

DOI: 10.52419/issn2072-2419.2023.1.28

УДК 619:612.017.1

СОВРЕМЕННЫЕ ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРИИ

Гусев А.А.- д.в.н., член-корреспондент РАН, профессор (АО «Покровский завод биопрепаратов»), Бабак В.А.- к.в.н., заведующий лабораторией Филиал РГП «Национальный центр биотехнологии» (г. Степногорск, Республика Казахстан)

Ключевые слова: вакцина, инфекционные заболевания, вакцинопрофилактика, бактерия, вирус.

Keywords: vaccine, infectious diseases, vaccine prophylaxis, bacteria, virus.

РЕФЕРАТ



С развитием человеческого общества, интенсификацией сельскохозяйственного производства, климатическими изменениями, загрязнением окружающей среды, негативно влияющими на здоровье человека и животных происходят значительные изменения в микромире. Опыт борьбы с инфекционными болезнями животных и человека показывает, что наиболее эффективным способом защиты против бактериальных, а также многих вирусных и паразитарных болезней являются антибиотики и вакцины.

В статье приведен обзор иммунобиологических препаратов для ветеринарии - цельнокорпускулярные, субъединичные, генно-инженерные, векторные и ДНК-вакцины, вакцины на основе вирусоподобных частиц и трансгенных растений. Цельнокорпускулярные вакцины – это живые и инаktivированные биопрепараты, состоящие из бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность. Субъединичные вакцины состоят из фрагментов возбудителей инфекционных болезней, способных обеспечить специфичный иммунный ответ против конкретного возбудителя. Технология изготовления векторных генно-инженерных вакцин основана на использовании вируса как вектора для переноса генов протективных антигенов других вирусов. В геном авирулентного вируса вставляют ген интересующего вируса, кодирующий антиген, вызывающий иммунный ответ в привитом организме. Модифицированный таким образом авирулентный вирус используют как живую вирусную вакцину. Для профилактики вирусных и бактериальных заболеваний в ветеринарной практике в настоящее время преимущество все еще отдается живым и инаktivированным цельноклеточным биопрепаратам, которые имеют полный набор антигенов и создают напряженный иммунитет против инфекций. Перспективным направлением являются работы по конструированию генно-инженерных векторных и ДНК-вакцин.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

С развитием человеческого общества, интенсификацией сельскохозяйственного производства, климатическими изменениями, загрязнением окружающей среды, негативно влияющими на здоровье человека и животных происходят значительные изменения в микромире. В результате мы наблюдаем атипичные, ассоциирован-

ные, латентные, возникающие по вакцинальному (иммунному) фону формы течения инфекционных болезней. Это значительно затрудняет проведение профилактических и противоэпизоотических мероприятий и заставляет усовершенствовать существующие противобактериальные и противовирусные препараты, но и вести разработку более эффективных препаратов.

Опыт борьбы с инфекционными болезнями животных и человека показывает, что наиболее эффективным способом защиты против бактериальных, а также многих вирусных и паразитарных болезней являются антибиотики и вакцины.

Начиная с открытия антибиотиков в борьбе с бактериальными инфекционными заболеваниями накоплено достаточно знаний и разработаны десятки антибиотиков, благодаря которым удалось свести к минимуму возможность возникновения эпизоотий, вызванных бактериями и существенно снизить возможные экономические потери.

Однако, в настоящее время профилактика и терапия бактериальных инфекций с помощью антибиотиков становится актуальной проблемой в ветеринарной медицине, так как увеличилось количество штаммов микроорганизмов устойчивых, к антибиотикам поскольку длительное и не всегда оправданное использование антибиотиков для борьбы с болезнями бактериальной этиологии, а также широкое их использование в кормах способствовало и способствует появлению антибиотикоустойчивых штаммов [1, 2, 30]. В связи с этим МСХ РФ были введены приказы об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов для ветеринарного применения [8, 9].

Появление резистентных к антибиотикам штаммов происходит благодаря естественному отбору с последующей передачей их свойств новому поколению путём репликации или конъюгации при переходе плазмид от одного организма к другому. Это естественный процесс их эволюции, проявляющийся приобретенной или видовой первичной резистентностью. Мутации появляются примерно у одного из миллиона микробов, однако микробы с устойчивостью к антибиотикам и естественному иммунитету становятся преобладающими благодаря быстрому размножению.

Избежать появления резистентных штаммов нельзя, однако их появление можно значительно приостановить, не допуская неправильного и нерациональ-

ного использования антибиотиков и соблюдая ветеринарно-санитарные правила содержания животных. В настоящее время для эффективной борьбы с бактериальными инфекциями с помощью антибиотиков на первое место надо поставить грамотное их использование.

Кроме антибиотиков в системе ветеринарно-санитарных мероприятий в животноводстве одно из ведущих мест занимает профилактика инфекционных заболеваний с помощью специфической иммунизации животных.

Родоначальником вакцинопрофилактики следует считать Эдварда Дженнера, который в 1798 году предложил вакцинацию для профилактики оспы у людей. Луи Пастер в конце 19-го века теоретически и практически (экспериментально) обосновал идею и заложил основополагающие принципы вакцинопрофилактики, как способа борьбы с инфекционными болезнями. За столетия борьбы с инфекционными заболеваниями накоплено достаточно знаний по изучению реакции организма на вакцинацию.

Выдающимся этапом развития технологии изготовления противовирусных вакцин стало развитие в 50-х годах прошлого столетия способов массового выращивания первичных и перевиваемых культур клеток. С использованием клеточных культур вирусология получила широкие возможности для выделения, исследования вирусов, а также для получения биомассы специфических антигенов при производстве вакцин.

Возможности расшифровки последовательностей ДНК и РНК, появление различных направлений в технологии конструирования рекомбинантной ДНК открывают новую эру в создании более эффективных и безопасных биопрепаратов для профилактики инфекционных болезней животных и человека. Разработки вакцин, получаемых путем разрушения штаммов возбудителей болезней с последующим выделением протективных антигенов, либо генно-инженерными методами базируются на том, что иммунный ответ направлен не на возбудитель, а на

некоторое количество антигенных детерминант, представляющих возбудителя [6, 12, 27].

В настоящее время накоплено достаточно знаний по изучению реакции иммунной системы организма на инфекцию и вакцинацию. Иммунная система животных состоит из врождённого и приобретённого (активного и пассивного) иммунитета. Врождённый иммунитет организма— способен обезвреживать чужеродный и потенциально опасный биоматериал

(микроорганизмы, трансплантат, токсины, опухолевые клетки, клетки, инфицированные вирусом), существующая изначально, до первого попадания этого биоматериала в организм.

Приобретённый иммунитет разделяют на активный и пассивный. Активный формируется после перенесения инфекционного заболевания или введения в организм вакцины. Пассивно приобретённый возникает при передаче готовых антител от матери к плоду через плаценту или с грудным молоком или вводя в организм иммунные сыворотки, содержащие антитела против соответствующих микробов или токсинов

Приобретённый иммунитет основан на активности Т- и В-лимфоцитов, которые вырабатывают антитела против неспецифических субстанций (В-лимфоциты) или прямо связываются с ними (Т-лимфоциты) и удаляют их из организма [5, 7].

При рождении организм новорожденных животных обладает пониженной иммунологической реактивностью в связи с тем, что плацентарный барьер матери не проницаем для молекул иммуноглобулинов, и только через молоко матери глобулины поступают в организм новорожденных и включаются в иммуногенез, стимулируя естественные защитные силы организма с помощью неспецифических и специфических иммуноглобулинов. Гамма глобулины молозива в первые дни жизни животных не подвергаются действию пищеварительных ферментов и всасываются в кровеносную систему в

неизменённом состоянии. Достижение максимального уровня специфических антител в крови новорожденных животных после выпойки молозива происходит на 2-3 день, затем их количество начинает уменьшаться вначале быстро, затем медленно. Такое уменьшение происходит в течение нескольких месяцев и в последующем для поддержания иммунитета прибегают к вакцинации [7, 19, 26].

Установлено, что в ответ на вакцинацию в организме животных возникает цепочка иммунологических реакций, подразделяющихся на три периода. Первый период (латентный, или «лаг-фаза») продолжается с момента введения вакцины до появления первых антител в крови. Длительность первого, латентного, периода варьирует от нескольких дней до 2 недель и зависит от вида вакцины, способа ее введения и особенностей иммунной системы организма. Второй период продолжается от 4 дней до 4 недель и характеризуется повышением концентрации специфических антител в крови. Третий период наступает после достижения максимального уровня специфических антител, когда их количество начинает уменьшаться - вначале быстро, затем медленно. Такое уменьшение происходит в течение нескольких месяцев. При повторной встрече с антигеном (при ревакцинации или инфицировании) «лаг-фаза» отсутствует и достижения максимального уровня антител происходит в течение нескольких дней, так как активируются В-клетки памяти, и специфический иммунный ответ возникает быстрее и отличается большей интенсивностью [7, 28].

Вакцины вызывают не только стимуляцию специфических факторов иммунитета, но также стимулируют неспецифические факторы, увеличивая количество и функциональную активность субпопуляций Т-клеток, фагоцитов, функции вспомогательных клеток (макрофагов, дендритных клеток, клеток Лангерганса и др.). После вакцинации происходит активация фагоцитоза, процессинга, презентации антигена и секреции цитокинов, способных предотвращать размножение микроорганизмов.

Со времени появления первых вакцин были усовершенствованы технологии их изготовления и методы применения. Появились принципиально новые поколения вакцин – вакцин с программируемыми свойствами. Возможность вносить направленные мутации в вирусный геном, удваивать содержание целевых генов, создавать химерные белки и синтезировать их в удобных системах – все это открыло широкие перспективы для разработки новых вакцин [13].

Вакцины, применяемые и разрабатываемые для профилактики инфекционных заболеваний, условно подразделяются на цельнокорпускулярные, субъединичные, генно-инженерные, векторные и ДНК-вакцины, синтетические пептидные вакцины, вакцины на основе вирусоподобных частиц и трансгенных растений и некоторые другие.

Цельнокорпускулярные вакцины.

Большинство известных и применяемых в ветеринарии вакцин являются корпускулярными цельными, к ним относятся живые и инаktivированные биопрепараты, состоящие из бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе их изготовления свою целостность. Эти вакцины по своему составу являются классическими и широко применяются в ветеринарной медицине против многих инфекционных заболеваний животных и птиц.

Преимуществом корпускулярных вакцин является создание иммунного ответа против всех антигенов, содержащихся в бактериальной клетке и вирусной частице, что способствует формированию более эффективного иммунитета [8, 28, 31].

Живые вакцины стоят из микроорганизмов с пониженной вирулентностью, способны размножаться в организме животного, не вызывая явных признаков болезни, но индуцируя формирование специфического иммунитета. Живые вакцины получают путём искусственного аттенуирования (ослабления штамма) с помощью проведения последовательных пассажей на лабораторных животных, культурах клеток или генно-инженерными методами.

Живые вакцины создают прочный и

продолжительный иммунитет, по напряжённости приближающийся к постинфекционному иммунитету, они активизируют все звенья иммунной системы, вызывая сбалансированный иммунный ответ (системный и локальный, гуморальный и клеточный). Это имеет особое значение при тех инфекциях, когда клеточный иммунитет играет важную роль, а также при инфекциях слизистых оболочек, где требуется как системный, так и местный иммунитет. Живые вакцины вводят перорально и парентерально: подкожно, внутривенно, накожно (скарификацией), интраназально и ингаляционно. Пероральное и интраназальное применение живых вакцин обычно является более эффективным для стимулирования формирования ответа иммунитета на слизистых оболочках животных, чем парентеральное введение. Живые вакцины менее реактогенны, чем инаktivированные, поскольку не вызывают местных воспалительных реакций. Ещё одно преимущество живых вакцин – сравнительно низкая стоимость.

К недостаткам живых вакцин следует отнести возможность реверсии к вирулентным формам, их трудно комбинировать с другими живыми вакцинами, так как возможна интерференция, при которой только одна из вакцин становится эффективной.

Применение живых вакцин не эффективно в присутствии материнских антител, содержащихся в крови новорожденных животных, а также поствакцинальных и постинфекционных антител, которые препятствуют их размножению и формированию активного иммунитета. Успешную вакцинацию живыми вакцинами можно проводить при отсутствии антител или на фоне их угасания. Кроме того, за несколько дней до применения живых бактериальных вакцин и на протяжении недели после вакцинации следует избегать применения антибиотиков, сульфаниламидов, которые могут снижать эффект вакцинации вследствие своих бактерицидных – и бактериостатических свойств.

Классическими примерами живых вакцин являются вакцина живая лиофилизи-

рованная для профилактики оспы овец, вакцина против болезни Ньюкасла у птиц, вакцина ЛТФ-130 для профилактики и терапии трихофитоза крупного рогатого скота, вакцина против сибирской язвы и другие.

Инаktivированные вакцины содержат убитый, но антигенно целостный возбудитель. Технология производства инаktivированных вакцин состоит из следующих операций: наработки биомассы возбудителя, его инаktivации, очистки от балластных компонентов, соединение с адьювантом для повышения его иммуногенной активности. Для производства иммуногенной вакцины важно высокое содержание в ней специфического антигена, поскольку после её применения размножение содержащегося в ней инаktivированного возбудителя в организме животных не происходит. Нарботка исходного специфического возбудителя производится из штаммов вирулентных или аттенуированных микроорганизмов.

Эффективность и продолжительность создаваемого инаktivированными вакцинами иммунитета во многом зависит от содержащегося в них адьюванта. Вакцины, содержащие масляный адьювант, при однократном введении создают напряжённый и продолжительный иммунитет. Вакцины, сконструированные на основе геля гидроокиси алюминия создают напряжённый и продолжительный иммунитет при двукратном применении [10, 28, 31].

Как живые, так и инаktivированные вакцины имеют как преимущества, так и недостатки. К примеру, применение живых вакцин, представляет собой опасность в плане возможности реверсии и рекомбинации с полевым вирусом или живыми вакцинами других штаммов.

К преимуществам инаktivированных вакцин следует отнести отсутствие реверсии. Инаktivированные вакцины проявляют высокую эффективность и длительный иммунитет, если они применяются повторно после живых или инаktivированных вакцин. Первичное применение инаktivированных вакцин по фону мате-

ринских антител сопровождается формированием слабого и непродолжительного иммунитета, но вызывает формирование иммунологической памяти. Это благоприятно сказывается при ревакцинации и течении заболевания, которое в этом случае протекает в abortивной форме, так как формирование напряжённого иммунитета на проникший в организм патогенный возбудитель происходит быстро по фону клеток иммунологической памяти.

К недостаткам инаktivированных вакцин следует отнести высокую реактогенность, особенно при использовании масляных адьювантов, и возможность их применения только парентеральным методом. Кроме того, они в основном стимулируют развитие гуморального иммунитета и в незначительной степени иммунитет на слизистых оболочках.

Инаktivированных вакцин в ветеринарной практике довольно много, тем не менее, для профилактики бактериальных и вирусных инфекций наибольшую эффективность обеспечивают поливалентные инаktivированные вакцины. Возможность и необходимость получения новых инаktivированных вакцин далеко не исчерпана. Среди популярных инаktivированных вакцин можно упомянуть поливалентную инаktivированную культуральную вакцину против инфекционного ринотрахеита (ИРТ), вирусной диареи (ВД), рота- и короновirusной инфекции крупного рогатого скота, концентрированную поливалентную гидроокисью алюминия вакцину против браздзота, инфекционной энтеротоксемии, злокачественного отека овец и дезинтерии ягнят и многие другие.

Субъединичные вакцины.

Субъединичные вакцины состоят из фрагментов возбудителей инфекционных заболеваний, способных обеспечить специфический иммунный ответ. Для получения субъединичных протективных белков используют несколько технологий. Способ получения протективных белков из бактериальных и вирусных частиц. Это трудоёмкая и экономически затратная технология, которая предусматривает

наработку возбудителя, инактивацию, химическое или физическое его разрушение, сложную технологию извлечения протективного белка, очистку, концентрирование и составление вакцины. Такие вакцины содержат смесь различных органических соединений или комплексы, состоящие из белков, полисахаридов и липидов. В некоторых случаях используются рибосомальные фракции микробов, например, против пневмококков (на основе полисахаридов капсул), против сибирской язвы (полисахариды и полипептиды капсул) [12, 20, 31].

Способ получения протективных белков, вырабатываемых рекомбинантными микроорганизмами, полученными генно-инженерным методом. Технология получения субъединичных рекомбинантных вакцин основана на встраивании гена, синтезирующего протективные белки инфекционных заболеваний, в геном клеток бактерий, дрожжей, растений, вирусов. В процессе выращивания клеток и микроорганизмов с введенными генами синтезируются протективные белки, которые затем выделяют, очищают, концентрируют и используют для изготовления субъединичной вакцины [10, 12, 28, 31]. Преимуществом субъединичных вакцин является безопасность, слабая реактогенность, так как в них отсутствуют балластные белки и нуклеиновые кислоты, которые могли бы вызвать нежелательные биологические эффекты в организме хозяина и аллергию.

К недостаткам субъединичных вакцин следует отнести слабую иммунногенную активность, неспособность индуцировать полноценный клеточный иммунитет, что вызывает необходимость повторной иммунизации и введение в состав вакцины адьюванта. Они вызывают формирование в основном гуморального иммунитета. Примером рекомбинантной субъединичной вакцины является вакцина против цирковируса свиней второго серотипа, приготовленная из протективных антигенов, полученных экспрессией клонированного гена в бактериях, а также субъединичная вакцина против ящура, вакци-

на герпесвирусная инфекции КРС и лошадей тип 1.

Генно-инженерные векторные вакцины.

Технология изготовления генно-инженерных векторных вакцин основана на возможности замены удаленного гена чужеродным. В геном авирулентного вируса вставляют ген интересующего возбудителя, обеспечивающий продукцию поверхностного белка инфекционного агента, который вызывает специфический протективный ответ в организме вакцинированного животного. Модифицированный таким образом авирулентный вирус используют как живую вакцину. В клетках вакцинированного животного векторный вирус, размножаясь, экспрессирует вместе с геномом вектора чужеродный белок, вызывающий формирование специфического иммунитета против возбудителя, из которого этот ген был извлечён [10, 17, 28, 31].

Так, вирус оспы и аденовирус с геном бешенства используется для создания рекомбинантной векторной вакцины против бешенства, а вирус герпеса индеек штамм ФС-126 с вставленным геном инфекционной бурсальной болезни птиц или геном вируса болезни Ньюкасла используется для защиты птиц от болезни Марек, бурсальной болезни и болезни Ньюкасла.

Возможность включения нескольких генов, кодирующих соответствующие протективные антигены, позволяет создать комбинированные (поливалентные) векторные вакцины. Рекомбинантные векторные вакцины по существу сочетают в себе свойства живых и субъединичных вакцин. Генноизменённый вирус векторной вакцины, как и вирус живой вакцины, размножается в организме животных, но в отличие от вируса живой вакцины вирус векторной вакцины экспрессируют только один или несколько протективных антигенов, а вирус живой все антигены содержатся в нём.

Схожесть векторных вакцин с субъединичными состоит в том, что при их применении формируется иммунитет только

на протективные антигены. В отличие от субъединичных вакцин векторные вакцины способны вызывать длительный иммунитет и эффективны в присутствии материнских антител.

К недостаткам векторных вакцин следует отнести длительный период формирования напряжённого иммунитета, который формируется только через месяц – полтора после введения вакцины и неспособность индуцировать полноценный клеточный иммунитет.

Вакцины на основе вирусоподобных частиц и трансгенных растений.

Вирусоподобные частицы (ВПЧ) представляют собой капсидные белки, образующие оболочечные структуры, не содержащие внутри вирусной нуклеиновой кислоты. Вследствие этого ВПЧ безопасны, и в то же время, в иммуногенном отношении они могут быть эквивалентны цельновирионным инактивированным вакцинам так как те и другие содержат все поверхностные белки возбудителя. Иммуногенность ВПЧ выявлена у пикорна-, калици-, рота-, орбивирусов. Преимуществом ВПЧ является их эффективность при оральном и назальном применении, при котором обеспечивается клеточный иммунитет [10, 24, 31].

Важным этапом в разработке ВПЧ, несущих антигены вируса, является получение стабильных клеточных линий для их производства. Так, иммуногенность ВПЧ, несущих G-белок вируса бешенства, была проверена на лабораторных мышах, где была подтверждена их способность индуцировать образование нейтрализующих бешенство антител [18]. Kang с соавт. сконструировали EVLP-G, содержащий гликопротеин G, матричный белок M вируса бешенства штамма ERA и заякоренный на мембране фактор GM-CSF, призванный выполнять функции адъюванта. EVLP-G были успешно получены в клетках насекомых с помощью рекомбинантных бакуловирусов. Иммуногенность и протективность EVLP-G на мышах показала выработку высоких титров антирабических антител и защиту иммунизированных мышей от заражения

вирусом [21]. Таким образом, ВПЧ, несущие антигены вирусов, могут стать перспективными вакцинами, как для животных, так и для человека. Однако они требуют разработки продуцирующих ВПЧ клеточных линий, оптимальных для крупномасштабного производства вакцин. Данные вакцины пока не получили распространения, вследствие высокой стоимости производства, недостаточной иммуногенностью по сравнению с существующими вакцинами [11, 22].

Перспективным направлением является использование трансгенных растений для изготовления субъединичных оральных вакцин. Созданы трансгенные картофель и люцерна, продуцирующие гликопротеин S вируса трансмиссивного гастроэнтерита свиней, люцерна, экспрессирующая главный иммуногенный белок VP1 вируса ящура, картофель, экспрессирующий главный структурный белок VP60 вируса геморрагической болезни кроликов и др. Разработаны способы экспрессии в отношении ВИЧ, ящура в листьях китайской вигны, гликопротеина вируса бешенства в листьях табака [12, 14].

Пионерское исследование, проведенное McGarvey с соавт. [25] показало, что гликопротеин G вируса бешенства может быть накоплен в томатах с использованием агробактериальной техники трансформации. В дальнейшем удалось повысить уровень продукции G-белка в растительных клетках листьев табака путем оптимизации кодонов в гене G-белка и использования сигнала удержания эндоплазматического ретикула (ЭР), что способствовало накоплению белка в ЭР, и приводило к значительному повышению урожайности. Кукуруза так же была использована для экспрессии гликопротеина G вируса бешенства штамма Внуково [23, 24, 29].

ДНК-вакцины.

В качестве вектора в ДНК-вакцине чаще используют бактериальную плазмиду *E.coli*, в которую вшивают гены, синтезирующие протективные белки возбудителя инфекционного заболевания. Готовую ДНК-конструкцию вставляют в бактери-

альную клетку, после чего наращиваются ее масса. Из бактериальной массы выделяют ДНК, которая несёт нужную вставку. Введенная в организм ДНК с геном интересующего заболевания, синтезирующим протективный белок, проникает в клеточное ядро, превращая клетку в «завод» по производству вакцины. Такая ДНК длительное время существует вне хромосом без репликации. Эта ДНК транскрибируется за счет ферментов клетки хозяина и воспроизводит соответствующие гены, продукты, которых вызывают формирование иммунитета. Данное направление получило название «генетической иммунизации» или «иммунизации нуклеиновыми кислотами» [4, 12, 13].

Большую перспективу имеют многокомпонентные ДНК-вакцины, которые помогут сократить количество вакцинаций, проводимых для профилактики инфекционных заболеваний животных. Преимуществами ДНК-вакцин являются чистота, физико-химическая стабильность, низкая стоимость производства, простота доставки за счет включения в одну плазмиду генов, кодирующих множество антигенов. Повторное введение не вызывает интерференции, вызывает образование как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. ДНК-вакцины эффективны в присутствии материнских антител. Вакцины на основе ДНК обеспечивают долговременную экспрессию антигена и, соответственно, устойчивый иммунный ответ. Основным недостатком ДНК-вакцин является опасность введения чужеродной генетически измененной ДНК [4, 12, 31].

В ответ на введение ДНК-вакцин клетки организма могут синтезировать широкий спектр антигенов: вирусы ринотрахеита КРС, гепатита В, С, простого герпеса тип1, ВИЧ тип1, гриппа, бешенства и другие. Так испытания антирабической подкожной ДНК-вакцины на собаках показали, что ее введение во внутреннюю часть уха обеспечивало выработку высоких титров вируснейтрализующих антител и длительную защиту от зара-

жения вирусом бешенства [3, 15, 16].

Реассортантные вакцины.

Реассортация является формой генетической рекомбинации у РНК-вирусов с сегментированным геномом. При инфицировании клеток двумя родственными вирусами внутри каждого семейства возможен обмен сегментами с образованием стабильных реассортантов. Суть технологии состоит в следующем: от непатогенных вирусов берут гены, кодирующие внутренние белки и ограничивающие репликацию, от патогенных эпидемических штаммов используют гены, кодирующие поверхностные белки (гликопротеины). Полученные реассортанты не патогенны и имеют необходимый набор генов синтезирующих протективные антигены в соответствии с антигенностью полевых изолятов вируса, которые пригодны для использования в качестве живой вакцины. Известны живые реассортантные вакцины против гриппа, которые включают два гена, кодирующие поверхностные гликопротеины (НА и NA) современного вирусного штамма, и шесть генов, кодирующих внутренние белки непатогенного вируса (донора), что обеспечивает достаточный уровень аттенуации и ее стабильность. Также созданы вакцины против ротавирусной инфекции человека на базе культуральных аттенуированных ротавирусов крупного рогатого скота и обезьян [12, 26].

Синтетические пептидные вакцины - это препараты, содержащие искусственно синтезированные короткие пептиды, имитирующие небольшие участки антигенов вируса и способные вызывать специфический иммунный ответ организма и защищать его от конкретного заболевания. Подобные исследования проведены на модели вируса ящура, парвовируса собак, гриппа, лейкемии кошек, бешенства, ВИЧ тип 1, кори, и других вирусах. Однако лабораторные испытания синтетических пептидных вакцин не дали ощутимых результатов [12].

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Использование живых и инактивированных вакцин и постепенное внедрение

новых вакцинных препаратов на основе современных генно-инженерных биотехнологий является важным и перспективным направлением их совместного применения при защите животных от инфекционных болезней.

MODERN IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS FOR VETERINARY MEDICINE. A.A. Gusev*, PhD in Veterinary Science, Corresponding member of the RAS, Professor (Pokrovsky Plant of Biopreparations JSC), V.A. Babak, PhD in Veterinary Science, Head of laboratory, Branch of the RSE "National center of biotechnology" (Stepnogorsk, Republic of Kazakhstan).
ABSTRACT

With the development of human society, the intensification of agricultural production, climatic changes, environmental pollution, which negatively affect human and animal health, significant changes are taking place in the micro-world. The experience of infectionists show that the most effective way of protection against bacterial, as well as many viral and parasitic diseases, are antibiotics and vaccines.

The article provides an overview of immunobiological remedies of veterinary medicine - whole-corpuscular, subunit, genetically engineered, vector and DNA vaccines, vaccines based on virus-like particles and transgenic plants. Whole-body vaccines are live and inactivated biological products, consisting of bacteria or viruses, that retain their integrity during the manufacturing process. Subunit vaccines consist of fragments of infectious disease pathogens capable of providing a specific immune response against a specific pathogen. The technology of manufacturing vector genetically engineered vaccines is based on the use of the virus as a vector for the transfer of genes of protective antigens of other viruses. A gene of the virus of interest is inserted into the genome of the avirulent virus, encoding an antigen that causes an immune response in the vaccinated organism. The avirulent virus modified in this way is used as a live viral vaccine. For the prevention of viral and bacterial diseases in veterinary practice, currently, the advantage is still given to live and

inactivated whole-cell biologics, which have a full set of antigens and create intense immunity against infections. The last is the promising direction is the work on the design of genetically engineered vector and DNA vaccines.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Антибиотикорезистентность и альтернативные методы профилактики и борьбы с бактериальными инфекциями / С. В. Енгашев, А. А. Гусев, Е. С. Енгашева, В. А. Бабак // Ветеринария. – 2021. – № 5. – С. 30-34. – DOI 10.30896/0042-4846.2021.24.5.30-34.
2. Антибиотикорезистентность музейных штаммов бактерий рода *Klebsiella* spp / А. И. Лаишевцев, С. В. Лёнев, А. В. Капустин [и др.] // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 5. – С. 38-45.
3. Гриппозные рекомбинантные вакцины / Е. С. Седова, Д. Н. Щербинин, А. И. Мигунов [и др.] // Acta Naturae (русскоязычная версия). – 2012. – Т. 4. – № 4(15). – С. 17-27.
4. ДНК-вакцины: современное состояние и перспективы / А. М. Савилова, Д. Ю. Трофимов, Л. П. Алексеев, Р. М. Хаитов // Иммунология. – 2007. – Т. 28. – № 2. – С. 114-123.
5. Методические рекомендации по оптимизации формирования колострального иммунитета у новорожденных животных / А. Г. Шахов, С. В. Шабунин, М. И. Рецкий [и др.]. – Воронеж : Государственное научное учреждение Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Российской академии сельскохозяйственных наук, 2009. – 42 с.
6. Ожидаемые перспективы вакцинологии до 2020 года / Б. Ф. Семенов, А. А. Воробьев, Н. Б. Егорова [и др.] // Фундаментальные направления молекулярной медицины : Сборник статей. – Санкт-Петербург : Издательство "Росток", 2005. – С. 328-393.
7. Песнякевич, А. Г. Основы иммунологии. Курс лекций. – 2007. – 201 с.
8. Приказ Министерства сельского хозяйства РФ от 14 мая 1993 г. N 4979-1". Приказ Министерства сельского хозяйства РФ

- сской Федерации от 02.11.2022 № 776
9. Различные типы вакцин против COVID-19 2021. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
10. Седова, Е. С. Новые антирабические рекомбинантные вакцины / Е. С. Седова, М. М. Шмаров // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. - 2016. - Т. 16. - № 4(60). - С. 219-228.
11. Создание иммунобиологических препаратов с использованием методов нанобиотехнологий. - ВНИВИП, 2013. - [Электронный ресурс]. - Режим доступа: https://vniVIP.ru/pub_vbp
12. Abdulhaqq, S. A., Weiner D. B. DNA vaccines: developing new strategies to enhance immune responses // Immunol. Res. - 2008; - 42(1-3). - P. 219-232.
13. Ashraf, S. High level expression of surface glycoprotein of rabies virus in tobacco leaves and its immunoprotective activity in mice // Ashraf S., Singh P.K., Yadav D.K., et al. // J. Biotechnol. - 2005; - 119(1). - P. 1-14.
14. Astray, R. M. Rabies virus glycoprotein and immune response pattern using recombinant protein or recombinant RNA viral vectors // Astray R.M., Ventini D.C., Boldorini V.L., et al. // Vaccine. - 2014; - 32(24). - P. 2829-2832.
15. Bahloul, C. Field trials of a very potent rabies DNA vaccine which induced long lasting virus neutralizing antibodies and protection in dogs in experimental conditions // Bahloul C., Taieb D., Diouani M.F., et al. // Vaccine. - 2006; - 24(8). - P. 1063-1072.
16. Draper, S. J., Heeney J. L. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer // Nat. Rev. Microbiol. - 2010; - 8(1). - P. 62-73.
17. Fontana, D., Kratje R., Etcheverrigaray M., Prieto C. Immunogenic virus-like particles continuously expressed in mammalian cells as a veterinary rabies vaccine candidate. Vaccine 2015; 33(35): 4238-46.
18. Germain, R. N., Margulies D. H. The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. Ann. Rev. Immunol. - 1993. - Vol. 11. P. 403-450.
19. Hua, R.H. Generation and characterization of a new mammalian cell line continuously expressing virus-like particles of Japanese encephalitis virus for a subunit vaccine candidate // Hua R.H., Li Y.N., Chen Z.S., Liu L.K., et al. // BMC Biotechnol. - 2014; - № 14: - 62 pp.
20. Kang, H. Virus-like particles containing membrane-anchored GM-CSF enhances the immune response against rabies virus // Kang H., Qi Y., Wang H., Zheng X., et al. // Viruses. - 2015; - 7(3). - P. 1134-52.
21. Kaur, M., Garg R., Singh S., Bhatnagar R. Rabies vaccines: where do we stand, where are we heading? // Expert Rev. Vaccines. 2015; - 14(3). - P. 369-381.
22. Loza-Rubio, E. Induction of a protective immune response to rabies virus in sheep after oral immunization with transgenic maize, expressing the rabies virus glycoprotein // Loza-Rubio E., Rojas-Anaya E., and al. // Vaccine. - 2012; - 30(37). - P. 5551-5556.
23. Lua, L.H.L. Bioengineering virus-like particles as vaccines // Lua L.H.L., Connors N.K., Sainsbury F., and al. // Biotechnol Bioeng. - 2014; - 111(3). - P. 425-440.
24. McGarvey, P.B. Expression of the rabies virus glycoprotein in transgenic tomatoes // McGarvey, P.B., Hammond J., Dienelt M.M., et al. // Biotechnology. - 1995; - 13(13). - P. 1484-1487.
25. Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of immune response // Nature. - 2007. - V. 449. - № 7164. - P. 819-826.
26. Plotkin, S. A. History of vaccination // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2014. - 111(34). - P. 12283-12287.
27. Plotkin, S. A. Vaccines. 7-th. ed. // Plotkin, S. A., Orenstein, W.A., Offit, P.A., eds. // Philadelphia: Elsevier. - 2018. - 1691 pp.
28. Rosales-Mendoza, S. Current developments and future prospects for plant-made biopharmaceuticals against rabies // Mol. Biotechnol. - 2015; - 57(10). - P. 869-879.
29. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014 // EFSA Journal. -

2016. – № 14 (2):4380. – 207 pp.

30. Vaccine Types // U.S. Department of Health and Human Services. - 2022. - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html>

REFERENCES

1. Engashev S. V., Gusev A. A., Engasheva E. S., Babak V. A. Antibiotic resistance and alternative methods of prevention and control of bacterial infections // *Veterinary*. - 2021. - No. 5. - P. 30-34. – DOI 10.30896/0042-4846.2021.24.5.30-34.
2. Antibiotic resistance of museum strains of bacteria of the genus *Klebsiella* spp / A. I. Laishchev, S. V. Lenev, A. V. Kapustin [et al.] // *Veterinary, animal husbandry and biotechnology*. - 2016. - No. 5. - P. 38-45.
3. Influenza recombinant vaccines / E. S. Sedova, D. N. Shcherbinin, A. I. Migunov [et al.] // *Acta Naturae* (Russian version). - 2012. - T. 4. - No. 4 (15). - S. 17-27.
4. DNA vaccines: current state and prospects / A. M. Savilova, D. Yu. Trofimov, L. P. Alekseev, R. M. Khaitov // *Immunology*. - 2007. - T. 28. - No. 2. - S. 114-123.
5. Guidelines for optimizing the formation of colostral immunity in newborn animals / A. G. Shakhov, S. V. Shabunin, M. I. Retsky [and others]. - Voronezh: State Scientific Institution All-Russian Research Veterinary Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the Russian Academy of Agricultural Sciences, 2009. - 42 p.
6. Expected prospects for vaccinology until 2020 / B. F. Semenov, A. A. Vorobyov, N. B. Egorova [et al.] // *Fundamental directions of molecular medicine: Collection of articles*. - St. Petersburg: Publishing house "Rostok", 2005. - S. 328-393.
7. Pesnyakevich, A. G. Fundamentals of immunology. Lecture course. - 2007. - 201 p.
8. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation of May 14, 1993 N 4979 -1. Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation of 02.11.2022 No. 776
9. Different types of vaccines against COVID-19 2021. - [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.who.int/en/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>

10. Sedova, E. S. New anti-rabies recombinant vaccines / E. S. Sedova, M. M. Shmarov // *Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment*. - 2016. - T. 16. - No. 4 (60). – S. 219-228.
10. Sedova, E. S. New anti-rabies recombinant vaccines / E. S. Sedova, M. M. Shmarov // *Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment*. - 2016. - T. 16. - No. 4 (60). – S. 219-228.
11. Creation of immunobiological preparations using nanobiotechnology methods. - VNIVIP, 2013. - [Electronic resource]. – Access mode: https://vnivip.ru/pub_vbp
12. Abdulhaqq, S. A., Weiner D. B. DNA vaccines: developing new strategies to enhance immune responses // *Immunol. Res.* - 2008; - 42(1–3). - R. 219–232.
14. Ashraf, S. High level expression of surface glycoprotein of rabies virus in tobacco leaves and its immunoprotective activity in mice // Ashraf S., Singh P.K., Yadav D.K., et al. // *J. Biotechnol.* - 2005; - 119(1). - R. 1 -14.
15. Astray, R. M. Rabies virus glycoprotein and immune response pattern using recombinant protein or recombinant RNA viral vectors // Astray R. M., Ventini D. C., Boldorini V. L., et al. // *Vaccines*. - 2014; - 32(24). - R 2829–2832.
16. Bahloul, C. Field trials of a very potent rabies DNA vaccine which induced long lasting virus neutralizing antibodies and protection in dogs in experimental conditions // Bahloul C., Taieb D., Diouani M.F., et al. // *Vaccine*. - 2006; - 24(8). - R. 1063–1072.
17. Draper, S. J., Heeney J. L. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer, *Nat. Rev. microbiol.* - 2010; - 8(1). - R. 62–73.
18. Fontana, D., Kratje R., Etcheverrigaray M., Prieto C. Immunogenic virus-like particles continuously expressed in mammalian cells as a veterinary rabies vaccine candidate. *Vaccine* 2015; 33(35): 4238–46.
19. Germain, R. N., Margulies D. H. The biochemistry and cell biology of antigen processing and presentation. *Ann. Rev. Immunol.* - 1993. - Vol. 11. P. 403-450.
20. Hua, R.H. Generation and characteriza-

- tion of a new mammalian cell line continuously expressing virus-like particles of Japanese encephalitis virus for a subunit vaccine candidate // Hua R.H., Li Y.N., Chen Z.S., Liu L.K., et al. // *BMC Biotechnol.* - 2014; - No. 14: - 62 rr.
21. Kang, H. Virus-like particles containing membrane-anchored GM-CSF enhances the immune response against rabies virus // Kang H., Qi Y., Wang H., Zheng X., et al. // *Viruses.* - 2015; - 7(3). - R. 1134–52.
22. Kaur, M., Garg R., Singh S., Bhatnagar R. Rabies vaccines: where do we stand, where are we heading? // *Expert Rev. Vaccines.* 2015; - 14(3). - R. 369-381.
23. Loza-Rubio, E. Induction of a protective immune response to rabies virus in sheep after oral immunization with transgenic maize, expressing the rabies virus glycoprotein // Loza-Rubio E., Rojas-Anaya E., and al. // *Vaccines.* - 2012; - 30(37). - R. 5551–5556.
24. Lua, L. H.L. Bioengineering virus-like particles as vaccines // Lua L.H.L., Connors N.K., Sainsbury F., and al. // *Biotechnol Bioeng.* - 2014; - 111(3). - R. 425–440.
25. McGarvey, P.B. Expression of the rabies virus glycoprotein in transgenic tomatoes // McGarvey, P.B., Hammond J., Dienelt M.M., et al. // *Biotechnology.* - 1995; - 13 (13). - R. 1484-1487.
26. Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of immune response // *Nature.* - 2007. - V. 449. - No. 7164. - P. 819-826.
27. Plotkin, S. A. History of vaccination, *Proc. Natl. Acad. Sci.USA.* - 2014. - 111 (34). - R. 12283-12287.
28. Plotkin, S. A. *Vaccines.* 7th. ed. // Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Offit, P. A., eds. // Philadelphia: Elsevier. - 2018. -1691 pp.
29. Rosales-Mendoza, S. Current developments and future prospects for plant-made biopharmaceuticals against rabies, *Mol. Biotechnol.* - 2015; - 57(10). - R. 869–879.
30. The European Union summary report on antimicrobial resistance in zoonotic and indicator bacteria from humans, animals and food in 2014 // *EFSA Journal.* - 2016. - No. 14 (2): 4380. - 207 pp.
31. Vaccine Types // U.S. Department of Health and Human Services. - 2022. - [Electronic resource]. – Access mode: <https://www.hhs.gov/immunization/basics/types/index.html>