**Совершенствование методов контроля иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения с использованием современных молекулярно-биологических методов**

|  |  |
| --- | --- |
| **Тема** | Совершенствование методов контроля иммунобиологических лекарственных средств для ветеринарного применения с использованием современных молекулярно-биологических методов |
| **Период выполнения** | 2021-2022 гг. |
| **Актуальность** | За последние годы требования к качеству лекарственных средств значительно возросли в результате улучшения знаний о потенциальных рисках, связанных с использованием биологических препаратов как для самих целевых животных, так и для потребителей продуктов животного происхождения. Качество иммунобиологических лекарственных средств характеризуется главным образом его безопасностью и эффективностью, о которых судят по множеству показателей, определяемых физико-химическими, микробиологическими, иммунологическими, клиническими и иными методами. После тщательного изучения вакцины в процессе ее научной разработки определяют соотношение между пользой иммунизации и возможными рисками, устанавливают контролируемые показатели и методы их качественной и количественной оценки. Фармакопейные статьи, являющиеся Государственным стандартом качества для конкретных вакцин, разрабатывают на основе изучения показателей и выработки методов их контроля. XIV издание Государственной фармакопеи включает в себя ряд общих фармакопейных статей (ОФС), содержащих перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, описания методов анализа лекарственного средства, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам. Вакцины считаются наиболее экономически эффективным средством профилактики инфекционных заболеваний, но они должны быть свободны от посторонних вирусных загрязнений, которые могут заразить животных. Проверка чистоты стала одним из основных требований к качеству иммунологических ветеринарных препаратов. Европейская Фармакопея (Ph. Eur.) требует, например, чтобы птичьи вирусные вакцины были свободны от случайных агентов. Конкретные требования приведены в главах 2.6.24 «Вирусные вакцины для птиц: тесты на посторонние агенты в посевном материале» и 2.6.25 «Птичьи вирусные вакцины: тесты на посторонние вещества в партиях готовой продукции». В соответствии с этими требованиями посевной материал и партии вакцин должны быть проверены на предмет полного перечня потенциальных загрязнителей. Традиционно в качестве методов тестирования посторонних агентов в вакцинах для птиц используются вирусологические методы (культивирование в куриных эмбрионах, тестирование на культурах клеток, тестирование с использованием SPF цыплят). Хотя сфера охвата тестирования контаминантов вакцин довольно широка, бывают случаи, когда классическими методами не удается обнаружить случайные вирусы. Связано это с особенностями посторонних вирусов, которые могут не реплицироваться в традиционно используемых культурах клеток, а также со сложностью интерпретации результатов и длительностью исследований.В научной литературе были описаны случаи обнаружения вируса SV40 в вакцинах против полиомиелита человека и выявления вируса птичьего лейкоза в вакцинах против желтой лихорадки и кори. Позже цирковирус свиней 1 типа (ЦВС-1) был обнаружен в ротавирусной вакцине. Вакцины для животных и птиц, как показывают данные научной литературы, также бывают загрязненными посторонними вирусами. Вирус ретикулоэндотелиоза и вирус ньюкаслской болезни были обнаружены в вакцинах для птиц. Вирус блютанг обнаруживали в вакцине для собак, в связи с этим были отмечены аборты и случаи гибели беременных сук. В проведенном бразильскими учеными исследовании геном вируса анемии цыплят обнаруживали в 6 из 32 живых в 1 из 3 исследованных инактивированных вакцин для птиц, а геном птичьего гировируса 2 типа был выявлен в 9 из 32 исследованных живых вакцин. Описаны случаи выявления новых, ранее неизвестных вирусов, таких как вирус Hobi-like, RD114 и вирус Torque Teno (TTV). RD114 был впервые обнаружен Okada et al. в вакцине против панлейкопении кошек, в то время как в 6 из 26 вакцин для свиней был выявлен TTV согласно исследованию, опубликованному в 2009 году.В одной из научных работ, посвященных тестированию вакцин для ветеринарного применения, вирусы-контаминанты были разделены на 2 группы: в первую группу вошли вирусы, хорошо известные производителям ветеринарных вакцин – это вирусы анемии цыплят и ССЯ, а также пестивирусы, во вторую группу были включены «новые» вирусы ТТV и RD114. В результате проведенных исследований было показано, что вирусы первой группы практически не выявлялись в преапаратах, пестивирусы были детектированы в одной из вакцин против болезни Ауески, при этом вирусы второй группы выявляли как в вакцинах для птиц, так и в вакцинах для млекопитающих.В Государственной фармакопее ОФС 1.7.2.0013.15 описан метод полимеразной реакции, как метод анализа биологических лекарственных препаратов, с уточнением, что для анализа используют наборы реагентов для ПЦР, валидированные для соответствующих целей. В последние годы производители лекарственных средств ветеринарного назначения все чаще стали использовать метод ПЦР для контроля наличия посторонних агентов в посевном материале, продуктах, которые использовались во время производства, а также в готовых препаратах. Отдельные производители лекарственных средств ветеринарного назначения в своих нормативных документах, регламентирующих методы контроля качества препаратов, используют методики выявления посторонних вирусов на основе ПЦР. Исследования вакцинных препаратов по данным методам проводились ранее в рамках сертификационных испытаний и выборочного контроля, однако сравнение таких методик и молекулярно-генетические исследования, направленные на поиск новых контаминантов живых вирусных вакцин в России ранее не проводились. |
| **Цель исследования** | Цель НИР - Получение информации об отсутствии возможных контаминантов в иммунологических лекарственных средствах для ветеринарного применения;Разработка методик на основе ПЦР для выявления наиболее актуальных контаминантов живых вирусных вакцин и биологического материала, используемого для производства иммунобиологических лекарственных средств. |
| **Планируемые результаты** | Будет получена информация о встречаемости контаминантов вакцин для ветеринарного применения.Будет подготовлен проект Фармакопейной статьи, посвященной контролю качества иммунологических лекарственных средств ветеринарного назначения молекулярно-биологическими методами.Будут разработаны методики контроля качества вакцинных препаратов на основе молекулярно-биологических методов. |