможны несколько вариантов создания генно-инженерных вакцин:

- внесение генов вирулентности в авирулентные или слабовирулентные микроорганизмы;
- внесение генов вирулентности в неродственные микроорганизмы с последующим выделением антигена и его использованием в качестве иммуногена;
- искусственное удаление генов вирулентности и использование модифицированных организмов в виде корпускулярных вакцин.

Селективное удаление генов вирулентности открывает широкие перспективы для получения стойко аттенуированных штаммов шигелл, токсигенных кишечных палочек. Появилась возможность создания поливалентных вакцин для профилактики кишечных инфекций, вводимых внутрь.

Синтетические вакцины

Принцип их конструирования включает синтез или выделение нуклеиновых кислот или полипептидных последовательностей, образующих антигены-детерминанты, распознаваемых нейтрализующими антителами. Непременные компоненты таких вакцин – сам антиген, высокомолекулярный носитель (винилпиролитон или декстран) и адъювант (повышающий иммуногенность вакцин). Подобные препараты наиболее безопасны в плане возможных поствакцинальных осложнений, но их разработке мешают две проблемы. Во-первых, не всегда имеется информация об идентичности синтетических эпитопов естественным антигеном. Во-вторых, низкомолекулярные синтетические пептиды обладают низкой иммуногенностью, что приводит к необходимости подбора соответствующих адъювантов.

Молекулярные вакцины (анатоксины)

Анатоксины - токсины, утратившие свою токсичность под воздействием химических или физических факторов, но сохранившие свои антигенные и иммуногенные свойства. Получают анатоксины из экзотоксинов возбудителей токсикоинфекций (столбняк, ботулизм, инфекционная энтеротоксемия, бродячий, злокачественный отек овец, дизентерия ягнят) путем обработки их 0,3-0,4%-м формалином и выдерживанием при температуре 38...40°C в течение 3-4 недель. После этого препарат очищают от балластных веществ и адсорбируют на гидрате окиси алюминия и других сорбирующих адъювантах. Анатоксины вызывают выработку специфических антител - антитоксинов, которые нейтрализуют экзотоксины, но не оказывают губительного действия на возбудителей.

В подобных препаратах антигенами служат молекулы метаболитов патогенных микроорганизмов. Наиболее часто в этом качестве выступают молекулы бактериальных экзотоксинов. Анатоксины используют для активной иммунопрофилактики токсинемических инфекций (столбняка, газовой гангрены, стафилококковых инфекций и др.). Цель их применения – индукция иммунных реакций, направленных на нейтрализацию токсинов; в результате иммунизации синтезируются нейтрализующие антитела (анатоксины). Обычный источник токсинов – промышленно культивируемые естественные штаммы-продуценты (например, возбудители столбняка, ботулизма). Полученные токсины инактивируют термической обработкой либо формалином, в результате чего образуются анатоксины, лишенные токсических свойств, но сохранившие иммуногенность. Анатоксины очищают, концентрируют и для усиления иммуногенных свойств адсорбируют на адъюванте (обычно, гидроксид алюминия). Адсорбция анатоксинов значительно повышает их иммуногенную активность. С одной стороны, образуется «депо» препарата в месте их введения с постепенным поступлением в кровоток, с другой – действие адъюванта стимулирует развитие иммунного ответа, в том числе и в регионарных лимфатических узлах.

В некоторых случаях для иммунизации применяют конъюгированные вакцины, представляющие собой комплексы бактериальных полисахаридов и токсинов. Подобные комбинации значительно усиливают иммуногенность компонентов

вакцин, особенно полисахаридной фракции. Предпринимаются попытки создать смешанные бесклеточные вакцины, включающие анатоксины и некоторые другие факторы патогенности, например адгезины.

Искусственные вакцины - препараты, антиген которых получен путем химического синтеза с использованием носителей антигена (полимерные соединения, бычий альбумин) и адъювантов. Создание искусственных вакцин предполагает получение комплексных макромолекул, состоящих из необходимой антигенной детерминанты и искусственной части, обеспечивающих адъювантность и независимость всей макромолекулы от иммунологических особенностей организма. Искусственные вакцины получают также с помощью использования методов генной инженерии. Установлена возможность конструирования на основе микробиального синтеза ряда противовирусных вакцин (ящур, грипп и др.), а также получены гибридомы - живые фабрики антител, получаемых *in vitro*.

Химические вакцины - препараты из отдельных фракций микроорганизмов (детерминантных групп антигенов), выделенных с помощью химических методов, обеспечивающих создание иммунитета, где в качестве иммуногена используется химический аналог протективного белка, полученный методом прямого химического синтеза.

Моно- и ассоциированные вакцины

В большинстве случаев вакцины и анатоксины применяют для создания невосприимчивости к одному возбудителю (так называемые моновалентные препараты). Путем одномоментной иммунизации возможно и достижение множественной невосприимчивости. Для этого создают ассоциированные (поливалентные) препараты, совмещая антигены нескольких микроорганизмов. Для приготовления ассоциированных вакцин обычно используют убитые микробы или их компоненты. Их применение определяют эпидемическая обоснованность, иммунная совместимость и технологическая возможность комбинирования нескольких антигенов.

Рибосомальные вакцины

Для получения такого вида вакцин используют рибосомы, имеющиеся в каждой клетке. Рибосомы - это органеллы, продуцирующие белок по матрице - и-РНК. Выделенные рибосомы с матрицей в чистом виде и представляют вакцину. Примером может служить бронхиальная и дизентерийная вакцины (например, ИРС-19, Бронхо-мунал, Рибомунил).

Разработка и изготовление современных вакцин производится в соответствии с высокими требованиями к их качеству, в первую очередь, безвредности для привитых. Препарат должен обладать такими качествами, как:

1. полной безвредностью для привитых;
2. способностью вызывать стойкий иммунитет после минимального количества введений (не более трех);
3. возможностью введения в организм способом, исключающим парентеральные манипуляции, например, нанесением на слизистые оболочки;
4. достаточной стабильностью, чтобы не допустить ухудшения свойств вакцины при транспортировке и хранении в условиях прививочного пункта.

Методы вакцинопрофилактики

Вакцинные препараты вводят внутрь, подкожно и внутривенно, парентерально, интраназально и ингаляционно. Способ введения определяют свойства препарата. Живые вакцины можно вводить накожно (скарификацией), интраназально или парентерально, парентеральное введение вакцин (минуя желудочно-кишечный тракт) дает наилучший эффект.; анатоксины вводят подкожно, а неживые корпускулярные вакцины – парентерально. В некоторых случаях для создания быстрого иммунитета вводят живые вакцины (без адъювантов) внутривенно, но при этом существует опасность анафилактического шока. При массовых иммунизациях выбирают наиболее экономичный способ, обеспечивающий

быстрое и эффективное создание иммунитета. Вакцинация бывает как однократной и многократной. Кратность говорит о том, сколько раз необходимо получить вакцину для образования иммунитета. Ревакцинация - мероприятие, направленное на поддержание иммунитета, выработанного предыдущими вакцинациями. Обычно проводится через несколько лет после вакцинации.

При вакцинации и ревакцинации должны быть созданы условия для медленного рассасывания вакцины, для того, чтобы антигенное раздражение могло происходить более длительное время. В соответствии с этим подкожное введение вакцин обеспечивает нужное антигенное раздражение, особенно в тех случаях, когда применяются депонированные вакцины. При использовании таких вакцин в организме создается "депо", из которого происходит медленная резорбция антигена. Для достижения наилучших результатов многие вакцины вводятся в организм неоднократно. При этом на фоне первичной иммунизации наряду с выработкой иммунитета происходит иммунобиологическая перестройка организма, позволяющая достигнуть выработки высоких титров антител при неоднократных введениях. Для разных вакцин сроки иммунологической перестройки различные, что необходимо учитывать при ревакцинации. Необходимо руководствоваться наставлениями, строго соблюдая положения по каждому препарату.

Показания к вакцинации: профилактическая иммунизация (плановая); вынужденная иммунизация проводится при угрозе заноса возбудителя инфекции в хозяйство, а также при наличии инфекционной болезни в хозяйстве.

Противопоказания: наличие в стаде (хозяйстве) острой инфекционной болезни; переболевшим животным (реконвалесцентам); истощенным животным; животным имеющим повышенную температуру тела; неблагоприятные погодные условия; наличие стресс-факторов; последние стадии беременности и первые 2-3 недели после родов.

Эффективность вакцин

Поствакцинационный иммунитет - иммунитет, который развивается после введения вакцины. Вакцинация не всегда бывает эффективной. Вакцины теряют свои качества при неправильном хранении. Но даже если условия хранения соблюдались, всегда существует вероятность, что иммунитет не простимулируется. Поэтому необходимо соблюдать правила хранения и транспортировки препаратов и проверять качество вакцин перед использованием.

Способность вакцин вызывать состояние невосприимчивости проверяют биологическим способом (заражая патогенными микробами предварительно иммунизированных лабораторных животных).

Основным показателем является индекс защиты – частное от деления числа заболевших или погибших неиммунизированных животных на такой же показатель иммунизированных животных.

По аналогии с лекарственными препаратами, одним из условий вакцинации является доставка вакцинного материала до иммунокомпетентных клеток, так как он может подвергаться различным ферментативным воздействиям. Для этого в вакцины вносят различные стабилизирующие агенты, но более предпочтительно использование различных носителей, например липосом или моноклональных антител. Применение моноклональных антител ограничивают их свойство перекрестно реагировать с различными тканевыми антигенами макроорганизма. Большие перспективы имеют липосомы – микроскопические пузырьки, стенки которых образованы двойственным слоем фосфолипидов. Благодаря этому сходству с биологическими мембранами липосомы не распознаются как чужеродные, не проявляют токсических свойств, легко адсорбируются на клетках, а также длительно сохраняют свое содержимое в крови и различных тканевых жидкостях. При поглощении липосом макрофагами их стенки постепенно растворяются, выделяя заключенные в них антигены в цитоплазму фагоцитов, вызывая более интенсивное развитие иммунных реакций, в сотни и тысячи раз превосходящее эффект от парентерального введения антигенов. При этом антигены, фиксированные

на мембранах липосом проявляют свойства адъювантов, усиливающих развитие иммунного ответа.

Сывороточные иммунные препараты

Сыворотки выпускают нативными и консервированными, жидкими и сухими. Примерами биопрепаратов: антитоксические сыворотки против столбняка, ботулизма энтеротоксемии и других анаэробных инфекций; антибактериальные сыворотки — содержащие антитела, способствующие фагоцитозу и лизису бактерий; противовирусные — содержащие вируснейтрализующие антитела; иммуноглобулины — против сибирской язвы, бешенства, болезни Ауески, столбняка, а также неспецифические; сыворотки реконвалесцентов против ринотрахеита, аденовируса, хламидиоза.

К сывороточным иммунным препаратам относят иммунные сыворотки и иммуноглобулины (Ig). Эти препараты обеспечивают пассивную невосприимчивость к возбудителям инфекционных болезней. Действующее начало таких препаратов — специфические антитела. Другими словами, в организм животного вводят готовые эффекторные молекулы. Поэтому их можно использовать для профилактики и лечения инфекций. Содержание антител в сывороточных иммунных препаратах (активность) выражают в титрах антител. По механизму действия антител сывороточных препаратов проявляют агглютинирующий, преципитирующий, комплементсвязывающий, нейтрализующий и другие эффекты. Обычно сывороточные препараты вводят парентерально, при этом состояние невосприимчивости развивается быстро, но длится недолго.

Иммунные сыворотки получают из крови иммунизированных животных. Для получения высоких титров антител лошадей и кроликов иммунизируют дробным введением соответствующих антигенов в больших дозах. Иммунная сыворотка или антисыворотка (antiserum, множ. antisera) - сыворотка, содержащая в своем составе антитела против определенных антигенов; может вводиться больному животному в лечебных целях или в качестве временной защиты (для создания пассивного иммунитета) от различных заболеваний. Для приготовления иммунной сыворотки в

больших количествах используется биологический материал, взятый у лошадей. В лабораторных условиях иммунная сыворотка применяется для идентификации неизвестных ранее болезнетворных микроорганизмов.

Применяемые с лечебной целью специфические антитела выпускаются промышленностью в виде иммунных сывороток или активных в иммунном отношении фракций — иммуноглобулинов. Их готовят из крови людей (гомологичные) или животных (гетерологичные). Гомологичные иммунные препараты обладают определенным преимуществом перед гетерологичными в связи со сравнительно большой продолжительностью (до 1-2 мес.) их циркуляции в организме и отсутствием у них побочных эффектов. Сыворотки и иммуноглобулины, изготовленные из крови животных, действуют сравнительно недолго (1—2 нед) и способны вызывать побочные реакции. Их можно применять только после проверки чувствительности организма больного с помощью внутрикожной пробы с разведенными препаратами. Сыворотку назначают при отрицательной пробе после предварительной десенсибилизации организма, осуществляемой путем последовательного подкожного (с интервалом в 30—60 мин) введения небольших порций этого вещества. Затем внутримышечно применяется вся доза лечебной сыворотки. При положительной пробе на чувствительность к чужеродному белку гетерологичные препараты вводятся под наркозом или под прикрытием больших доз глюкокортикоидов.

Поскольку риск осложнений при использовании иммунных сывороток, в том числе противоядных и антитоксических, очень высок, они применяются только в тех случаях, когда отсутствуют соответствующие специфические иммуноглобулины. Иммунные сыворотки вызывают [местные](#) и [системные аллергические реакции](#) и [сывороточную болезнь](#). Сывороточная болезнь развивается приблизительно у 20% реципиентов иммунных сывороток, полученных от лошадей, через 1-3 нед после введения. Ее риск особенно высок при назначении иммунных сывороток в высоких дозах. Предварительное иммунологическое исследование неинформативно. Иммунные сыворотки применяются только по абсолютным показаниям.

Особую осторожность следует соблюдать при сенсibilизации к лошадиным эпидермальным аллергенам. Даже в отсутствие реакций на иммунные сыворотки в анамнезе их вводят только после проведения кожных проб.

Сначала проводят пунктирную пробу. Иммунную сыворотку разводят физиологическим раствором в соотношении 1:100. Реакцию оценивают через 20 мин. Если она отрицательна, внутрикожно вводят 0,02 мл сыворотки в разведении 1:1000. При отрицательной реакции пробу повторяют с сывороткой в разведении 1:100. Реакцию оценивают через 30 мин. Если внутрикожная проба отрицательна, вводят гетерологичную сыворотку внутримышечно. Даже при отрицательных кожных пробах соблюдают все меры предосторожности. При положительной кожной пробе проводят десенсибилизацию.

Если иммунную сыворотку необходимо ввести внутривенно, сначала медленно вводят пробную дозу - 0,5 мл сыворотки в 10 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы - и наблюдают за больным в течение 30 мин. В отсутствие реакции вводят сыворотку в разведении 1:20, со скоростью не более 1 мл/мин. Соблюдают профилактику [анафилактических реакций](#). Следует помнить, что иммунные сыворотки часто вызывают [пирогенные реакции](#).

В ветеринарии применяют следующие сыворотки: поливалентная антитоксическая сыворотка против паратифа телят, ягнят, овец и птиц; поливалентная антитоксическая сыворотка против колибактериоза телят, поросят, ягнят; гипериммунная сыворотка против пастереллеза крупного рогатого скота, буйволов, овец и свиней; сыворотка против рожи свиней; антитоксическая сыворотка против анаэробной дизентерии ягнят и инфекционной энтеротоксемии овец; сыворотка против диплококковой септицемии телят, ягнят, поросят; антитоксическая противостолбнячная сыворотка.

Сыворотка реконвалесцентов. Эта сыворотка крови переболевших животных, содержащая специфические антитела, применяется с лечебной и профилактической целями.

Сыворотку реконвалесцентов рекомендуется получать и применять животным в одном и том же хозяйстве. Кровь от животных-доноров берут непосредственно в хозяйстве или во время убоя их на мясокомбинате.

Диагностические иммунные сыворотки и иммуноглобулины. Получают путем гипериммунизации животных соответствующим антигеном (возбудителем). В большинстве случаев продуцентами сывороток являются лабораторные животные (кролики, морские свинки), петухи и реже лошади. Готовые сыворотки проверяют на стерильность, активность и специфичность. Все диагностические сыворотки содержат специфические антитела к определенному антигену.

Диагностические сыворотки применяют в серологических реакциях в следующих целях:

- для определения возбудителя болезни в патологическом материале (сибирская язва и др.);
- при определении вида (серогруппы, серовара) возбудителей инфекции, выделенных в чистой культуре (сальмонеллез, бруцеллез, листериоз и др.);
- в качестве заведомо положительного контроля при постановке любой серологической реакции.

Лечебно-профилактические сыворотки, иммуноглобулины и гамма-глобулины

В качестве продуцентов иммуносывороток используют лошадей, мулов, ослов, волов и реже другие виды животных. Гипериммунизацию осуществляют нарастающими дозами антигенов по утвержденным производственным схемам, отличающимся продолжительностью иммунизации, интервалами между циклами иммунизации, дозами для каждого цикла введения антигена и реакцией продуцента на последний.

По окончании цикла иммунизации, когда в сыворотке крови продуцентов находится максимальное количество специфических антител, у животных берут

кровь. Чаще это делают на 10-14 сутки после введения продуценту последней дозы антигена.

Из крови выделяют сыворотку общепринятыми методами и стерилизуют ее через бактериальные фильтры или методом тиндализации. В качестве консервантов используют 0,25-0,5% растворы фенола, 0,01-0,03% растворы тиомерсала (мертиолята) или другие. Контроль на стерильность сыворотки проводят по общепринятой методике посевами из препарата на питательные среды (МПА, МПБ с глюкозой, МППБ и на агар Сабуро).

Безвредность каждой серии сывороточных препаратов проверяют на лабораторных животных, которым подкожно вводят 10 мл сыворотки. Они должны оставаться здоровыми, без выраженных проявлений местной и общей реакции.

Специфическую активность сывороточных препаратов определяют с помощью реакции биологической нейтрализации: чем меньше доза сыворотки, способная нейтрализовать действие определенной дозы инфекционного агента или токсина, тем выше ее активность.

Различают три группы иммунопрофилактических сывороток: антитоксические, антибактериальные и противовирусные. Для того, чтобы получить любую из перечисленных сывороток в высоких титрах антител, необходимо провести на животных – продуцентах цикл гипериммунизации. У различных животных содержание иммуноглобулинов в сыворотке различное. Лучше всего для этих целей подходят лошади, на втором месте крупнорогатый скот (волы), далее - свиньи, после собаки, кошки. Животные должны быть хорошей упитанности, не старше 8-летнего возраста, здоровые (проверенные на острые и хронические инфекции вовремя 45-дневного карантина). Курс гипериммунизации на биофабриках в среднем включает 20-21 инъекцию антигена (вакцины или анатоксина) с интервалом 3-5 суток между введениями. Антиген вводят подкожно в дозах 1-1,5 мл/кг массы тела животного. Периодически проверяют титр антител у гипериммунизируемых животных. Через 7-8 дней после последней инъекции делают пробное взятие крови. В зависимости от вида

животного максимальное кровевзятие может быть от 1 до 2 л на 100 кг массы. После взятия крови антиген через 3 дня вводят в половинной дозе, далее через такой же интервал в обычной (последняя до кровевзятия, которая хорошо переносится животным). Через 7-8 дней вновь повторяют кровевзятие и т.д. Кровь от продуцентов берут в 15-20-литровые градуированные бутылки с 10%-м раствором лимоннокислого натрия (или 10%-м трилоном В). Содержимое осторожно перемешивают. Цитратную кровь сепарируют для отделения форменных элементов, т.е. получается плазма крови. После этого плазму дефибринируют в дефибринаторе в течение 25-30 минут, фибрин оседает в виде нитей на специальных лопастях и получается сыворотка крови. Сыворотку консервируют фенолом (0,25-0,5%-м); крезолом (0,1-0,3%-м); тиомерсалом (0,01-0,03%-м). Сыворотку при 5...8°C отстаивают в течение 2 месяцев (для выпадения в осадок неустойчивых фракций белка), фильтруют через многорамные фильтры Сальникова (пластины СФ), фасуют, этикетируют. Срок годности сыворотки 2-4 года.

Иммуноглобулины (Ig)

Иммуноглобулины - белки животного происхождения, которые обладают свойствами антител и имеют сходную с ними химическую структуру, их готовят из диагностических сывороток.

Важнейшей составной частью сыворотки крови являются белки, основная масса которых представлена альбуминами и глобулинами.

Активность антител установлена только у глобулиновой фракции сыворотки, в которой методом электрофореза обнаружены глобулины. При гипериммунизации животных в сыворотке крови увеличиваются глобулиновые фракции. В настоящее время белки, синтезирующиеся в организме в ответ на антигенное раздражение и обладающие свойством антител, обозначают термином «иммуноглобулины».

Таким образом, антитела, синтезирующиеся в организме, неоднородны; с целью удаления неактивных, балластных белков, повышения эффективности и получения

препаратов с высоким содержанием специфических антител применяют методы очистки и концентрирования последних.

Принципы очистки сывороток основаны на выделении из них активных белковых фракций - иммуноглобулинов - и удалении балластных фракций, не являющихся носителями антител.

Препараты иммуноглобулинов, содержащие глобулиновые фракции сыворотки крови, намного превосходят по своей профилактической и лечебной эффективности препараты, состоящие из нативной сыворотки.

Различают пять классов иммуноглобулинов: гамма IgG, мю IgM, альфа IgA, дельта IgD, эпсилон IgE. Иммуноглобулины класса G – гамма-глобулины. Они составляют 70-85% всех глобулинов, содержащихся в тканевых жидкостях (помимо крови). Иммуноглобулины и гамма-глобулины получают из гипериммунной сыворотки, используя различные способы физического и химического фракционирования. Практическое значение имеют следующие методы: спиртовый, эфирно-спиртовый, солевой, спиртово-хлороформенный, риванольный.

Иммуноглобулины получают осаждением из сыворотки крови, что освобождает их от балластных компонентов. Затем препараты очищают и концентрируют. Ig применяют для лечения и профилактики стафилококковых инфекций, столбняка и других инфекций.

Глобулин — растворимый в разбавленных растворах солей и слаборастворимый в воде [белок](#), выпадает в осадок в 50%-ном растворе сульфата аммония, входящий в состав растительных и животных тканей. Глобулины:

- составляют почти половину белков крови;
- определяют иммунные свойства организма;
- определяют свертываемость крови;
- участвуют в транспорте железа и в других процессах.

Основные [белки](#) семян растений, [антитела](#) сыворотки крови - гамма-глобулины.

- [ГАММА-ГЛОБУЛИНЫ](#) — фракция белков плазмы крови (человека или животных), содержащая противобактериальные и противовирусные антитела. Применяется с лечебной и профилактической целью, [гамма-глобулины](#) — фракция иммуноглобулинов плазмы крови, содержащая большинство антител, обладающая наименьшей (в сравнении с альфа- и бета-глобулинами) электрофоретической подвижностью.
- [гамма-глобулины направленного действия](#)
- [гамма-глобулины специфические](#)
- Некоторые глобулины служат АНТИТЕЛАМИ; другие переносят липиды, гормоны и минералы
- [альфа-глобулины](#) — фракция глобулинов сыворотки крови, состоящая из гликопротеидов и липопротеидов, обладающая наибольшей электрофоретической подвижностью (в сравнении с другими фракциями);
- [бета-глобулины](#) — фракция глобулинов сыворотки крови, состоящая из гликопротеидов, липопротеидов и металлопротеидов (трансферрин, церулоплазмин), обладающая средней между фракциями альфа- и гаммаглобулинов.

Глобулины входят в состав цитоплазмы, плазмы крови и лимфы (высших животных и человека), определяя их буферную ёмкость и иммунные свойства организма. В плазме крови, кроме глобулинов, имеются [белки](#) альбумины; отношение альбумин/глобулин имеет диагностическое значение; в норме оно близко к 2, а при воспалительных заболеваниях — уменьшается. [Гамма-глобулины](#) применяются с лечебными целями.

В настоящее время выпускают специфические иммуноглобулины против бешенства, столбняка, сибирской язвы и др. Иммуноглобулины вводят подкожно или внутримышечно в дозах 0,5-2,0 мл/кг массы тела.

Антибиотики

Антибиотики - биологически активные вещества, являющиеся продуктами жизнедеятельности различных микроорганизмов (грибов, бактерий, животных, растений), обладающие способностью избирательно подавлять размножение микроорганизмов, грибков, крупных вирусов, паразитов.

Использование антибиотиков в ветеринарии началось сразу же после их открытия. Это объясняется целым рядом преимуществ, которыми обладают антибиотики по сравнению с другими химиотерапевтическими веществами: антимикробное действие в очень малых дозах; широкий спектр противомикробного действия, что особенно важно при использовании антибиотиков в борьбе с инфекциями, вызванными несколькими возбудителями; сравнительно малая токсичность. Обладая специфическим механизмом действия, антибиотики избирательно подавляют развитие тех или иных патогенных микроорганизмов. Подавляя развитие патогенных микроорганизмов и определенным образом стимулируя защитные силы животного организма, антибиотики показали высокую эффективность действия при лечении и профилактике многих заболеваний сельскохозяйственных животных. Антибиотические вещества оказались наиболее эффективными лечебными средствами при лечении более 60 тяжелых бактериальных, грибковых и некоторых паразитарных заболеваний крупного и мелкого рогатого скота, верблюдов, оленей, лошадей, домашних птиц, пушных зверей, прудовых рыб, пчел и шелкопрядов.

Из антибиотиков, продуцентами которых являются актиномицеты, наиболее успешно в ветеринарии используются: стрептомицин, тетрациклины, синтомицин, неомицин, эритромицин, олеандомицин, тилозин, противогрибковые препараты — нистатин, леворин, гигромицин.

Помимо применения в ветеринарии, антибиотические вещества используются для стимуляции роста сельскохозяйственных животных. Была обнаружена возможность стимулирования роста животных не культурой микробов, а продуктами их метаболизма — антибиотическими веществами.

Изучение механизма действия низких концентраций антибиотиков привлекает внимание многих исследователей ввиду большой теоретической и практической значимости этой проблемы. Биологическое действие антибиотиков чрезвычайно многогранно. Они с успехом применяются в медицине для уничтожения (бактерицидное действие) или остановки роста (бактериостатическое действие) патогенных микроорганизмов и в то же время могут стимулировать рост и развитие животных. Это явление пытались объяснить различной чувствительностью к антибиотикам клеток животных и микроорганизмов. На этой предпосылке, а именно признании пониженной чувствительности животной клетки к антибиотикам, базируется использование антибиотиков против многих болезнетворных микробов. Клетки животных, так же как и клетки бактерий, достаточно чувствительны к действию антибиотиков и характер их действия (стимуляция или подавление роста) определяется используемой концентрацией антибиотика. Для подавления роста и разрушения патогенных микроорганизмов в органах и тканях (в течение относительно короткого времени, несколько суток) должна поддерживаться высокая концентрация антибиотика (не менее 500 тыс. мкг). Введение в организм животного малых (суббактериостатических) доз антибиотика в течение длительного времени оказывает положительное влияние на рост и продуктивность животных.

Некоторые антибиотики, кроме того, оказывают антитоксическое и ростостимулирующее действие. Перед тем как начать групповое лечение больных животных антибиотиками, желательно в лабораторных условиях *in vitro* провести определение чувствительности микроорганизмов (возбудителей) к конкретному антибиотику. В противном случае, если антибиотик выбран неправильно, курс лечения затягивается, и лечение оказывается малоэффективным, болезнь осложняется. Кроме того, длительное применение антибактериального средства может вызвать сенсibilизацию или токсическую реакцию организма (нефротоксическая, гепатотоксическая, нейротоксическая реакции), нарушение работы желудочно-кишечного тракта (дисбактериоз, атонию преджелудков, диарею) и различные индивидуальные аллергические реакции (сыпь, лихорадка, ангионевротический отек, увеличение лимфоузлов, анафилактический шок). Часто

аллергические реакции возникают тогда, когда в хозяйствах пользуются длительное время одним и тем же антибиотиком. Первичный курс применения вызывает сенсibilизацию организма, а при повторном курсе, через несколько недель, может возникать аллергическая реакция организма. При тяжелом течении аллергической реакции показаны антигистаминные средства (димедрол, тавегил, пипольфен, супрастин), сосудистые средства (эфедрин, адреналин) и гормональные препараты (преднизолон, дексаметазон, гидрокортизон), внутривенно 10%-й хлорид кальция.

Антибиотики способны изменять состав кишечной микрофлоры в направлении, полезном для животного организма. Они подавляют развитие микроорганизмов, вызывающих скрытые инфекции или образующих вредные для животных токсические вещества. Это положение согласуется с известным фактом большей эффективности применения антибиотиков в хозяйствах, где животные содержатся в неблагоприятных условиях. При этом антибиотики действуют как профилактические средства против распространения различных инфекций (вирусных — орнитозы, пситтакозы, пневмонии и бактериальных — пастереллез, инфекционный насморк, кишечные инфекции, сальмонеллез, энтериты и др.), которые нередко задерживают развитие и увеличивают падеж, молодняка. Некоторые микроорганизмы вызывают явление субклинических инфекций, протекающих без видимых признаков, однако значительно замедляют рост животных, понижают аппетит и усвоение пищи. Эта скрытая форма инфекции также устраняется введением антибиотиков в рационы животных.

Широко распространена точка зрения, согласно которой один из возможных путей положительного действия антибиотиков на рост животных связан с динамикой образования, накопления и всасывания витаминов и других биологически активных веществ в кишечнике. Введение антибиотиков в рационы животных создает благоприятные условия для размножения микробов, синтезирующих некоторые витамины (тиамин, рибофлавин, витамины К и В12, фолиевую и пантотеновую кислоты, биотин и др.) и другие неидентифицированные факторы роста, которые могут быть использованы организмом животного.

Введение малых доз антибиотиков в рационы подавляет рост микробов желудочно-кишечного тракта, конкурирующих с организмом животного в потреблении некоторых компонентов пищи (витаминов, жизненно важных аминокислот и др.). В связи с этим при добавке в корм антибиотиков появляется возможность значительно сокращать дорогостоящие витаминные добавки или заменять в рационе животные белки менее дефицитными растительными.

Имеется обширный экспериментальный материал, подтверждающий благоприятное воздействие ростстимулирующих доз антибиотиков на полезную микрофлору кишечника и подавление вредной микрофлоры. Механизм ростстимулирующего действия антибиотиков заключается в качественном и количественном изменении состава кишечной микрофлоры. Антибиотики воздействуют на макроорганизм как посредством изменения микрофлоры кишечника, так и в результате прямого влияния на обмен веществ и защитные силы животного организма.

Иммуномодуляторы

Иммуномодуляторы (ИМД) начали входить в ветеринарную практику примерно 20 лет назад, причем преимущественно – в нашей стране. Иммуномодуляторы - это лекарственные средства различного происхождения, оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему в зависимости от ее исходного состояния. В настоящее время ИМД называют вещества, способные позитивно или негативно модулировать иммунореактивность организма и повышать его естественную резистентность — способность противостоять той или иной инфекции или инвазии. Изменение иммунореактивности в ответ на введение ИМД зависит от множества факторов (химическая структура ИМД, доза, способ и схема введения, состояние организма. Важно также знать, на какое звено в системе иммунитета направлено действие ИМД и какой препарат нужно использовать при лечении конкретной патологии. Показанием для применения ИМД служит любая иммунологическая недостаточность, вызванная острой или хронической инфекцией, стрессом, антибиотико - или медикаментозной терапией, антигельминтиками и т. д.

Поскольку инфекционные заболевания практически всегда сопровождаются иммуносупрессией, актуальным представляется научно обоснованный подход к выбору тех ИМД, которые способны повышать естественную резистентность организма за счет стимуляции функциональной активности фагоцитирующих и антигенпрезентирующих клеток, выработки антител, усиления цитотоксической активности лимфоцитов и естественных киллерных клеток, индукции синтеза интерферона и других цитокинов. ИМД можно применять при лечении иммунодефицитных состояний, вызванных бактериальными и вирусными инфекциями, паразитарными инвазиями, а также для профилактики инфекционных заболеваний. При этом следует учитывать, что некоторым ИМД также присущи антивирусные, адаптогенные, детоксицирующие и антиоксидантные свойства.

ИМД классифицируют в зависимости от их состава, происхождения (например, экзогенные и эндогенные, природные, синтетические, комплексные и т. д.), мишеней приложения и механизма действия. Наиболее широко используются в ветеринарной практике препараты природного происхождения – гамапрен (морапренилфосфат), достим, нуклеинат натрия (чаще – в составе гамавита), риботан, сальмозан и фоспренил; синтетические — анандин, гала-вет, гликопин, иммунофан, камедон, максидин и ронколейкин; комплексные – гамавит, мастим-OL и кинорон.

В настоящее время при лечении тяжелых инфекций чаще рекомендуют применять индукторы ИФН — интерфероногены, а не препараты самих ИФН, в том числе рекомбинантные. Это связано с тем, что, во-первых, экзогенный ИФН после введения в организм способен подавить синтез эндогенного ИФН по принципу механизма обратной связи и вызвать дисбаланс в системе ИФН. Во-вторых, рекомбинантные ИФН антигенны и быстро инактивируются. Напротив, индукторы ИФН (максидин, фоспренил, достим, риботан, камедон, сальмозан и др.) стимулируют синтез эндогенного ИФН, а также, в большинстве случаев, запускают синтез и продукцию других цитокинов именно Th1 ряда. Кроме того, в раннем противовирусном процессе активно участвуют неспецифические естественные киллеры (ЕКК). Эти клетки после активации и пролиферации синтезируют и секретируют провоспалительные цитокины, которые запускают каскад сигналов,

способствующих прерыванию цикла репродукции вируса в инфицированной клетке. При лечении вирусных инфекций целесообразно применение ИМД, стимулирующих ЕКК — фоспренил, максидин, ронколейкин (его активность закономерно возрастает в сочетании с фоспренилом).

При выборе препаратов для лечения бактериальных, вирусных и смешанных инфекций важны и другие, вспомогательные функции ИМД. В частности, при инфекциях, сопровождающихся поражением желудочно-кишечного тракта (сальмонеллез, энтериты различной этиологии, инфекционный гепатит, панлейкопения и др.), большое значение имеет обезвреживание токсинов, обильно поступающих в организм в связи с дисфункцией кишечника. При таких заболеваниях показаны такие ИМД, как фоспренил, достим, а также нуклеинат натрия или гамавит. При лечении хламидиоза хорошие результаты получены при использовании совместно с антибиотиками таких ИМД, как максидин, фоспренил или иммунофан в сочетании с гамавитом (9). По-видимому, это объясняется описанными выше механизмами действия данных ИМД, поскольку решающая роль в выздоровлении от хламидийной инфекции принадлежит Th1-иммунному ответу, продуктами активации которого являются IL-2, ФНО β и вырабатываемый Th1 активированными макрофагами — ИФН γ , который не только ингибирует размножение хламидий, но и стимулирует выработку IL-1 и IL-2.

Иммуномодуляторы, разделяются на три основные группы:

1. Цитокины - ИЛ, ИФН, колониестимулирующие факторы, ФНО, эритропоэтины и др.

2. Природные соединения (микроорганизмы и их компоненты) – бактериальные и вирусные вакцины, ЛПС, гликаны, продигиозан, сальмазан, пирогенал, рибомунил и др.

3. Синтетические высоко- и низкомолекулярные препараты – полифосфаты, поликарбоксилаты, полисульфаты, левамизол, инозиплекс и др.

Их объединяет одно свойство – иммуномодуляторы имеют «иммунные точки действия», то есть мишени среди иммунокомпетентных клеток.

Эндогенные иммуномодуляторы – цитокины, обеспечивающие поддержание гомеостаза в организме. Эндогенные иммуномодуляторы разделяют на природные и синтетические.

Природные препараты – компоненты микроорганизмов (вирусов, бактерий); наиболее изучены ЛПС, пептидо - и кетогликанов бактерий. Некоторые вакцины сами способны оказывать иммуностимулирующее и терапевтическое действие.

Синтетические препараты включают тысячи соединений, обладающих помимо иммуномодулирующего, рядом других эффектов (например, гипотензивным). В эту группу препаратов входят синтетические аналоги нуклеиновых кислот (синтетические полинуклеотиды), адаптогены, поверхностно-активные вещества (полисульфаты, поликарбонаты), производные пирана, имидазола, пиримидинов и др. Помимо иммуномодулирующего действия, многие синтезирующие препараты и микробные продукты способны активировать систему ИФН.

Типы иммуномодулирующей терапии

Препараты можно применять как для лечения иммунодефицитов, вызванных вирусными инфекциями, так и для профилактики иммунодефицитов. В настоящее время выделяют три основных типа иммуномодулирующей терапии – активная, адаптивная и пассивная. Важное условие для успешного применения иммуномодуляторов – знание мишеней, на которые они действуют. Например, известные бактериальные продукты (ЛПС энтеробактерий, сальмозан, продигозан и др.) активируют макрофаги. ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6 стимулируют рост и дифференцировку В-лимфоцитов. Пептиды вилочковой железы (входящие в состав препаратов тимозин, тималин, Т-активин), левамизол и др. стимулируют различные популяции Т-клеток. Наконец, ИФН рассматривают как лимфокины с неспецифическим механизмом действия, а синтетические и природные полифосфаты и поликарбоксилаты – как поликлональные активаторы, действующие на целые субпопуляции лимфоцитов.

Бактериофаги

Бактериофаги – (фаги) (от др.-греч. φαῖν — «пожираю») — вирусы, избирательно поражающие бактериальные клетки. Чаще всего бактериофаги размножаются внутри бактерий и вызывают их лизис с выходом фаговых частиц в окружающую среду. Как правило, бактериофаг состоит из белковой оболочки и генетического материала одноцепочечной или двуцепочечной РНК. Размер частиц приблизительно от 20 до 200 нанометров.

Бактериофаг был открыт канадским микробиологом Феликсом д'Эрелем в 1917 году, он же выдвинул предположение, что бактериофаги имеют корпускулярную природу. Однако только после изобретения электронного микроскопа удалось увидеть и изучить ультраструктуру фагов.

Они обладают специфическими антигенными свойствами и способны лизировать только определенные микроорганизмы. Введенный в организм бактериофаг сохраняется в нем 5-7 дней. Прием бактериофага не может заменить вакцинацию. В ветеринарной практике бактериофаги применяют с лечебной целью (против паратифа, колибактериоза телят, пуллороза-тифа птиц и т.д.), а также с диагностической целью для идентификации возбудителей некоторых бактериальных болезней (сибиреязвенный, листериозный, стафилококковый и др.).

В качестве иммунобиологических препаратов используют бактериофаги, лизирующие клетки возбудителей бактериальных инфекций. Фаги применяют для диагностики, профилактики и лечения бактериальных инфекций. Получают фаги культивированием инфицированных ими бактерий с последующей очисткой дочерних популяций вирусов. Специфичность и титр фагов определяют на культурах чувствительных штаммов бактерий.

По спектру действия выделяют поливалентные (лизирующие родственные бактерии, в том числе близких видов), моновалентные (лизирующие бактерии одного вида) и типоспецифические (лизирующие отдельные штаммы бактерий одного вида) фаги. Фаготипирование проводят с целью выявления чувствительности патогенных бактерий к препаратам на основе этих фагов; а также для установления характера и скорости изменения микробных пейзажей в ЛПУ.

В профилактических целях применяют фаги, репродуцирующиеся в клетках возбудителей сальмонеллезов, шигеллезов и других инфекций.

Для фаготерапии применяют фаги, лизирующие кишечные бактерии и возбудителей раневых инфекций (стафилококки, стрептококки и др.).

Встречая чувствительную микробную клетку, фаг проникает внутрь нее, переключает механизм ее действия на воспроизводство себе подобных, которые, разрывая оболочку клетки, в десятикратном количестве атакуют другие микробы. Лизис приобретает спонтанный характер. Фаголизис - разрушение бактерий фагами - естественный процесс, который происходит в пораженном бактериями органе при самопроизвольном выздоровлении. И если по какой-то причине самовыздоровления не происходит, организму можно помочь, вводя соответствующий бактериофаг, полученный в условиях производства. Фаг носит название того микроба, на который он действует. Сальмонеллезный, брюшнотифозный, дизентерийный, стафилококковый, клебсиеллезный, синегнойный, протейный, коли, стрептококковый. Существуют также комплексные препараты, представляющие собой набор фагов сразу к нескольким возбудителям: это пиобактериофаг для лечения гнойно-септических заболеваний и интестибактериофаг против кишечных инфекций.

Клиническая практика показала эффективность использования бактериофагов при инфекционных заболеваниях желудочно-кишечного тракта, а также при воспалительных заболеваниях пазух носа, ротовой полости, верхних дыхательных путей, мочеполовой системы, холециститах и др., вызванных бактериями, чувствительными к фагу.

Однако фаги, эти "природные санитары", могут быть использованы не только для лечения, но и для профилактики инфекционных заболеваний. Они не токсичны, не имеют противопоказаний к применению, могут быть использованы в сочетании с любыми другими лекарственными препаратами. Основным условием их успешного применения является проверка выделенной культуры на чувствительность к соответствующему фагу. В отличие от антибиотиков, чувствительность клинических штаммов микроорганизмов к бактериофагам стабильна и имеет тенденцию к росту.

Жизненный цикл вирулентных бактериофагов:

1. Фаг приближается к бактерии, и хвостовые нити связываются с рецепторными участками на поверхности бактериальной клетки.
2. Хвостовые нити изгибаются и «заякоривают» шипы и базальную пластинку на поверхности клетки; хвостовой чехол сокращается, заставляя полый стержень входить в клетку; этому способствует фермент лизоцим, который находится в базальной пластинке; таким образом нуклеиновая кислота фага (ДНК или РНК) вводится внутрь клетки.
3. Нуклеиновая кислота фага направляет синтез ферментов фага, используя для этого белоксинтезирующий аппарат бактерии.
4. Фаг тем или иным способом инактивирует ДНК и РНК хозяина, а ферменты фага совсем расщепляют её; РНК фага "подчиняет" себе клеточный аппарат синтеза белка.
5. Нуклеиновая кислота фага реплицируется, и направляет синтез новых белков оболочки.
6. Образуются новые частицы фага в результате спонтанной самосборки белковой оболочки вокруг фаговой нуклеиновой кислоты; под контролем РНК фага синтезируется лизоцим.
7. Лизис клетки: клетка лопается под воздействием лизоцима; высвобождается около 200—1000 новых фагов; фаги инфицируют другие бактерии.
8. Стадии 1—7 по времени занимают около 30 минут; этот период называется латентным периодом.

Учитывая высокую специфичность действия бактериофагов на гомологичные им организмы, для дифференцирования и индикации некоторых видов бактерий с успехом применяют соответствующие фаги (например, при сибирской язве, паратифозных инфекциях и др.). Разработана фагодиагностика многих

инфекционных болезней (бруцеллез, пастереллез, сальмонеллез, колибактериоз и др.), а также фаготерапия и фагопрофилактика.

Фагодиагностику можно использовать при санитарно-бактериологических исследованиях объектов окружающей среды для обнаружения бактериофага в воде, почве в качестве показателя их загрязнения соответствующим фагу микробом.

Биологическая промышленность выпускает следующие диагностические бактериофаги: сибиреязвенный, листериозный, бруцеллезный, стафилококковые бактериофаги для типирования штаммов.

Диагностические иммунные препараты

Диагностические иммунные препараты применяют для диагностики инфекционных, аллергических и аутоиммунных болезней, иммунодефицитных состояний, а также болезней злокачественного роста. Действие этих препаратов основано на выявлении клеточных и гуморальных реакций, развившихся после проникновения антигена в организм.

Наиболее известны диагностические иммунные сыворотки (антисыворотки), с помощью которых выявляют антигены возбудителей в клиническом материале, а также проводят серологическую идентификацию микроорганизмов из выделенных культур. Для установления принадлежности микроорганизмов к конкретному виду применяют видовые антисыворотки. Для распознавания антигенов, общих групп микроорганизмов одного вида, применяют групповые антисыворотки. Сероспецифические антисыворотки позволяют различать серологические варианты (серовары) микроорганизмов в пределах одного вида.

Инфекционные аллергены

Для выявления сенсibilизации организма инфекционными или неинфекционными антигенами используют специфические растворимые антигены – аллергены. С их помощью определяют повышенную IgE - опосредованную

чувствительность к различным антигенам. Наиболее часто аллергены вводят внутривенно. Большой практический интерес представляет определение повышенной чувствительности немедленного или замедленного типа к микробным антигенам. Такие препараты обозначают как диагностические инфекционные аллергены. В качестве диагностических инфекционных аллергенов применяют компоненты микробных тел, а также их метаболиты (например, токсины).

Диагностические средства

Аллергены - гаптены, способные вызывать в сенсibilизированном организме животных и птиц аллергическую реакцию в виде гиперчувствительности замедленного (ГЗТ) или немедленного типа (ГНТ). Аллергены –неполные антигены, изготовленные из соответствующих возбудителей (туберкулеза, бруцеллеза, сапа, туляремии и др.). Выявляют состояние повышенной чувствительности организма, особенно при хронических инфекциях. Аллергическая реакция появляется через 2-3 недели после заражения. Аллергены как диагностические препараты нашли широкое применение при туберкулезе (туберкулин сухой очищенный ППД для млекопитающих, ППД для птиц, КАМ - комплексный аллерген из атипичных микобактерий, альттуберкулин для млекопитающих, альттуберкулин для птиц), бруцеллезе (бруцеллолизат, бруцеллин), сапе (маллеин), туляремии (тулярин), сибирской язве (антраксин), паратуберкулезе (птичий туберкулин), хламидиозе (группоспецифический аллерген из вида хламидия пситтаци) и др.

Антигены - используются при выявлении у больных инфекционными болезнями животных по наличию у них специфических антител в сыворотке крови в РА (реакция агглютинации) РСК (реакции связывания комплемента), РДСК, РНГА (реакция непрямой гемагглютинации), ККРА (кровекапельной реакции агглютинации), РП (реакция преципитации), РДП (реакция диффузионной преципитации), РМА и Л (реакции микроагглютинации и лизиса) при бруцеллезе, хламидиозе, лейкозе, лептоспирозе, сальмонеллезе, кампилобактериозе и др.

Специфические сыворотки используются в ветеринарных лабораториях для индикации антигенов в присланном материале от животных (флюоресцирующая сыворотка для идентификации возбудителя бешенства, возбудителя сибирской язвы,

листериоза, рожи свиней и др.) или идентификации выделенных культур возбудителей сальмонеллеза, колибактериоза, кампилобактериоза, сибиреязвенного антигена и др. Для лабораторной диагностики ряда инфекционных болезней выпускаются специальные комплекты с набором антигенов, сывороток – при парагриппе-3, ринотрахеите, аденовирусной инфекции крупного рогатого скота, бронхите и инфекционном ларинготрахеите птиц и др.

В целом в настоящее время в России на 16 биофабриках выпускают 228 наименований биопрепаратов, в том числе 97 вакцинных препаратов, 13 лечебно-профилактических сывороток и глобулинов, 5 аллергенов, 42 диагностических сыворотки и 35 антигенов, 6 бактериофагов и 30 наборов для лабораторной диагностики.

Принцип и методика приготовления антигена аналогичны приготовлению инаktivированных вакцин.

Антигены, как и другие диагностические препараты, готовят на биофабриках (биокомбинатах). Антигены в своем составе содержат убитые целые микробные клетки или экстракты, полученные из соответствующих микроорганизмов.

В ветеринарии для диагностики инфекционных болезней используют следующие антигены:

- Единый бруцеллезный антиген для РА, РСК (РДСК) - биомасса из вакцинного штамма 19, выращенная на обогащенном печеночном агаре, которую инаktivируют нагреванием и устанавливают концентрацию микробных клеток по оптическому стандарту до 10 млрд/мл.
- Бруцеллезный антиген для кольцевой реакции с молоком (КР) - взвесь убитых нагреванием бруцелл, окрашенных в синий цвет гематоксилином.
- Бруцеллезный антиген для РА на стекле (роз-бенгал) - суспензия убитых нагреванием и фенолом бруцелл, окрашенных бенгальским розовым.
- Стандартный сибиреязвенный антиген для РП - экстракт из убитых нагреванием бацилл вирулентного штамма сибирской язвы.

- Сальмонеллезные антигены.
- Цветной антиген для диагностики пуллороза - тифа птиц и сальмонеллеза водоплавающих птиц.
- Антиген листериозный.
- Сапной антиген.
- Антиген вибриозный (кампилобактериозный).
- Антиген для диагностики микоплазмоза птиц в сывороточно-капельной реакции агглютинации.
- Антигены для диагностики лептоспироза в реакции макроагглютинации.
- Аллергены в качестве диагностических препаратов представляют собой экстракты из бактериальной массы. Их выпускают биофабрики (биокомбинаты).

Указанные препараты используют при аллергической диагностике туберкулеза (туберкулин), паратуберкулеза (паратуберкулин), бруцеллеза (бруцеллин), сапа (маллеин), туляремии (тулярин), сибирской язвы (антраксин) и др.

Туберкулин готовят путем выращивания культур микобактерий туберкулеза бычьего и человеческого вида на мясопептонном глицериновом бульоне (в течение 6-8 недель). Затем культуру стерилизуют в автоклаве, упаривают до 1/10 объема, отслаивают, фильтруют через бактериальные фильтры (Зейтца) и добавляют 50%-й раствор глицерина. Контроль качества аллергена включает в себя установление стерильности и специфической активности. Специфическую активность проверяют на здоровых и реагирующих на аллерген животных параллельно со стандартным аллергеном.

В настоящее время применяется в ветеринарии большое количество сухих вакцин и других биопрепаратов.

Правила использования и хранения биопрепаратов, их транспортировка. Эффективность биологических препаратов во многом зависит от соблюдения правил применения, режима и условий их хранения.

В работе с биопрепаратами необходимо действовать в соответствии с рекомендациями и наставлениями по их применению. Соблюдение условия хранения биопрепаратов гарантирует стабильность иммуногенных свойств, их высокую активность и специфичность. Повышенные требования предъявляют к хранению и транспортировке живых аттенуированных вакцин, так как разгерметизация флаконов, как правило, приводит к инаktivации вакцинных штаммов. Сухие биопрепараты имеют ряд существенных преимуществ, так как они сохраняют свои свойства в довольно широком диапазоне температур.

Вакцины, содержащие в своем составе депонирующие вещества, перед применением необходимо интенсивно взбалтывать до получения равномерной взвеси.

Эмульгированные вакцины, содержащие минеральные масла, перед введением необходимо подогреть в водяной бане при 36-37°C, а затем тщательно взболтать. Совершенно недопустимо замораживание жидких вакцин. Использованию подлежат биопрепараты только с неистекшим сроком годности, без наличия хлопьев и различного рода осадков, плесени, помутнения, видимых внешних повреждений флаконов.

При растворении сухих биопрепаратов применяют только указанный в наставлении разбавитель. Живые вакцины, оставшиеся после проведения вакцинации, подлежат уничтожению кипячением.

Все флаконы и ампулы с биопрепаратами должны быть опечатаны и снабжены этикетками, на которых указывают наименование препарата, биофабрику, дату выпуска, срок годности, серию, номер госконтроля, дозировку. Хранят и транспортируют прививочные средства при условиях, не влияющих на их макроскопический вид, специфические свойства в течение срока годности.

В производственных условиях биопрепараты хранят в холодильных установках с определенным микроклиматом или на специальных складах (подвалы). Помещения (склады) для хранения биопрепаратов должны быть сухими, темными и прохладными, с равномерной в течение всего года температурой от 2 до 15°C. Для хранения каждого вида препарата должно быть выделено оборудованное определенное место или отделение (полка, шкаф). Воспрещается совместное хранение годных и выбракованных препаратов. Помещение для хранения препаратов должно быть закрыто, а ключ должен находиться у ответственного лица, который в специальной книге ведет строгий учет поступления и расходования.

Биопрепараты выбраковывают при отсутствии на флаконах этикеток, повреждении упаковки, просачивании препарата через пробку, промерзании, наличии посторонних примесей, плесени, пленок, комочков, гнилостного запаха, изменений установленной консистенции и цвета. Браковку препаратов проводят комиссионно с участием ветеринарного врача. Уничтожение забракованных препаратов проводят путем автоклавирования или кипячения при составлении акта.

Транспортировку больших партий биопрепаратов в зимнее время производят в обогреваемых вагонах или на обогреваемых автомашинах.

Этапы развития биологической промышленности, положение об апробации новых биологических препаратов и фармакологических средств

Еще задолго до открытия возбудителей заразных болезней человечество прибегало к использованию с целью профилактики оспы к перезаражению людей оспенным материалом (вариоляция), аналогично против оспы овец – овиной. Лимфа из легкого и подкожного инфильтрата больного повальным воспалением легких крупного рогатого скота (ПВЛ) использовались для прививок в кончик хвоста.

Научные же основы получения живых вакцин из аттенуированных микроорганизмов были заложены Л.Пастером, открывшим новые принципы ослабления (аттенуации) вирулентности микроорганизмов физическим воздействием, методом длительного культивирования, пассажами на лабораторных животных с сохранением у них иммуногенных свойств. Им были получены аттенуированные штаммы против пастереллеза птиц (1880), сибирской язвы (1881), рожи свиней (1883), фиксированного вируса бешенства (1881-1883). К предложенным методам ослабления микроорганизмов с целью получения живых вакцин в дальнейшем были добавлены такие, как мутагенные воздействия антибиотиками, специфическими бактериофагами, иммунными сыворотками, воздействие ультрафиолетовыми и рентгеновскими лучами, ультразвук, селекция и отбор штаммов мутантов, пассирование на куриных эмбрионах или культурах тканей и др.

Применяемые в практике вакцины не всегда были стабильными и нередко вызывали осложнения у животных. Так, вакцина против сибирской язвы Пастера не нашла широкого применения в практике и вызывала осложнения после вакцинации. В 1883 г. М. Ценковский применил метод ослабления возбудителя сибирской язвы при воздействии на культуру повышенных температур ($42,5^{\circ}\text{C}$) с последующим переводом в спорую форму, стабилизируя ее 30-40%-м водным раствором глицерина и периодически освежая пассажами через организм суслика или морской свинки. Вакцины Ценковского 1-я и 2-я против сибирской язвы, длительно (более 50 лет) применяемые в России, оказали большое влияние на прекращение эпизоотий сибирской язвы.

В стране, давшей миру основоположника всемирно известной школы иммунологов И.И.Мечникова, основавшего в г. Одессе первую в России пастеровскую станцию, где проводили исследования по бешенству, сибирской язве, чуме крупного рогатого скота и болезням птиц, производство биопрепаратов было лишь в отдельных ветеринарно-бактериологических лабораториях и институтах. Отсутствие необходимого количества биопрепаратов и надлежащих мер борьбы приводило к широкому распространению заразных болезней (чума и перипневмония

крупного рогатого скота; сап, мыт, стригущий лишай, лимфангоит, ИНАН лошадей; чума, рожа, пастереллез, паратиф свиней и др.).

После организации ГИЭВ (Государственного института экспериментальной ветеринарии) в 1918 г. многие биопрепараты стали изготавливать в его отделениях и лабораториях. Всего выпускалось 16 наименований биологических препаратов, в т.ч. противосибиреязвенная вакцина Ценковского (1-я и 2-я), противосибиреязвенная сыворотка, преципитирующая сибиреязвенная сыворотка, стандартный антиген для реакции Асколи, маллеин, компоненты для РСК, туберкулин бычьего вида, антирабическая вакцина из фиксированного вируса, сыворотка против рожи свиней, вакцины против рожи свиней (Конева, Овина, Каприна) и другие препараты.

В январе 1931 г. в стране был организован Государственный научно-контрольный институт ветеринарных биопрепаратов. Производство биопрепаратов было сконцентрировано на биофабриках и введена система государственного контроля. На него возлагались следующие функции: организация и контроль за качеством выпускаемых препаратов, разработка единых инструкций и нормативно-технических документов по производству биопрепаратов, обеспечение производства биопрепаратов стандартными культурами микроорганизмов, государственный контроль за выпуском биопрепаратов на биофабриках, проведение научных исследований в области разработки и усовершенствования вакцин, диагностикумов и лечебных сывороток.

Для рассмотрения с целью апробации принимаются вновь созданные или усовершенствованные биологические препараты, полученные в результате завершения научных исследований по их разработке и одобрения ученым советом учреждения (организации) или администрацией предприятия. при наличии материалов по разработке препаратов:

- отчет о проведенных исследованиях с подробным описанием штаммов микроорганизмов (вирусов, бактерий, грибов и т.д.), используемых для изготовления биопрепарата и метода культивирования;
- характеристика безвредности, авирулентности, иммуногенности, стерильности, методов контроля, показаний и противопоказаний к применению

биопрепарата, возможных осложнений, их профилактика и лечение, безопасность препарата для людей, а также свойств, отличающих его от аналогов;

- выписка из протокола заседания и решения ученого совета учреждения о результатах комиссионного испытания препарата в условиях эксперимента, учреждение-разработчик (автор) представляет в ВГНКИ для рассмотрения на комиссии штаммы микроорганизмов, из которых готовят биопрепарат, отвечающий требованиям, с паспортами на них, проекты временной инструкции по его изготовлению и контролю (технический регламент), техническое условие (ТУ) на препарат и временное наставление по применению.

Согласно утвержденному Министерством сельского хозяйства и продовольствия РФ и Департаментом ветеринарии «Положению о порядке экспертизы, испытания и регистрации ветеринарных препаратов в Российской Федерации» от 3 октября 1995 г., экспертиза осуществляется Ветфармбиосоветом на основании представлений ВГНКИ. Совет рассматривает материалы на препарат и заключения ВГНКИ, принимает решения, где рекомендует Департаменту ветеринарии зарегистрировать препарат и провести его испытания.

ТРЕБОВАНИЯ, ПРЕДЪЯВЛЯЕМЫЕ К БИОЛОГИЧЕСКИМ ПРЕПАРАТАМ

При применении лекарственных средств и биологических препаратов, используемых в ветеринарии необходимо принимать во внимание основные требования безопасности, связанные со следующими рисками:

- 1) возникновение осложнений у животных приводящих их к гибели;
- 2) неэффективности лекарственных средств по причине их качества или неправильного назначения (диагноза).

Основными факторами, определяющими возможность осложнений у животных после применения лекарственных средств, биологических препаратов, а также контактирующих животных, лиц применявших продукцию животноводства и окружающей среды являются: безопасность и эффективность применения

лекарственных средств, биологических препаратов для животных обеспечивается рациональным их назначением. При назначении следует учитывать диагноз заболевания, вид и возраст животного, имеющиеся лекарственные формы, дозировку, кратность применения и длительность курса лечения, возможные меры по предотвращению развития побочных реакций и взаимодействия с другими лекарственными средствами для животных.

Следует соблюдать срок предубойной выдержки животных и использования животноводческой продукции после применения лекарственного средства, биологического препарата в соответствии с требованиями, указанными в наставлении по применению лекарственного средства.

Любое применение лекарственного средства, биологического препарата для животных должно документироваться с указанием названия лекарственного средства для животных (написанного на этикетке), номера серии, дозы, пути введения; идентификации животного, получившего лекарственное средство; причины назначения лекарственного средства, биологического препарата и подписи лица, назначившего и применившего лекарственное средство, биологический препарат, а также срока предубойной выдержки для сельскохозяйственных животных и использования животноводческой продукции.

Должен вестись документальный учет принятых и отпущенных лекарственных средств, биологических препаратов для животных.

Для изготовления препаратов высокого качества необходимо соблюдать правила хранения исходного материала.

Производственные и контрольные штаммы для биопрепаратов хранятся в ВГНКИ (Всесоюзный государственный научно-контрольный институт). Эти штаммы классифицированы, клонированы и представляют собой однородную популяцию микроорганизмов, происходящих из одной клетки или вирусосодержащей бляшки с характерными для нее генетически закрепленными признаками (морфологическими, биохимическими, антигенными и др.). Допускают присутствие в популяции диссоциированных форм клеток (вирионов), не превышающих 5% от их общего числа, при условии, что они не влияют отрицательно на фенотипические свойства

штаммов. Эти свойства штаммов должны быть генетически детерминированы (наследственно закреплены). Отсутствие реверсibilityности (восстановление первоначальных свойств) - неременное требование для всех вакцинных штаммов. Вакцинный штамм, предназначенный для изготовления живой вакцины, должен обладать высокой иммуногенностью - способностью вызывать напряженный иммунитет не менее чем у 70% однократно вакцинированных животных. Стойкость аттенуации (стабильность свойств) вакцинных штаммов проверяют многократными пассажами (не менее пяти) через организм наиболее восприимчивых животных, естественных хозяев данного вида возбудителя, и чувствительных к нему лабораторных животных (белые мыши и голуби к возбудителю рожи свиней, пастереллеза; морские свинки – к возбудителям туберкулеза, эмкара и т.д.).

«Остаточная» вирулентность должна сохраняться на определенном уровне для каждого штамма. Способность приживаться (размножение, расселение) в организме восприимчивого животного колеблется от нескольких суток до нескольких месяцев в зависимости от видовых свойств микроорганизмов (аттенуированные штаммы СТИ, БЦЖ, № 19, 82, РЕВ-1, РВ₂ и др.). Для каждого вакцинного штамма установлены сроки персистенции (пребывание возбудителя в организме восприимчивого животного) в организме иммунизированных животных (СТИ – до 7 дней, № 19 – 2 месяца, БЦЖ – 6 месяцев и т.д.). Общим обязательным требованием является отсутствие специфического инфекционного процесса или специфической интоксикации у подопытных животных после введения им доз вакцинного штамма, в 5-10 раз превышающих дозу, предназначенную для введения животному при профилактической иммунизации.

Основными показателями хорошего качества всех профилактических препаратов являются:

- чистота (отсутствие контаминантов);
- безвредность; допустимая степень реактогенности;
- антигенная активность и иммуногенная эффективность;
- эпизоотическая и эпидемиологическая безопасность.

Ветеринарные препараты перед выпуском подвергают государственному контролю, осуществляемому государственными контролерами ВГНКИ, работающими непосредственно на биопредприятиях (биофабрики и биокомбинаты).

Государственный контроль включает исследование каждой выпускаемой серии препарата на токсичность, микробную загрязненность и эффективность. Образцы препаратов высеивают на различные твердые и жидкие питательные среды с учетом анаэробных и аэробных условий выращивания. Безвредность проверяют введением восприимчивым животным повышенных доз препарата. Активность проверяют путем иммунизации с последующим заражением в соответствии с утвержденной Департаментом ветеринарии инструкцией.

Биологические препараты выпускаются в ампулах и флаконах различной емкости. На каждой ампуле или флаконе должна быть наклеена этикетка, включающая следующую информацию: название биопрепарата; наименование учреждения, изготовившего препарат; количество препарата с указанием его активности; если препарат поливалентный, то его состав; номер серии и номер государственного контроля; срок годности и дату изготовления препарата. На каждую упаковку с биопрепаратами вкладывается наставление по его применению, утвержденное Департаментом ветеринарии. Во время транспортировки и хранения может происходить порча препаратов, поэтому перед применением каждый препарат должен быть тщательно рассмотрен. Препараты без этикеток, с истекшим сроком годности, в треснувших ампулах или флаконах, «проросшие» или изменившие присущий им вид, с неразбивающимися хлопьями при встряхивании непригодны для использования. Биологические препараты должны храниться в специально оборудованных для этих целей помещениях или холодильниках. Помещение должно быть сухим и темным, иметь температуру 2...10⁰С. Биологические препараты, не используемые в день вскрытия, а также по истечении срока годности, бракуют и подвергают уничтожению.

В зависимости от способа изготовления вакцины делят на:

- концентрированные – препараты, содержащие антиген в концентрированном виде;
- культуральные – препарат из вируса, адаптированного к определенной культуре тканей;
- эмульгированные – препараты, представляющие собой эмульсию (эмульсин вакцина);
- лапинизированные – препараты, для изготовления которых используется вирус, размноженный в организме крольчат;
- тканевые – препараты, изготовленные из различных тканей животных, организм которых был использован в качестве среды размножения возбудителя (эпителий языка, кровь, лимфоузлы и т.д.);
- поливалентные – препараты изготовленные из возбудителей двух или нескольких инфекций;
- моновакцины – препараты, приготовленные из культур возбудителей одной инфекции;
- ассоциированные (комплексные)- препараты, содержащие несколько типов антигенов;
- аутогенные – приготовленные из штамма микроорганизма, выделенного от больного животного с целью применения ему же;
- авинизированные – препараты изготовленные из штаммов вируса, адаптированного к эмбрионам кур;
- жидкие – препараты, изготовленные в жидком виде;
- сухие (лиофилизированные) – препараты, высушенные в условиях глубокого вакуума после предварительного замораживания (лиофильная или сублимационная сушка) или другим методом;
- феноловые, формалиновые, тиомерсальные – препараты, приготовленные из культур микроорганизмов, инаktivированных соответствующими химическими средствами;
- депонированные – препараты, в которых антиген адсорбирован адъювантами.

Вопросы для самоконтроля

1. Основные методы используются для получения живых аттенуированных вакцин.
2. Адъюванты, используемые для получения адсорбированных (депонированных) вакцин.
3. Получение химических вакцин из природных антигенов.
4. Получение анатоксинов и поливалентных (ассоциированных) вакцин.
5. Принципы получения убитых (инактивированных) вакцин.
6. Аллергены используемые в практике.
7. Получение гипериммунной сыворотки, иммуноглобулинов и гамма-глобулинов.
8. При каких инфекционных заболеваниях применяются гипериммунные сыворотки с лечебной и профилактической целью?
9. Какие диагностические средства используются при экспресс-диагностике инфекционных болезней?
10. Какие требования предъявляются к штаммам бактерий и вирусов, из которых изготавливают вакцины?
11. Методы государственного контроля биопрепаратов перед их выпуском.
12. Какие исходные данные необходимы для расчетов и составления заявок на ветеринарные препараты?
13. Правила хранения и применения биологических препаратов.
14. Какие могут наблюдаться осложнения у животных после применения биопрепаратов, их причины и пути устранения?
15. Классифицируйте биопрепараты по целевому назначению.

16. Какие требования предъявляют к живым аттенуированным вакцинам, их преимущества и недостатки?
17. Какие требования предъявляют к инактивированным вакцинам?
18. Какие существуют контроли вакцин?
19. Как готовят лечебно-профилактические сыворотки?
20. Назовите требования, предъявляемые к диагностическим сывороткам и иммуноглобулинам.
21. Какие диагностические антигены, аллергены и бактериофаги вы знаете?
22. Кто осуществляет контроль за качеством выпускаемых биопрепаратов?

Библиографический список

1. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии// Под ред. В.Ф. Коваленко. - М.: ВО Агропромиздат, 1988. - С. 5-9.
2. Ветеринарные препараты/ Под ред. А.Д. Третьякова. - М.: Агропромиздат, 1988. - С. 5-31.
3. Ветеринарные препараты// Под ред. Д.Ф. Осидзе. - М.: Колос, 1981. - С. 6-24.
4. Гинсбург Н.Н. Живые вакцины (история, элементы теории, практика)// Живые вакцины. Общее определение. Методы получения вакцинных штаммов. Осложнения при применении живых вакцин/. - М.: Медицина, 1969. – С. 126-137.
5. Микробиология// Вакцины, сыворотки и принципы их применения/. - М.: Медицина, 1973. – С. 112-116.
6. Новак Д.Д. Руководство по общей эпизоотологии// Специфическая профилактика инфекционных болезней животных/ - Новосибирск, 1998. –С. 318-335.

7. Селиванов А.В., Кириллов Л.В., Борисович Ю.Ф. Требования к штаммам микроорганизмов для изготовления биопрепаратов// Ветеринария. – 1980. - № 4. – С. 33-35.
8. Эпизоотология и инфекционные болезни// Специфические средства и методы иммунопрофилактики/ Под редакцией А.А. Конопаткина. - М.: Колос, 1993. –С. 112-116.
9. Вакцинопрофилактика (справочник для врачей под ред. В.К.Таточенко, Н.А.Озерецковского) / М., 1994.- 179с.
10. Караулов А.В. Инфекции и иммунодефициты – приоритеты сегодня // Практикующий врач.- 1997.- №9.- С.3-4.
11. Костинов М.П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / М., 1997.- 110с.
12. Варгин, В. В. Активация Лангат вирусной инфекции у мышей под влиянием Ликопида / В. В. Варгин, И. Б. Семенова // ЖМЭИ. — 2004. — № 6. — С. 60–63.
13. Воробьев, А. А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине / А. А. Воробьев // ЖМЭИ — 2002. — № 4. — С. 93–98.
14. Ершов, Ф. И. Ранние цитокиновые реакции при вирусных инфекциях. Цитокины и воспаление / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский, М. В. Мезенцева. — 2004. — т. 3. — № 1. — С. 3–6.
15. Ершов, Ф. И. Антивирусные препараты / Ф. И. Ершов. — М., 2006. — 306 с.
16. Леонард, Р. А. Влияние гамавита, фоспренила и максидина на ряд биохимических показателей крови собак, больных пироплазмозом / Р. А. Леонард // Ветеринарная клиника. — 2006. — № 3. — С. 2–5.
17. Ожерелков С.В. В. К вопросу о применении иммуномодулирующих препаратов при вирусных инфекциях / С. В. Ожерелков, А. В. Санин, И. К. Васильев [и др.] // Материалы XII международного московского конгресса по болезням мелких

домашних животных. — М. — 22–24 апреля 2004. — С. 9–11.

18. Санин, А. В. Применение иммуномодуляторов при вирусных заболеваниях мелких домашних животных / А. В. Санин // Российский журнал ветеринарной медицины — 2005. — № 1. — С. 38–42.

20. Санин, А. В. Гамавит — антидотная терапия при оксидативном стрессе / А. В. Санин, Л. Г. Зайцева, И. В. Киреева [и др.] // Ветеринарный доктор. — 2008. — № 6. — С. 7–8.

21. Санин, А. В. Применение максидина и сальмозана при лечении инфекционных заболеваний собак и кошек / А. В. Санин, И. К. Васильев, С. В. Ожерелков. [и др.] // Ветеринарный доктор. — 2007. — № 12.

22. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты. М., 2006. 306 стр.

23. Кузьмин А.А. Антгельминтики в ветеринарной медицине. Аквариум, 2001, 144 стр.

24. Вакцинопрофилактика (справочник для врачей под ред. В.К.Таточенко, Н.А.Озерецковского) / М., 1994.- 179с.

25. Караулов А.В. Инфекции и иммунодефициты – приоритеты сегодня // Практикующий врач.- 1997.- №9.- С.3-4.

26. Костинов М.П. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций / М., 1997.- 110с.

27. Мезенцева М.В., Mezentseva M.V., Goncharov D.B., Ignatova N.G., Surgutcheva I.M., Shcherbenko V.E., Sanin A.V., Narovlyansky A.N. Infringement of interferon and cytokine system in mice with experimental toxoplasmosis. Proc. Int.Sci.Interdiscipl. Workshop "New technology in integrative medicine and biology". Bangkok, Thailand 1-13 March 2006 p.49-51

Выписки из наставлений по применению вакцин, аллергенов и химиопрепаратов (для ознакомления с ними студентов ветеринарных факультетов)

1. Вакцина против сибирской язвы животных (живая, споровая, лиофилизированная, полученная из штамма 55)

Вакцина выпускается в ампулах с содержанием 100-200 доз для крупных животных. Вакцина хранится при температуре не выше 15⁰С 2 года со дня изготовления. Применяется животным с 3-месячного возраста, однократно, подкожно. Если вакцина применялась с 3-месячного возраста, то для ягнят, козлят, телят и жеребят необходима перепрививка через 6 месяцев. Препарат растворяется в 100 или 200 мл стерильного физраствора или стерильной дистиллированной воды (1доза в 1 мл). Дозы овцам и козам 0,5 мл, лошадям, крупному рогатому скоту, оленям, верблюдам, ослам, пушным зверям, свиньям – 1 мл.

2. Концентрированная гидроокисьалюминиевая формолвакцина против эмфизематозного карбункула крупного рогатого скота и овец

Хранится 12 месяцев при температуре от 2 до 15⁰С. Расфасована во флаконы по 200 см³. Вакцинируют крупный рогатый скот с 3 месяцев до 4 лет, овец прививают с 6-месячного возраста. Животных следует вакцинировать не позднее чем за 14 дней до наступления пастбищного периода. Телята, привитые в возрасте до 6 месяцев, подлежат прививкам повторно по достижении этого возраста. Вакцина вводится внутримышечно в дозе 2 мл независимо от возраста, массы теленка и упитанности.

3. Сухая культуральная вакцина ВГНКИ против болезни Ауески свиней, крупного рогатого скота и овец

Вакцину выпускают в запаянных стеклянных ампулах или флаконах, содержащих 2 см³ сухой массы по 12,5, 25 и 125 доз из расчета 2 см³ для взрослой свиньи или 4 см³ сухой массы по 25, 50 и 250 доз в зависимости от активности вакцины. Срок годности вакцины 18 месяцев.

Дозы вирусвакцины свиньям

Группы животных	Возраст	Доза вакцины соответствующего разведения, см ³	
		1-я вакцинация	2-я вакцинация через 20-25 дней
Поросята-сосуны	2-15 дней	0,5	1,0
Поросята-сосуны	16-45 дней	1,0	2,0
Поросята-отъемыши и свиньи старших возрастов		2,0	2,0

4. Депонированная поливалентная вакцина против лептоспироза ВГНКИ

Вакцина пригодна для применения в течение 12 месяцев со дня изготовления при условии хранения в сухом темном месте при температуре 2...15⁰С.

Вакцину вводят внутримышечно однократно (за исключением поросят в возрасте от 1 до 3 месяцев, которых прививают двукратно) первый раз 2 мл и через 12-15 дней – 3 мл, а затем через 6 месяцев ревакцинируют в дозе 6 мл. Крупный рогатый скот, лошади, овцы, козы собаки, вакцинированные в возрасте от 1,5 до 6

месяцев подлежат ревакцинации через 6 месяцев, а вакцинированные в возрасте 6 месяцев и старше – через 12 месяцев.

Дозы депонированной вакцины для животных

Вид и возраст животных	Дозы вакцины	
	Первичная вакцинация	Ревакцинация
Крупный рогатый скот, лошади:	4	4
до 6 месяцев	4	8
от 6 до 12 месяцев	8	8
от 1 года до 2 лет	10	10
взрослые животные		
Свиньи:		
до 3 месяцев	2	6
от 3 до 6 месяцев	6	6
от 6 до 10 месяцев	6	6
хряки и свиноматки	10	8
овцы:		
до 6 месяцев	2	2,5
от 6 до 12 месяцев	2,5	4
бараны и овцы	5	5

5. Сухая живая вакцина против паратифа свиней из штаммаТС-177

Срок годности 1 год. Вакцину разводят стерильным физраствором до концентрации 1 млрд/мл микробных клеток (объем растворителя указан на этикетке коробки).

Вакцина вводится подкожно в следующих дозах:

Возраст поросят	Дозы вакцины, мл	
	Первично	повторно
2-4 недели	0,3	0,8
1-4 месяца	0,5	1,0
Старше 4 месяцев	1,0	2,0

Вакцина вводится двукратно: поросятам 2-4 - недельного возраста с интервалом 25-30 суток, остальных возрастных групп – с интервалом в 10-15 суток.

6. Сухая вакцина против рожи свиней ВГНКИ из штамма ВР-2

Выпускают вакцину в ампулах вместимостью 5 см³. Разводят перед применением физраствором до концентрации 200 млн микробных клеток в 1 см³ (количество растворителя и дозы указаны на коробке). Свиней 2-4 месяцев прививают внутримышечно в дозе 2 мл. Первую ревакцинацию проводят через 25-30 дней в дозе 2 мл, а последующую через 4-5 месяцев в той же дозе. Свиней старше 4 месяцев прививают в дозе 2 мл, ревакцинируют через 4-5 месяцев в той же дозе.

7. Вакцина против стригущего лишая ЛТФ-130

Выпускают в стеклянных флаконах по 40, 20, 10, 2 и 1 дозе. Перед применением вакцину ресуспензируют стерильным разбавителем в соотношении 1 доза в 5 см³ разбавителя. Вакцину вводят внутримышечно в область ягодичных мышц в дозах:

- телята от 1 до 4 месяцев – 5 см³;
- от 5 до 8 месяцев – 8 см³;
- старше 8 месяцев – 10 см³.

Вакцину вводят двукратно с интервалом 10-14 дней.

8. Вирусвакцина сухая культуральная ЛК-ВНИИВВиМ против классической чумы свиней

Вакцина хранится в течение 1 года при температуре не выше 8⁰С. Перед применением растворяют физраствором из расчета 2 см³ растворителя на 1 дозу

вакцины. вакцину вводят внутримышечно в области шеи или внутренней поверхности бедра в объеме 2 см³. Свиноматок прививают за 10-15 суток до осеменения (случки) один раз в год; хряков – один раз в год; поросят в возрасте 40-45 суток и ревакцинируют в возрасте 85-100 суток, далее 1 раз в год.

9. Туберкулин ППД для млекопитающих жидкий

Выпускается во флаконах по 20 мл. Доза для крупного рогатого скота и свиней 0,2 мл внутрикожно.

10. Туберкулин ППД для птиц

Выпускается по 20 мл. Доза для свиней 0,2 мл внутрикожно, для птиц – 0,1.

11. Маллеин

Выпускается во флаконах по 10 мл. Срок годности 5 лет. Наносится на конъюнктиву глаза в количестве 3-4 капли.

12. Бруцеллин ВИЭВ

Вводят овцам и козам пальпебрально под кожу нижнего века в дозе 0,5 мл, свиньям внутрикожно с наружной поверхности ушной раковины в дозе 0,2 мл.

13. Препараты против дизентерии свиней

Фармазин-50 (50000 ЕД/мл) и фармазин-200 (200000 ЕД/мл). Свиньям вводят внутримышечно по 10-12 мг (10000-12000 ЕД) на 1 кг массы животного однократно при профилактике дизентерии поросят.

Трихопол вводят перорально 2 раза в день 3 дня подряд по 0,25-0,5 г на голову, повторно через 7-10 дней.

