

Вклад военных ученых в создание вакцино-сывороточных препаратов против сибирской язвы

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021
УДК 616.98:579.852.11:615.371:615.373
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-4-384-396>

А.Н. Шевцов, О.В. Коротышев, Р.Ш. Зиганшин, С.А. Пермяков,

И.Ю. Кытманова, М.А. Путятин, И.П. Погорельский

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения
«48 Центральный научно-исследовательский институт»
Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров),
610000, Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119

Поступила 12 января 2021 г. Принята к публикации 20 декабря 2021 г.

В комплексе мероприятий, направленных на борьбу с сибирской язвой, существенная роль принадлежит вакцинопрофилактике в сочетании с химиотерапевтическими средствами. Однако роль российских военных ученых в разработке средств и методов специфической биологической защиты от сибирской язвы не в полной мере освещена в отечественной научной литературе. *Цель работы* – обобщение вклада российских военных ученых в создание вакцино-сывороточных препаратов против сибирской язвы. В 1940–1980-е гг. в филиалах федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации созданы живая и комбинированная сибиреязвенные вакцины. В настоящее время эти филиалы расположены в городах Киров и Екатеринбург. В 1998 г. военными исследователями этих филиалов получен вакцинный штамм СТИ-ПП-4, резистентный к ряду антибиотиков. На основе этого штамма была разработана вакцина сибиреязвенная комбинированная сухая, которая может применяться в очагах биологического заражения совместно с основными химиотерапевтическими препаратами. В 1996–1998 гг. специалисты филиала (г. Киров) совместно с Орловской биофабрикой, создали новую технологическую линию по выпуску гетерологичного (лошадиного) противосибиреязвенного иммуноглобулина, экстренную специфическую защиту от возбудителя сибирской язвы. Совершенствование данного препарата было завершено разработкой лабораторной технологии получения F(ab')₂-фрагментов, которые могут применяться для экстренной специфической профилактики и лечения сибирской язвы. Задача разработки нового противосибиреязвенного иммуноглобулина человека для внутривенного введения была успешно решена в 2004 г. учеными филиала (г. Киров) совместно с ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови Росздрава» в рамках Федеральной целевой программы. Сотрудниками филиала (г. Киров) в 2020 г. разработан способ массовой иммунизации с использованием пероральной сибиреязвенной вакцины. Проводимые перспективные исследования по созданию новых вакцино-сывороточных препаратов, технологий их производства, способов массовой вакцинации создали серьезный научный задел на десятилетия вперед, что позволит в будущем защитить население и личный состав Вооруженных Сил нашей страны от вспышек сибирской язвы и актов биологического терроризма.

Ключевые слова: антибиотикорезистентный штамм; вакцинный препарат; вакцинопрофилактика; живая сибиреязвенная вакцина; иммунитет; иммуноглобулин; комбинированная сибиреязвенная вакцина; массовые методы иммунизации; сибирская язва; способ введения; экспериментальная аппаратурно-технологическая линия.

Библиографическое описание: Шевцов А.Н., Коротышев О.В., Зиганшин Р.Ш., Пермяков С.А., Кытманова И.Ю., Путятин М.А., Погорельский И.П. Вклад военных ученых в создание вакцино-сывороточных препаратов против сибирской язвы // Вестник войск РХБ защиты. 2021. Т. 5. № 4. С. 384–396. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-4-384-396>

История разработки вакцинно-сывороточных препаратов против сибирской язвы в нашей стране тесно связана с историей филиалов федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (48 ЦНИИ МО РФ), которые в настоящее время находятся в г. Кирове и г. Екатеринбурге. Филиал 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) является одним из старейших научно-исследовательских учреждений страны, занимающихся проблемами борьбы с опасными и особо опасными бактериальными инфекционными заболеваниями и биологической защиты личного состава Вооруженных Сил Российской Федерации (ВС РФ). Именно здесь впервые были созданы живая и комбинированная сибиреязвенная вакцины. В настоящее время информация о роли отечественных военных ученых в разработке средств и методов специфической биологической защиты от сибирской язвы разобщена, представлена отдельными короткими историческими очерками и требует уточнения и обобщения. Кроме этого, не в полной мере освещены отдельные современные научные разработки, определившие пути дальнейшего совершенствования вакцинно-сывороточных препаратов против сибирской язвы [1, 2].

Цель работы – обобщение вклада российских военных ученых в создание вакцинно-сывороточных препаратов против сибирской язвы.

29 мая 1940 г. сотрудник Санитарно-технического института Красной армии¹ Н.Н. Гинсбург при выращивании на свернутой нормальной лошадиной сыворотке вирулентного штамма *Bacillus anthracis* «Красная Нива», выделенного в 1934 г. на Орловской биофабрике от лошади, получил бескапсульный штамм СТИ-1, обладающий выраженным иммуногенным действием. Как вспоминал Н.Н. Гинсбург «...выделение мутанта произошло в результате многократного повторного популяционного анализа штамма, то есть разложения на отдельные клоны и поисков среди них клонов (колоний), целиком состоявших из бескапсульных палочек» [3]. Тремя месяцами позже сотрудником этого же института А.Л. Тамариным из штамма ГИЭВ-III аналогичным образом был выделен бескапсульный штамм *B. anthracis* – ГИЭВ-III бескапсульный (другие названия: НИИЭГ, СТИ-3 или штамм № 3). В отличие от штамма СТИ-1 он разжижал сыворотку, а на твердом агаре обнаруживал некоторый полиморфизм колоний. В дальнейшем под руководством Н.Н. Гинсбурга была разработана технология производства живой вакцины на основе этих штаммов. В конце 1941 г. вакцина СТИ была представлена

в государственную комиссию для апробации, показавшей ее высокую иммуногенность и безвредность. Накопленные экспериментальные материалы и результаты использования вакцины СТИ в ветеринарной практике позволили перейти к изучению ее на людях. Первый опыт вакцинации группы добровольцев-разработчиков, показавший достаточную эффективность и безвредность вакцины, был проведен весной 1943 г. Во второй половине 1944 г при подготовке наступательной операции по освобождению Румынии, на территории которой имелось множество очагов сибирской язвы, вакциной СТИ было успешно иммунизировано около 90 тыс. военнослужащих Красной армии [3–5].

За разработку живой сибиреязвенной вакцины Н.Н. Гинсбургу и А.Л. Тамаринову в 1943 г. была присуждена Сталинская премия. Вакцина СТИ стала первой живой сибиреязвенной вакциной для иммунизации людей [2, 3].

В начале 50-х гг. XX в. технология производства вакцины и штамм СТИ-1 были переданы в Минздрав СССР. Разрешение на производство сибиреязвенной вакцины для скарификационного применения было получено в 1953 г., а для подкожного введения – в 1959 г. Крупномасштабные исследования вакцины проводили на территории Молдавской ССР (1951–1952 гг.) и Казахской ССР (1973–1975 гг.), где были привиты несколько сотен тысяч человек. В первом случае эффективность живой вакцины СТИ составила 75 %, во втором – 84 %. По результатам проведенных исследований было сделано заключение о высокой иммунологической эффективности и низкой реактогенности вакцины [6].

В начале 1990-х гг. после распада СССР в России сложилась критическая ситуация с поставкой живой сибиреязвенной вакцины для медицинского применения, поскольку ее производство на территории страны отсутствовало.

В связи с этим и во исполнение постановления Правительства РФ от 26 декабря 1991 г. № 68 «О неотложных мерах по обеспечению населения и учреждений здравоохранения РФ лекарственными средствами и развитию фармацевтической промышленности в 1992–1995 гг.» филиалу 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) было поручено разработать технологию серийного производства сибиреязвенной вакцины и начать выпуск препарата, используя имеющуюся у него экспериментальную аппаратурно-технологическую линию [7].

Но это оказалось не так просто. Сразу же возникли трудности в связи с резким снижением иммуногенности вакцинного штамма СТИ-1, хранившегося в Тбилисском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток. Для

¹ В настоящее время – филиал 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров).



Рисунок 1 – Лауреаты Премии Правительства Российской Федерации:
[Е.В. Пименов], [В.И. Климов], [В.В. Кожухов], [Н.В. Садовой], [А.Н. Шевцов], [И.Д. Кравец]

повышения иммуногенности сотрудниками филиала В.В. Кожуховым, В.В. Сероглазовым и Ю.И. Строчковым был применен метод пассажа штамма СТИ-1 на морских свинках с последующим высевом и отбором клонов с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), не содержащих структурных перестроек и способных эффективно экспрессировать ген *rag*. В результате кропотливой работы впервые были восстановлены исходные свойства вакцинного штамма СТИ-1 и заново создана промышленная технология производства вакцины, основанная на использовании глубинного культивирования.

До этого для наработки биомассы вакцинного штамма СТИ-1 применялось выращивание на поверхности плотных питательных сред (поверхностный способ). Достоинством новой технологии стало уменьшение лизиса вегетативных клеток вакцинного штамма, увеличение клеточной биомассы, очищенной от балластных примесей, и повышение устойчивости спор к лиофильному высушиванию. Технология серийного производства живой сухой сибиреязвенной вакцины была нами запатентована [8].

В 1999 г. за создание ресурсосберегающей и экологически чистой технологии серийного производства живой сухой сибиреязвенной вакцины, предназначенной для иммунизации людей, сотрудникам филиала 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) и Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича: Е.В. Пименову, Н.Т. Васильеву, Т.И. Анисимовой, В.И. Климову, В.В. Кожухову, Н.В. Садовому, А.Н. Шевцову и И.Д. Кравцу была присуждена Премия Правительства Российской Федерации (рисунок 1) [9].

В настоящее время специфическая профилактика сибирской язвы на территории Российской Федерации осуществляется в соответствии с Национальным календарем прививок по эпидемическим показаниям с 14-летнего возраста. Установлено, что живая сибиреязвенная вакцина при регламентированной кратко-

сти введения создает напряженный иммунитет продолжительностью до 1 года. За более чем 25-летний период производства вакцины на базе филиала 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) и ее применения не было рекламаций и сообщений о возникновении тяжелых побочных эффектов.

Следует отметить, что основным недостатком живых вакцин является длительное формирование напряженного иммунитета (до 3–4 нед.) и относительно короткий период (3–6 мес.) высокой специфической иммунорезистентности к заражению возбудителем сибирской язвы. Данное обстоятельство обуславливает риск «пробоя» иммунитета в первые 5–14 сут. и через 3 мес. после иммунизации. Эта проблема была решена путем перехода к комбинированной вакцинации: протективным антигеном с последующим введением живой вакцины. Так в начале 1960-х гг. Г.В. Дунаевым было показано, что комбинированная иммунизация протективным антигеном сибиреязвенного микроба и живой споровой вакциной значительно повышает резистентность животных к заражению вирулентными сибиреязвенными культурами². Эти исследования привели к разработке комбинированной сибиреязвенной вакцины. Разработчиками жидкой комбинированной вакцины для медицинского применения были сотрудники филиала 48 ЦНИИ МО РФ (г. Екатеринбург). В состав комбинированной вакцины входили споры бескапсульного вакцинного штамма *B. anthracis* СТИ-1 и протективный антиген сибиреязвенного микроба, сорбированный на геле гидроокиси алюминия. На разработанную жидкую форму вакцины был выдан патент Российской Федерации № 2115433. Авторами изобретения стали Н.В. Садовой, И.Д. Кравец, Г.М. Селиваненко, А.Т. Харечко, Е.А. Садовая, П.Г. Васильев, Н.В. Литусов, Г.Д. Елагин, М.В. Супотницкий [10, 11].

Жидкая форма сибиреязвенной комбинированной вакцины достаточно требовательна к условиям транспортирования и сроку хранения, а при длительном хранении способна расслаиваться с выраженной агломерацией спор.

² Дунаев Г.В. Изучение протективного антигена и цитологии бациллы антракса в процессе токсиногенеза. Автореф. дис. ...д-ра вет. наук. Харьков, 1972.

Поэтому в филиале 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) был разработан способ получения сибиреязвенного протективного антигена, позволяющий получить сухую форму комбинированной сибиреязвенной вакцины, более длительно сохраняющей физико-химические, биологические и иммуногенные свойства. Результаты проведенных исследований были запатентованы. Авторами двух патентов были сотрудники нашего филиала В.В. Кожухов, Е.В. Пименов, В.В. Сероглазов, В.А. Юдников, В.А. Меновщиков, А.Н. Шевцов, В.С. Лобастов, Д.В. Боровской, Н.Г. Хапаев.

Клинические исследования комбинированного препарата не выявили существенных отличий по безвредности и реактогенности по сравнению с живой вакциной. Уровень защиты экспериментальных животных превышал эффект от применения каждого из ее компонентов в отдельности. Исследования показали, что первичная однократная подкожная иммунизация людей комбинированной вакциной обеспечивала формирование напряженного иммунитета более чем у 80 % привитых с сохранением его высокого уровня более 8 месяцев. Примерно у 5 % вакцинированных от числа лиц с активной продукцией антител высокий уровень защиты сохранялся в течение 1,5 лет [8, 12].

В комплексе мероприятий, направленных на борьбу с сибирской язвой, особенно при биотеррористическом акте, существенная роль принадлежит вакцинопрофилактике в сочетании с химиотерапевтическими средствами. Для этих целей наиболее эффективны химические вакцины или живые вакцины на основе антибиотикоустойчивых штаммов, над созданием которых трудились наши военные ученые.

В настоящее время среди отечественных вакцинных антибиотикоустойчивых штаммов можно выделить штаммы СТИ-ПР и СТИ-АР, разработанные специалистами Ставропольского научно-исследовательского противочумного института и Государственного научного центра прикладной микробиологии и биотехнологии (г. Оболенск). Вакцина СТИ-ПР признана «вакциной резерва для особого периода», поскольку ее можно применять в комплексе с рядом антибиотиков [13].

Исследования ученых филиала 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) также были направлены на конструирование новых сибиреязвенных вакцинных штаммов с расширенным спектром антибиотикорезистентности. В 1998 г. ими был получен штамм СТИ-ПР-4, резистентный к основным антибиотикам (авторы В.В. Сероглазов, В.В. Кожухов, М.Ю. Амосов, Ю.И. Строчков), который в 2001 г. был запатентован в Российской Федерации [14].

На основе этого штамма была разработана вакцина сибиреязвенная комбинированная сухая, которая может применяться в очагах биологического заражения совместно с основными химиотерапевтическими препаратами, не снижая свои иммунологические свойства. Разработчиками данной вакцины стали А.Н. Шевцов, О.В. Коротышев, Н.Г. Хапаев, М.Ю. Луб [8].

Одновременно с совершенствованием живых бескапсульных вакцин шли исследования по созданию химических вакцин, в качестве основы которых используется протективный антиген сибиреязвенного микроба. На протяжении 1960–1980 гг. эти исследования осуществлялись коллективами под руководством Н.И. Александрова, Э.Н. Шляхова, Ю.В. Езепчука, М.В. Рево, Г.В. Дунаева, Н.М. Новикова, М.И. Дербина, Н.В. Садового, В.В. Кожухова. Ими были предложены новые синтетические питательные среды, разработана методология определения активности протективного антигена *in vitro*, отработаны методы его концентрирования и очистки, методы оценки основных биологических свойств и иммунологической эффективности препарата в экспериментальных условиях и в наблюдениях на людях, а также усовершенствована технология его получения в лабораторных и экспериментально-производственных условиях [15, 16].

В дальнейшем коллективом авторов Кировского филиала 48 ЦНИИ МО РФ (Е.В. Пименов, Г.В. Комоско, А.Н. Шевцов, А.С. Артемьев, А.А. Бывалов и др.) в 1990-е гг. была отработана технология получения вакцины сибиреязвенной очищенной адсорбированной химической жидкой и сухой. Напряженный иммунитет у людей после однократной вакцинации химической вакциной формируется к 10 суткам и сохраняется до 3 месяцев.

Зарубежный и отечественный опыт по разработке и внедрению в практику штаммов-продуцентов протективного антигена свидетельствует о том, что существующие производственные сибиреязвенные штаммы не в полной мере отвечают возрастающим требованиям технологичности и экологической чистоты производства. Многие из них, полученные классическими способами аттенуации вирулентных штаммов, нуждаются в улучшении характеристик, связанных с иммуногенностью, уровнем продукции протективного антигена и реактогенностью [17].

Используемые в практике здравоохранения и ветеринарии аттенуированные вакцинные штаммы *B. anthracis* содержат в составе генома плазмиду рХО1, кодирующую трехкомпонентный экзотоксин. Протеолитически активированный протективный антиген, взаимодействуя с отечным и летальным факторами,

образует токсичные комплексы, запускающие патогенетические механизмы инфекционного процесса. Поэтому одним из перспективных направлений конструирования профилактических препаратов является клонирование отдельных детерминант иммуногенности сибиреязвенного микроба в гомо- и гетерологичных живых системах с целью создания высокоэффективных продуцентов протективного антигена [18–21]. По определению ВОЗ современные вакцины должны содержать только полностью охарактеризованные вещества с установленным механизмом действия, эффективно защищать от заражения любым вирулентным штаммом соответствующего микроорганизма, не вызывать токсического воздействия или различных степеней тяжести побочных действий на организм [22]. К достижению этого «идеала» приближаются по своим характеристикам рекомбинантные вакцины. Разработка препаратов на основе иммуногенных антигенов, синтезируемых рекомбинантными продуцентами, позволит решить проблему остаточной вирулентности и реактогенности.

В настоящее время сотрудники филиала 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) работают над созданием сибиреязвенных вакцин нового поколения на основе рекомбинантных штаммов. Разработка эффективных химических вакцин, отсутствующих в нашей стране как средств специфической профилактики сибирской язвы, крайне важна для защиты населения и войск Российской Федерации. Работа в данном направлении связана не только с получением рекомбинантных штаммов-гиперпродуцентов, но и отработкой технологии получения рекомбинантного протективного антигена. Учеными кировского филиала 48 ЦНИИ МО РФ (Н.В. Онучина, А.В. Кузнецовский) уже сконструирован новый рекомбинантный штамм на основе *B. subtilis*, продуцирующий протективный антиген сибиреязвенного микроба, перспективный для использования в технологии химических сибиреязвенных вакцин. Они установили, что микробные клетки рекомбинантного штамма обеспечивают продукцию иммунологически активного протективного антигена в количестве, не уступающем сибиреязвенным вакцинным штаммам. Полученные в ходе исследований данные, а также безопасность, неприхотливость, изученность *B. subtilis* позволяют предложить данный рекомбинантный штамм для дальнейшего исследования в качестве продуцента сибиреязвенного протективного антигена, перспективного для использования в составе химических сибиреязвенных вакцин. Следует отметить, что этими же сотрудниками получен еще один рекомбинантный штамм *B. megaterium*, обеспе-

чивающий продукцию иммунологически активного протективного антигена в количестве, превышающем продукцию сибиреязвенными штаммами [18, 23].

Хорошо известно, что эффективность вакцинации в борьбе с инфекциями зависит не только от качества препарата, но и от метода вакцинации. Поиски методов введения вакцин, которые могли бы обеспечить экспрессную массовую иммунизацию начались уже давно, однако эти исследования в последнее время практически не проводятся [2, 18].

Сотрудниками кировского филиала 48 ЦНИИ МО РФ (А.Н. Шевцов, С.А. Пермяков, А.В. Кузнецовский, О.В. Коротышев, В.В. Бирюков, Д.В. Боровской) впервые разработан пероральный способ введения сибиреязвенной вакцины, на который в 2020 г. получен патент.

Пероральный способ предусматривает использование для вакцинации твердых желатиновых кишечнорастворимых капсул, содержащих живые лиофилизированные споры вакцинного штамма *B. anthracis*. Результаты экспериментальных исследований показали, что защита вакцинированных данным способом лабораторных животных при их подкожном заражении культурами высоковирулентного тест-штамма Ч-7 в дозе 30 LD₅₀ составляла не менее 70 % [24].

Иммунизация через пищеварительный тракт является самым физиологичным и массовым способом приобретения специфической устойчивости к инфекционному заболеванию, но требует дальнейших исследований в плане тактики применения и уточнения доз для человека [25].

Известно, что для создания напряженного иммунитета после вакцинации требуется более длительный период времени, чем период между проникновением возбудителя в организм и началом заболевания [7, 8, 17]. Существующие сибиреязвенные вакцины, кроме комбинированной, требуют неоднократного введения, а защитная эффективность после их использования наступает не ранее, чем на 7 сут. Это ограничивает применение данных вакцин в условиях чрезвычайной обстановки, требующей быстрого осуществления профилактических мер. Не всегда высокий терапевтический эффект дают и антибактериальные препараты (антибиотики), поскольку существует вероятность приобретенной и искусственно созданной антибиотикоустойчивости микроорганизмов. В настоящее время дополнительной контрмерой, позволяющей обеспечить немедленную защиту от возбудителя сибирской язвы, является пассивная иммунизация – введение в организм специфических антител.

В настоящее время иммунотерапия рассматривается как обязательная составная часть

лечения тяжелых форм сибирской язвы. Она включает введение специфических иммуноглобулинов, действие которых направлено на микробы и вырабатываемые ими токсины. Для специфической профилактики и лечения сибиреязвенной инфекции у людей и сельскохозяйственных животных до 1962 г. применяли противосибиреязвенную сыворотку. Получаемая из цитратной крови противосибиреязвенная лошадиная сыворотка после сепарирования подвергалась стерилизации, консервировалась фенолом и подвергалась лиофилизации. В экспериментах на животных было показано, что противосибиреязвенная сыворотка предотвращала гибель обезьян, получивших смертельную дозу сибиреязвенного токсина. Долгое время лечение специфической сывороткой, нейтрализующей отечный фактор токсина, оставалось наиболее важным методом серотерапии сибирской язвы. По эпидпоказаниям с профилактической целью ее вводили людям подкожно или внутримышечно по 25–50 мл. Для лечения взрослых людей она вводилась однократно до 100 мл, а через день или два дня инъекции повторяли, в результате чего интоксикация уменьшалась и наступало клиническое улучшение состояния больного [26, 27].

В.Н. Никифоров констатировал, что использование противосибиреязвенной сыворотки и пенициллина позволяло добиваться у заболевших людей благополучного исхода болезни во всех наблюдаемых случаях [28]. Ф.Г. Мухордов с соавт. наблюдал 12 больных сибирской язвой разного пола и возраста с различной степенью тяжести течения болезни. Больных лечили комбинированным методом, используя противосибиреязвенную сыворотку, пенициллин и биомидин. Сыворотку вводили внутримышечно в зависимости от степени тяжести болезни в количестве от 50 до 100 мл. Серотерапию повторяли до наступления перелома в течении инфекционного процесса. Уже через 24–48 ч от начала лечения во всех случаях наблюдалось улучшение самочувствия, уменьшение интоксикации и снижение температуры тела. По результатам этих наблюдений авторы настоятельно рекомендовали для лечения больных сибирской язвой комбинированную терапию с обязательным использованием противосибиреязвенных антител [29].

В нашей стране с 1962 г. в качестве лечебного сывороточного препарата при сибирской язве используется не противосибиреязвенная сыворотка, а получаемый на ее основе лошадиный иммуноглобулин³.

После распада СССР налаженное в Грузии производство противосибиреязвенного лошадиного иммуноглобулина прекратилось, в результате чего Россия и другие страны СНГ в условиях напряженной эпидобстановки по сибирской язве испытали дефицит этого препарата. В 1996–1998 гг. специалисты кировского филиала 48 ЦНИИ МО РФ (Е.В. Пименов, Г.В. Комоско, А.В. Комиссаров., М.Ю. Луб, Ю.С. Жучихин, С.В. Логвинов, А.А. Лещенко) совместно с представителями Орловской биофабрики, производившей сырец, создали новую технологическую линию по выпуску противосибиреязвенного иммуноглобулина. Препарат представлял иммунологически активные белковые гамма- и бета-глобулиновые фракции, выделенные из сыворотки крови иммунизированных лошадей [30]. При разработке технологии получения препарата специалистами центра были применены новые оригинальные приемы, использовано современное оборудование, позволяющие получать стандартный иммуноглобулин.

Значительный профилактический эффект от применения противосибиреязвенного глобулина описан В.А. Проскуриной, Е.С. Шияновой и Н.В. Чуриковой на модели сибиреязвенной интоксикации. Ими показана 100 % выживаемость лабораторных животных при введении противосибиреязвенного глобулина за 4 ч до начала интоксикации [31]. В.А. Стрельникова и В.Н. Мальцева в экспериментах на морских свинках установили, что применение противосибиреязвенного глобулина для лечения сибиреязвенной инфекции вызывает значительное снижение тяжести течения болезни [32].

Для профилактики сибиреязвенной инфекции у взрослых людей глобулин (20–25 мл) вводят однократно внутримышечно. Введение этой дозы не позднее 5 сут после употребления зараженного мяса или не позднее 10 сут после возможного инфицирования кожных покровов обеспечивает в достаточной степени предохранение от заболевания. При введении глобулина с профилактической целью пассивный иммунитет к сибирской язве сохраняется в течение 14–15 сут.

В дальнейшем специалистами кировского филиала 48 ЦНИИ МО РФ была создана сухая лекарственная форма глобулина противосибиреязвенного лошадиного, что позволило увеличить срок хранения и обеспечить резерв, необходимый для использования при возникновении вспышек сибиреязвенной инфекции у людей, быстро реагировать на возникновение угрозы, когда нет времени на проведение актив-

³ Реестр лекарственных средств России, 2000–2021. Иммуноглобулин противосибиреязвенный лошадиный, рег. № ЛСР – 007271/10. URL: grls.rosminzdrav.ru

ной иммунизации [33]. Препарат запатентован в 2003 г. [34].

Высокое качество противосибирязвенного глобулина, выпускаемого в филиале 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров), подтверждено клиническими результатами, полученными при лечении больных кожной формой сибирской язвы [17, 35].

Одним из путей снижения риска осложнений и повышения эффективности применения иммуноглобулинов при лечении и экстренной профилактике является разработка низкомолекулярных сывороточных иммунологически активных препаратов, что позволяет вводить их в больших количествах с целью быстрого достижения терапевтического эффекта. Реализация такого пути совершенствования эффективности специфических сывороточных препаратов возможна за счет получения $F(ab')_2$ -фрагментов иммуноглобулина противосибирязвенного лошадиного, которые не содержат Fc-фрагментов, бета- и альфаглобулинов. Получаемые ферментативным гидролизом иммуноглобулина препарат $F(ab')_2$ -фрагментов сохраняет активность антител (преципитирующую, агглютинирующую, токсиннейтрализующую), но при этом не связывает комплемент, не фиксируется в почках благодаря отсутствию Fc-фрагментов, образующих связи с тканями гетерологичного вида. Помимо антитоксического действия $F(ab')_2$ -фрагменты ингибируют процесс прорастания спор, а также процесс капсулообразования. По этой характеристике они превосходят аналогичные свойства лечебных иммуноглобулинов в 1,5–2,0 раза, обладают более высокой удельной активностью и более низкой реактогенностью [8].

Совершенствование гетерологичного лошадиного иммуноглобулина специалисты филиала 48 ЦНИИ МО РФ (г. Киров) завершили разработкой лабораторной технологии $F(ab')_2$ -фрагментов, которые могут применяться для экстренной профилактики и лечения сибирской язвы. Авторами разработки (М.Ю. Луб, А.Н. Шевцов, В.В. Кожухов, Т.Н. Фоменкова) был получен патент на изобретение, который вошел в список «100 лучших изобретений России» за 2008 г.

С использованием разработанной технологии были приготовлены и изучены в опытах на лабораторных животных $F(ab')_2$ -фрагменты иммуноглобулина противосибирязвенного, обеспечивающие при их применении через сутки после инфицирования выживание 100 % кроликов, а при применении препарата спустя 48 ч от момента заражения – 57 % животных при

внутримышечном и 100 % при внутривенном введении [36–39].

Учеными Кировского филиала 48 ЦНИИ МО РФ (В.В. Кожухов, Е.В. Пименов, И.В. Дармов, А.В. Маслов, В.В. Сероглазов, М.Ю. Амосов, Т.Н. Фоменкова) также был разработан и запатентован способ лечения генерализованной формы сибирязвенной инфекции, заключающийся в ежедневном введении больному комплекса препаратов, включающего антибиотик широкого спектра действия, $F(ab')_2$ -фрагменты антител противосибирязвенного иммуноглобулина и полиоксидоний (иммуномодулятор).

Комплекс препаратов вводят до исчезновения клинических признаков заболевания. Данная схема лечения показала высокую эффективность в опытах на лабораторных животных [40]. За разработку и внедрение в медицинскую практику новых средств профилактики, диагностики и лечения сибирской язвы Указом Президента Российской Федерации № 1481 от 13.12.2003 г. Государственная премия присуждена сотрудникам Кировского филиала 48 ЦНИИ МО РФ Е.В. Пименову, И.В. Дармову, Г.В. Комоско, В.В. Кожухову.

Эффективность комплексной терапии больных сибирской язвой, особенно легочной формой болезни, несмотря на применение современных лекарственных препаратов, недостаточна. Разрушение клеток возбудителя болезни при введении высоких доз антибактериальных препаратов приводит к развитию токсического шока. Внутривенный способ введения специфического иммуноглобулина, особенно в ранние сроки заболевания, наиболее эффективен для купирования токсемии, поскольку позволяет добиться быстрого нарастания концентрации антител в крови. При этом внутривенное введение гетерологичного антитоксического препарата глобулина сибирязвенного лошадиного недопустимо ввиду чрезвычайно высокого риска развития анафилактических реакций. А его внутримышечное введение не позволяет достичь требуемого эффекта⁴ [41, 42].

Опыт разработки и применения специфических иммуноглобулинов человека, предназначенных для внутривенного введения, свидетельствует об их высокой эффективностью и безопасности при лечении тяжелых инфекционных заболеваний, в том числе и сибирязвенной инфекции⁵ [23, 30]. Задача разработки нового противосибирязвенного иммуноглобулина человека для внутривенного введения была успешно решена в 2004 г. сотрудниками Кировского филиала 48 ЦНИИ

⁴ Шарыгин С.Л. Препараты внутривенных иммуноглобулинов донорской плазмы для терапии бактериальных и вирусных инфекций (получение и клиническое применение): дис... докт. мед. наук. Киров, 1997.

⁵ Там же.

МО РФ А.Н. Шевцовым с соавт. совместно с сотрудниками ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови Росздрава» в рамках Федеральной целевой программы, где были проведены исследования по разработке и получению противосибирезвенного иммуноглобулина человека для внутривенного введения [43].

В ходе проведенных исследований была разработана лабораторная технология приготовления иммуноглобулина человека противосибирезвенного для внутривенного введения, изучены его иммунохимические и протективные свойства, показана эффективность в различных схемах лечения и профилактики сибирезвенной инфекции. Разработанная технология гарантировала получение препарата по своим физико-химическим и биологическим свойствам, соответствующего требованиям, предъявляемым к иммуноглобулинам для внутривенного введения. Препарат не проявлял токсичности и пирогенности, содержал специфические антитела в титре не менее 1:1600 и обладал специфической иммунобиологической активностью. Выход гамма-глобулиновой фракции из 1 дм³ донорской иммунной плазмы составлял в среднем 14,5 г. Применение данного препарата в комплексной терапии сибирской язвы у кроликов позволило достичь 100 % выживания животных. Высокая эффективность и низкая реактогенность иммуноглобулина человека противосибирезвенного для внутривенного введения открывает перспективу его использования в качестве высокоэффективного

медицинского средства защиты от поражений, вызываемых возбудителем сибирской язвы, в том числе, в комплексной терапии тяжелых форм заболеваний [44].

Таким образом, российские военные ученые на протяжении всего XX века занимали лидирующие позиции в разработке вакцинно-сывороточных препаратов. Им принадлежит мировой приоритет в создании живых и комбинированных сибирезвенных вакцин, предназначенных для медицинского применения. Создание производства для массового выпуска живой сибирезвенной вакцины позволило обеспечить ею все учреждения России, снизить заболеваемость людей и решить проблему создания запасов на случай возникновения чрезвычайной эпидемической ситуации. В лечебно-профилактические и другие учреждения России в настоящее время ежегодно направляется в среднем от 15 до 20 тыс. комплектов вакцины. Сегодня кировский филиал 48 ЦНИИ МО РФ является единственным в стране производителем сибирезвенной вакцины и противосибирезвенного лошадиного иммуноглобулина.

Проводимые перспективные исследования по созданию новых вакцинно-сывороточных препаратов, технологий их производства, способов массовой вакцинации создали серьезный научный задел на десятилетия вперед. В ближайшее время работы по данным направлениям завершатся разработкой целого ряда новых высокоэффективных вакцинно-сывороточных препаратов против сибирской язвы и способов их применения.

Вклад автора/ Autor Contribution

Все авторы внесли свой вклад в концепцию рукописи, участвовали в обсуждении и написании этой рукописи, одобрили окончательную версию. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи. / All authors contributed to the conception of the manuscript, the discussion, and writing of this manuscript, approved the final version. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала и в РИНЦе.

Список источников / References

1. Евстигнеев В.И., Абдуллин Т.Г. Вклад научно-исследовательского института микробиологии Министерства обороны в становление системы биологической защиты войск и населения России // Диагностика, лечение и профилактика опасных и особо опасных инфекционных заболеваний. Био-

технология. Ветеринария: Матер. юбилейн. науч. конф., посвящ. 70-летию НИИ микробиологии РФ. Киров, 1998. С. 3–10.

Evstigneev V.I., Abdullin T.G. Contribution of the Research Institute of Microbiology of the Ministry of Defense to the formation of the biological protection

system of troops and population of Russia // *Diagnostics, treatment and prevention of dangerous and especially dangerous infectious diseases. Biotechnology. Veterinary Medicine: Mater. jubilee. scientific. conf., dedicated. 70th anniversary of the Research Institute of Microbiology of the Russian Federation.* Kirov, 1998. P. 3–10.

2. Шевцов А.Н., Коротышев О.В., Пермяков С.А., Погорельский И.П. Вакцинопрофилактика сибирской язвы в Российской Федерации и ее ближайшие перспективы // *Вестник войск РХБ защиты.* 2019. Т. 3. № 4. С. 337–346.

Shevtsov A.N., Korotyshev O.V., Permyakov S.A., Pogorelsky I.P. Vaccine prophylaxis of anthrax in the Russian Federation and its immediate prospects // *Bulletin of the troops of radiation, chemical and biological protection.* 2019. V. 3. № 8. P. 337–346.

3. Гинсбург Н.Н. Сибиреязвенная вакцина СТИ (ревизия вопроса о происхождении и сущности вакцинных штаммов) // *Сборник работ НИИЭГКА.* 1946. Вып. 1. С. 5–90.

Ginsburg N.N. Anthrax vaccine STI (revision of the question of the origin and essence of vaccine strains) // *Collected works of NIEGKA.* 1946. no. 1. P. 5–90.

4. Супотницкий М.В., Борисевич И.В., Климов В.И., Шевцов А.Н., Луб М.Ю., Туманов А.С. Роль российских и советских ученых в разработке сибиреязвенных вакцин // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2015. № 2. С. 46–52.

Supotnitskiy M.V., Borisevich I.V., Klimov V.I., Shevtsov A.N., Lub M.Yu., Tumanov A.S. The role of Russian and Soviet scientists in the development of anthrax vaccines // *Biopreparations. Prevention, Diagnostics, Treatment.* 2015. № 2. P. 46–52.

5. Гинсбург Н.Н. Живые вакцины. М.: Медицина, 1969. 335 с.

Ginsburg N.N. Live vaccines. Moscow: Medicine, 1969. 335 p.

6. Бургасов П.Н., Черкасский Б.Л., Кноп А.Г., Утегенов К.Д. Эпидемиологическая эффективность вакцины СТИ // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1976. № 9. С. 27–35.

Burgasov P.N., Cherkassky B.L., Knop A.G., Utegenov K.D. Epidemiological efficacy of the STI vaccine // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1976. № 9. P. 27–35.

7. Онищенко Г.Г., Васильев Н.Т., Литусов Н.В. и др. Сибирская язва: Актуальные аспекты микробиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики. М.: ВУНМЦМЗРФ, 1999. 447 с.

Onishchenko G.G., Vasiliev N.T., Litusov N.V. et al. Anthrax: Actual aspects of microbiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention. Moscow: VUNMTSMZRF, 1999. 447 p.

8. Сибирская язва: Актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты / Под ред. Онищенко Г.Г., Кожухова В.В. М.: Медицина, 2010. 424 с.

Anthrax: Actual problems of the development and implementation of medical protective equipment / Eds.

Onishchenko G.G., Kozhukhov V.V. Moscow: Medicine, 2010. 424 p.

9. Сероглазов В.В., Кожухов В.В., Строчков Ю.И., Амосов М.Ю. Способ поддержания сибиреязвенного вакцинного штамма СТИ-1. Патент на изобретение № 2142009 от 27.11.1999.

Seroglazov V.V., Kozhukhov V.V., Strochkov Yu.I., Amosov M.Yu. Method of maintaining anthrax vaccine strain STI-1. Patent for invention No. 2142009 from 27.11.1999.

10. Садовой Н.В., Кравец И.Д., Селиваненко Г.М. и др. Вакцина сибиреязвенная комбинированная. Патент на изобретение № 2115433 от 20.07.1998.

Sadovoy N.V., Kravets I.D., Selivanenko G.M. et al. Combined anthrax vaccine. Patent for invention No. 2115433 dated 20.07.1998.

11. Садовой Н.В., Садовая Е.А., Саяпина Л.В. и др. Конструирование и изучение иммуногенных свойств комбинированной вакцины против сибирской язвы // *Актуальные проблемы биологической защиты войск и населения. Диагностика, лечение и профилактика опасных инфекционных заболеваний. Эпидемиология и эпизоотология. Микробиология. Биотехнология. Экология: матер. Всерос. науч.-практич. конф. посв. 60-летию филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ЦВТП БЗ».* г. Екатеринбург, 2009. С. 121–122.

Sadovoy N.V., Sadovaya E.A., Sayapina L.V. et al. Design and study of the immunogenic properties of a combined vaccine against anthrax // *Actual problems of biological protection of troops and population. Diagnostics, treatment and prevention of dangerous infectious diseases. Epidemiology and epizootology. Microbiology. Biotechnology. Ecology: mater. Vseros. scientific-practical conf. dedicated the 60th anniversary of the branch of the Federal State Institution «48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of Russia - TsVTP BZ».* Ekaterinburg, 2009. P. 121–122.

12. Пименов Е.В., Дармов И.В., Васильев Н.Т. и др. Состояние вопроса и перспективы разработки вакцин против сибирской язвы // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2002. № 5. С. 42–46.

Pimenov E.V., Darmov I.V., Vasiliev N.T. et al. State of the issue and prospects for the development of vaccines against anthrax // *Epidemiology and vaccine prevention.* 2002. № 5. P. 42–46.

13. Аксенова Л.Ю., Буравцева Н.П., Коготкова О.И. и др. Свойства живой сибиреязвенной антибиотикоустойчивой вакцины СТИ-ПР в процессе длительного хранения // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 2001. № 1. С. 34–37.

Aksenova L.Yu., Buravtseva N.P., Kogotkova O.I. et al. Properties of live anthrax antibiotic-resistant vaccine STI-PR during long-term storage // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2001. № 1. P. 34–37.

14. Сероглазов В.В., Кожухов В.В., Амосов М.Ю., Строчков Ю.И. Сибиреязвенный вакцин-

ный штамм СТИ-ПР-4 с расширенным спектром антибиотикорезистентности. Патент на изобретение № 2173342 от 10.09.2001.

Seroglazov V.V., Kozhukhov V.V., Amosov M.Yu., Strochkov Yu.I. Anthrax vaccine strain STI-PR-4 with an extended spectrum of antibiotic resistance. Patent for invention No. 2173342 dated 10.09.2001.

15. Шляхов Э.Н. Эпидемиология, диагностика и профилактика сибирской язвы. Кишинев: Карта Молдовеняскэ, 1960.

Shlyakhov E.N. Epidemiology, diagnosis and prevention of anthrax. Chisinau: Kartya Moldoveneaske, 1960.

16. Дербин М.И., Кузьмич М.К., Гарин Н.С. и др. Получение и изучение сибиреязвенного протективного антигена. Сообщение III. Усовершенствованная методика получения химической сибиреязвенной вакцины в лабораторных условиях // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1977. № 2. С. 63–67.

Derbin M.I., Kuzmich M.K., Garin N.S. et al. Obtaining and study of the anthrax protective antigen. Communication III. Improved method of obtaining a chemical anthrax vaccine in laboratory conditions // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1977. № 2. P. 63–67.

17. Сибирская язва: Актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты / Под ред. Онищенко Г.Г., Дармова И.В., Борисевича С.В. Сергиев Посад, 2018. 591 с.

Anthrax: Actual problems of the development and implementation of medical protective equipment / Eds. Onishchenko G.G., Darmov I.V., Borisevich S.V. Sergiev Posad, 2018. 591 p.

18. Васильев Н.Т., Пименов Е.В., Кожухов В.В. Перспективы создания сибиреязвенных вакцин нового поколения // Иммунология. 1999. № 3. С. 5–8.

Vasiliev N.T., Pimenov E.V., Kozhukhov V.V. Prospects for the creation of new generation anthrax vaccines // Immunology. 1999. № 3. P. 5–8.

19. Mikesell P., Ivins B., Ristroph J. Evidence for plasmid-mediated toxin production in *B. anthracis* // Infect. Immun. 1983. V. 39. P. 371–376.

20. Okinaka R., Cloud K., Hampton O. et al. The sequence and organization of pX01, the large *B. anthracis* plasmid harboring the anthrax toxin genes // J. Bacteriol. 1999. V. 181. P. 6509–6515.

21. Klimpel K.R., Molloy S.S., Thomas G., Leppla S.H. Anthrax toxin protective antigen is activated by a cell surface protease with the sequence specificity and catalytic properties of furin // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992. V. 89. P. 10277–10281.

22. Микшис Н.И., Попова П.Ю., Семакова А.П., Кутырев В.В. Лицензированные сибиреязвенные вакцины и экспериментальные препараты на стадии клинических исследований // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2017. № 4. С. 112–126.

Mikshis N.I., Porova P.Yu., Semakova A.P., Kuttyrev V.V. Licensed anthrax vaccines and experimental drugs at the stage of clinical trials // Journal of Microbiology,

Epidemiology and Immunobiology. 2017. No. 4. P. 112–126.

23. Онучина Н.В., Кузнецовский А.В., Воробьев А.А., Филиппов А.В. Генетическое конструирование рекомбинантного штамма *Bacillus subtilis*, продуцирующего протективный антиген сибиреязвенного микроба // Вестник войск РХБ защиты. 2018. Т. 2. № 2. С. 51–60.

Onuchina N.V., Kuznetsovsky A.V., Vorobiev A.A., Filippov A.V. Genetic construction of a recombinant *Bacillus subtilis* strain producing a protective antigen of the anthrax microbe // Journal of NBC Protection Corps. 2018. V. 2. № 2. P. 51–60.

24. Шевцов А.Н., Пермяков С.А., Кузнецовский А.В., Коротышев О.В., Бирюков В.В., Боровской Д.В. Пероральный способ вакцинопрофилактики сибирской язвы. Патент на изобретение № 2712133 от 24.01.20.

Shevtsov A.N., Permyakov S.A., Kuznetsovsky A.V., Korotyshev O.V., Biryukov V.V., Borovskoy D.V. Oral anthrax vaccine prophylaxis. Patent for invention No. 2712133 dated 01.24.20.

25. Воробьев А.А. Физиологические пути введения антигенов и других биологически активных веществ в организм // Иммунология. 1996. № 5. С. 4–8.

Vorobiev A.A. Physiological ways of introducing antigens and other biologically active substances into the body // Immunology. 1996. No. 5. P. 4–8.

26. Анастасиев В.В. Применение иммуноглобулинов: Обзор. Н. Новгород: изд-во НГМИ, 1993. 27 с.

Anastasiev V.V. The use of immunoglobulins: a review. N. Novgorod: publishing house of the NGMI, 1993. 27 p.

27. Klein F. New method of treatment of some infectious diseases // Science. 1962. V. 138. P. 1331.

28. Никифоров В.Н. Кожная форма сибирской язвы и бактериемия // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1960. № 8. С. 122–128.

Nikiforov V.N. Cutaneous anthrax and bacteremia // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1960. No. 8. P. 122–128.

29. Мухордов Ф.Г. О лечении больных сибирской язвой // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1966. № 3. С. 143–145.

Mukhordov F.G. On the treatment of patients with anthrax // Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 1966. No. 3. P. 143–145.

30. Комиссаров А.В., Пименов Е.В., Комоско Г.В. и др. Полуфабрикат глобулина противосибиреязвенного лошадиного. Патент на изобретение № 2161985 от 20.01.01.

Komissarov A.V., Pimenov E.V., Komosko G.V. et al. Semi-finished product of equine anthrax globulin. Invention patent No. 2161985 dated 20.01.01.

31. Проскурина В.А., Шиянова Е.С., Чурикова Н.В. Лечение сибиреязвенной интоксикации в эксперименте // Диагностика и профилактика особо опасных и других инфекций. Ставрополь, 2000. С. 39–46.

Proskurina V.A., Shiyanova E.S., Churikova N.V.

Treatment of anthrax intoxication in the experiment // *Diagnostics and prevention of especially dangerous and other infections*. Stavropol, 2000. P. 39–46.

32. Стрельникова В.А., Мальцева В.Н. Изучение возможности применения пенициллина и специфического глобулина для лечения сибиреязвенного процесса в облученном организме // *Антибиотики*. 1975. № 10. С. 922–924.

Strelnikova V.A., Maltseva V.N. Study of the possibility of using penicillin and specific globulin for the treatment of the anthrax process in an irradiated organism // *Antibiotics*. 1975. № 10. P. 922–924.

33. Комиссаров А.В., Комоско Г.В., Лещенко А.А. и др. Разработка сухой формы полуфабриката глобулина противосибиреязвенного лошадиного // *Биотехнология*. 2003. № 3. С. 74–79.

Komissarov A.V., Komosko G.V., Leshchenko A.A. et al. Development of the dry form of horse anti-anthrax globulin half-finished product // *Biotechnology in Russia*. 2003. № 3. P. 73–79.

34. Комиссаров А.В., Пименов Е.В., Дармов И.В. и др. Глобулин противосибиреязвенный лошадиный сухой. Патент на изобретение № 22114836 от 27.10.03.

Komissarov A.V., Pimenov E.V., Darmov I.V. et al. Globulin anthrax equine dry. Invention patent No. 22114836 dated 27.10.03.

35. Комиссаров А.В., Жучихин Ю.С., Васильев П.Г. и др. Сравнительное изучение качества препаратов противосибиреязвенного глобулина, полученных при создании производства в НИИ микробиологии МО РФ и выпускаемых ранее в Тбилиском НИИ вакцин и сывороток // Матер. юбил. науч. конф, посвященной 50-летию Центра военно-технических проблем биологической защиты НИИ микробиологии МО РФ «Диагностика, лечение и профилактика инфекционных заболеваний. Биотехнология. Ветеринария». г. Екатеринбург, 30 апреля 1999 г. С. 95–96.

Komissarov A.V., Zhuchikhin Yu.S., Vasiliev P.G. et al. Comparative study of the quality of anti-anthrax globulin preparations obtained during the creation of production at the Research Institute of Microbiology of the Ministry of Defense of the Russian Federation and previously produced at the Tbilisi Research Institute of vaccines and serums. Mater. anniversary. scientific. Conf, dedicated to the 50th anniversary of the Center for Military-Technical Problems of Biological Defense of the Research Institute of Microbiology of the Ministry of Defense of the Russian Federation "Diagnostics, treatment and prevention of infectious diseases. Biotechnology. Veterinary Medicine". Yekaterinburg, April 30, 1999. P. 95–96.

36. Барбан П.С., Любимова Г.И., Пантюхина А.Н. F(ab')₂-фрагменты иммуноглобулинов: изучение специфической активности и реактогенности // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1977. № 6. С. 37–40.

Barban P.S., Lyubimova G.I., Pantyukhina A.N.

F(ab')₂-fragments of immunoglobulins: study of specific activity and reactogenicity // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1977. № 6. P. 37–40.

37. Барбан П.С., Пантюхина А.Н., Старцева М.Г. F(ab')₂-фрагменты иммуноглобулинов // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1976. № 6. С. 51–56.

Barban P.S., Pantyukhina A.N., Startseva M.G. F(ab')₂-fragments of immunoglobulins // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1976. № 6. P. 51–56.

38. Гавриленкова В.Ю. Изучение зависимости специфической активности противостолбнячного иммуноглобулина от степени фрагментации // *Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол.* 1978. № 3. С. 68–71.

Gavrilenkova V.Yu. Study of the dependence of the specific activity of tetanus immunoglobulin on the degree of fragmentation // *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 1978. № 3. P. 68–71.

39. Луб М.Ю., Шевцов А.Н., Кожухов В.В. и др. Сывороточный иммунобиологический препарат для экстренной профилактики и лечения сибирской язвы. Патент на изобретение № 2381037 от 10.02.2010.

Lub M.Yu., Shevtsov A.N., Kozhukhov V.V. et al. Serum immunobiological preparation for emergency prevention and treatment of anthrax. Patent for invention No. 2381037 dated 10.02.2010.

40. Кожухов В.В., Пименов Е.В., Дармов И.В. и др. Способ лечения генерализованной формы сибиреязвенной инфекции. Патент на изобретение № 2214834 от 27.10.2003.

Kozhukhov V.V., Pimenov E.V., Darmov I.V. et al. A method of treating the generalized form of anthrax infection. Patent for invention No. 2214834 dated 27.10.2003.

41. Лобзин Ю.В. Волжанин В.М., Захарченко С.М. Сибирская язва // *Клиническая микробиология и антибактериальная химиотерапия*. 2002. № 2. С. 104–127.

Lobzin Yu.V. Volzhanin V.M., Zakharchenko S.M. Anthrax // *Clinical Microbiology and Antibacterial Chemotherapy*. 2002. № 2. P. 104–127.

42. Dixon B.S., Meselson M., Gnillemin J. et al. Anthrax // *N. Engl. J. Med.* 1999. V. 341. P. 815–826.

43. Шевцов А.Н., Боровской Д.В., Дробкова А.В. и др. Иммуноглобулин человека противосибиреязвенный для внутривенного введения. Патент на изобретение № 2348429 от 10.03.09.

Shevtsov A.N., Borovskaya D.V., Drobkova A.V. et al. Human anthrax immunoglobulin for intravenous administration. Patent for invention No. 2348429 dated 10.03.09.

44. Боровской Д.В., Шевцов А.Н., Дробкова А.В. Новый противосибиреязвенный препарат для внутривенного введения // Матер. юбил. науч. конф, посвященной 60-летию филиала ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России - ЦВТП БЗ». г. Екатеринбург,

16 июля 2009 г. С. 150–151.

Borovskoy D.V., Shevtsov A.N., Drobkova A.V.
New anthrax drug for intravenous administration // Mater. anniversary. scientific. Conf, dedicated to the

60th anniversary of the branch of the Federal State Budgetary Institution "48 Central Research Institute" of the Ministry of Defense of Russia - TsVTP BZ". Yekaterinburg, July 16, 2009. P. 150–151.

Об авторах

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), 610000, Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119.

Шевцов Александр Николаевич. Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, д-р биол. наук, проф.

Коротышев Олег Васильевич. Начальник научно-исследовательского отдела, канд. биол. наук.

Зиганшин Ренат Шайхуллович. Научный сотрудник научно-исследовательского отдела, канд. мед. наук, ст. науч. сотр.

Пермяков Сергей Александрович. Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела.

Кытманова Ирина Юрьевна. Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела.

Путятин Михаил Анатольевич. Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела.

Погорельский Иван Петрович. Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, д-р мед. наук, проф.

Контактная информация для всех авторов: 23527@mil.ru

Контактное лицо: Шевцов Александр Николаевич: 23527@mil.ru

History of Military Contributions to the Creation of Vaccine-Serum Preparations Against Anthrax

A.N. Shevtsov, O.V. Korotyshev, R.Sh. Ziganshin, S.A. Permyakov,

I.Yu. Kytmanova, M.A. Putyatin, I.P. Pogorelsky

Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Kirov), Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation

Received 12 January 2021. Accepted 20 December 2021.

Vaccination in combination with chemotherapeutic agents play an important role in the complex of measures aimed at combating anthrax. However, the role of Russian military scientists in the development of means and methods of specific biological protection against anthrax is not fully covered in scientific literature. *The aim of the article* is to summarize the contribution of Russian military scientists to the creation of vaccine-serum preparations against anthrax. In the 1940–1980s in the branches of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation, live and combined anthrax vaccines have been created. Currently, these branches are located in the cities of Kirov and Yekaterinburg. In 1998, military researchers of these branches obtained a vaccine strain STI-PR-4 resistant to a number of antibiotics. On the basis of this strain, the combined dry anthrax vaccine was developed, which can be used in foci of biological infection together with the main chemotherapeutic drugs. In 1996–1998 specialists of the branch (Kirov), together with the Oryol biofactory, created a new production line for the production of heterologous (horse) anti-anthrax immunoglobulin, an emergency specific protection against the anthrax pathogen. The improvement of this drug was completed by the development of the laboratory technology for obtaining F(ab')₂ fragments, which can be used for emergency specific prophylaxis and treatment of anthrax. The task of developing a new anti-anthrax human immunoglobulin for intravenous administration was successfully solved in 2004 by scientists of the branch (Kirov) together with the Federal State Institution «Kirov Research Institute of Hematology

and Blood Transfusion of Roszdrav» within the framework of the Federal Target Program. In 2020, employees of the branch (Kirov) developed a mass immunization method using oral anthrax vaccine. The ongoing advanced research on the creation of new vaccine-serum preparations, technologies for their production, methods of mass vaccination have created a serious scientific base, which will make it possible in the future to protect the population and personnel of the Armed Forces of our country from the outbreaks of anthrax and acts of biological terrorism.

Keywords: antibiotic resistant strain; vaccine preparation; vaccination; live anthrax vaccine; immunity; immunoglobulin; combined anthrax vaccine; mass methods of immunization; anthrax; method of administration; experimental technological line.

For citation: Shevtsov A.N., Korotyshev O.V., Ziganshin R.Sh., Permyakov S.A., Kytmanova I.Yu., Putyatin M.A., Pogorelsky I.P. History of Military Contributions to the Creation of Vaccine-Serum Preparations Against Anthrax // *Journal of NBC Protection Corps*. 2021. V. 5. No 4. P. 384–396 
<https://doi.org/10.35825/2587-5728-2021-5-4-384-396>

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board.

References

See P. 391–395.

Authors

Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defence of the Russian Federation (Kirov), Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation.

Alexander Nikolayevich Shevtsov. Leading Researcher. Doctor of Biological Sciences, Professor.

Oleg Vasilyevich Korotyshev. Head of the Department. Candidate of Biological Sciences.

Renat Shaikhulloevich Ziganshin. Researcher. Candidate of Medical Sciences.

Sergey Alexandrovich Permyakov. Junior Researcher.

Irina Yurievna Kytmanova. Junior Researcher.

Mikhail Anatolyevich Putyatin. Junior Researcher.

Ivan Petrovich Pogorelsky. Leading Researcher. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Contact information for all authors: 23527@mil.ru

Contact person: Alexander Nikolayevich Shevtsov; 23527@mil.ru