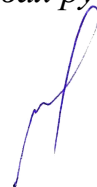


Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Сибирский государственный университет инженерии и биотехнологий»

На правах рукописи



ИЛЬИН ЕВГЕНИЙ НИКОЛАЕВИЧ

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
РАЦИОНАЛЬНЫХ СХЕМ КУПИРОВАНИЯ
БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖИВОТНЫХ**

4.2.3 – Инфекционные болезни и иммунология животных

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата ветеринарных наук

Научный руководитель:
доктор ветеринарных наук, доцент
Димова Алеся Сергеевна

Ставрополь – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
1.1 Эпизоотический процесс бруцеллеза – саморегулирующаяся паразитарная система.....	10
1.2 Теоретические и практические основы купирования бруцеллезной инфекции у животных на популяционном уровне.....	14
1.3 Антибактериальные препараты при бруцеллезе.....	22
1.4 Эффективность различных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных с использованием антибактериальных препаратов.....	26
1.5 Заключение по обзору литературы.....	37
2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1. Материалы и методы.....	38
2.2. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	40
2.2.1 Оценка противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у животных и возможности ее повышения.....	40
2.2.2 Эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в эксперименте на морских свинках и ограниченном контролируемом опыте на крупном рогатом скоте.....	56
2.2.3 Эффективность купирования бруцеллезной инфекции с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в производственных условиях на крупном рогатом скоте.....	64
2.2.4 Противоэпизоотическая эффективность при бруцеллезе конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200.....	72

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ	89
3.1 ЗАКЛЮЧЕНИЕ	102
3.2 ВЫВОДЫ.....	103
3.3 ПРЕДЛОЖЕНИЯ.....	104
3.4 ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	140

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Бруцеллез до сих пор остается одной из опасных зооантропонозных инфекций с тенденцией к широкому распространению (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

Оздоровление животноводческих хозяйств от этой болезни наиболее эффективно при полной сдаче на убой всего скомпрометированного поголовья. Но этот способ по социально-экономическим причинам широкого применения не нашел.

Другой способ основан на выявлении инфицированных животных при комплексных систематических исследованиях на бруцеллез всего неблагополучного по бруцеллезу поголовья до получения отрицательных результатов. У него есть два варианта: без вакцинации и с ее применением по определенным схемам. Однако, на практике они имеют издержки: на неиммунном фоне происходят рецидивы болезни, а также острые вспышки при заносе возбудителя извне; при вакцинации быстрый и стабильный результат оздоровления неблагополучных стад получают не всегда (С.К. Димов, 1993 [72]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

С учетом изложенного, бруцеллезная инфекция у животных продолжает быть в ряде популяций неуправляемой или недостаточно управляемой. Поэтому проблема ее надежного купирования в современных условиях особенно актуальна.

Степень разработанности проблемы.

Купирование бруцеллезной инфекции у животных за счет превентивной санации всего неблагополучного поголовья этиотропными средствами является принципиально возможным. Ранее получены экспериментальные доказательства отсутствия ее вирулентного возбудителя в биоматериале от инфицированных и подвергавшихся санации животных. На полноценный лечебный эффект антибактериальных препаратов расчета не было. Но вполне реальным оказалось

добиться резкого снижения патогенных свойств бруцелл и даже их элиминации (А.П. Красиков, 1996 [107]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

При бруцеллезе животных попытки использования различных антибактериальных препаратов, в том числе в сочетании с вакцинацией, существовали давно. Положительно зарекомендовали себя, в частности, антибиотики тетрациклинового ряда (В.Б. Тен, 1996 [174]; А.П. Красиков, 2002 [104]; Б.М. Мустафин, 2010 [131] и др.).

При выборе антибактериального средства, кроме этиотропного воздействия, важны его пролонгирующие свойства, усиливающие антибактериальный эффект, а также стоимость и доступность.

К началу наших исследований рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных, приемлемых для широкого практического применения, не было.

Цель работы: Экспериментальное и практическое обоснование рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных.

Задачи исследований:

1. Оценить противоэпизоотическую эффективность традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у животных и возможности ее повышения.

2. Изучить эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в эксперименте на морских свинках и ограниченном контролируемом опыте на крупном рогатом скоте.

3. Изучить эффективность купирования бруцеллезной инфекции с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в производственных условиях на крупном рогатом скоте.

4. Изучить противоэпизоотическую эффективность при бруцеллезе конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200.

Научная новизна:

- оценена противоэпизоотическая эффективность традиционных методов

купирования бруцеллезной инфекции у животных и обоснована возможность ее дополнительного повышения;

- в экспериментальных и производственных условиях обоснована возможность купирования бруцеллезной инфекции с помощью рационального применения пролонгированного антибиотика тетрациклинового ряда Нитокс-200;

- выявлены преимущества сочетанного применения указанного препарата с последующей конъюнктивальной иммунизацией животных вакциной из штамма *B. abortus* 19;

- получены новые данные, обосновывающие повышение противоэпизоотической эффективности конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота неблагополучных по бруцеллезу стад на фоне предварительного введения антибактериального препарата Нитокс-200.

Теоретическая и практическая значимость диссертационной работы заключается в экспериментальном и практическом обосновании рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных.

Доказана наибольшая противоэпизоотическая эффективность конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота неблагополучных по бруцеллезу стад на фоне предварительного введения антибактериального препарата Нитокс-200.

Результаты собственных исследований использованы при разработке следующих нормативно-технических и научно-методических документов:

На всероссийском уровне:

- материалов «Иммунопрофилактика животных против бруцеллеза конъюнктивальным методом», рассмотренных и одобренных секцией ветеринарии научно-технического совета Минсельхоза России (2020 г.);

На региональном уровне:

- «Стратегии оптимизации системы противобруцеллезных мероприятий у крупного и мелкого рогатого скота в Ставропольском крае на 2021-2025 гг.» (2020 г.);

- научно-методических рекомендаций «Рациональные схемы купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота (2022 г.).

Результаты исследований могут быть использованы в качестве методической основы в дальнейших научных разработках по оптимизации специальных противобруцеллезных мероприятий у с.-х. животных, а также в учебном процессе ВУЗов ветеринарного профиля.

Методология и методы диссертационного исследования.

Областями исследований явились эпизоотический процесс бруцеллеза крупного рогатого скота и его контроль, а также средства и методы купирования бруцеллезной инфекции.

Применительно к поставленной цели и задачам в работе использовали теоретический, эмпирический и экспериментальный методы.

В лабораторной диагностике бруцеллеза крупного рогатого скота использовали иммунологические и бактериологические методы.

Основные положения, выносимые на защиту:

- оценка противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у животных и возможности ее повышения;
- эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в эксперименте на морских свинках и ограниченном контролируемом опыте на крупном рогатом скоте;
- эффективность купирования бруцеллезной инфекции с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в производственных условиях на крупном рогатом скоте;
- противоэпизоотическая эффективность при бруцеллезе конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на:

- научно-практических конференциях в рамках деловых программ выставок ВДНХ «Золотая осень» (Москва, 2015, 2017, 2021, 2023, 2025);

- III-й всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных» (Ставрополь, 2019);
- V-ом национальном конгрессе бактериологов (г. Москва, 16-17 сентября 2019);
- научно-практической конференции «Современные научные подходы к решению проблемы бруцеллеза» (Омск, 2020);
- 86-й региональной научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу» (г. Ставрополь, 14 мая 2021 г.);
- Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора (Омск, 2021);
- международной конференции, посвященной 100-летию СибНИВИ-ВНИИБТЖ (Омск, 2021);
- региональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию со дня основания Ставропольского противочумного института Роспотребнадзора (Ставрополь, 2022);
- 87-й региональной научно-практической конференции «Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу» (Ставрополь, 2022);
- XXVI международном научно-практическом форуме, посвященном памяти академика Б. Бямбаа (Улаанбаатар, 2023);
- международной научно-практической конференции «Инновационные решения актуальных вопросов биологической, токсикологической и радиационной безопасности для АПК», посвященной памяти профессора Х.Х. Абдуллина (Казань, 2024).

Публикации результатов исследований. По материалам диссертации опубликованы 15 научных работ, в которых изложены основные положения выполненной работы, в том числе 5 изданы в периодическом издании, входящем в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, утвержденных ВАК Министерства науки и высшего образования России и рекомендованных для

публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени («Ветеринария»); научно-методические рекомендации.

Личный вклад соискателя состоит в: поиске и анализе известных сведений в рамках взятой для изучения темы; формулировке необходимых задач предстоящих исследований; получении первичных данных, обработке, обобщении и анализе результатов; подготовке материалов для апробации и публикации; оформлении диссертации.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 148 стр. компьютерного текста и включает: введение, обзор литературы, материалы и методы, собственные исследования, заключение, выводы, практические предложения, библиографический указатель использованной литературы, приложения.

Диссертация иллюстрирована 12 таблицами и 15 рисунками. Список использованной литературы включает 256 источников, из которых – 44 иностранных.

1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпизоотический процесс бруцеллеза – саморегулирующаяся паразитарная система

Эпизоотический процесс уже давно воспринимается, как функционирующая эпизоотическая цепь из трех звеньев (животное – источник возбудителя инфекции; механизмы его передачи; восприимчивые животные). Эти представления до настоящего времени остаются вполне логичными (И.А. Бакулов с соавт., 2008 [27] и др.), но весьма схематичны, являясь в большей степени «взглядом со стороны». Они не раскрывают внутреннюю биологическую сущность эпизоотического процесса. В этой связи особенно актуальны механизмы саморегуляции паразитарных систем. Они открыты В.Д. Беляковым с соавторами и включены в разработанную ими соответствующую теорию (В.Д. Беляков, 1983 [33], 1987 [32]; В.Д. Беляков с соавт., 1987 [34], 1989 [35]). В ней четыре основных положения: генотипическая и фенотипическая гетерогенность популяций паразита и хозяина по отношению друг к другу; взаимообусловленная изменчивость их биологических свойств; фазовая самоперестройка популяций паразита, обеспечивающая неравномерное функционирование паразитарной системы; регулирующая роль социальных и природных условий в ее фазовых изменениях. Они оказались универсальными и принципиально применимы для обоснования саморегулирующих механизмов эпизоотического процесса, с учетом его определенной специфики (В.Д. Беляков, 1983 [33]; В.Д. Беляков с соавт., 1987 [34]; И.А. Бакулов с соавт., 1986 [28, 29]; С.И. Джупина, 2015 [69]; С.К. Димов, 1993 [72], 1998 [73]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

Эпизоотический процесс бруцеллеза этим основным теоретическим положениям соответствует. Из известных к настоящему времени 12 видов возбудителей бруцеллеза, относящихся к роду *Brucella*, особо актуальны 3 вида бруцелл в типичной S-форме: *B. abortus*, *B. melitensis* и *B. suis*. Для вызываемой

ими болезни свойственен весьма продолжительный инкубационный период, длящийся даже месяцами.

Характерен незавершенный фагоцитоз и широкий диапазон изменчивости (от типичных S-форм до диссоциированных форм с различным соотношением S- и R-компонентов до нестабильных и стабильных R-форм). Известны даже нестабильные и стабильные L-формы (частично или полностью потерявшие клеточную стенку). Для бруцеллеза характерен вертикальный путь передачи возбудителя, когда он способен передаваться от потомства к потомству за счет молодняка, полученного от инфицированных матерей и заразившегося эмбрионально, внутриутробно, а также через молозиво и молоко (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99] и др.).

Проблема изменчивости бруцелл явилась ключевой в расшифровке внутренних механизмов эпизоотического процесса и особенностей их проявления в различных ситуациях под влиянием многообразных факторов (И.А. Косилов, 1975 [100], И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; П.А. Триленко, 1976 [179]; М.Н. Шадрина, 1976 [201]; В.Г. Ощепков, 1990 [141]; Л.Н. Гордиенко, 1987 [57]; Г.З. Идрисов с соавт., 1990 [87]; С.И. Джупина, 2016 [68] и др.).

И.А. Косилов (1975 [100]) выявил взаимосвязь изменчивости их вирулентных и антигенных свойств. Он установил, что диссоциация возбудителя происходит в направлении изменения его антигенной структуры от типичной S-формы к атипичным: появляется R-компонент, который постепенно вытесняет S-компонент. При этом у диссоциированных форм возбудителя неизбежно снижаются вирулентные свойства. В организме инфицированных ими животных резко падает активность выработки типичных S-антител, или этот процесс прекращается. Это обстоятельство принципиально препятствует объективной диагностике болезни, а, значит, своевременному и полному выявлению инфицированных животных. Существование стабильных R-форм бруцелл оказалось возможным в течение достаточно длительного времени. Однако в большинстве случаев происходила их реверсия в направлении восстановления S-антигенной структуры и вирулентности. Нередко исходные вирулентные

свойства бруцелл, которыми они обладали до диссоциации, даже повышались. Высокий уровень вирулентности S-форм бруцелл обеспечивался их пассажированием за счет постоянного наличия восприимчивых животных, не имеющих иммунитета.

В этой связи характерным примером роли саморегулирующих механизмов в развитии эпизоотического процесса бруцеллеза явилась история с существовавшей ранее научной концепцией, обосновывающей возможность самовыздоровления животных при бруцеллезе (Р.А. Цион с соавт., 1943 [195]; С.Н. Вышелесский, 1944 [55]; А.А. Аливердиев, 1960 [4]; П.С. Лазарев с соавт., 1950 [113]; К.П. Ворошилов, 1958 [53], 1965 [52] и др.). Ее сторонники констатировали самовыздоровление больных бруцеллезом животных по наличию у них отрицательных РА и РСК с диагностикумами из S-форм бруцелл.

С учетом этой концепции в 50-ые-60-ые годы в стране из больных бруцеллезом животных в массовом порядке организовывали замкнутые стада – изоляторы. Их затем в течение нескольких лет «оздоравливали», признавая здоровыми животными с отрицательными результатами исследований сывороток крови в РА и РСК. «Выздоровевших» животных отправляли в благополучные по бруцеллезу стада.

К.П. Ворошилов (1965 [52]) комплексно изучал опыт ускоренной ликвидации бруцеллезных изоляторов крупного рогатого скота в Новосибирской области на основе обсуждаемого феномена «самовыздоровления». Им был предложен «ускоренный» метод ликвидации бруцеллезных изоляторов крупного рогатого скота, созданных не менее 2-3 лет назад. В них у коров не было аборт, минимум, в течение 1 года. Основой явились 3-4 кратные исследования животных с интервалом 2-3 месяца и вывод животных с отрицательными РА и РСК при всех исследованиях через 10-12 мес. Оставшиеся в изоляторах реагирующие животные подлежали убою, или, при отсутствии такой возможности, через год вновь подвергались 3-4 кратным систематическим исследованиям. Таким «ускоренным» методом, одобренным в 1962 году ветеринарной секцией НТС МСХ СССР, в Новосибирской области было

ликвидировано 298 бруцеллезных изоляторов и освобождено от изоляции более 45 тыс. «выздоровевших». С его использованием были ликвидированы также многочисленные бруцеллезные изоляторы в ряде регионов Сибири.

Далее диагностические возможности РА и РСК с S-антигенами были признаны весьма ограниченными. Дополнительное подключение диагностикумов, изготовленных из измененных бруцелл, проблему все равно не решало (Е.С. Орлов, 1971 [138]; П.А. Вершилова, 1972 [47]; А.А. Новицкий, 1989 [133]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; Л.В. Дегтяренко, 2005 [66]; и др.).

С.К. Димов (1993 [72]) на основе ретроспективного эпизоотологического анализа приходит к выводу о решающей роли в эпизоотическом процессе бруцеллеза внутренних популяционных механизмов паразито-хозяйинных отношений. В 1970-1974 годах в Сибири, в том числе в Новосибирской области, происходили массовые острые вспышки бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота. Они происходили на фоне официального отказа в 1970 году на уровне страны от применения живой вакцины из штамма *B. abortus* 19 на взрослом поголовье. Причиной этому явились не решаемые проблемы с объективной дифференциальной диагностикой болезни в условиях иммунизации и реиммунизации животных этой вакциной.

Автор установил, что животные большинства эпизоотических очагов имели происхождение, связанное с ранее существовавшими бруцеллезными изоляторами, «оздоровленными» «ускоренным методом». По сути, было подтверждено, что «биологическое равновесие» в паразитарных системах, допускающее циркуляцию только резервационных вариантов возбудителя, поддерживалось за счет реиммунизаций животных вакциной из штамма 19. Массовое формирование эпизоотических вариантов возбудителя в стадах происходило лишь тогда, когда резко снижался групповой уровень иммунитета. На этом фоне и происходила реверсия возбудителя в S-форму, обеспечивавшую острое течение бруцеллеза в том или ином стаде. В ряде случаев автор проводил искусственное обострение атипично протекающей бруцеллезной инфекции. Животным вводили специфические провоцирующие средства (аллерген,

инагглютиногенную противобруцеллезную вакцину), обеспечивающие беспрепятственное выявление скрытых бруцеллоносителей.

Таким образом, существование при бруцеллезе механизмов саморегуляции паразитарных систем логически предполагает и необходимость искусственных вмешательств в эпизоотический процесс, направленных на надежное управление им.

1.2 Теоретические и практические основы купирования бруцеллезной инфекции у животных на популяционном уровне

В.Д. Беляков в рамках теории саморегуляции паразитарных систем (В.Д. Беляков с соавт. (1987 [34], 1989 [35]) сформулировал в эпидемиологии новые положения об «управляемых инфекциях». Они основаны на необходимости искусственно создавать на длительный период «биологическое равновесие» между паразитами и хозяевами. Их научную состоятельность и практическую значимость поддержали другие ученые – эпидемиологи (И.С. Гарин, 1988 [56]; Р.Х. Яфаев с соавт., 1989 [212]; А.А. Обголец, 1992 [135] и др.).

В.Д. Беляков с соавт. (1989 [34]) первым предложил понятия «управление эпидемическим процессом», а также «неуправляемые и управляемые инфекции». Неуправляемыми инфекциями он назвал те инфекционные болезни, «...для борьбы с которыми пока не разработано потенциально эффективных мероприятий». Управляемые инфекции – «это инфекционные болезни, в отношении которых разработаны научно обоснованные мероприятия и показана их эффективность». Он также отметил, что «... подлинно осознанное управление эпидемическим процессом (регуляция) основано на знании механизмов саморегуляции».

О ликвидации инфекций он рассуждал так: в идеальном варианте она «...может быть достигнута при наличии противоэпидемических мероприятий,

губительно действующих на возбудителя как в фазу эпидемического распространения, так и в фазу резервации». Кроме того, он обосновал, что «... создание и длительное поддержание условий, препятствующих переходу возбудителя от фазы резервации к фазе эпидемического распространения, обеспечивает элиминацию возбудителя. Перспективы ликвидации той или иной инфекции определяются взвешенной оценкой потенциальной эффективности противоэпидемических мероприятий с точки зрения не только предупреждения заболевания, но и влияния на невидимую часть эпидемического процесса. Не всякая управляемая инфекция может быть включена в список инфекций, региональная ликвидация которых реальна на данном этапе наших знаний и возможностей».

Правомерность использования концепции управляемых инфекций в эпизоотологии и понятия «управление эпизоотическим процессом» обоснована многими учеными (И.А. Бакулов с соавт., 1986 [28, 29], 2008 [27]; С.И. Джупина, 2015 [69]; В.П. Урбан, 1992 [184]; С.К. Димов, 1993 [72], 1998 [73]; В.В. Макаров с соавт., 1991 [123]; В.В. Макаров, 2016 [122] и др.).

Основываясь на предложенных В.Д. Беляковым с соавторами научных положениях об управляемых инфекциях, С.К. Димов (1993 [72]) разработал концептуальную модель управления эпизоотическим процессом бруцеллеза. В ней он предусмотрел обязательность реализации следующих противоэпизоотических действий: «... в неблагополучных популяциях важно обеспечить вначале диагностику, рассчитанную на оперативное и максимальное выявление скрытых носителей возбудителя болезни в сочетании с созданием перманентного иммунитета на весь период оздоровления с помощью вакцины, не препятствующей поствакцинальной и максимально обеспечивающей использование ее провоцирующих свойств (создание биологического равновесия между паразитом и хозяином). Необходим и комплекс общих мер, способствующий разрыву и обезвреживанию всех звеньев эпизоотической цепи. В благополучных и угрожаемых популяциях перманентный иммунитет необходим на весь период угрозы возможной эндо- или экзоинфекции.

Диагностика же направлена на контроль за эпизоотическим состоянием популяции. Оптимальный комплекс общих мер здесь также необходим».

С учетом вышеизложенного, становится очевидным, что реальным в практическом отношении является понятие не ликвидации инфекции, а управления ее эпидемическим или эпизоотическим процессом.

В частности, логически вытекает целесообразность ориентироваться на методологию купирования инфекции у животных на популяционном уровне.

Купирование бруцеллезной инфекции у животных на популяционном уровне в идеальном смысле предполагает добиться исчезновения возбудителя. Это возможно при полной ликвидации той автономной части популяции животных, где он циркулировал (оперативная и одномоментная сдача на убой всего скомпрометированного поголовья). Полная замена всего скомпрометированного по бруцеллезу поголовья здоровым в сочетании с необходимыми общими мерами противоэпизоотически эффективна. Однако широкого практического применения в нашей стране этот метод не нашел по социально-экономическим причинам (В.М. Авилов, 1997 [3]; А.А. Бойко, 1967 [38]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; С.К. Димов, 1993 [72]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

Другие возможные методы купирования бруцеллезной инфекции у животных на популяционном уровне основаны на обеспечении «биологического равновесия» в паразито-хозяйственных отношениях. Они реальны, если удастся не допускать формирования в субпопуляциях животных у циркулирующего в них возбудителя его эпизоотических вариантов.

При купировании бруцеллезной инфекции с использованием только систематической массовой диагностики, и даже комплексной, в т. ч. с включением ее высокочувствительных методов (РНГА, ИФА и других) полного выявления всех больных животных и скрытых бруцеллоносителей не происходит (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; Л.В. Дегтяренко, 2005 [66]; А.С. Мангазеева, 1976 [127]; А.М. Фомин, 2001 [188]; В.М. Чекишев, 1998 [197] и др.).

Важно также отдельно отметить проблему гиподиагностики бруцеллеза у молодняка в связи с его возрастными особенностями (А.А. Новицкий, 1989 [133]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99] и др.).

Итак, надежного купирования бруцеллезной инфекции без вакцинации не происходит. Доказательством тому являются рецидивы болезни, возникающие на фоне ранее полученных групповых отрицательных результатов исследований животных на бруцеллез (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; С.И.Н. Анагону с соавт., 2013 [8, 9]; С.И.Н. Анагону, 2013 [10]).

Применение средств специфической профилактики бруцеллеза в значительной степени способствует повышению противоэпизоотического эффекта и обеспечению длительного эпизоотического благополучия.

С.К. Димов (1993 [72]) комплексно изучал проблему обеспечения «биологического равновесия» в паразито-хозяйственных отношениях при бруцеллезе у животных. Он констатировал существование в их популяциях нескольких уровней группового иммунитета: обеспечивающий гарантию создания и поддержания «биологического равновесия»; не обеспечивающий такой гарантии; недопустимый (когда в популяции преобладают процессы реверсии и повышения вирулентных свойств возбудителя – формирование его эпизоотического варианта).

Уровень противоэпизоотической эффективности специфической профилактики бруцеллеза во многом зависит от характеристик вакцин и схем их применения (К.М. Салмаков, 1964 [156], 1975 [154], 1977 [155]; Р. Виттоз, 1967 [49]; М.М. Иванов с соавт., 1977 [85]; П.Н. Жованик, 1975 [82]; П.А. Триленко, 1976 [179]; П.С. Уласевич, 1980 [183], 1982 [182]; И.А. Косилов, 1985 [102]; А.А. Новицкий, 1989 [133]; О.З. Исхаков, 1991 [90]; В.М. Авилов, 1997 [3]; Л.Н. Гордиенко с соавт., 2016 [59]; Е.С. Орлов, 1968 [137]; В.И. Сайченко, 1995 [152]; Г.М. Сафина с соавт., 2017 [161]; О.Д. Складов с соавт., 2022 [166]; А.С. Димова, 2025 [75] и др.).

При этом очевидным принципиальным условием является обеспечение длительного непрерывного высокоиммунного состояния (перманентный

иммунитет). Оно возможно за счет многократного введения животным вакцин в сочетании с максимально ранней поствакцинальной диагностикой, способной беспрепятственно выявлять после каждой вакцинации спровоцированных вакциной бруцеллоносителей (И.А. Косилов с соавт., 1986 [101], 1999 [99]; С.К. Димов, 1993 [72]; А.С. Димова, 2018 [77]; В.И. Сайченко, 1995 [152]; И.П. Никифоров, 1996 [132]; А.А. Новицкий с соавт., 1999 [134]; Н.И. Куренская, 1998 [110] и др.). Такое обязательное свойство противобруцеллезных вакцин и схем их применения стали называть технологичностью (И.А. Косилов, 1985 [102]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

Особую дифференциально-диагностическую роль при использовании у разных видов животных противобруцеллезных вакцин показала РИД с О-ПС антигенами (Е.А. Киселев, 1993 [98]; Г.М. Стеблева, 1995 [167], 1998 [168]; А.В. Руденко, 2024 [148]; А.Н. Трегубов, 2025 [178]; В.М. Чекишев с соавт., 1993 [198, 200]; В.М. Чекишев, 1995 [196], 1997 [199]; Е.Г. Бондарев, 2017 [37] и др.).

Известно, что максимальной иммуногенностью обладают живые агглютиногенные вакцины из аттенуированных штаммов бруцелл в типичной S-форме (Е.С. Орлов, 1967 [140], 1968 [137]; М.К. Юсковец, 1960 [209]; Л.Л. Вертелецкий, 1967 [46]; П.А. Вершилова, 1970 [48], 1972 [47]; С.Н. Вышелесский, 1977 [54]; С.К. Димов с соавт., 1989 [71]; А.С. Димова, 2018 [77]; П.Н. Жованик, 1975 [82]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]).

Однако, вакцины этого типа при многократном подкожном введении животным в регламентированных дозах, обеспечивая групповой перманентный иммунитет, полностью препятствуют поствакцинальной диагностике. Массовое поствакцинальное реагирование невозможно объективно дифференцировать даже в течение нескольких лет после прекращения ревакцинаций (В.М. Авилов, 1997 [3]; С.К. Димов, 1993 [72]; А.С. Димова, 2003 [76]; А.С. Димова, 2018 [77]; О.З. Исхаков, 1991 [90]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; А.А. Новицкий, 1989 [133]; А.С. Гринин, 1964 [60]).

Живые слабоагглютиногенные вакцины из штаммов в диссоциированной форме уступают по иммуногенности агглютиногенным вакцинам. Но они при

определенных схемах применения обладают достаточно выраженным противозепизоотическим эффектом. Поствакцинальная диагностика бруцеллеза при их использовании, в отличие от агглютиногенных вакцин, оказалась принципиально возможной (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; И.А. Косилов, 1985 [102]; М.И. Гулюкин с соавт., 2014 [63]; Т.Е. Какоулин с соавт., 1976 [93, 94]; Ю.И. Сазонов, 1976 [151]; И.П. Никифоров, 1996 [132] и др.).

Типичным представителем вакцин этого типа является вакцина из штамма *B. abortus* 82. Ее широкое применение на крупном рогатом скоте позволило обеспечить эпизоотическое благополучие по бруцеллезу на многих территориях страны. Однако, с учетом обнаруженной у вакцинного штамма нестабильности антигенной структуры, вакцинация предусматривала формирование однородных в половозрастном, эпизоотическом и иммунном отношении гуртов КРС. При этом скомпрометированное поголовье должно было планомерно вытесняться здоровым иммунным скотом (А.Г. Падалица, 1983 [142]; В.И. Сайченко, 1995 [152]; С.К. Димов, 1993 [72]; И.А. Косилов с соавт., 1985 [102], 1986 [101], 1999 [99]; П.К. Аракелян с соавт., 2012 [16], 2013 [12, 15]).

В современных условиях, когда возникли многочисленные мелкие хозяйства, технологичность использования вакцины из штамма 82 с профилактической и вынужденной целями резко снизилась. В личных подсобных и крестьянско-фермерских хозяйствах иммунизация крупного рогатого скота указанной вакциной стала вообще не технологичной (П.К. Аракелян с соавт., 2012 [16], 2013 [12, 15]; А.С. Димова, 2018 [77]; А.Н. Трегубов, 2025 [178] и др.).

Живые инагглютиногенные вакцины, изготовленные из стабильной R-формы бруцелл (типичные представители – вакцины из штаммов 16/4 и RB-51), обладают низкой иммуногенностью. Но они, из-за отсутствия агглютиногенных свойств, способствуют выявлению спровоцированных бруцеллоносителей в любые сроки после иммунизации, что принципиально важно (А.С. Мангазеева, 1976 [127]; П.А. Триленко, 1967 [180], 1976 [179]; А.М. Фомин с соавт., 2012 [189], 2015 [187], 2018 [190]; В.С. Власенко с соавт., 2019 [50]; К.М. Салмаков с

соавт., 2012 [160, 153], 2023 [158] и др.).

Поиск возможности обеспечить у животных с помощью живых инагглютиногенных вакцин групповой перманентный иммунитет остается актуальным. Реальна разработка рациональной схемы их использования за счет оптимизации иммунизирующих доз и интервалов между вакцинациями (ревакцинациями). Но это требует отдельного изучения.

Разработка экологически корректных неживых противобруцеллезных вакцин ведется давно (А.Н. Бобылев, 2001 [36]; В.С. Бронников с соавт., 1990 [41, 43], 1991 [40, 42], 2012 [44]; Г.И. Григорьева с соавт., 1989 [59]; П.Е. Игнатов, 1980 [86]; В.И. Ким, 2004 [96]; А.М. Муромцев, 1944 [130]; Е.С. Орлов, 1946 [139]; М.И. Петрова, 1998 [143]; Т.Г. Попова с соавт., 2012 [145]; А.М. Фомин с соавт., 2012 [189], 2015 [187]; А.И. Федоров с соавт., 2018 [186]; К.В. Шумилов с соавт., 1995 [205], 1999 [206, 207]; Е.А. Драновская с соавт., 1987 [78]; Д. Абдессемед с соавт., 2020 [1]; К.М. Салмаков с соавт., 2010 [157], 2012 [153], 2013 [159] и др.). Но, к сожалению, к настоящему времени реальных схем их эффективного практического применения не существует.

С учетом изложенного выше, живые агглютиногенные противобруцеллезные вакцины, как наиболее иммуногенные, до сих пор привлекают внимание исследователей. Однако, как уже упоминалось, их подкожное применение не технологично из-за вызываемой ими длительной серопозитивности, не поддающейся надежной дифференциации.

В оптимально уменьшенных дозах их многократное введение животным разными методами способно стать технологичным. Это становится возможным за счет более быстрого угасания поствакцинальных реакций у иммунизированных (реиммунизированных) животных, а, значит, беспрепятственного выявления бруцеллоносителей (М.П. Альбертян, 1996 [6]; В.К. Гринько с соавт., 1989 [62]; А.В. Селиванов с соавт., 1959 [162]; М.М. Ломинейшвили, 1985 [121]; К.И. Минжасов, 1986 [128]; А.А. Лим, 1985 [117], 1987 [118, 119]; А.Г. Хлыстунов с соавт., 1988 [191], 1995 [192]; В.А. Ромахов с соавт., 1989 [146]; М.Г. Гусманов, 1990 [64]; К.А. Лайшев, 1990 [114]; Е.А.

Бровик, 1991 [39]; Ю.В. Русаков, 1991 [150]; А.А. Иванов, 1992 [83], 1996 [84] и др.).

Наиболее перспективным в этом отношении оказался конъюнктивальный метод иммунизации животных уменьшенными дозами живой агглютиногенной вакцины. Он обеспечил, по сравнению с подкожной иммунизацией, формирование практически равнозначного группового иммунитета. Его же очевидные преимущества заключались в быстром угасании поствакцинальных реакций (П.К. Аракелян с соавт., 2013 [15]; А.В. Селиванов, 1956 [164, 165]; К.Ф. Ламихов, 1958 [115]; А.В. Селиванов с соавт., 1959 [163]; А.М. Муминов, 1980 [129]; А.А. Лим, 1987 [118], 1988 [120], 1989 [116]; К.И. Минжасов, 1986 [128]; А.А. Лим с соавт., 1988 [120]; Е.А. Бровик, 1991 [39]; Р.Г. Ягудин с соавт., 1995 [211]; И.А. Косилов с соавт., 2001 [103]; М.П. Альбертян с соавт., 1994 [5]; А.Т. Рукин, 1998 [149]; Л.В. Жарова, 2002 [81]; В.М. Устаев, 2010 [185]; Р. Chand et al., 2013 [219]; Ph. Desmettre et al., 1981 [223]; R. Fensterbank et al., 1979 [226], 1987 [227]; O. Genp et al., 2019 [230]; P. Nicolleti et al., 1978 [242]; M. Plommet et al., 1976 [247, 248]; M. Plommet, 1980 [249], 1981 [250] и др.).

Вакцина из штамма *B. abortus* 19 из всех других препаратов этого типа обладала меньшей реактогенностью и остаточной вирулентностью (К.С. Димов, 2008 [70]; А.С. Димова, 2018 [77]; А.В. Руденко, 2024 [148]; А.Н. Трегубов, 2025 [178] и др.).

При конъюнктивальном методе введения животным вакцины даже в гораздо меньших дозах, чем при подкожном, проявлялись особенности механизмов интенсивного иммуногенеза. Антиген в этом случае оперативно поступает в организм естественным путем – через слизистые оболочки, являющиеся «воротами инфекции». Затем также быстро он оказывается в регионарных лимфоузлах. Происходит их основательная сенсibilизация. Формируется более активный как местный, так и общий иммунитет, в том числе за счет значительного увеличения поверхности всасывания антигена в организм (А.В. Селиванов, 1956 [164]).

Экспериментально было доказано, что конъюнктивная иммунизация животных вакциной из штамма 19 в дозе 1/10 от общепринятой подкожной способна обеспечивать групповой иммунитет к вирулентному возбудителю на уровне 77,8-80 % (подкожная – 88,9-100 %). Поствакцинальное реагирование в РА и РСК в высоких титрах угасает уже в течение 1,5 мес. Полностью оно исчезает, как правило, в течение 3-4 мес. (РИД – в течение 15-30 дней). Таким образом, противоэпизоотический эффект купирования бруцеллезной инфекции в популяциях животных на основе технологичных схем вакцинации и поствакцинальной диагностики очевиден. Однако, только с их помощью быстро и надежно добиться гарантий в этом направлении удастся далеко не всегда (А.С. Димова, 2018 и др. [77]).

В таких случаях биологическое равновесие в паразито-хозяйинных отношениях не происходит. Возбудитель в определенных условиях способен резко увеличить свой патогенный потенциал. Не исключаются возможности «прорыва» группового иммунитета и обострения течения инфекции.

В этой связи актуальны исследования, направленные на усиление эффекта купирования бруцеллезной инфекции у животных за счет дополнительного использования антибактериальных препаратов. Однако вопросы, связанные с теорией и практикой их использования, требуют детальной проработки. Им и посвящены последующие разделы обзора литературы.

1.3 Антибактериальные препараты при бруцеллезе

Прерогатива использования антибактериальных препаратов в этиотропной терапии бруцеллеза всегда принадлежала и остается принадлежать медицине. В ветеринарии же лечение сельскохозяйственных животных, больных бруцеллезом, официально запрещено.

Это обстоятельство связано с патогенетическими особенностями возбудителя бруцеллеза. Они заключаются в его способности выживать и размножаться в фагоцитарных и нефагоцитарных клетках хозяина (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; P. Głowacka et al., 2018 [231] и др.).

Внутриклеточное паразитирование нередко дает ему возможность защитить себя от действия антибактериальных средств и иммунной системы организма. Это существенно влияет на эффективность лечения людей, так как рецидивы болезни в таких случаях абсолютно не исключены (P.D. Figueiredo et al., 2015 [228] и др.).

Поэтому в медицине лечение людей, больных бруцеллезом, происходит по патогенетическому принципу. Однако в отношении полной элиминации возбудителя оно гарантий не обеспечивает и преследует цель купировать инфекционный процесс.

Этиотропная терапия составляет основу лечения больных людей с острой и рецидивирующей формой бруцеллёза и связана прежде всего с использованием антибиотиков различных групп (Г.Г. Онищенко с соавт., 2019 [136]).

При выборе эффективного антибактериального средства важно прежде всего ориентироваться на то, чтобы бруцеллы были чувствительны к нему. Кроме того, важно учитывать преимущественную внутриклеточную локализацию возбудителя и, в этой связи, актуальность доставки лекарственного препарата внутрь клетки, возможные побочные эффекты и индивидуальную непереносимость организма (А.И. Хоменко с соавт., 2002 [193]).

Экспериментами *in vitro* доказана наибольшая антибактериальная активность в отношении бруцелл видов *abortus* и *melitensis* у препаратов тетрациклинового ряда и сходных с ним групп. Ими оказались тетрациклин, доксициклин, метациклин, миноциклин, тигециклин (М.С. Сыздыков с соавт., 2016 [171]; Z.G. Liu et al., 2018 [239]; B. Ozhak-Baysan et al., 2010 [244]; Y. Bayram et al., 2011 [218]).

Достаточно высокая чувствительность у бруцелл обнаружена *in vitro* к рифампицину, триметоприму, сульфаметоксазолу (A.A. Gutierrez et al., 1982 [232]), аминогликозидам (Z.G. Liu et al., 2018 [239]; A. Shevtsov et al., 2017 [253]).

Цефалоспорины третьего поколения обладали определенной антибактериальной активностью (R. Lang et al., 1992 [237]). Однако, в сравнении с ними, у карбапенемов (меропенем, имипенем) активность была высокой и достигала уровня тетрациклина и рифампицина (A.A. Gutierrez et al., 1982 [232]; О.В. Малецкая, 2002 [126]).

В отношении активности фторхинолонов при бруцеллезе *in vitro* получали неоднозначные и даже противоречивые результаты (Z.G. Liu et al., 2018 [239]; J.A. Garcia-Rodriguez et al., 1991 [229]; E. Rubinstein et al., 1991 [251]; О.В. Малецкая, 2002 [126]; S. Kocagoz et al., 2002 [236]; A. Lopez-Merino et al., 2004 [240]).

Препараты из группы беталактамов выраженных антимикробных свойств по отношению к бруцеллам *in vitro* не проявили (D.G. Mc Devitt, 1970 [241]; A. Turkmani et al., 2006 [256]; S. Alamian et al., 2019 [214]).

При экспериментальном бруцеллезе (на мышах) наряду с традиционными препаратами (тетрациклина гидрохлоридом, доксициклином, гентамицином и рифампицином) О.В. Малецкая (2004 [125]) изучала антимикробный эффект курсового перорального лечения с использованием препаратов из других групп. Это фторхинолоны (лomeфлксацин), беталактамные карбапенемы (меропенем), макролиды азалидного ряда (азитромицин) в терапевтических дозах. Из них наиболее перспективным оказался азитромицин (от инфекции освобождалось 94,3 % животных). Макроорганизм освобождался от бруцелл на 42,2-63,3 % быстрее при дополнительном использовании совместно с азитромицином иммуномодуляторов (левамизол, глутоксим и полиоксидоний). Липосомальные формы антибиотиков в сочетании с иммуномодуляторами, по сравнению с их интактными формами в тех же дозах, обеспечивали увеличение количества животных, освободившихся от бруцелл, в 4 раза.

В клинической медицинской практике актуальны различные комбинации (в т. ч. периодически меняемые) из двух-трех антибиотиков с выраженной антибруцеллезной активностью, включая возможность влиять на возбудителя, находящегося в клетках организма. При спонтанном бруцеллезе у людей и на экспериментальных лабораторных моделях эффективность этиотропной терапии на основе комбинаций антибиотиков была подтверждена. В большинстве случаев в эти комбинации входили антибиотики тетрациклинового ряда (Е.С. Белозеров с соавт., 2000 [31]; О.Ш. Эшонов с соавт., 1992 [208]; Э.Р. Еренчина с соавт., 2015 [79]; G. Pappas et al., 2005 [245]; M. Akova et al., 1993 [213]; R. Lang et al., 1993 [238]; C. Artan et al., 2011 [217]; M.R. Taghvaei et al., 2011 [255]; J. Ariza et al., 1985 [216]; J.D. Colmenero et al., 1994 [222]; J. Solera et al., 1995 [254]; J.M. Cisneros et al., 2017 [220]; O. Karabay et al., 2004 [235]; E. Alp et al., 2006 [215]; S.H. Hashemi et al., 2012 [233]; M.N. Seleem et al., 2009 [252]; S.M. Hosseini et al., 2019 [234]).

Продолжительность (не менее 30 дней, а при необходимости и до 3-6 месяцев) и непрерывность курса лечения людей при бруцеллезе определяются клиническими проявлениями, наличием осложнений и другими показаниями. Однако применение антибиотиков в лечении бруцеллёза даже при полном курсе лечения рецидивов болезни не исключает (Е.П. Шувалова, 2001 [204]).

Кроме того, на фоне повторных и длительных курсов антибиотикотерапии резко возрастает сенсibilизация организма и усугубляется побочное действие лекарственных средств (Г.В. Возженникова, 1988 [51]).

Перспективы этиотропной терапии при бруцеллезе связаны с поиском таких лекарственных форм антимикробных препаратов, которые бы максимально быстро проникали в клетки организма, где находятся бруцеллы (О.В. Малецкая, 2003 [124], 2004 [125]; Т.В. Таран с соавт., 2002 [172]; Н.Г. Тихонов с соавт., 1999 [176]).

Продолжается поиск иммуномодуляторов эндогенного, экзогенного и искусственного происхождения. Они способны в значительной степени ускорять процесс элиминации бруцелл из организма, а также усиливать его общий

иммунный статус (А.С. Абусуева, 1988 [2]; О.В. Малецкая, 2003 [124]; Ф.И. Ершов, 1998 [80]; Г.М. Курманова с оавт., 2002 [111]; А.К. Сулейманов, 1992 [170]).

Обобщая материалы этого раздела литературы, следует отметить, что теоретические и практические основы купирования бруцеллезной инфекции у людей имеют свою эксклюзивную специфику. Прежде всего приоритет связан с организменным уровнем паразито-хозяйинных отношений. Заболевший бруцеллезом человек – объективная реальность и цель при этом только одна – максимально эффективно лечить его «до победного конца».

В ветеринарии же своя специфика. Животных, признанных больными бруцеллезом, официальными регламентирующими документами лечить запрещено. Их своевременно изолируют из общих стад и отправляют на убой.

В этой связи, всегда приходится иметь дело с паразитарной системой на популяционном уровне. Механизм же рационального купирования бруцеллезной инфекции у животных с использованием антибактериальных препаратов заключается в превентивном эффективном воздействии на паразитарную систему. При этом цель – обеспечить в ней «биологическое равновесие». Оно может допускать присутствие в популяции животных с высоким уровнем группового иммунитета лишь резервационных вариантов возбудителя. Поэтому следующий раздел обзора литературы посвящен анализу эффективности различных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных с использованием антибактериальных препаратов.

1.4 Эффективность различных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных с использованием антибактериальных препаратов

Прежде, чем приступить к изложению материалов этого раздела, есть смысл вернуться к сведениям, изложенным в разделе 1.1. В нем, в частности,

упоминается о научной концепции, доказывавшей самовыздоровление животных при бруцеллезе (Р.А. Цион с соавт., 1943 [195]; С.Н. Вышелесский, 1944 [55]; А.А. Аливердиев, 1960 [4]; П.С. Лазарев с соавт., 1950 [113]; К.П. Ворошилов, 1958 [53], 1965 [52] и др.). На ее основе был даже предложен метод оздоровления существовавших в то время многочисленных бруцеллезных изоляторов.

Этот исторический период послужил также поводом для определенной «эйфории» в отношении возможности лечения больных бруцеллезом животных. В частности, в 30-ые-60-ые годы 20 века появлялись сообщения о лечебной эффективности при бруцеллезе у животных различных препаратов, изготовленных по различным технологиям.

Это были:

- специфические противобруцеллезные сыворотки (М.К. Юсковец, 1950 [210]; Р.А. Цион, И.А. Каркадиновская, 1951 [194]; Ю.А. Базилевич, 1953 [26]; К.И. Бучнев, В.В. Николаева, 1953 [45]; М.Н. Кульчицкая, 1955 [109]; И.В. Ротов, 1957 [147]; К.П. Студенцов, Ф.И. Усманов, 1957 [169]; А.А. Кабалов, 1959 [91] и др.);

- специфическая противобруцеллезная сыворотка в сочетании с биомицином (И.Г. Пивняк, 1956 [144]);

- формолвакцина в сочетании со стрептомицином (Н.П. Лазарев, 1966 [112]);

- препарат АСД-2 в моноварианте использования (В.П. Тульчинская, 1952 [181]), или в сочетании с биомицином (С.Е. Торосян, 1962 [177]; С.Г. Казумян, 1966 [92]);

- различные химиопрепараты: хлористый кальций (И.П. Дербенев, К.П. Студенцов, К.С. Омаров, 1939 [67]); аммарген, колларгол, альбаргин, ихторгал (Г.А. Шакарян, Г.А. Аршакуни, 1947 [203]); беренил (В.А. Таранов, Б.Н. Мамченко, 1959 [173]).

Однако в последующем эти результаты широкого использования при бруцеллезе животных в лечебно-профилактических целях не нашли.

Особый интерес вызвали материалы зарубежных исследователей. Они в 70-ые годы 20 века изучали при бруцеллезе у животных в экспериментах и производственных опытах лечебно-профилактическую эффективность антибиотиков тетрациклинового ряда (M.G. Plomett, 1974 [246]; R. Fensterbank, M. Plomett, P. Pardon, 1975 [224]; R. Fensterbank, 1976 [225] и др.).

M.G. Plomett (1974 [246]) сообщил, что внутрибрюшинное введение тетрациклина в дозе 10 г на физрастворе инфицированным возбудителем бруцеллеза стельным коровам способствует недопущению абортов или снижению их числа.

R. Fensterbank, M. Plomett, P. Pardon (1975 [224]) провели эксперименты на телках, искусственно инфицированных вирулентной культурой *B. abortus* 544 в дозе 15 млн. м.к. конъюнктивально. На 10 день после внутрибрюшинного введения им окситетрациклина в дозе 10 г установлено (серологически, бактериологически и клинически) отсутствие проявления бруцеллезной инфекции у 20 из 22 нестельных телок и у 9 из 18 стельных.

R. Fensterbank (1976 [225]) провел опыт на 45 коровах, абортировавших по причине бруцеллеза. Внутрибрюшинно 27 животным вводили окситетрациклин в дозе 10 г в 100 мл физраствора (однократно, двукратно, трехкратно). В контрольной группе 18 животным окситетрациклин не вводили. Бактериологически установлено, что от возбудителя из опытной группы полностью освободились только 4 коровы из 27. В контрольной группе все животные остались инфицированными. Автор считает целесообразным рекомендовать использование окситетрациклина нестельным коровам в целях понижения уровня инфицированности и риска аборта.

Отмечено усиление антибактериального эффекта окситетрациклина у животных при бруцеллезе за счет его сочетания со стрептомицином (P. Nicoletti, 1985 [243]; M. Clfra, D.V.M Marin; H. Maria, B.S. Jimenez de Bagues, 1989 [221] и др.).

Так, по данным P. Nicoletti (1985 [243]), у естественно зараженных бруцеллезом коров комбинации окситетрациклина и стрептомицина инфекции

способствовали освобождению от инфекции 67 % животных, а после применения только окситетрациклина – 27 %.

Комплексные научные исследования по поиску эффективных средств купирования бруцеллезной инфекции проводились в Казахстане (В.Б. Тен, 1988 [175], 1996 [174]; В.И. Белобаба, 1998 [30]; Е.К. Кинжигитов, 2005 [97]; А.С. Даулетьярова, 2008 [65]; Р.А. Аманжол, 2008 [7]; С.Г. Канатбаев, 2010 [95]; Б.М. Мустафин, 2010 [131] и др.).

В.Б. Тен (1988 [175]) провел серию экспериментов на морских свинках, искусственно инфицированных бруцеллами штамма *B. abortus* 54 в дозе 500 млн. м.к. Он изучал антимикробную эффективность четырехкратного введения (с интервалом 7 дней) различных сочетаний антибиотиков, иммуностимуляторов и адьювантов. Животных подвергли эвтаназии через 7 дней после последнего введения препаратов. Бактериологически подтвержден максимальный эффект смеси из тетрахлорида – тетрациклина гидрохлорида (30 мг/кг ж.м.), эктерицида и минерально-масляного адьюванта. В этой опытной группе бруцеллы отсутствовали в 100 % случаев. У контрольных животных, которым какие-либо препараты не вводили, установлена 100 % инфицированность.

В.Б. Тен (1996 [174]) провел эксперимент на 25 коровах, искусственно инфицированных вирулентными бруцеллами штамма *B. abortus* 54 в 10-кратной инфицирующей дозе. Животным 4 опытных групп (по 5 гол. в каждой) через 5 дней после их инфицирования ввели следующие комбинации препаратов: в 1-ой группе – тетрахлорид, экстракт левзеи, дрожжевая РНК; во 2-ой – эктерицид, экстракт левзеи, дрожжевая РНК; в 3-ей – тетрахлорид, экстракт элеутерококка, дрожжевая РНК; в 4-ой – тетрахлорид, АСД-2. Их вводили четырехкратно с интервалом в 7 дней. Инфицированным животным контрольной группы какие-либо препараты не вводили. Через 7 дней после последнего введения препаратов животных подвергли убою. Бактериологически максимальный эффект был подтвержден в отношении композиции, состоящей из тетрахлорида (5 мг/кг ж.м.), экстракта элеутерококка, дрожжевой РНК (у всех животных 3-й группы бруцелл не обнаружено). В 1-ой группе свободными от бруцелл оказались 80 %

животных, а во 2-ой и 4-ой – по 60 %. В контрольной группе (где какие-либо препараты не применяли) инфицированными остались все животные.

В.Б. Тен (1996 [170]) считает перспективным практическое использование неживой противобруцеллезной вакцины. Он также утверждает, что антибактериальный препарат «... обладает достаточной профилактической активностью, предохраняет от заражения и снижает остроту течения клинического проявления бруцеллезной инфекции у животных, что позволяет повысить эффективность противобруцеллезных мероприятий». Однако в его работе, к сожалению, нет материалов, доказывающих эффективность сочетанного использования антибактериальных композиций и вакцин в целях повышения гарантий по недопущению рецидивов инфекции.

В.И. Белобаб (1998 [30]) сообщает о выраженном противобруцеллезном эффекте *in vitro* и *in vivo* тетраоксида, канамицина, байтрила и цифрана.

Он значительно повышался при сочетании с иммуностимуляторами (дрожжевой РНК или тимотином), адьювантом и настойкой элеутерококка. Эта мера «... снижает остроту течения инфекции, saniрует организм и профилактитрует заболевание животных». Автор также утверждает, что «... сочетанное применение антибактериального препарата и противобруцеллезных вакцин при остром течении бруцеллеза позволяет сохранить поголовье животных от заболевания и сократить сроки оздоровления стад от бруцеллезной инфекции ...». Предлагается «... в очагах с острым течением бруцеллеза с целью санации организма животных и купирования инфекции вначале применять антибактериальный препарат, затем средства специфической профилактики ...». Выражается мнение о необходимости «... для борьбы с бруцеллезной инфекцией сельскохозяйственных животных шире использовать неживую противобруцеллезную вакцину ...». К сожалению, он не приводит доказательных данных о сравнительном изучении противоэпизоотической эффективности неживой и живой бруцеллезных вакцин.

Р.А. Аманжол (2008 [7]), отмечает, что «... препарат для ускоренной элиминации бруцелл из организма и профилактики распространения

бруцеллезной инфекции, состоящий из тетрациклина, фармазина, содержащий в качестве стимулятора экстракт левзеи, раствор производного имидазола и пролонгатор полиэтиленгликоль, глицерин, обеспечил 100 % профилактическую и 80 % лечебную эффективность при экспериментальном бруцеллезе животных ...». Автор утверждает также, в частности, о практически одинаковом уровне иммуногенности у неживой вакцины и живой (из штамма *B. abortus* 82). Однако об их использовании на фоне применения антибактериальных препаратов каких-либо данных он не приводит.

А.С. Даутлетьярова (2008 [65]) провела эксперимент на коровах, у которых было смоделировано их инфицирование возбудителем бруцеллеза введением двойной дозы живой вакцины из *B. abortus* 82. Она применила животным двух опытных групп через 5 дней после введения вакцины антибактериальные композиции, содержащие тетрациклин (2 г на 1 гол.), пролонгатор (на основе 4 частей касторового масла, 1 части 20 % раствора полиэтиленгликоля и 5 частей дистиллированной воды), а также иммуностимуляторы (в первой – полиоксидоний, во второй – левамизол). Их вводили четырехкратно с интервалом 7 дней. Животным, иммунизированным живой вакциной из *B. abortus* 82 в двойной дозе, из контрольной группы какие-либо препараты не вводили. Животных опытных и контрольной групп подвергли убою через 33 дня после смоделированного инфицирования и биоматериал от них исследовали бактериологически. В контрольной группе от всех животных выделили типичные бруцеллы. В опытных группах в каждой из них 80 % животных оказались свободными от бруцелл. Автор утверждает, что эти антибактериальные композиции «... являются перспективными для лечения и профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота».

Б.М. Мустафин (2010 [131]) провел эксперимент на коровах, у которых было смоделировано их инфицирование возбудителем бруцеллеза введением живой вакцины из штамма *B. abortus* 82 в дозе 100 млрд. м.к. В опытных группах он применил два варианта (по составу) противобруцеллезного препарата. В первый вариант входили: стрептомицин и тетрациклин в соотношении 1:3,

масляный адъювант, препарат из тимуса, полиэтиленгликоль. Во втором варианте были: тетрахлорид, раствор производного имидазола, полиэтиленгликоль, тривитамин. Животным опытных групп препараты вводили (как через 5 дней после смоделированного инфицирования, так и одновременно с ним) четырехкратно с интервалом 10 дней. Животным контрольной группы, где было смоделировано инфицирование, каких-либо препаратов не вводили.

Спустя 5 дней после последнего введения препаратов все животные 4-х опытных и контрольной групп были убиты, а биоматериал от них исследован бактериологически. В контрольной группе от всех животных выделили типичные бруцеллы. В опытных группах после введения первого варианта препарата через 5 дней после заражения и одновременно с ним свободными от бруцелл оказались 80 и 100 % животных соответственно. После введения второго варианта препарата указанные показатели были на уровне 60 и 80 % соответственно.

Далее автор заявляет, что «... использование антибактериального препарата, содержащего антибиотики, пролонгатор и тканевый стимулятор, в производственных условиях позволит остановить развитие инфекционного процесса на начальной стадии течения заболевания и предотвратит заболеваемость здорового скота, контактировавшего с больными животными ...». Он также считает реально возможной профилактику бруцеллеза животных с помощью иммуномодулирующих препаратов и специфических протективных антигенов из инаktivированных бруцелл. Однако каких-либо доказательных данных об их практическом использовании на фоне антибактериальных препаратов не приводит.

С.А. Шаймерденов (2008 [202]) провел производственный опыт на условно здоровых овцах неблагополучного по бруцеллезу хозяйства. Он испытал на них три антибактериальные композиции на основе тетрациклина в сочетании с иммуностимуляторами: левамизолом, полиоксидонием и комплексом тимус+селезенка. Их вводили 7 раз с интервалом 5-7 дней. Было установлено, что в группе, где антибиотик применяли в сочетании с полиоксидонием,

реагирование на бруцеллез прекратилось уже после его 6-го введения и не проявилось в течение последующих двух исследований. В других опытных группах оно прекратилось только после 7-го введения композиций на фоне предыдущего реагирования на уровне 1,5-2,2 %. В контрольной группе (препараты не вводили) уровень реагирования на бруцеллез в течение 4 систематических исследований (с изоляцией реагирующих животных) снизился с 7,9 % (при втором реагировало 11,6 %) до 4,8 %.

С.Г. Канатбаев (2010 [95]) сообщает, что «... разработано средство для ускоренной элиминации бруцелл из организма коз и профилактики распространения бруцеллезной инфекции, состоящее из следующего соотношения компонентов мас. %: тетрациклина – 20-22, раствора производного имидазола – 29-31, экстракт левзеи – 19-21, поливинилового спирта – 9-11 и глицерина – остальное. Полученный препарат показал 100 % профилактическую и 80 % лечебную эффективность при бруцеллезе коз».

Итак, авторы из Казахстана по сути дела утверждают о достаточно выраженном saniрующем эффекте при экспериментальном и спонтанном бруцеллезе у животных. Они даже заявляют о лечебной и профилактической эффективности многократного использования антибиотиков тетрациклинового ряда, причем в более значительной степени – в сочетании с пролонгаторами и различными иммуностимуляторами. Все изучаемые схемы санации практически оказались в значительной степени экономически затратными. Отдаленных наблюдений в экспериментах и производственных опытах не проводилось. Кроме того, исследователи не рассматривали четкой схемы возможного препятствия этому процессу с помощью обеспечения у предварительно saniрованных животных перманентного иммунитета. Ведь только он смог бы препятствовать реверсии возбудителя. Кроме того, многими из выше указанных авторов была сделана ставка на практическое применение неживых противобруцеллезных вакцин. Однако, вышеупомянутый групповой перманентный иммунитет необходим на уровне не менее 70 %. Создать же его с

помощью неживых вакцин технологически в настоящее время невозможно (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99], А.С. Димова, 2018 [77]).

Отдельного аналитического рассмотрения заслуживают результаты комплексных исследований, проведенных А.П. Красиковым и его соавторами (А.П. Красиков с соавт., 1988 [105], 1989 [106]; А.П. Красиков, 1989 [108], 1996 [107], 2002 [104] и др.). Они посвящены поиску рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных с использованием различных антибактериальных препаратов.

Главным ориентиром при поиске эффективных антибактериальных препаратов была оценка их способности максимально влиять на процесс элиминации бруцелл из организма инфицированных животных.

При этом, в частности учитывались их следующие принципиальные характеристики: внутриклеточная проникающая способность, бактерицидное или бактериостатическое действие, иммуностимулирующие свойства, безвредность, доступность, экономичность (А.П. Красиков, 2002 [104]).

Экспериментальному изучению было подвергнуто 13 композиционных препаратов на основе известных или новых синтезированных лекарственных средств. А.П. Красиков (1996 [107]) отмечает, что их испытали «... на различных видах лабораторных животных, инфицированных в дозах от 50 м.к. до 10 тыс. м.к. бруцелл вирулентного штамма 54. При этом изучали дозы препаратов, интервалы и кратность между введениями. Эффективность препаратов оценивали по степени элиминации из организма зараженных животных. Установлено, что наибольшей эффективностью обладают препараты А и Б, применяемые как отдельно, так и в сочетании друг с другом и стимулятором ПС-1. Они, в зависимости от инфицирующей дозы, в 60-100 % случаев освобождают организм морских свинок и мышей от бруцелл... В опыте на крупном рогатом скоте, искусственно зараженном 200 млн. м.к. бруцелл штамма 54, подтверждены высокие saniрующие свойства препаратов. При этом эффективность препаратов А и Б составила 80 %... Трехкратная санация препаратами А и Б больных бруцеллезом животных в условиях производства

снижает через 2-3 месяца после их введения число реагирующих в 3-5 раз... На протяжении 8-12 месяцев совместного содержания санированных и здоровых животных, по результатам исследований стад, в них отсутствуют положительные серологические реакции и аборт бруцеллезной этиологии».

Препараты А и Б автор (А.П. Красиков, 2002 [104]) по их составу характеризует следующим образом: «... А представляет собой химический препарат, в состав которого входят известные в ветеринарии два средства противопаразитарного действия, причем одно из них обладает высокой внутриклеточной проникающей способностью, а второе иммуномодулирующими свойствами... Препарат Б сложного состава... В основе данного препарата заложен антибиотик тетрациклинового ряда».

С учетом обсуждаемых в медицине перспектив использования в этиотропном лечении людей при бруцеллезе липосомальных антибактериальных препаратов (О.В. Малецкая, 2003 [124], 2004 [125]; Т.В. Таран с соавт., 2002 [172]; Н.Г. Тихонов с соавт., 1999 [176] и др.), вызвали интерес результаты исследований А.П. Красикова (2002 [104]) на морских свинках, искусственно инфицированных вирулентными бруцеллами шт. *B. abortus* 54 в дозе 1000 м.к. Им на 20 день после заражения ввели трижды парентерально с интервалом в 7 дней препарат А и тетрахлорид (антибиотик тетрациклинового ряда, являющийся основой препарата Б) в исходном виде и в липосомах. Через 5 дней после последнего введения препаратов животных эвтаназировали и биоматериал подвергли бактериологическим исследованиям. Элиминация бруцелл в обеих группах животных, которым ввели липосомальные формы препаратов, была на одинаковом уровне – 50 %. В группах, где животным вводили исходные препараты, уровень элиминации бруцелл из организма одинаково составил 60 %, то есть был выше. От всех инфицированных животных контрольной группы, которым каких-либо препаратов не вводили, выделили вирулентные бруцеллы.

С учетом изложенного выше, к антибиотикам тетрациклинового ряда в отношении их антимикробного воздействия на бруцеллы возник большой научный интерес. В этой связи приводим данные А.П. Красикова (2002 [104]) о

производственном испытании препарата Б (в основе – тетрахлорид) на коровах с положительными диагностическими тестами из неблагополучного по бруцеллезу стада (диагноз подтвержден бактериологически): «... 32 животным трехкратно ввели препарат Б, пять коров оставили для контроля...». Сыворотку крови и молоко исследовали через 10 дней после последнего введения препарата: «... убили 5 коров из опытной группы, имеющих разный серологический фон и 5 – из контрольной... В опытной группе животных, независимо от показателей серологических реакций, культуры бруцелл не выделялись. В контрольной группе у двух коров (40 %) были обнаружены бруцеллы ... при этом по своим характерным признакам они были отнесены к полевым штаммам... После получения результатов бактериологических исследований 27 опытных коров ввели в общее стадо и через 60 дней вместе со всеми коровами привили вакциной из штамма 82. Сыворотку крови исследовали через 6-8 мес. после вакцинации. Положительно реагирующих коров из опытной группы не обнаружили».

Особое внимание привлекли опубликованные данные, доказывающие эффективность экспериментальной модели купирования бруцеллезной инфекции. Она основана на введении животным, искусственно зараженным бруцеллезом, антибактериального препарата Нитокс-200 (окситетрациклин дигидрат пролонгированного действия) и последующей их конъюнктивной иммунизации вакциной из штамма 19. Ее конечным результатом является полная элиминация вирулентных бруцелл через 1 месяц (П.К. Аракелян с соавт., 2013 [15, 24]; А.С. Димова, 2018 [77]).

Эти материалы вселяют уверенность в перспективы повышения уровня надежности оздоровления поголовья животных от бруцеллеза.

1.5 Заключение по обзору литературы

Существование механизмов саморегуляции паразитарных систем, которые свойственны эпизоотическому процессу бруцеллеза, логически предполагает в том числе научно обоснованные искусственные вмешательства, направленные на его надежное управление. На внутренних механизмах управления эпизоотическим процессом и основана методология купирования инфекции у животных на популяционном уровне.

Только с помощью вакцинации и поствакцинальной диагностики гарантированно быстро и надежно добиться элиминации вирулентного возбудителя из организма удастся далеко не всегда. В таких случаях биологическое равновесие в паразито-хозяинных отношениях не происходит. Возбудитель в определенных условиях становится способным резко увеличить свой патогенный потенциал, «прорвать» групповой иммунитет и обострить течение инфекции.

В этой связи актуальными являются исследования, направленные на усиление противоэпизоотического эффекта купирования бруцеллезной инфекции у животных. Это возможно при использовании технологичных схем вакцинации и поствакцинальной диагностики за счет дополнительного включения в них антибактериальных препаратов.

Существует значительное количество публикаций, отражающих результаты экспериментального и практического использования антимикробных препаратов в целях купирования бруцеллезной инфекции.

К началу наших исследований рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных, приемлемых для широкого практического применения, не было. Поэтому их экспериментальное и практическое обоснование явилось целью настоящей работы.

2 СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Материалы и методы

Исследования проведены в 2012-2024 гг. в Ставропольском крае, а также на материалах, полученных совместно с сотрудниками ВНИИБТЖ (Омского аграрного научного центра) и НГАУ.

Использовали следующие методы: *аналитический* – при анализе научной литературы по проблеме бруцеллеза животных, написании учебно-методических пособий и рекомендаций, включающих материалы диссертации; *эпизоотологический* – при анализе эпизоотической ситуации по бруцеллезу; *бактериологический (по общепринятым методикам)*; *серологический (по общепринятым методикам)*.

Оценку противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у животных и возможности ее повышения осуществили с А.Н. Трегубовым по ретроспективным материалам, отражающим динамику неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов в Ставропольском крае во взаимосвязи с использованием только диагностики, а также вакцинации в сочетании с диагностикой.

Кроме того, совместно с А.Н. Трегубовым проанализированы результаты изучения в 7 неблагополучных по бруцеллезу КРС стадах (1338 гол.) противоэпизоотической эффективности технологичной схемы иммунизации животных вакциной из штамма 19 с целью определения возможностей ее совершенствования.

Изучению в качестве антибактериального препарата, способного санировать инфицированных бруцеллами животных, подвергнут препарат пролонгированного действия Нитокс-200 на основе окситетрациклина дигидрат.

Он официально выпускается ЗАО «Нита-фарм» (г. Саратов) и широко применяется в ветеринарной практике при лечении и профилактике многих

инфекционных болезней животных. Не имеет побочных действий, доступен по цене.

Эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 изучали: в эксперименте на 20 морских свинок с их искусственным заражением вирулентными бруцеллами; в ограниченном контролируемом опыте на 8 гол. естественно больного бруцеллезом КРС; в производственных условиях в двух неблагополучных по бруцеллезу КРС стадах (972 гол.).

Противоэпизоотическую эффективность конъюнктивной иммунизации КРС вакциной из штамма 19 с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200 изучали в трех неблагополучных по бруцеллезу стадах (614 гол.) Полученные результаты сравнивали с противоэпизоотическим эффектом, полученным в других аналогичных стадах на поголовье 621 гол. за счет только санации антибактериальным препаратом, только вакцинации и только диагностики.

В экспериментах, производственных опытах и наблюдениях было задействовано в общей сложности более 20 тыс. КРС.

Комплексные серологические исследования сывороток крови от животных проводили с S-бруцеллезными антигенами в РА, РСК, а также с официальным О-ПС антигеном, изготовленным из *B. abortus*, в РИД.

Схемы отдельных опытов более подробно описаны в соответствующих разделах диссертации.

Отдельные фрагменты работы выполнялись совместно с П.К. Аракеляном, А.С. Димовой, А.Н. Трегубовым, Н.В. Христенко, Г.В. Разницыной, Т.А. Янченко.

Автор выражает им искреннюю благодарность.

2.2 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты исследований отражены в ряде публикаций (в ВАКовских журналах: П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.А. Вергун, А.В. Руденко, **Е.Н. Ильин** и др., 2019 [11]; П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.А. Вергун, **Е.Н. Ильин** и др., 2020 [18]; П.К. Аракелян, **Е.Н. Ильин**, Н.В. Христенко и др., 2021 [19]; П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.А. Вергун, **Е.Н. Ильин** и др., 2021 [20]; в других изданиях: П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, **Е.Н. Ильин** и др., 2018 [21]; П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, **Е.Н. Ильин** и др., 2019 [22]; П.К. Аракелян, **Е.Н. Ильин**, А.Н. Трегубов и др., 2020 [13]; П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, А.А. Вергун, **Е.Н. Ильин** и др., 2020 [23]; П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, А.А. Вергун, **Е.Н. Ильин** и др., 2021 [14]; **Е.Н. Ильин**, 2021 [88]; П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.А. Вергун, А.В. Руденко, **Е.Н. Ильин** и др., 2021 [25]; П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, **Е.Н. Ильин** и др., 2022 [17]; А.С. Димова, А.Н. Трегубов, **Е.Н. Ильин** и др., 2023 [74]; **Е.Н. Ильин**, А.С. Димова, П.К. Аракелян, 2024 [89]).

2.2.1 Оценка противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у животных и возможности ее повышения

Результаты ретроспективной оценки противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции, проведенной совместно с А.Н. Трегубовым, прежде всего показали, что надежно купировать бруцеллезную инфекцию только за счет даже систематического выявления инфицированных животных с помощью современных

диагностических методов и средств в сочетании с общими противоэпизоотическими мероприятиями практически невозможно.

В 2001-2024 годах в Ставропольском крае всего выявили 1097 неблагополучных пунктов по бруцеллезу КРС, в т. ч. среди частного поголовья, которое вакцинации против бруцеллеза не подвергалось – 1029 (93,5 %), а среди общественного поголовья, на котором широко применялась вакцина из штамма 82 – лишь 68 – 6,5 % (Рисунок 1).



Рисунок 1. Процентное соотношение выявляемых неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов среди общественного и частного поголовья к общему количеству пунктов в масштабах Ставропольского края в 2001-2024 гг. (частное поголовье КРС в течение всего анализируемого периода вакцинации против бруцеллеза не подвергалось)

Ниже более подробно приведены результаты эпизоотологического анализа по бруцеллезу КРС за 2001-2024 годы, проведенного совместно с А.Н. Трегубовым.

К концу этого периода произошло резкое снижение общественного поголовья КРС, а частное стало превалировать. Среднегодовое соотношение

показателей наличия общественного поголовья КРС (подвергавшегося иммунизации и реиммунизации вакциной из штамма 82) и частного скота (не подвергавшегося вакцинации против бруцеллеза) в 2024 году составило 0,3/1 (вместо 0,9/1 в 2001 году).

В 2001 году общее поголовье КРС составило 449,6 тыс. гол., в том числе общественное – 208,2 тыс. (43,9 %), частное – 235,1 тыс. (56,1 %) (Таблица 1, Рисунок 2).

Таблица 1 – Изменения соотношений общественного и частного поголовья КРС к общему поголовью в масштабах Ставропольского края в 2001-2024 годах

Годы	Всего по СК (тыс. гол.)	В том числе			
		общественное		частное	
		гол. (тыс.)	%	гол. (тыс.)	%
2001	449,6	208,2	43,9	235,1	56,1
2024	208,2	51,0	24,5	157,3	75,5



Рисунок 2. Процентное соотношение общественного и частного поголовья КРС к общему поголовью в масштабах Ставропольского края в 2001 г.

В 2024 году общее поголовье КРС составило 208,2 тыс. гол, в том числе общественное – 51,0 тыс. (24,5 %), частное – 157,2 тыс. (75,5 %) (Таблица 1, Рисунок 3).

Всего поголовье КРС по СК - 208,2 тыс. гол.

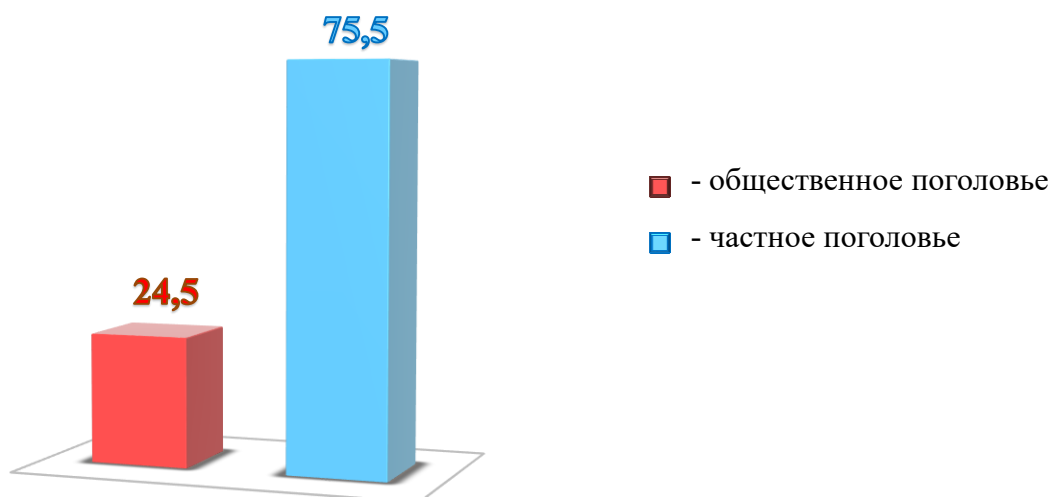


Рисунок 3. Процентное соотношение общественного и частного поголовья КРС к общему поголовью в масштабах Ставропольского края в 2024 г.

Если проследить динамику выявления неблагополучных пунктов внутри этого 24-летнего периода за 5 последовательных отрезков времени, то она такова: в течение 2001-2005 годов выявлено 232 неблагополучных пункта (в общественном секторе – 22, в частном секторе – 210); в течение 2006-2010 годов – 292 (в общественном секторе – 13, в частном секторе – 279); в течение 2011-2015 годов – 331 (в общественном секторе – 15, в частном секторе – 316); в течение 2016-2020 годов – 173 (в общественном секторе – 11, в частном секторе – 162); в течение 2021-2024 годов – 68 (в общественном секторе – 5, в частном секторе – 63).

Таким образом, в Ставропольском крае в 2001-2005 годах произошло резкое обострение эпизоотической ситуации по бруцеллезу крупного рогатого

скота: в этот отрезок времени было выявлено 232 неблагополучных пункта (в общественном секторе – 20 (8,4 %), в частном секторе – 212 (91,6 %) (Таблица 2, Рисунок 4), тогда как в течение предыдущих 1996-2000 годов в целом по краю было выявлено лишь 15 неблагополучных пунктов (в общественном секторе – 7, в частном секторе – 8).

Таблица 2 – Изменения соотношений выявляемых неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов среди общественного и частного поголовья к общему количеству пунктов в масштабах Ставропольского края в 2001-2024 гг. (Частное поголовье КРС в течение всего анализируемого периода вакцинации против бруцеллеза не подвергалось)

Годы	Неблагополучные пункты КРС				
	Всего по СК	в том числе			
		общественное		частное	
		кол-во	%	кол-во	%
2001-2005	232	20	8,4	212	91,6
2006-2010	292	13	4,4	279	95,6
2011-2015	331	15	4,5	316	95,5
2016-2020	173	11	6,3	162	93,7
2021-2024	68	5	7,4	63	92,6

Примечание – Анализ проведен совместно с А.Н. Трегубовым

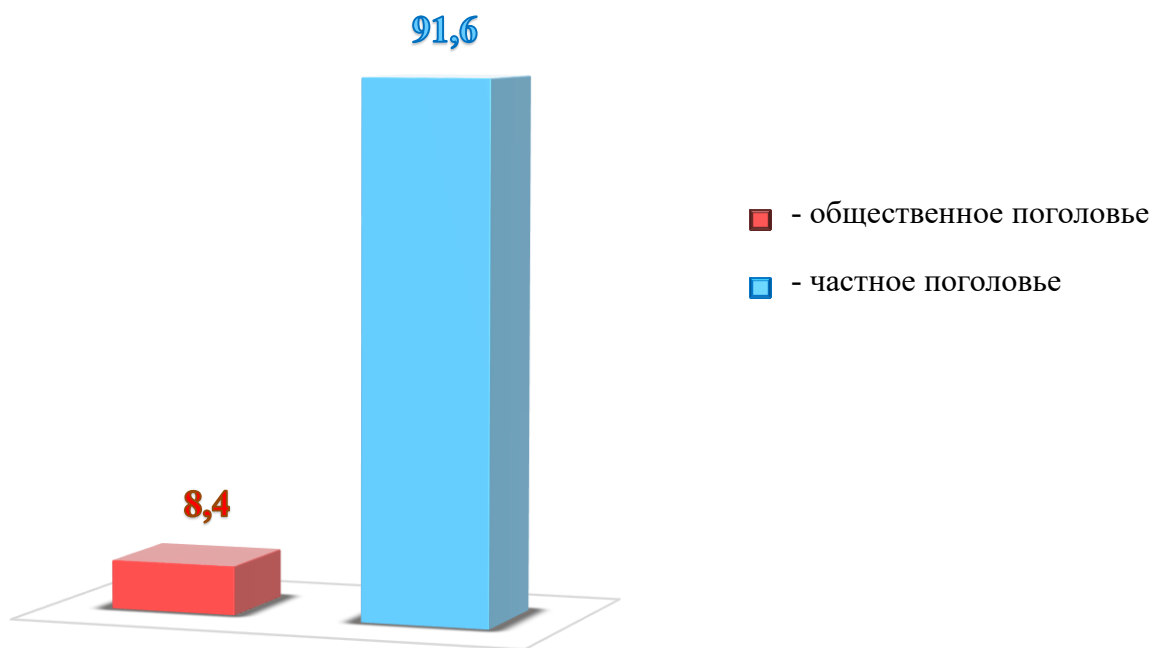
Всего неблагополучных пунктов - 232

Рисунок 4. Процентное соотношение выявляемых неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов среди общественного и частного поголовья к общему количеству пунктов в масштабах Ставропольского края в 2001-2005 гг.

(частное поголовье КРС в течение всего анализируемого периода вакцинации против бруцеллеза не подвергалось)

Примечание – Анализ проведен совместно с А.Н. Трегубовым

В период с 2006 по 2010 год было выявлено уже 292 новых неблагополучных пункта, в том числе в общественном секторе – 13 (4,4 %) и частном секторе – 279 (95,6 %) (Таблица 2, Рисунок 5).

Всего неблагополучных пунктов - 292

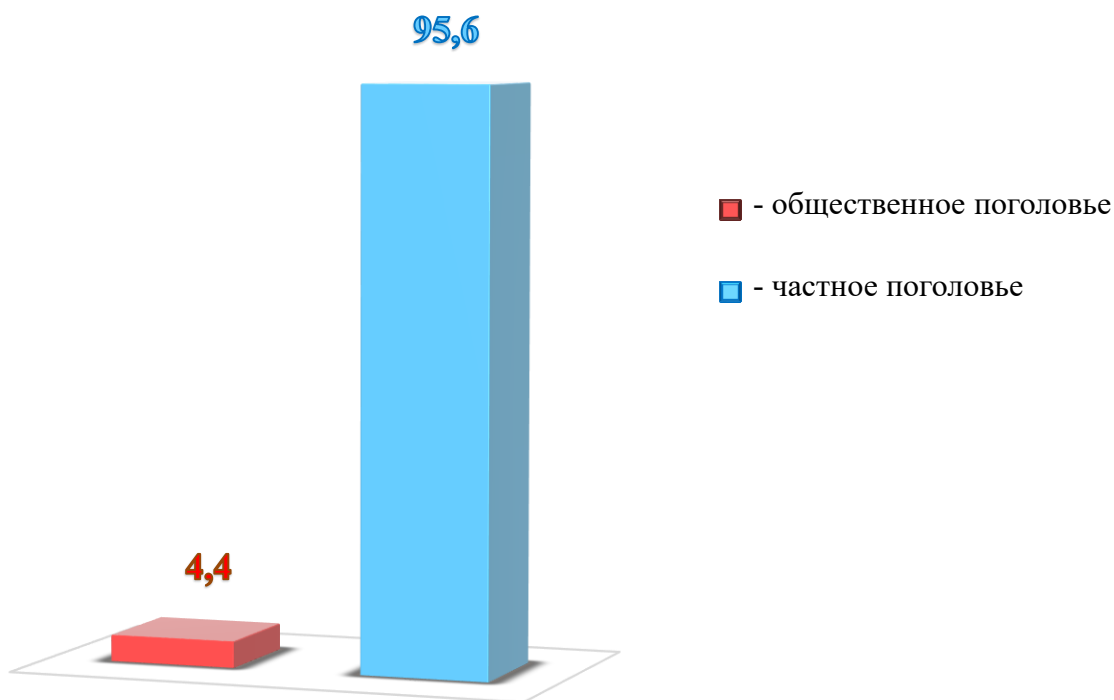


Рисунок 5. Процентное соотношение выявляемых неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов среди общественного и частного поголовья к общему количеству пунктов в масштабах Ставропольского края в 2006-2010 гг. (частное поголовье КРС в течение всего анализируемого периода вакцинации против бруцеллеза не подвергалось)

Примечание – Анализ проведен совместно с А.Н. Трегубовым

В период с 2011 по 2015 год был выявлен 331 новый неблагополучный пункт, в том числе в общественном секторе – 15 (4,5 %) и частном секторе – 316 (95,5%) (Таблица 2, Рисунок 6).

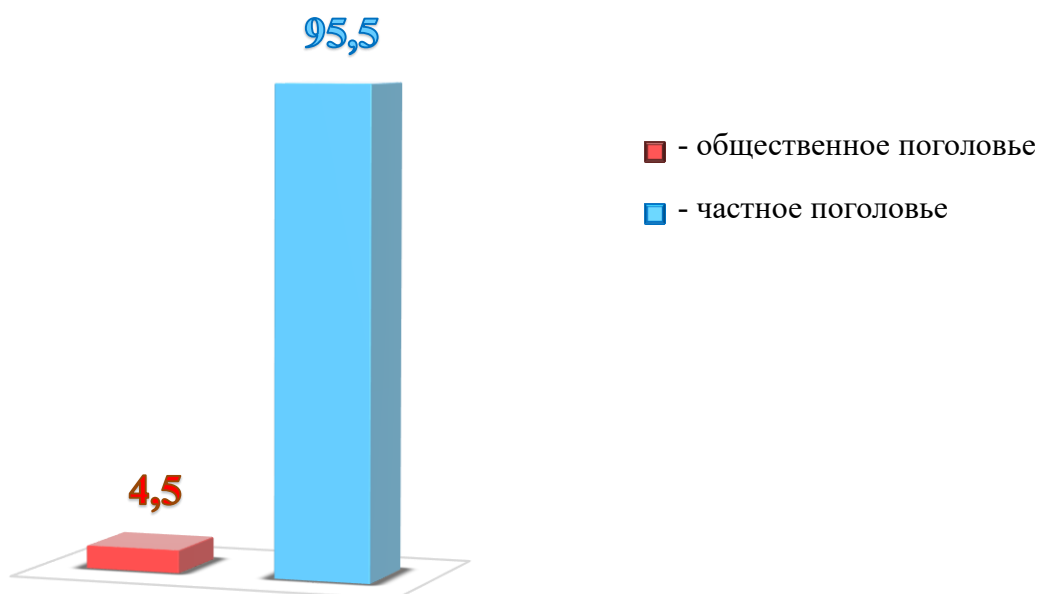
Всего неблагополучных пунктов - 331

Рисунок 6. Процентное соотношение выявляемых неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов среди общественного и частного поголовья к общему количеству пунктов в масштабах Ставропольского края в 2011-2015 гг. (частное поголовье КРС в течение всего анализируемого периода вакцинации против бруцеллеза не подвергалось)

Примечание – Анализ проведен совместно с А.Н. Трегубовым

В период с 2016 по 2020 год было выявлено 173 новых неблагополучных пункта, в том числе в общественном секторе – 11 (6,3%) и частном секторе – 162 (93,7%) (Таблица 2, Рисунок 7), что оказалось меньше по сравнению с предыдущими 2011-2015 годами в 1,9 раза.

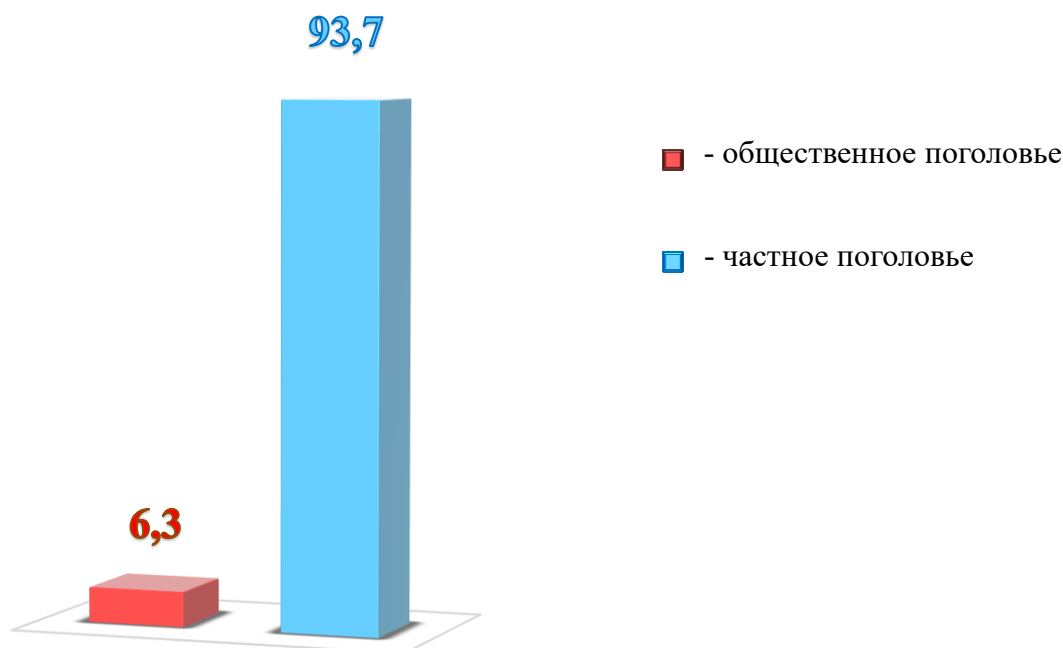
Всего неблагополучных пунктов - 173

Рисунок 7. Процентное соотношение выявляемых неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов среди общественного и частного поголовья к общему количеству пунктов в масштабах Ставропольского края в 2016-2020 гг. (частное поголовье КРС в течение всего анализируемого периода вакцинации против бруцеллеза не подвергалось)

Примечание – Анализ проведен совместно с А.Н. Трегубовым

В период с 2021 по 2024 год было выявлено 68 новых неблагополучных пунктов, в том числе в общественном секторе – 5 (7,3 %), в частном секторе – 63 (92,7 %), что оказалось меньше в 2 с лишним раза по сравнению с 2016-2020 годами, и в 4 с лишним раза по сравнению с 2011-2015 годами (Таблица 2, Рисунок 8).

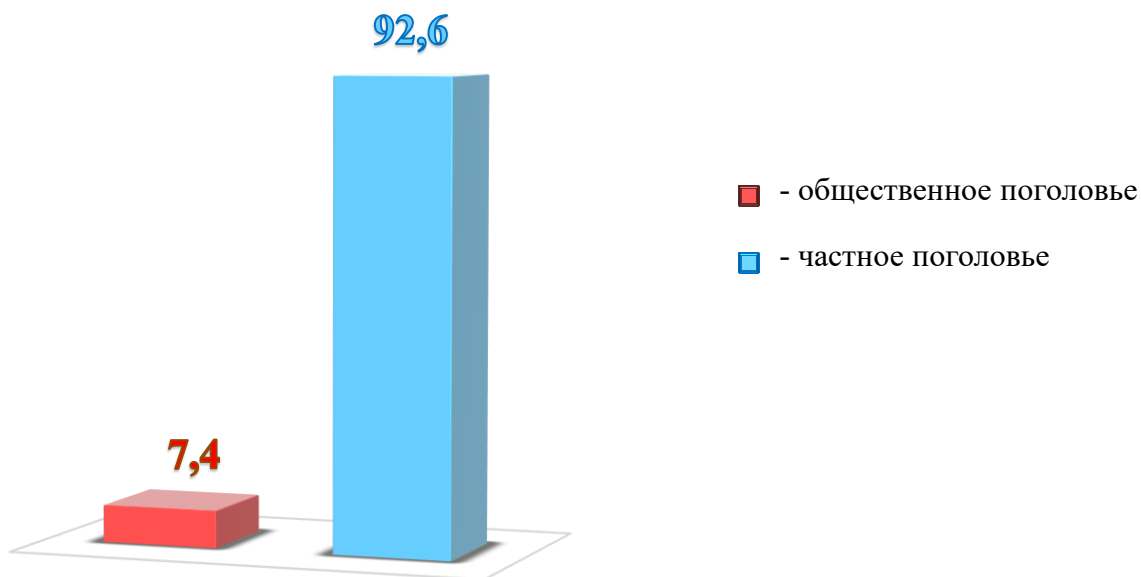
Всего неблагополучных пунктов - 68

Рисунок 8. Процентное соотношение выявляемых неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов среди общественного и частного поголовья к общему количеству пунктов в масштабах Ставропольского края в 2021-2024 гг. (частное поголовье КРС в течение всего анализируемого периода вакцинации против бруцеллеза не подвергалось)

По приведенным цифрам выявляемых ежегодно в течение 2001-2024 годов неблагополучных по бруцеллезу пунктов в масштабах края очевидно, что вакцинация общественного поголовья КРС принципиальным образом обеспечила противоэпизоотический эффект за анализируемый период.

Среди частного поголовья КРС, возросшего по отношению к общественному более чем в 3 раза, закономерно произошли массовые вспышки бруцеллеза. Причина в том, что оно оказалось неиммунным из-за отсутствия технологичных схем вакцинации. Многообразные же условия для его перезаражения в последние годы особенно усугубились.

Иными словами, с учетом полученных данных, не подлежит сомнению тот факт, что эффективное и надежное оздоровление неблагополучных по

бруцеллезу хозяйств без использования средств специфической профилактики практически невозможно.

Об отсутствии противоэпизоотического эффекта при оздоровлении неблагополучного по бруцеллезу КРС хозяйства без использования средств специфической профилактики из многочисленных имеющихся на этот счет данных свидетельствуют, в частности, результаты, полученные в неблагополучном по бруцеллезу стаде КРС с естественным течением инфекции.

Из 248 гол. в течение 9 месяцев за 5 систематических серологических исследований на бруцеллез с положительными реакциями выявлено 126 гол., в том числе 28 – в РИД с О-ПС антигеном (50,8 %, 11,3 % соответственно от поголовья, имевшегося на момент начала исследований). Положительно реагирующих изолировали из стада и отправляли на убой.

При последнем исследовании число животных с положительными (в том числе в РИД) реакциями составило соответственно 97 гол. (39,1 % от поголовья, имевшегося на момент начала исследований и 66,8 % от оставшегося поголовья на момент проведения последнего исследования), 23 гол. (9,2 % и 15,1 % соответственно).

Важно отметить, что с увеличением кратности проведенных исследований количество выявляемых реагирующих животных не только не снижалось, а даже резко увеличилось.

Специфическая профилактика при рациональных схемах использования на фоне систематического выявления инфицированных животных и реализации общих ветеринарно-санитарных, организационно-хозяйственных мер обеспечивает более эффективное купирование бруцеллезной инфекции у животных.

Об этом, в частности, свидетельствуют результаты ретроспективного эпизоотологического анализа по бруцеллезу крупного рогатого скота за 1975-2000 годы, проведенного совместно с А.Н. Трегубовым.

В этот период выявили 345 неблагополучных по бруцеллезу пунктов, в том числе среди общественного поголовья (широкое применение вакцины из

штамма 82) – 287 (83,1 %), среди частного (не иммунизированного) – 58 (16,9 %).

В 1975-80 годах всего выявлено 86 (из них 81 – в общественном секторе, 5 в частном секторе), в 1981-85 – 100 (84 и 16), в 1986-90 – 86 (78 и 8), в 1991-95 – 43 (30 и 13), в 1996-2000 – 15 (7 и 8).

При этом среди общественного поголовья количество выявляемых неблагополучных пунктов в последний пятилетний отрезок времени, по сравнению с первым, уменьшилось в 11,5 раз (с 81 до 7), а среди частного поголовья при сравнении показателей в аналогичные отрезки времени произошло даже увеличение числа неблагополучных пунктов на 60 % (с 5 до 8).

Внутри периода 1975-2000 годов выделили две его характерные части: 1975-1990 и 1991-2000.

1975-1990 годы. С конца 1974 года, а по сути с 1975 года в Ставропольском крае начали применять в системе противобруцеллезных мероприятий у крупного рогатого скота в общественных хозяйствах живую вакцину из слабоагглютиногенного штамма *B. abortus* 82 на телках в 5-6 мес. возрасте и перед осеменением и коровах, вакцинируя их и затем ревакцинируя с интервалом 2 года.

Большинство коров было иммунизировано указанной вакциной на фоне применявшейся живой вакцины из агглютиногенного штамма *B. abortus* 19, остальные – на неиммунном фоне (инструкцией была регламентирована иммунизация коров по мере отела в целях предотвращения проявления выраженных абортотропных свойств вакцинного штамма 82). В первом случае эффективность иммунизации коров вакциной из штамма 82 была более выражена.

Этот анализируемый отрезок времени характеризуется еще тем, что среднее соотношение ежегодных показателей наличия общественного поголовья КРС (которое главным образом подвергалось иммунизации и реиммунизации вакциной из штамма 82) и частного скота (которое вакцинации против бруцеллеза не подвергалось) в течение этих лет снизилось в целом по краю

незначительно: с 8,3/1 (1009,9 тыс. гол. и 120,2 тыс. гол. соответственно) до 8,0/1 (957,9 тыс. гол. и 135,2 тыс. гол. соответственно).

За 1975-90 годы в целом по краю было выявлено всего 272 неблагополучных по бруцеллезу крупного рогатого скота пункта, в том числе в общественном секторе – 243, в частном секторе – 29.

Если проследить динамику выявления неблагополучных пунктов внутри этого 16-летнего периода за три последовательных отрезка времени, то она такова: в течение 1975-80 годов выявлено 86 неблагополучных пунктов (в общественном секторе – 81, в частном секторе – 5); в течение 1981-85 годов – 100 (в общественном секторе – 84, в частном секторе – 14); в течение 1986-90 годов – 86 (в общественном секторе – 78, в частном секторе – 8).

1991-2000 годы. В этот период времени продолжалось использование на крупном рогатом скоте в общественном секторе вакцины из штамма 82 по описанной выше схеме.

Этот анализируемый отрезок времени характеризуется еще тем, что среднее соотношение ежегодных показателей наличия общественного поголовья КРС (которое главным образом подвергалось иммунизации и реиммунизации вакциной из штамма 82) и частного скота (которое вакцинации против бруцеллеза практически не подвергалось) в течение этих лет в целом по краю резко снизилось: с 7/1 (923,5 тыс. гол. и 135,7 тыс. гол. соответственно) до 1,3/1 (251,8 тыс. гол. и 197,8 тыс. гол. соответственно).

За 1991-2000 годы в целом по краю было выявлено всего 58 неблагополучных по бруцеллезу крупного рогатого скота пункта, в том числе в общественном секторе – 37, в частном секторе – 21.

В течение 1991-95 годов выявлено 43 неблагополучных пункта (в общественном секторе – 30, в частном секторе – 13); в течение 1996-2000 годов – 15 (в общественном секторе – 7, в частном секторе – 8).

Количество выявленных в 1991-95 годах неблагополучных по бруцеллезу крупного рогатого скота пунктов в Ставропольском крае по сравнению с 1986-90

годами в целом сократилось в 2 раза (с 86 до 43), однако в частном секторе число выявленных пунктов возросло – с 8 до 13.

В 1996-2000 годах оно по сравнению с 1991-95 годами, продолжило снижение – в 2,9 раза, в том числе и в частном секторе – с 13 до 8 (в 1,6 раза).

Однако, развернутый эпизоотологический анализ показал, что специфическая профилактика бруцеллеза даже на фоне комплексных систематических исследований животных оказалась далеко не всегда эффективной в противоэпизоотическом отношении.

Сравнивая ретроспективные данные за 1996-2000 годы о выявленных неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктах в масштабах края среди общественного и частного поголовья, можно заметить, что их среднегодовые числа в этот пятилетний период отличаются незначительно – 1,4 и 1,6 соответственно.

Однако во все остальные отрезки периода 2001-2024 годов, когда общественное поголовье резко сократилось, а частное, наоборот, возросло, среднегодовые показатели числа неблагополучных пунктов среди частного поголовья стали превалировать над таковыми среди общественного.

Так, если в 2001-2005 годах среди вакцинируемого общественного поголовья среднегодовое число неблагополучных пунктов составило 4,0, а среди не вакцинируемого частного – 42,4, то эти показатели в 2006-2010 годах составили соответственно 2,6 и 55,8; в 2011-2015 годах – 3,0 и 63,2; в 2016-2020 годах – 2,2 и 32,4; в 2021-2024 годах – 1,25 и 19,5.

Таким образом, если комментировать цифры, связанные с неблагополучными пунктами среди не вакцинируемого частного поголовья, то они в период 2001-2024 годов были весьма значительными и логически объяснимыми (по сравнению с 1996-2000 и годами).

Их пики пришлись на первые три временных отрезка – 2001-2005, 2006-2010, 2011-2015 (42,4; 55,8; 63,2 соответственно).

Затем в два последующих временных отрезка (2016-2020; 2021-2024) эти показатели резко снизились – до 32,4 и 19,5 соответственно, что можно

объяснить купированием бруцеллезной инфекции в условиях отсутствия вакцинации восприимчивого поголовья за счет ужесточения ряда общих мероприятий, в частности, связанных с контролем передвижения животных с помощью их чипирования, внедрением искусственного осеменения коров и телок и др.

Однако, к сожалению, эти меры кардинальными, без вакцинации животных в неблагополучных и угрожаемых стадах, не являются, так как неизбежность рецидивов болезни через определенное время на неиммунном фоне очевидна.

Если же комментировать цифры, связанные с неблагополучными пунктами среди вакцинируемого общественного поголовья, то они, на фоне цифр, связанных с неблагополучными пунктами среди не вакцинируемого частного поголовья безусловно, являются объективным принципиальным доказательством наличия выраженного противоэпизоотического и профилактического эффекта специфической профилактики бруцеллеза КРС: среднегодовые показатели числа неблагополучных пунктов в анализируемые временные отрезки периода 2001-2024 годов (по сравнению с 1996-2000 годами) если и увеличились, то не так значительно: с 1,4 в 1996-2000 годах до 4,0 в 2001-2005 годах.

Затем в 2006-2010, 2011-2015 и 2016-2020 годах происходило их неравномерное снижение (2,6; 3,0; 2,2 соответственно) и в 2021-2024 годах среднегодовой показатель числа неблагополучных пунктов составил уже только 1,25.

Однако эти цифры параллельно свидетельствуют и о том, что быстро и надежно обеспечить противоэпизоотический эффект специфическая профилактика не всегда способна.

Практические наблюдения показали, что вакцины, обладая провоцирующими свойствами, могут обострять течение болезни; и в случае наличия у бруцелл высокого потенциала вирулентности происходит обострение инфекции и купировать ее традиционными методами не удастся.

Получение двукратных групповых отрицательных результатов в качестве конечного критерия достижения эпизоотического благополучия, в такой ситуации, как показывают материалы многочисленных эпизоотологических наблюдений, существенно отодвигается по срокам или вообще теряет перспективу.

Так, в ряде хозяйств на фоне применения на крупном рогатом скоте вакцины из штамма 82 при первом исследовании после иммунизации выделяли даже до 20-30 % положительно реагирующих на бруцеллез животных (при благоприятных результатах исследования перед иммунизацией), а при последующих неоднократных поствакцинальных исследованиях животных с интервалом не более 1 мес. динамики снижения реагирования не наблюдали и в итоге все оставшееся поголовье таких стад, как неперспективное с позиций надежного оздоровления, отправляли на убой.

Принципиально важным оказался также максимально благоприятный эпизоотический фон перед иммунизацией, который, как показали результаты оздоровления ряда неблагополучных стад КРС, далеко не всегда удавалось быстро и эффективно обеспечивать за счет диагностики.

Убедительным примером служат также, в частности, результаты, полученные в одном из неблагополучных по бруцеллезу гуртов телок и нетелей (219 гол.). В нем применили вакцину из штамма 19 по схеме, предусматривающей ее конъюнктивальное введение животным в дозе 8 млрд. м.к., технологичность и противозпизоотическая эффективность которой была доказана ранее в других стадах исследованиями А.Н. Трегубова.

Перед иммунизацией предварительно выявили 11 гол. с положительными РА и РСК (5,0 %), в том числе 2 (0,9 %) – в РИД с О-ПС антигеном. Через 1,5 мес. после конъюнктивальной иммунизации выявили 154 гол с положительными реакциями на бруцеллез (74,4 % из числа исследованных), в том числе 17 гол. (8,2 %) реагировало в РИД с О-ПС антигеном.

Иными словами, более 70 % вакцинированных животных оказались бруцеллоносителями, выявленными при одном исследовании за счет провоцирующих свойств вакцины.

Наличие значительного числа реагирующих в РИД с О-ПС антигеном показало высокий потенциал вирулентности возбудителя.

Изложенное свидетельствует о принципиальном значении максимально благоприятного эпизоотического фона перед иммунизацией, который далеко не всегда можно быстро и эффективно обеспечить за счет диагностики.

Поэтому предварительное применение антибактериальных препаратов по рациональным схемам приобретает особую актуальность в современных условиях.

Таким образом, результаты исследований, изложенные в этом разделе, дают все основания считать необходимым поиск дополнительных рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных, которые бы повысили гарантию более быстрого и надежного оздоровления неблагополучных по бруцеллезу хозяйств.

При этом принципиально важен максимально благоприятный эпизоотический фон перед иммунизацией, который далеко не всегда можно быстро и эффективно обеспечить за счет диагностики.

В этой связи предварительное рациональное применение антибактериальных препаратов, способных максимально снизить патогенный потенциал бруцелл, приобретает особую актуальность в современных условиях.

2.2.2 Эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в эксперименте на морских свинках и ограниченном контролируемом опыте на крупном рогатом скоте

Изучению был подвергнут препарат Нитокс-200, официально выпускаемый ЗАО «Нита-фарм» (г. Саратов), представляющий собой

окситетрациклин дигидрат пролонгированного действия и широко применяющийся в ветеринарной практике при лечении и профилактике многих инфекционных болезней животных.

Важно отметить, что у указанного препарата нет побочных действий, доступная цена (в сравнении с другими препаратами на основе тетрациклинов).

Возможность купирования бруцеллезной инфекции с помощью указанного препарата изучали в эксперименте на морских свинках и ограниченном контролируемом опыте на крупном рогатом скоте, больном бруцеллезом.

При этом принципиальной целью предстоящих исследований явилось получение доказательств создания благоприятного эпизоотического фона у животных на популяционном уровне, причем не косвенным образом в виде групповых отрицательных результатов серологических исследований животных на бруцеллез, а прямыми подтверждениями реального отсутствия патогенного потенциала у циркулирующих среди них бруцелл.

Эксперимент на морских свинках. Интактных морских свинок – 20 гол. (подобранных по принципу аналогов) разделили на четыре группы (по 5 гол. в каждой) и искусственно заразили вирулентной культурой *B. melitensis* 565 в дозе 100 м.к. подкожно (Таблица 3).

Через 20 суток животным первых трех опытных групп однократно вводили антибактериальный препарат Нитокс-200 внутримышечно в следующих дозах: 1-я группа – 10 мг д.в./кг; 2-ая группа – 20 мг д.в./кг; 3-я группа – 200 мг д.в. на 1 кг живой массы.

Животным 4-ой группы, искусственно зараженным *B. melitensis*, препарат не вводили – контроль.

Через 10 суток после введения препарата Нитокс-200 проводили эвтаназию животных всех четырех групп. Биоматериал исследовали бактериологически по общепринятым методикам.

В контрольной группе №4 от всех 5-ти животных, которым на фоне их искусственного заражения *B. melitensis* препарат Нитокс-200 не вводили, выделили культуры заражающего (исходного) штамма бруцелл.

Таблица 3 – Результаты опыта по определению оптимальной дозы препарата Нитокс-200, обеспечивающей санирующий эффект у опытных морских свинок, инфицированных *B. melitensis* 565

Заражающий штамм, доза, № экспертизы	Номера морских свинок	Антимикробный препарат, доза мг/кг живой массы	Результат бактериологического исследования			
			выделено культур заражающего штамма	индекс инфицированности	количество морских свинок, свободных от бруцелл	
					гол.	%
<i>B. melitensis</i> 565, 100 м.к. подкожно, экспертиза № 89	1	Нитокс-200 10 мг/кг ж.м. в/мышечно	11 (S)**	16,7	2	40,0
	2		0			
	3		11 (S)**			
	4		8 (S)**			
	5		0			
<i>B. melitensis</i> 565, 100 м.к. подкожно, экспертиза №90	6	Нитокс-200 20 мг/кг ж.м. в/мышечно	1 (SR)*	1,3	4	80,0
	7		0			
	8		0			
	9		0			
	10		0			
<i>B. melitensis</i> 565, 100 м.к. подкожно, экспертиза №91	11	Нитокс-200 200 мг/кг ж.м. в/мышечно	0	0	5	100,0
	12		0			
	13		0			
	14		0			
	15		0			
<i>B. melitensis</i> 565, 100 м.к. подкожно, экспертиза №90	16	Нитокс-200 не вводили (контроль)	17 (S)**	37,2	0	0
	17		10 (S)**			
	18		11 (S)**			
	19		11 (S)**			
	20		18 (S)**			

Примечание:

* – выделенные культуры в SR-форме

**S – выделенные культуры в S-форме

$P \leq 0,001$

В опытной группе №1 из 5 животных, которым на фоне их искусственного заражения *B. melitensis* был введен препарат Нитокс-200 в дозе 10 мг д.в./кг, вирулентные культуры бруцелл выделены от 3 животных.

В опытной группе №2 из 5 животных, которым на фоне их искусственного заражения *B. melitensis* был введен препарат Нитокс-200 в дозе 20 мг д.в./кг,

вирулентные культуры бруцелл ни от одного животного не выделены. От одного животного из пяти была выделена культура бруцелл в измененной RS-форме.

В опытной группе № 3 из 5 животных, которым на фоне их искусственного заражения *B. melitensis* был введен препарат Нитокс-200 в дозе 200 мг д.в./кг, ни от одного животного типичных или измененных бруцелл не выявлено.

Обобщая результаты проведенного эксперимента на морских свинках, искусственно зараженных вирулентной культурой *B. melitensis* 565 – наиболее опасного в эпизоотическом и эпидмическом отношениях вида бруцелл в типичной S-форме, следует обратить внимание на следующие принципиальные моменты.

Оптимальной дозой препарата Нитокс-200, обеспечивающей купирование инфекционного процесса, была признана в 2 раза большая доза, чем в 1-ой группе – 20 мг д.в./кг живой массы (2-ая группа), так как только от одного животного из пяти была выделена культура бруцелл, причем не в исходной типичной, а измененной RS-форме.

Эта диссоциированная форма бруцелл резко потеряла свой патогенный потенциал и для приобретения исходной вирулентности ей необходимы время и определенные условия.

Создавшуюся ситуацию объективно можно считать фактом обеспечения максимально благоприятного эпизоотического фона, на котором последующая вакцинация животных против бруцеллеза обеспечит групповой иммунитет, способный противодействовать реверсии возбудителя (возвращения в исходную S-форму) и реально влиять на его элиминацию из организма.

В 10 раз большая доза Нитокса-200, чем во 2-ой группе – 200 мг д.в./кг оказалась в бактерицидном отношении максимально эффективной (от 5 животных 3-ей группы культур бруцелл вообще не выявлено), однако признать ее оптимальной для дальнейшего изучения мы посчитали не целесообразным, в том числе из экономических соображений.

Таким образом, при введении разных доз препарата Нитокс-200 лабораторным животным, искусственно зараженным бруцеллезом, в качестве

оптимальной дозы, обеспечивающей купирование инфекционного процесса, была признана доза 20 мг д.в./кг живой массы, которую стали использовать в дальнейших исследованиях.

Ограниченный контролируемый опыт на крупном рогатом скоте, больном бруцеллезом.

Полученные положительные результаты использования препарата Нитокс-200 на экспериментальной модели бруцеллеза послужили основанием для продолжения исследований по изучению эффективности этого препарата для купирования естественного течения бруцеллезной инфекции у сельскохозяйственных животных.

Выбор остановили на бруцеллезе крупного рогатого скота, вызываемом бруцеллами вида *abortus*, так как в современных условиях он стал обладать значительной эпизоотической и эпидемической значимостью: резко увеличилось количество личных подсобных и крестьянских хозяйств; стало значительно труднее, в том числе по организационным и социально-экономическим причинам, осуществлять в необходимом объеме и качественно противобруцеллезные мероприятия, особенно в мясном скотоводстве и т. д. и т. п.

Крупный рогатый скот, больной бруцеллезом (животные с высокими титрами РА и/или РСК, положительной РИД с О-ПС антигеном) из неблагополучного стада с естественным течением инфекции, вызванной *B. abortus* – 8 гол., разделили на две однородные по возрасту и характеру положительных реакций группы.

Каждому животному первой группы (5гол.) ввели глубоко внутримышечно Нитокс-200 однократно в дозе 20 мг д.в. на 1 кг живой массы внутримышечно.

Животным второй группы (3 гол.) препарат не вводили.

Через 21 день после введения Нитокса-200 от животных обеих групп перед убоем взяли кровь для серологического исследования сывороток на бруцеллез, а при убое по общепринятым методикам был взят биоматериал и подвергнут бактериологическому исследованию на бруцеллез.

При серологических исследованиях на бруцеллез сывороток крови животных опытной и контрольной групп сравнили их результаты, полученные при исследовании коров до и после введения животным опытной группы препарата Нитокс-200.

Из таблицы 4 видно, что, в отличие от результатов, полученных до введения препарата, из пяти коров у одной коровы (инв. №7378) характер реакций изменился в сторону их определенного угасания (РА 50 МЕ вместо 200 МЕ; РСК 1:10 вместо 1:20).

Таблица 4 – Результаты производственного опыта по изучению санирующего эффекта препарата Нитокс-200 на больных бруцеллезом коровах (серологические исследования)

№ инв.	Результат серологических исследований									
	перед введением Нитокс-200					при убое (на 21 день после введения Нитокс-200)				
	РБП	РА	РСК		РИД	РБП	РА	РСК		РИД
			с S-АГ	с R-АГ				с S -АГ	с R-АГ	
Опытная группа										
2300	+	100+++	1/10++	-	-	+	100++	1/40++++	-	-
2336	+	100++++	1/10+++	-	-		100++++	1/10++++	-	-
7378	+	200++++	1/20++++	-	+	++	50++	1/10++++	-	-
7511	-	-	1/10+++	-	-	-	-	1/10++++	-	-
Контрольная группа										
2272	+	100++++	1/20++	-	-	++++	100++	1/840++++	-	+
2216	-	100+++	1/5++++	-	-	-	200++	1/80++++	-	+
2226	+	100++++	1/20++++	-	+	++++	400++++	1/80++++	-	+

У двух коров характер реакций не изменился и остался практически прежним (инв. №2336 – РА 100 МЕ и РСК 1:10; инв. №7511 – РА отрицательная и РСК 1:10).

У двух же коров характер реакций изменился в сторону определенного повышения их выраженности (инв. №2300: РА осталась на уровне 100 МЕ, РСК

стала 1:40 вместо 1:10; инв. №7516: РА стала 800 МЕ вместо 400 МЕ, РСК осталась на уровне 1:80).

В контрольной группе, где препарат Нитокс-200 не вводили, сравнивали результаты, полученные до начала опыта и в момент его окончания (через 21 день после введения препарата Нитокс-200 в опытной группе). У всех трех животных характер серологических реакций изменился в сторону значительного повышения их выраженности (в особенности, РСК).

При бактериологическом исследовании биоматериала, взятого по окончании опыта от животных обеих групп были получены следующие результаты (Таблица 5).

В группе животных, которым вводили Нитокс-200, от одного животного (из пяти исследованных) были получены 2 культуры бруцелл (1 в типичной S-форме, 1 – в SR-форме) и от одного – 1 культура (в SR-форме).

В группе животных, которым Нитокс-200 не вводили (контрольная группа), у всех 3-х животных выделено 10 культур бруцелл в типичной S-форме.

С учетом полученных результатов опыта на крупном рогатом скоте, следует отметить, что больных бруцеллезом коров, которым ввели препарат Нитокс-200, подвергли убою не через 10 дней (как в эксперименте на морских свинках, подвергнутых эвтаназии именно в этот средний срок, ориентированный на инструкцию по применению препарата Нитокс-200, где указан период его присутствия в организме животного), а по техническим причинам – лишь на 21 день (из-за отсутствия возможности организовать убой раньше, так как для убоя больных животных по существующим правилам требовался специальный «санитарный день»). Поэтому, можно предположить, что при убое коров именно через 10 дней после введения препарата получили бы более благоприятные результаты бактериологических исследований, аналогичные результатам, полученным в эксперименте на морских свинках.

Таким образом, приведенные в данном разделе результаты свидетельствуют о значительном купирующем эффекте однократного введения препарата Нитокс-200 в дозе 20 мг д.в. на 1 кг ж.м. как при экспериментальной

(типичного возбудителя не выделено), так и при естественной бруцеллезной инфекции (типичный возбудитель выделен только у одного животного из пяти).

Таблица 5 – Результаты производственного опыта по изучению
санирующего эффекта препарата Нитокс-200 на больных бруцеллезом коровах
(бактериологические исследования)

№ инв. коровы	Результат бактериологического исследования пат. материала, в т. ч.		
	прямой посев (выделено культур)	биопроба	
		№ м. свинки	выделено культур
Опытная группа			
2300	-	1	-
		2	-
7516	1 (SR)	1	2 (1-S,1-SR)
		2	-
2336	-	1	-
		2	-
7378	-	1	-
		2	-
7511	1 (SR)	1	1 (SR)
		2	-
Контрольная группа			
2272	1 (S)	1	2 (S)
		2	1 (S)
2216	2 (S)	1	2 (S)
		2	2 (S)
2226	2 (S)	1	3 (S)
		2	-

Примечание: $P \leq 0,001$

У всех искусственно и естественно зараженных бруцеллезом животных, которым препарат Нитокс-200 не вводили, были выявлены типичные бруцеллы.

Полученные как в экспериментальных, так и в производственных условиях результаты доказывают перспективную возможность использования препарата Нитокс-200 в рациональных схемах купирования бруцеллезной инфекции у животных.

2.2.3 Эффективность купирования бруцеллезной инфекции с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в производственных условиях на крупном рогатом скоте

В первом неблагополучном по бруцеллезу стаде крупного рогатого скота (826 гол.) при его четырех ежемесячных комплексных исследованиях выявили 120 гол. положительно реагирующих на указанную болезнь в РА и/или РСК – 4,5 % от общего поголовья, в том числе в РИД с О-ПС антигеном – 56 гол. – 6,8 % от общего поголовья и 41,7 % от общего числа положительно реагирующих (Таблица 6, Рисунок 9).

Важно подчеркнуть, что положительная РИД с О-ПС антигеном является объективным показателем, свидетельствующем о циркуляции в неблагополучном стаде на момент исследования возбудителя с повышенной вирулентностью, что указывает на особую эпизоотическую и эпидемическую опасность реагирующих животных.

В этой связи интересно прокомментировать результаты каждого из этих четырех исследований.

При первом исследовании с положительными реакциями на бруцеллез было выявлено 50 гол. (6,1 % из 826 исследованных), в том числе в РИД с О-ПС антигеном 30 гол. (3,6 %), что от общего числа выявленных положительно реагирующих составило 60 %.

При втором исследовании с положительными реакциями на бруцеллез было выявлено 12 гол. (6,1 % из 764 исследованных), в том числе в РИД с О-ПС антигеном 1 гол. (0,1 %), что от общего числа выявленных положительно реагирующих составило 8,3 %.

При третьем исследовании с положительными реакциями на бруцеллез было выявлено 9 гол. (1,3 % из 696 исследованных), в том числе в РИД с О-ПС антигеном положительно реагирующих не выявлено.

Таблица 6 – Результаты исследований на бруцеллез сывороток крови КРС первого стада (826 гол.), неблагополучного по указанной болезни (введен препарат Нитокс-200)

Дата исследования	Количество исследованных животных	Регистрировано положительно (в РА, РСК, РИД)			
		всего		в том числе в РИД	
		голов	%	голов	%
Исследования животных до введения им препарата Нитокс-200					
23.03.2022 г.	826	50	6,1	30	3,6
20.04.2022 г.	764	12	1,6	1	0,1
19.05.2022 г.	696	9	1,3	-	
19.06.2022 г.	628	49	7,8	25	4,0
Введение нереагирующим животным препарата Нитокс-200 (30.06.2022 г.; 477 гол.)					
12.07.2022 г.	477	28	5,9	2	0,4

Результаты четвертого исследования резко отличались от результатов предыдущих второго и третьего исследований. Они по своей сути в отношении эпизоотической и эпидемической значимости вернулись к первому исследованию и даже превышали его отдельные показатели: с положительными реакциями на бруцеллез было выявлено 49 гол. (7,8 % из 628 исследованных), в том числе в РИД с О-ПС антигеном 25 гол. (4,0 %), что от общего числа выявленных положительно реагирующих составило 51 %.

На этом фоне после удаления реагирующих 477 животным был введен препарат Нитокс-200 в дозе 40 мл глубоко внутримышечно (в 2 точки по 20 мл).

Через 12 дней после введения препарата при исследовании на бруцеллез выявили 28 положительно реагирующих (5,9 % от 477 исследованных), в том числе в РИД – 2 (0,4 %).

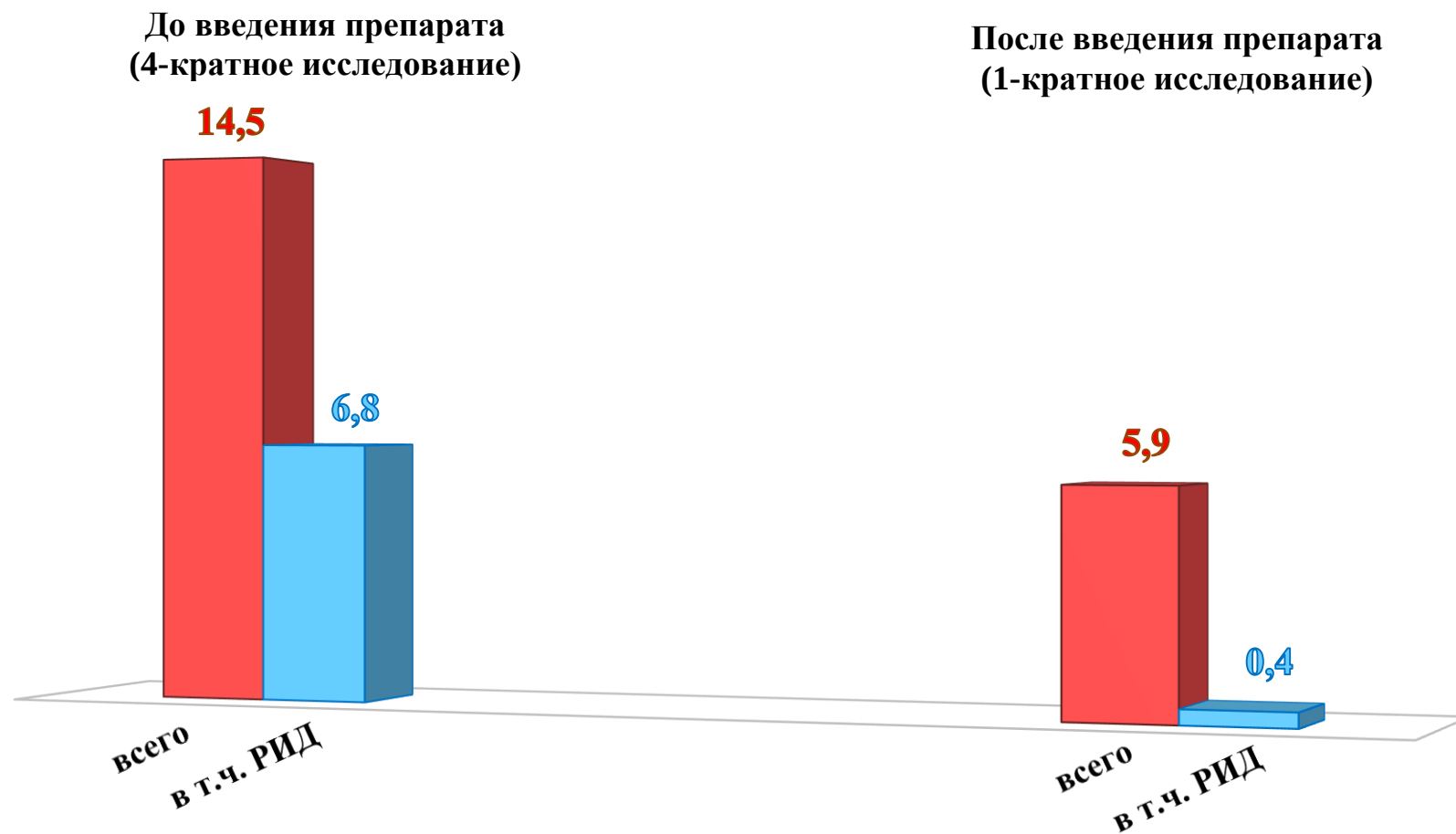


Рисунок 9. Реагирование на бруцеллез КРС первого стада, неблагополучного по указанной болезни (826 гол.), до и после введения препарата Нитокс-200 без вакцинации (в % к поголовью на начало опыта)

С учетом вышеизложенного, стало очевидным, что введение препарата Нитокс-200 на этом эпизоотическом фоне способствовало снижению уровня общего реагирования на бруцеллез животных данного стада в 1,3 раза (с 7,8 до 5,9 % от числа исследованных).

Однако важно отметить то обстоятельство, что уровень реагирования животных в РИД с О-ПС антигеном (о которой уже упоминалось, как об индикаторной реакции, объективно свидетельствующей при положительных показаниях о циркуляции в неблагополучном стаде на момент исследования возбудителя с повышенной вирулентностью) после введения препарата снизился в данном стаде в 10 раз (с 4,0 до 0,4 % к числу исследованных).

В дальнейшем животные данного стада исследованиям на бруцеллез не подвергались, так как оно было признано неперспективным в отношении эффективного оздоровления и его оставшееся поголовье было отправлено на убой.

Во втором неблагополучном стаде (146 гол.) на фоне выявления 16 гол. реагирующих на бруцеллез, из них 5 гол. – в РИД с О-ПС антигеном (10,9 и 3,4 % соответственно) и после их удаления из стада и убоя каждому животному с отрицательными результатами РА, РСК и РИД (128 гол.) был введен Нитокс-200 в дозе 20 мг д. в. на 1 кг ж. м. внутримышечно.

Затем через 3 недели после введения препарата и далее ежемесячно проведено 8 исследований животных, выявлено 66 гол. реагирующих, из них 11 гол. в РИД с О-ПС антигеном (45,2 и 7,5 % соответственно).

Всего в течение 8 мес. были проведены 9 комплексных исследований на бруцеллез с убоем реагирующих (всего 82 гол., из них 16 гол. – в РИД с О-ПС антигеном) – 56,1 и 10,8 % из общего числа животных соответственно (Таблица 7, Рисунок 10).

Оставшееся поголовье было признано неперспективным в отношении эффективного оздоровления и отправлено на убой.

В научном отношении привлекают внимание результаты первых четырех исследований животных на бруцеллез после введения им препарата Нитокс-200.

При них выявлено 47 гол. положительно реагирующих (из них 8 – в РИД с О-ПС антигеном), что составило 71,2 % от общего числа реагировавших за все 8 исследований.

Таблица 7 – Результаты исследований на бруцеллез сывороток крови КРС второго стада (146 гол.), неблагополучного по указанной болезни (введен препарат Нитокс-200)

Дата исследования	Количество исследованных животных	Регистрировано положительно (в РА, РСК, РИД)			
		всего		в том числе в РИД	
		голов	%	голов	%
Исследования животных до введения им препарата Нитокс-200					
30.05.2017г.	146	16	10,9	5	3,4
Введение нереагирующим животным препарата Нитокс-200 (05.06.2017 г.; 128 гол.)					
28.06.2017 г.	128	8	6,2	-	
25.08.2017 г.	120	20	16,7	4	3,3
21.08.2017 г.	99	8	8,1	3	3,0
20.09.2017 г.	85	11	13,0	1	1,2
16.10.2017 г.	73	4	5,5	1	1,4
15.11.2017 г.	68	2	2,9	-	
26.12.2017 г.	66	7	10,6	1	1,5
16.01.2018 г.	60	6	10,0	1	1,7

Однако особый интерес вызывают результаты первого исследования животных стада №2 из этих четырех: через 23 дня после введения препарата Нитокс-200 из 128 исследованных на бруцеллез животных реагировало на бруцеллез всего 8 гол. (РИД была отрицательной), что составило всего лишь 6,2 % от числа исследованных и 12,1 % от общего числа выявленных реагирующих за все 8 исследований животных после введения им препарата.

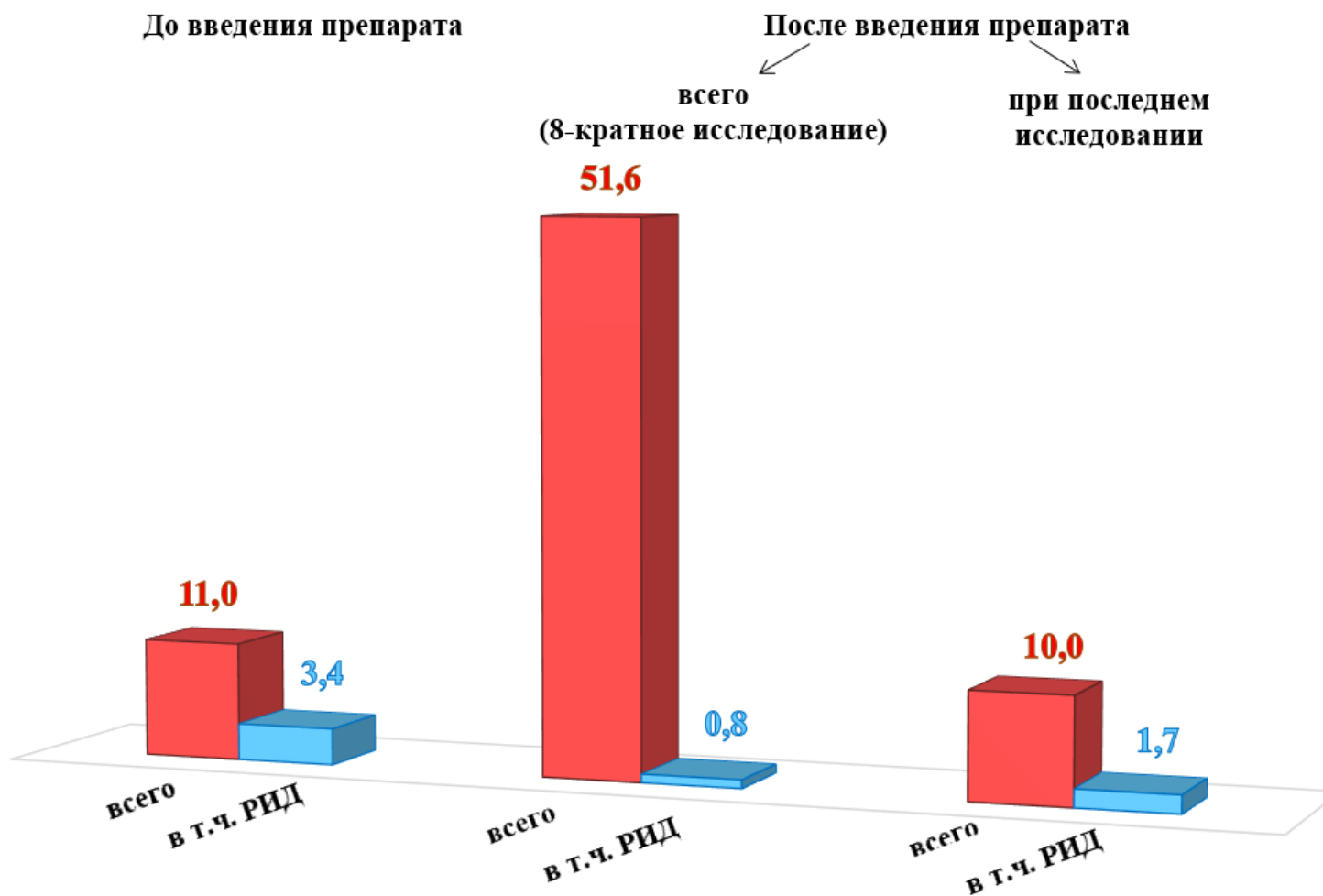


Рисунок 10. Реагирование на бруцеллез КРС второго стада (146 гол.), неблагополучного по бруцеллезу, до и после введения препарата Нитокс-200 без вакцинации (в % к поголовью на начало опыта)

Причем, общее число выявленных положительно реагирующих на бруцеллез животных в стаде после введения препарата, по сравнению с результатами исследований всех животных этого стада до введения препарата, снизилось в 1,7 раза (с 10,9 % до 6,2 %), в том числе реагирование в РИД исчезло полностью (с 3,4 % до 0,0 %).

При втором исследовании животных после введения препарата (через 28 дней после предыдущего) из 120 исследованных положительно реагировало на бруцеллез уже 20 гол. (16,6 %), т. е. в 2,7 раза больше, а в РИД – 4 гол. (3,4 %) при предыдущих отрицательных результатах, что свидетельствует об активизации инфекции.

При третьем исследовании животных после введения препарата (через 27 дней после предыдущего) из 99 исследованных положительно реагировало на бруцеллез 8 гол. (8,1 %), в т. ч. в РИД – 3 гол. (3,0 %), что указывает на снижение инфекционной активности.

При четвертом исследовании животных после введения препарата (через 30 дней после предыдущего) из 85 исследованных положительно реагировало на бруцеллез 11 гол. (13,0 %), в т. ч. в РИД – 1 гол. (1,2 %), что указывает на определенный «всплеск» общей инфекционной активности при снижении уровня особой эпизоотической опасности реагирования.

Последующие исследования на бруцеллез животных неблагополучного стада №2 показали следующие результаты.

При пятом исследовании животных после введения препарата получены результаты, свидетельствующие о снижении общей инфекционной активности: из 73 исследованных положительно реагировало на бруцеллез 4 гол. (5,5 %), в т. ч. в РИД – 1 гол. (1,4 %).

При шестом исследовании животных после введения препарата получены результаты, свидетельствующие о продолжении снижения уровня инфекционной активности: из 68 исследованных положительно реагировало на бруцеллез 2 гол. (2,9 %), а результаты РИД были отрицательными.

Результаты седьмого и восьмого исследований животных показали новый «всплеск» инфекционной активности: положительно реагировало всего, в том числе в РИД соответственно: при седьмом исследовании (66 гол.) – 7 гол. (10,6 %) и 1 гол. (1,5 %); при восьмом исследовании (60 гол.) – 6 гол. (10,0 %) и 1 гол. (1,7 %).

Приведенные выше результаты 8 систематических исследований животных неблагополучного по бруцеллезу стада после введения им препарата Нитокс-200 свидетельствуют о том, что добиться его гарантированного оздоровления без дополнительного использования противобруцеллезной вакцины невозможно. Причем, с учетом результатов первого исследования животных после введения им препарата Нитокс-200, можно предполагать, что сроки введения вакцины должны быть максимально привязаны к срокам присутствия препарата в организме (8-12 дней) – согласно инструкции по его применению.

Таким образом, результаты исследований, изложенные в данном разделе, свидетельствуют о том, что однократное введение пролонгированного антибактериального препарата Нитокс-200 в объеме 40 мл (20 мг д. в. на 1 кг ж. м.) глубоко внутримышечно крупному рогатому скоту неблагополучных по бруцеллезу стад в сочетании с систематическими комплексными исследованиями на эту болезнь и удалением из стад реагирующих животных способно купировать процесс развития инфекции.

Однако они позволяют считать, что на благоприятном эпизоотическом фоне (минимальное выделение перед вакцинацией инфицированных животных, а, значит, отсутствие в стаде типичных вирулентных бруцелл), созданном в неблагополучном стаде с помощью антибактериального препарата Нитокс-200, по противоэпизоотической логике в целях усиления купирующего эффекта была бы целесообразной вакцинация животных против бруцеллеза в сроки, максимально приближенные к окончанию периода нахождения препарата в организме.

При этом принципиально важно, чтобы схема вакцинации животных против бруцеллеза была бы максимально технологичной, то есть обеспечивала не только групповой иммунитет достаточного уровня, но и беспрепятственную раннюю

поствакцинальную диагностику в целях выявления спровоцированных бруцеллоносителей.

Такой схемой на данный момент, по результатам исследований А.Н. Трегубова с нашим участием, является схема на основе конъюнктивальной иммунизации животных живой вакциной из штамма 19 в уменьшенной в 10 раз (по сравнению с подкожной) дозе.

2.2.4 Противоэпизоотическая эффективность при бруцеллезе конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200

Противоэпизоотическую эффективность конъюнктивальной иммунизации взрослого крупного рогатого скота вакциной из штамма *B. abortus* 19 в дозе 8 млрд. м. к. в трех неблагополучных по бруцеллезу стадах с предварительным введением каждому животному глубоко внутримышечно антибактериального препарата Нитокс-200 в объеме 1 мл на 10 кг живой массы (в среднем 40 мл на каждое животное – в 2 точки с разных сторон).

Эти три стада определили, как опытные.

В опытном стаде №1 (302 гол.) на фоне предварительного выявления 25 (8,2 %) животных с положительными РА и РСК, в том числе 15 гол. (4,9 %) – с положительной РИД с О-ПС антигеном и сдачи их на убой провели конъюнктивальную иммунизацию животных (276 гол.) против бруцеллеза вакциной из штамма *B. abortus* 19 с предварительным (за 8 дней до иммунизации) введением препарата Нитокс-200 по описанной выше методике.

Кровь от иммунизированных животных брали через 45 и 60 дней после иммунизации.

Животных с высокими титрами РА и РСК изолировали из стада и подвергали убою.

Оказалось, что через 45 дней после конъюнктивального введения животным вакцины из штамма 19 с предварительным введением препарата Нитокс-200 было выявлено из 275 исследованных лишь 6 гол. (2,2 %) скрытых бруцеллоносителей (при этом РИД с О-ПС антигеном, являясь индикатором особой эпизоотической опасности, была отрицательной).

При последующем исследовании животных (267 гол.) через 15 дней после предыдущего эпизоотически опасных не выявлено вообще (Таблица 8, Рисунок 11).

Таблица 8 – Результаты исследований на бруцеллез сывороток крови КРС опытного стада №1 (302 гол.), неблагополучного по указанной болезни

Дата исследования	Количество исследованных животных	Регистрировано положительно (в РА, РСК, РИД)			
		всего		в том числе в РИД	
		голов	%	голов	%
Исследования животных до введения им препарата Нитокс-200					
13.04.2016 г.	302	25	8,3	15	4,9
Введение нереагирующим животным препарата Нитокс-200 (18.04.2016 г.; 276 гол.) Конъюнктивальная иммунизация животных вакциной из шт. 19 (26.04.2016 г.; 276 гол.) Исследования животных после конъюнктивальной иммунизации шт. 19 на фоне введенного препарата Нитокс-200					
09.06.2016 г.	275	6	2,2	-	
25.06.2016 г.	267	-		-	

Таким образом, купирование бруцеллезной инфекции в опытном стаде №1 было подтверждено результатами двух систематических исследований с интервалом в 15 дней, начиная с 45 дней после конъюнктивальной вакцинации на фоне предварительного введения препарата Нитокс-200.

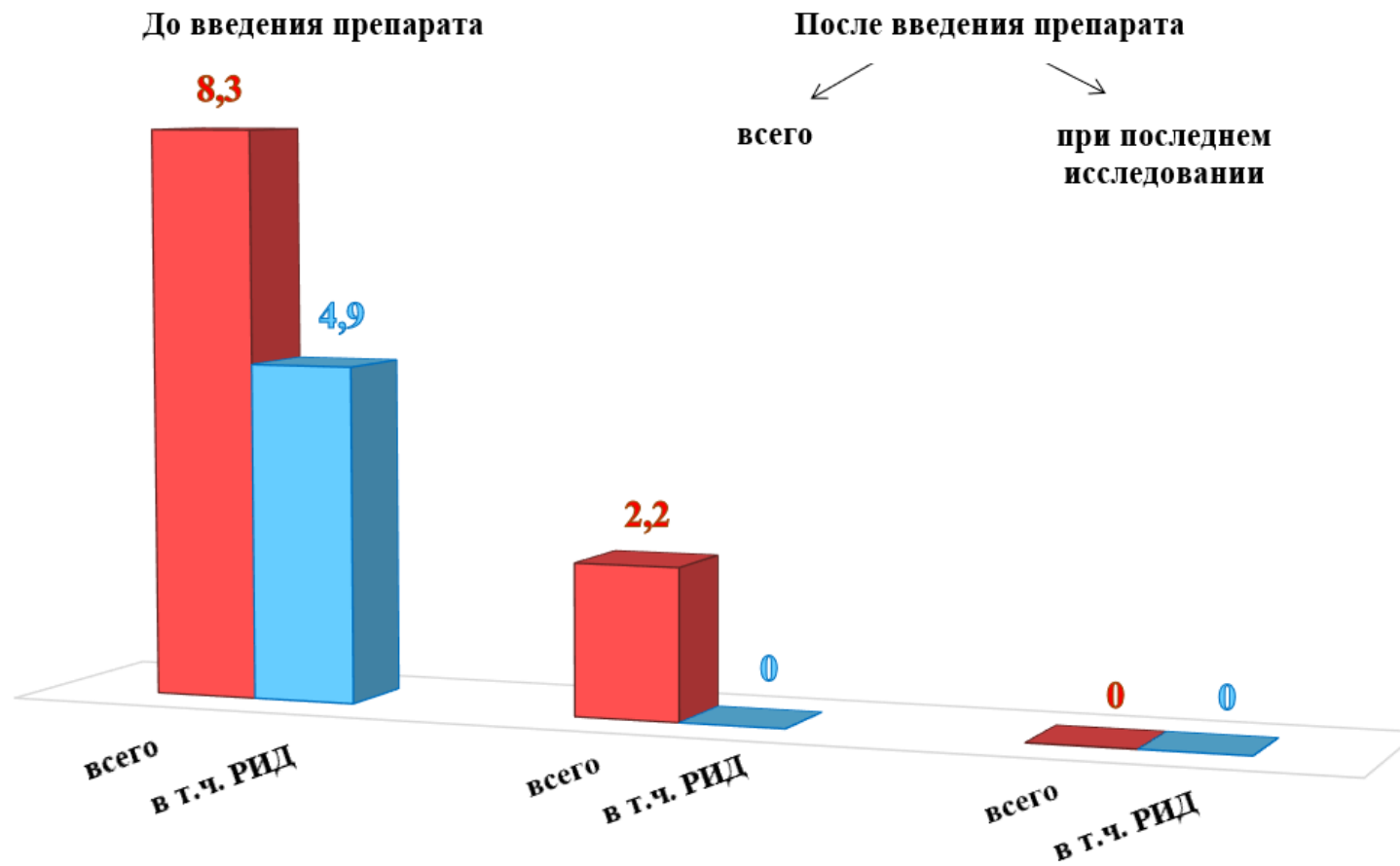


Рисунок 11. Реагирование на бруцеллез КРС опытного стада № 1 (302 гол.), неблагополучного по бруцеллезу, до и после конъюнктивального введения вакцины из шт. *B. abortus* 19 на фоне предварительного введения препарата Нитокс-200 (в % к поголовью на начало опыта)

При этом общее число выявленных положительно реагирующих на бруцеллез животных за счет такого купирования за одно исследование снизилось, по сравнению с результатами исследования, проведенного до использования этой схемы, в 3,7 раза (с 8,3 % до 2,2 %). При этом РИД с О-ПС антигеном была сразу отрицательной, что свидетельствует об отсутствии особо опасных в эпизоотическом и эпидемическом отношении животных. Тогда как до использования схемы купирования положительную РИД регистрировали у 4,9 % исследованных животных. По результатам второго исследования на бруцеллез эпизоотически опасных животных не выявлено вообще.

В опытных стадах №№ 2 и 3 однократную конъюнктивальную иммунизацию КРС вакциной из штамма 19 провели с предварительным введением препарата Нитокс-200 за 12 дней до иммунизации.

В опытном стаде №2 (181 гол.) предварительно провели два ежемесячных исследования и выявили 32 гол. (18,7 % от общего поголовья) с положительными реакциями на бруцеллез, из них 1 гол. (0,5 %) – с положительной РИД (Таблица 9, Рисунок 12).

При первом исследовании (181 гол.) с положительными реакциями на бруцеллез было выявлено 20 гол. (11,0 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном были получены отрицательные результаты.

При втором исследовании (152 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 12 гол. (7,9 %), в том числе 1 гол. (0,7 %) – в РИД с О-ПС антигеном.

Все положительно реагирующие на бруцеллез животные были отправлены на убой.

На этом фоне каждому животному опытного стада №2 (140 гол.) ввели препарат Нитокс-200, после чего через 12 дней провели их конъюнктивальную иммунизацию против бруцеллеза вакциной из штамма 19.

После вакцинации за три исследования в течение 3,5 мес. было выявлено 20 гол. (14,3 %) положительно реагирующих на бруцеллез, из них 3 гол. (2,1 %) с положительной РИД).

Таблица 9 – Результаты исследований на бруцеллез сывороток крови КРС опытного стада № 2 (181 гол.), неблагополучного по указанной болезни

Дата исследования	Количество исследованных животных	Регистрировано положительно (в РА, РСК, РИД)			
		всего		в том числе в РИД	
		голов	%	голов	%
Исследования животных до введения им препарата Нитокс-200					
17.05.2016 г.	181	20	11,0	-	
01.06.2016 г.	152	12	7,9	1	0,7
Введение нереагирующим животным препарата Нитокс-200 (01.06.2016 г.; 140 гол.)					
Конъюнктивальная иммунизация животных вакциной из шт. 19 (13.06.2016 г.; 140 гол.)					
Исследования животных после конъюнктивальной иммунизации шт. 19 на фоне введенного препарата Нитокс-200					
13.07.2016 г.	140	9	6,4	-	
23.09.2016 г.	117	10	8,5	3	2,6
26.10.2016 г.	106	1	0,9	-	

При первом исследовании (140 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 9 гол. (6,4 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном были получены отрицательные результаты.

При втором исследовании (117 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 10 гол. (8,5 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном – 3 гол. (2,6 %).

При третьем исследовании (106 гол.) положительно реагировала на бруцеллез 1 гол. (0,9 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном были получены отрицательные результаты.

Все положительно реагирующие на бруцеллез животные были отправлены на убой.

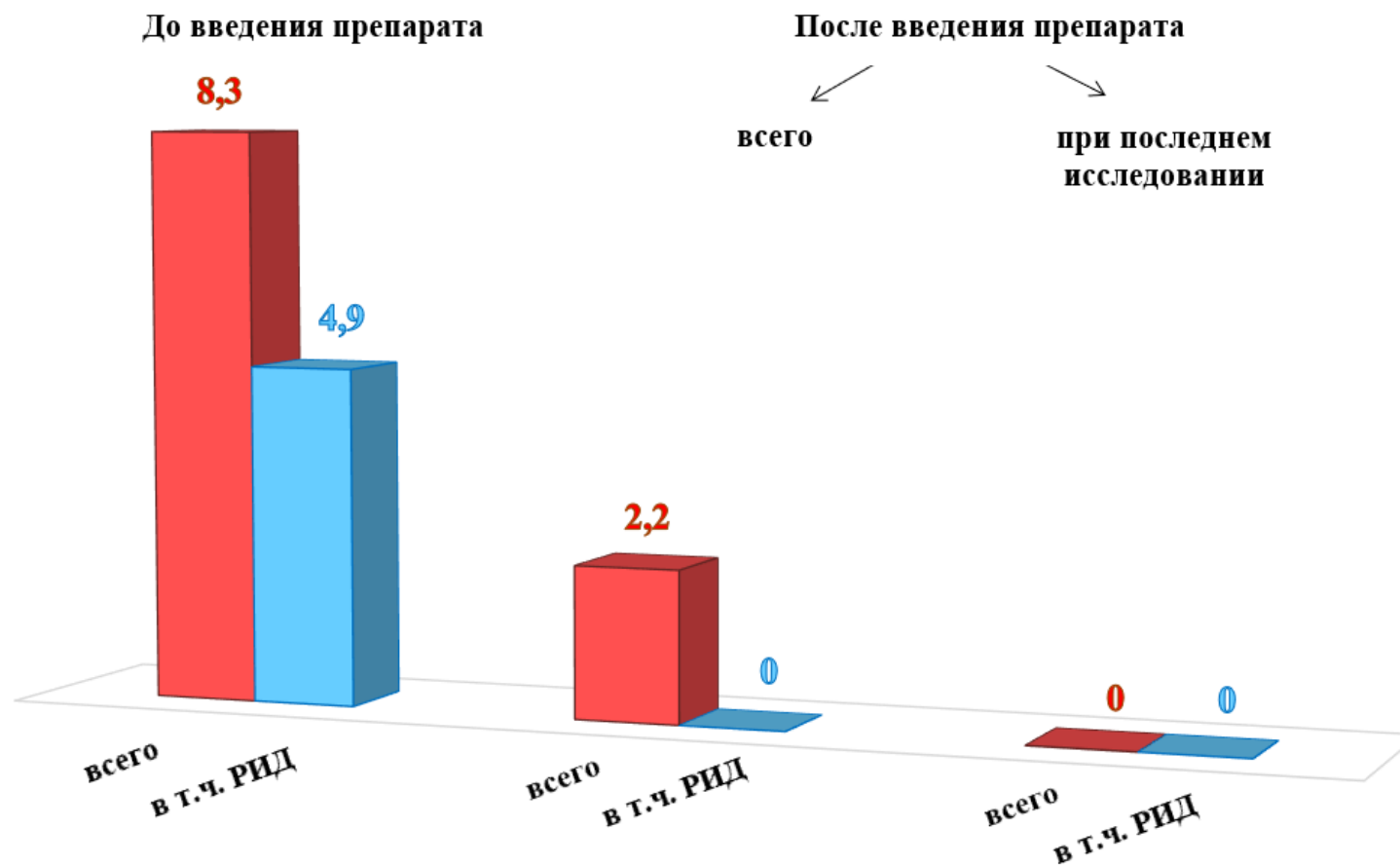


Рисунок 12. Реагирование на бруцеллез КРС опытного стада №2 (181 гол.), неблагополучного по бруцеллезу, до и после конъюнктивального введения вакцины из шт. *B. abortus* 19 на фоне предварительного введения препарата Нитокс-200

Таким образом, купирование бруцеллезной инфекции в опытном стаде №2 было подтверждено результатами трех систематических исследований с интервалом в 70 и 35 дней соответственно, начиная с 45 дней после конъюнктивной вакцинации на фоне предварительного введения препарата Нитокс-200. Общее число выявленных положительно реагирующих на бруцеллез животных за счет такого купирования за три исследования снизилось, по сравнению с результатами двух исследований, проведенных до использования этой схемы, в 1,3 раза (с 18,7 % до 14,3 %). При третьем исследовании на бруцеллез положительно реагировала на бруцеллез 1 гол. (0,9 % из 106 исследованных), а РИД с О-ПС антигеном, как показатель особой эпизоотической и эпидемической опасности, была отрицательной.

В опытном стаде №3 (131 гол.) предварительно провели два ежемесячных исследования и выявили 44 гол. (33,5 %) с положительными реакциями на бруцеллез, из них 8 гол. (6,1 %) – с положительной РИД.

При первом исследовании (131 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 25 гол. (19,1 %), в том числе 5 гол. (3,8 %) – в РИД с О-ПС антигеном (Таблица 10, Рисунок 13).

При втором исследовании (106 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 19 гол. (17,9 %), в том числе 3 гол. (2,8 %) – в РИД с О-ПС антигеном.

Все положительно реагирующие на бруцеллез животные были отправлены на убой.

На этом фоне каждому животному (84 гол.) ввели Нитокс-200, после чего через 12 дней провели конъюнктивную иммунизацию животных против бруцеллеза вакциной из штамма 19.

После вакцинации за 5 исследований в течение 5 мес. было выявлено и отправлено на убой 20 гол. (23,8 %) положительно реагирующих на бруцеллез, в том числе 2 гол. (2,4 %) с положительной РИД.

При первом исследовании (84 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 8 гол. (9,5 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном – 1 гол. (1,2 %).

Таблица 10 – Результаты исследований на бруцеллез сывороток крови КРС опытного стада № 3 (131 гол.), неблагополучного по указанной болезни

Дата исследования	Количество исследованных животных	Регистрировано положительно (в РА, РСК, РИД)			
		всего		в том числе в РИД	
		голов	%	голов	%
Исследования животных до введения им препарата Нитокс-200					
14.03.2017 г.	131	25	19,1	5	3,8
19.04.2017 г.	106	19	17,9	3	2,8
Введение нереагирующим животным препарата Нитокс-200 (03.05.2017 г.; 84 гол.)					
Конъюнктивальная иммунизация животных вакциной из шт. 19 (15.05.2017 г.; 84 гол.)					
Исследования животных после конъюнктивальной иммунизации шт. 19 на фоне введенного препарата Нитокс-200					
21.04.2017 г.	84	8	9,5	1	1,2
16.07.2017 г.	76	1	1,3	-	
15.08.2017 г.	75	4	5,3	-	
19.09.2017 г.	71	6	8,5	1	1,4
23.10.2017 г.	65	1	1,5	-	
21.11.2017 г.	64	-		-	
13.12.2017 г.	64	-		-	

При втором исследовании (76 гол.) положительно реагировала на бруцеллез 1 гол. (1,3 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном были получены отрицательные результаты.

При третьем исследовании (75 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 4 гол. (5,3%), в том числе в РИД с О-ПС антигеном были получены отрицательные результаты.

При четвертом исследовании (71 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 6 гол. (8,5 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном – 1 гол. (1,4 %).

При пятом исследовании (65 гол.) положительно реагировала на бруцеллез 1 гол. (1,5 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном были получены отрицательные результаты.

При последующих двух ежемесячных исследованиях на бруцеллез поголовья КРС опытного стада №3 (64 гол.) были получены отрицательные результаты.

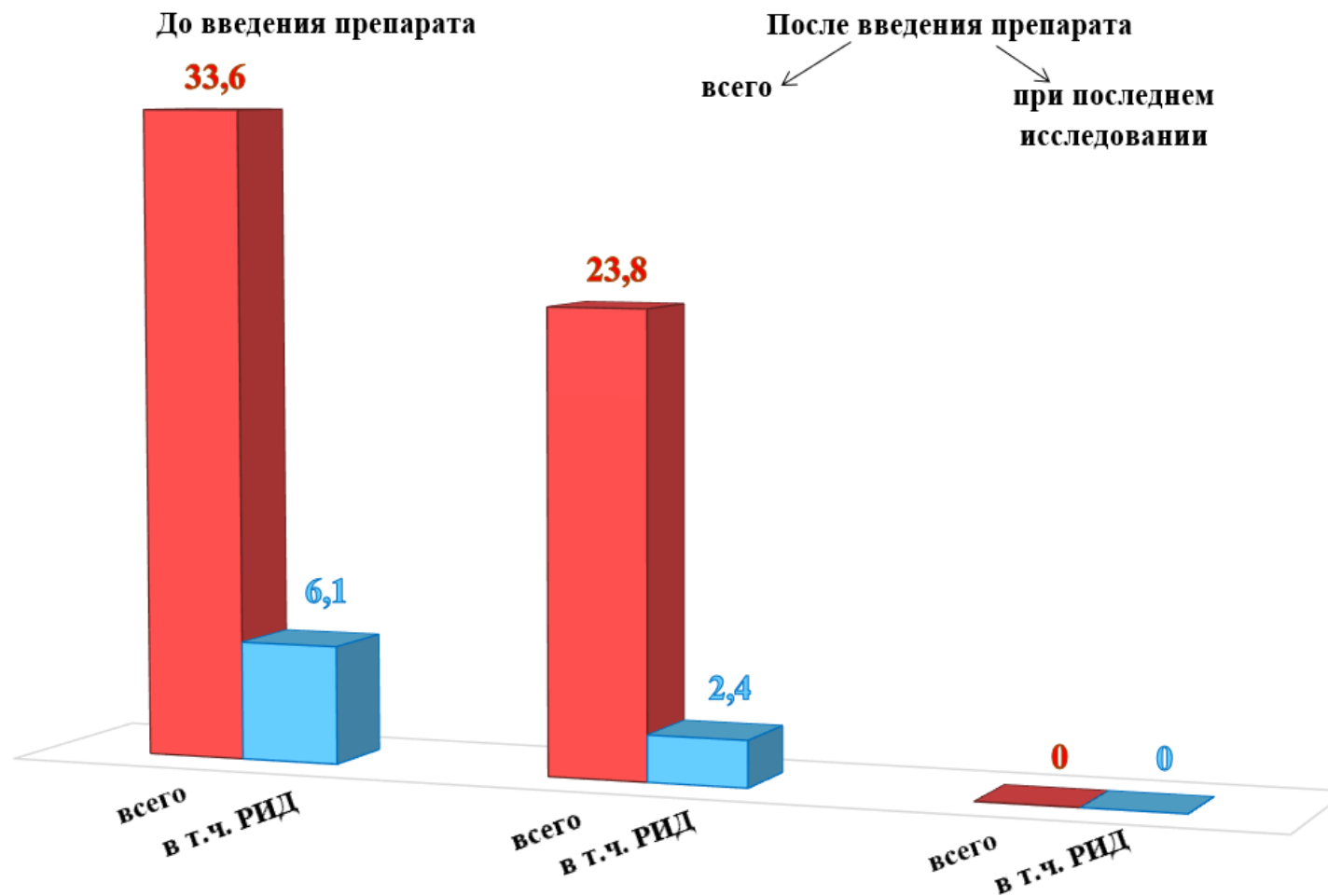


Рисунок 13. Реагирование на бруцеллез КРС опытного стада №3 (131 гол.), неблагополучного по бруцеллезу, до и после конъюнктивального введения вакцины из шт. *B. abortus* 19 на фоне предварительного введения препарата Нитокс-200 (в % к поголовью на начало опыта)

Таким образом, купирование бруцеллезной инфекции в опытном стаде №3 было подтверждено результатами семи систематических ежемесячных исследований, начиная с 45 дней после конъюнктивальной вакцинации на фоне предварительного введения препарата Нитокс-200. Общее число выявленных положительно реагирующих на бруцеллез животных за счет такого купирования за пять исследований снизилось, по сравнению с результатами двух исследований, проведенных до использования этой схемы, в 1,4 раза (с 33,5 % до 23,8 %). При этом эпизоотически и эпидемически значимое реагирование в РИД с О-ПС антигеном снизилось в 2,5 раза (с 6,1 % до 2,4 %). При двух же последующих исследованиях были получены групповые отрицательные результаты во всех использованных диагностических тестах.

Кроме трех опытных неблагополучных по бруцеллезу стад КРС, в анализ были взяты в качестве контрольных три других аналогичных неблагополучных стада, в каждом из которых бруцеллезную инфекцию купировали: в контрольном стаде №1 – с помощью препарата Нитокс-200 (без вакцинации); в контрольном стаде №2 – с помощью конъюнктивальной иммунизации вакциной из штамма 19 (без введения препарата Нитокс-200); в контрольном стаде №3 – только систематическими исследованиями на бруцеллез и убоем выявленных больных.

В контрольном стаде № 1 (146 гол.) бруцеллезную инфекцию купировали с помощью препарата Нитокс-200 (без вакцинации).

Результаты исследований на бруцеллез животных данного стада подробно описаны в разделе собственных исследований 2.2.3. Эффективность купирования бруцеллезной инфекции с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в производственных условиях на крупном рогатом скоте отражены в Таблице 7, Рисунок 10.

До введения препарата Нитокс-200 в этом стаде было выявлено и сдано на убой 16 гол. (10,9 %) положительно реагирующих в РА и РСК, из них 5 гол. (3,4 %) в РИД с О-ПС антигеном.

На этом фоне 128 животным с отрицательными результатами РА, РСК и РИД был введен препарат Нитокс-200 в дозе 20 мг на 1 кг ж. м. внутримышечно.

Затем через 3 недели после введения препарата и далее ежемесячно проведено 8 исследований животных, выявлено и отправлено на убой 66 гол. (51,5 %) положительно реагирующих, из них 11 гол. (8,5 %) – в РИД с О-ПС антигеном в том числе при последнем исследовании – 6 гол. (4,6 %) и 1 гол. (0,7 %) соответственно.

Таким образом, волнообразная динамика реагирования животных на бруцеллез в данном стаде на фоне применения препарата Нитокс-200 без проведения вакцинации свидетельствует о том, что данный вариант купирования бруцеллезной инфекции к какому-либо стабильному результату за 8 систематических исследований с оперативным выявлением и сдачей на убой положительно реагирующих животных не привел и в этой связи оставшееся поголовье, признанное неперспективным для дальнейшего оздоровления, было сдано на убой.

В контрольном стаде №2 (139 гол.) бруцеллезную инфекцию купировали с помощью конъюнктивной иммунизации вакциной из штамма 19 (без введения препарата Нитокс-200) – Таблица 11, Рисунок 14.

При трех ежемесячных исследованиях животных до вакцинации выявили 7 (5,2 %) животных с положительными реакциями на бруцеллез (из них 1 – 0,75 % в РИД с О-ПС антигеном).

При первом исследовании (139 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 4 гол (2,9 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном – 1 гол. (0,7 %).

При втором и третьем исследованиях выявили 1 гол. (0,7 % из 135 исследованных) и 2 гол. (1,5 % из 134 исследованных) положительно реагирующих на бруцеллез животных соответственно при отрицательных результатах РИД с О-ПС антигеном.

Все положительно реагирующие на бруцеллез животные были отправлены на убой.

На этом фоне провели конъюнктивную иммунизацию животных (134 гол.) вакциной из штамма 19.

Таблица 11 – Результаты исследований на бруцеллез сывороток крови КРС контрольного стада №2 (139 гол.), неблагополучного по указанной болезни (проведена конъюнктивальная вакцинация)

Дата исследования	Количество исследованных животных	Регистрировано положительно (в РА, РСК, РИД)			
		всего		в том числе в РИД	
		голов	%	голов	%
Исследования животных до конъюнктивальной иммунизации					
16.03.2017 г.	139	4	2,9	1	0,7
20.04.2017 г.	135	1	0,7	-	
05.05.2017 г.	134	2	1,5	-	
Конъюнктивальная иммунизация животных вакциной из шт. <i>B. abortus</i> 19, (05.05.2017 г.; 134 гол.)					
Исследования животных после конъюнктивальной иммунизации					
20.06.2017 г.	132	10	7,6	5	3,8
24.07.2017 г.	131	7	5,3	3	2,3
18.09.2017 г.	124	4	3,2	-	
23.10.2017 г.	120	2	1,7	-	
20.11.2017 г.	117	-		-	
14.12.2017 г.	117	-		-	

После иммунизации за 4 исследования в течение 5 месяцев выявили 23 гол. (17,1 %) положительно реагирующих на бруцеллез, в том числе 8 гол. (5,9 %) с положительной РИД (всех отправили на убой).

При первом исследовании (132 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 10 гол. (7,6 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном – 5 гол. (3,8 %).

При втором исследовании (131 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 7 гол. (5,3 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном 3 гол. (2,3 %).

При третьем исследовании (124 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 4 гол. (3,2 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном получены отрицательные результаты. При четвертом исследовании (120 гол.) положительно реагировало на бруцеллез 2 гол. (1,7 %), в том числе в РИД с О-ПС антигеном получены отрицательные результаты.

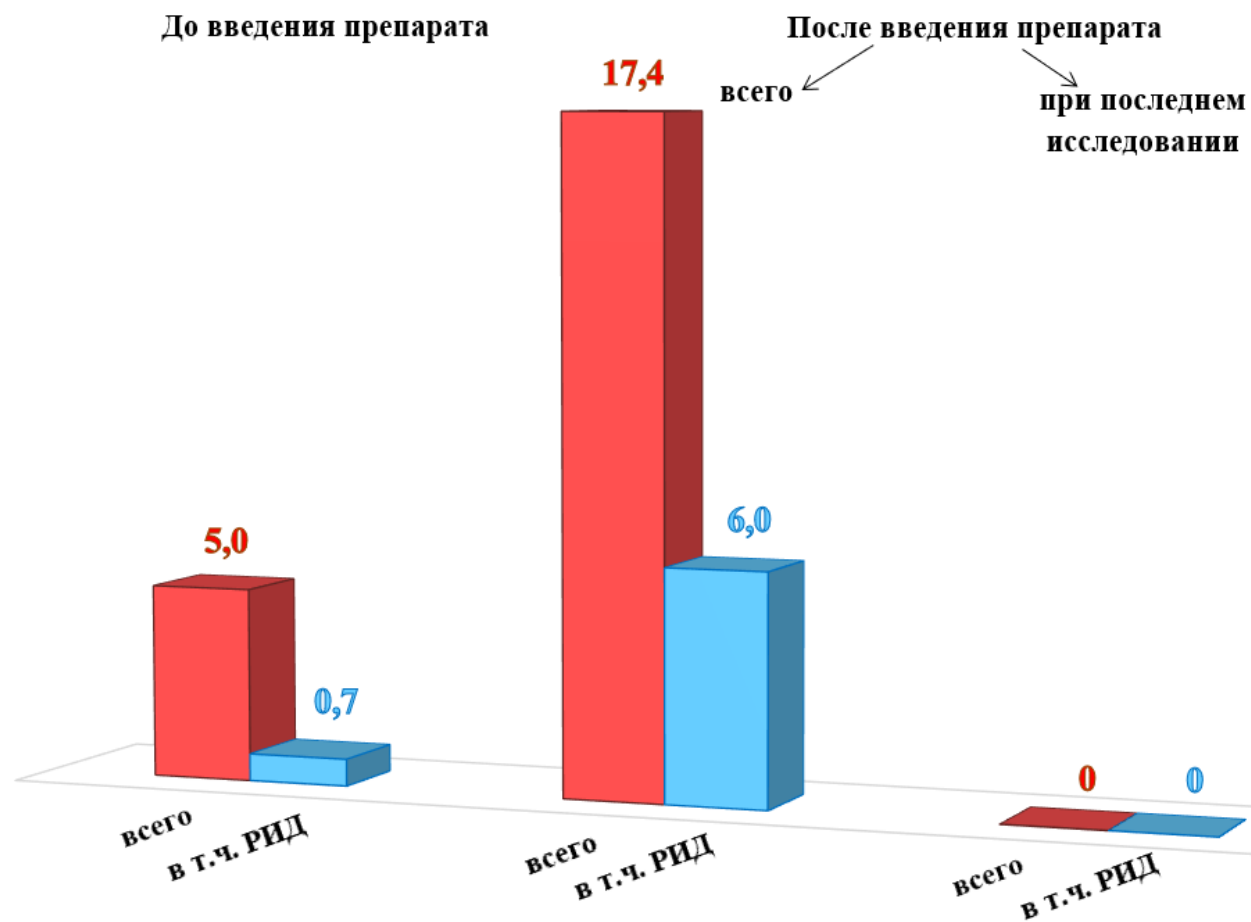


Рисунок 14. Реагирование на бруцеллез КРС контрольного стада № 2 (139 гол.), неблагополучного по бруцеллезу, до и после конъюнктивального введения вакцины из шт. *B. abortus* 19 (в % к поголовью на начало опыта)

При последующих пятом и шестых исследованиях животных (117 гол.) получены двукратные подряд групповые отрицательные результаты исследований по стаду.

Спустя 2 месяца при последующем исследовании с интервалом 2 месяца выявили 3 гол. (2,2 % из 116 исследованных), а при следующем исследовании с этим же интервалом – 2 гол. (1,5 % из 124 исследованных) с положительными реакциями на бруцеллез (РИД была отрицательной).

В контрольном стаде №3 (336 гол.) – Таблица 12, Рисунок 15, в котором препарат Нитокс-200 не применяли и последующую конъюнктивальную вакцинацию не проводили, за 6 систематических исследований в течение 3,5 месяцев выявили и отправили на убой 150 гол. (44,6 %) положительно реагирующих на бруцеллез, в том числе 39 гол. (11,6 %) – с положительной РИД.

Таблица 12 – Результаты исследований на бруцеллез сывороток крови КРС контрольного стада № 3 (336 гол.), неблагополучного по указанной болезни (введение препарата Нитокс-200 и вакцинация не проводились)

Дата исследования	Количество исследованных животных	Регистрировано положительно (в РА, РСК, РИД)			
		всего		в том числе в РИД	
		голов	%	голов	%
09.07.2017 г.	336	23	6,8	9	2,7
27. 09.2017 г.	305	16	5,2	-	
17.10.2017 г.	278	14	5,0	1	0,4
06.11.2017 г.	197	17	8,6	7	3,6
06.12.2017 г.	172	29	16,9	10	5,8
25.12.2017 г.	149	51	34,2	12	8,1

При первом исследовании число положительно реагирующих на бруцеллез животных составило 9,5 %, в том числе в РИД – 2,6 %, при последнем – 19,3 и 4,2 % соответственно.

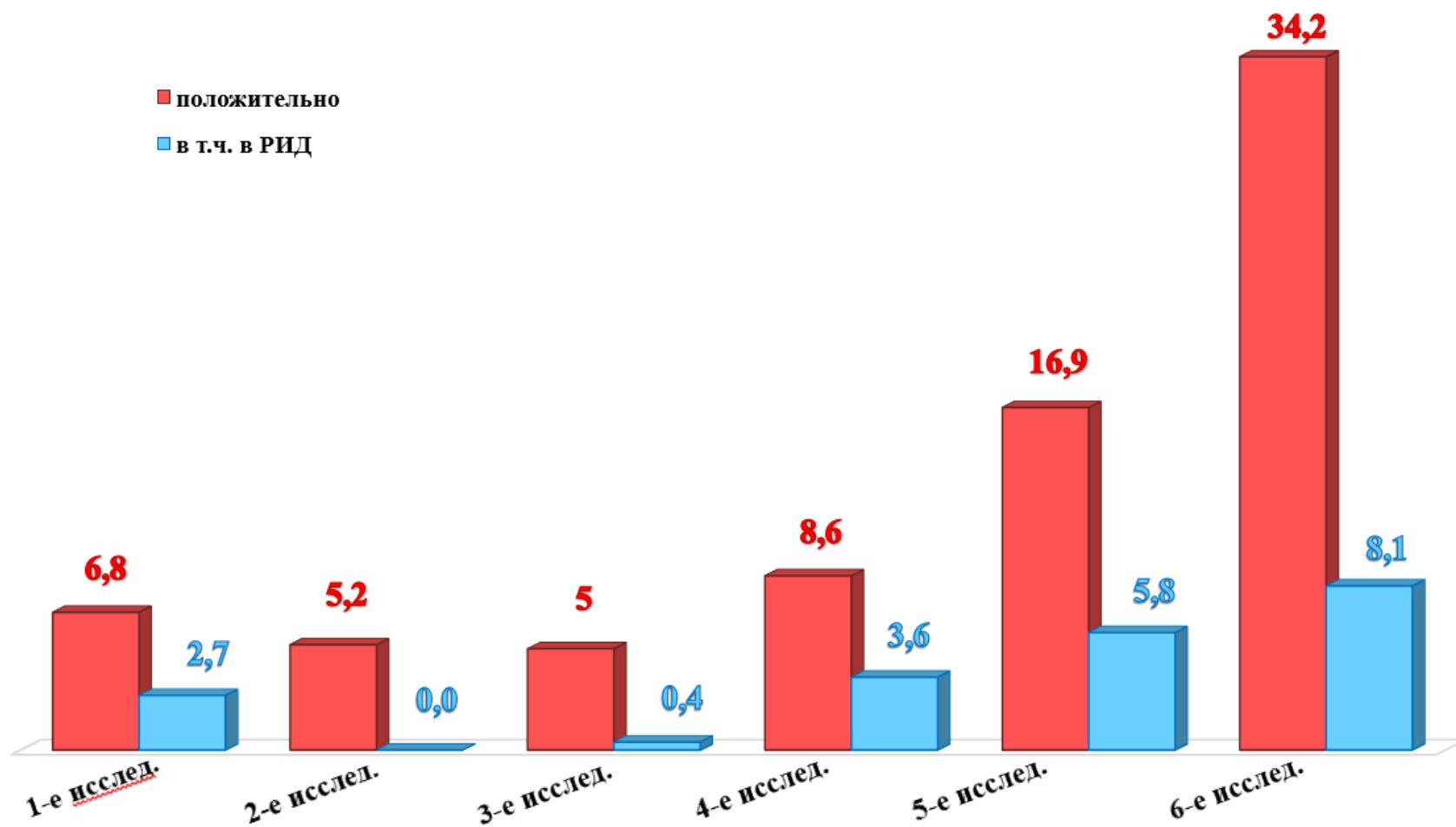


Рисунок 15. Отсутствие противозепизоотического эффекта при оздоровлении контрольного неблагополучного по бруцеллезу стада КРС №3 (336 гол.) (введение препарата Нитокс-200 и вакцинация не проводились)

Таким образом, максимальный купирующий эффект однократной конъюнктивной иммунизации КРС вакциной из штамма 19 был получен при предварительном внутримышечном введении за 8-12 дней до иммунизации антибактериального препарата Нитокс-200 в объеме 1 мл на 10 кг живой массы.

Число выявляемых инфицированных животных в трех неблагополучных по бруцеллезу стадах, взятых в качестве опытных, за 2-5 исследований (в среднем 3,3 исследования) через 2-6 мес. (в среднем 3,8 мес.) снизилось с 6,9-14,5 (в среднем – 7,1 %) до 0,0-0,7% (в среднем – 0,23 %).

Средний показатель выявленных инфицированных животных в конце опыта уменьшился по сравнению с началом опыта в 30 раз.

Ее эффективность выразилась в среднем показателе выявленных инфицированных животных, составившем по трем стадам в конце опыта 0,23 %, и оказалась выше, чем у схем, предусматривающих: применение препарата Нитокс-200 без вакцинации – в 20 раз (показатель 4,6 %); применение конъюнктивной иммунизации без предварительного введения препарата Нитокс-200 – в 6,5 раз (показатель 1,5 %); только систематические исследования с убоем реагирующих – в 86,5 раз (показатель 19,3 %).

Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о следующем:

- надежно купировать бруцеллезную инфекцию у крупного рогатого скота на фоне обязательного осуществления общих ветеринарно-санитарных и организационно-хозяйственных мер только применением комплексной диагностики практически невозможно;
- применение технологичной схемы иммунизации крупного рогатого скота против бруцеллеза, основанной на конъюнктивном введении живой вакцины из штамма *B. abortus* 19 в дозе 8 млрд м.к. (1/10 от дозы при подкожном введении) способно обеспечивать надежное купирование бруцеллезной инфекции при условии максимально благоприятного эпизоотического фона перед иммунизацией (от отрицательных результатов комплексных исследований до единичного слабо выраженного реагирования);

– применение описанной выше схемы конъюнктивной иммунизации животных вакциной из штамма 19 с предварительным внутримышечным введением им за 8-12 дней до иммунизации препарата Нитокс-200 в объеме 1 мл на 10 кг живой массы, обеспечивающего максимально благоприятный эпизоотический фон перед иммунизацией за счет антибактериального эффекта, в значительной степени способствует повышению гарантий надежного купирования бруцеллезной инфекции.

Вышеизложенные результаты позволяют научно-обоснованно рекомендовать для использования в ветеринарной практике следующую максимально эффективную схему купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота: в случаях, когда рассчитывать на надежный противоэпизоотический эффект только конъюнктивной иммунизации животных вакциной из штамма 19 и последующей поствакцинальной диагностики нельзя, в целях максимально эффективного быстрого оздоровления неблагополучных стад использовать предварительное внутримышечное введение КРС за 8-12 дней до иммунизации препарата Нитокс-200 в объеме 1 мл на 10 кг живой массы.

3 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализируя материалы имеющихся отечественных и зарубежных литературных источников по теме, связанной с экспериментальным и практическим обоснованием рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у животных, сопоставили их с полученными результатами собственных исследований по каждой из четырех поставленных задач.

В рамках первой задачи осуществляли оценку противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у животных и возможности ее повышения. В этой связи ориентировались прежде всего на теорию саморегуляции паразитарных систем (В.Д. Беляков с соавт., 1987 [34], 1989 [35] и др.). Она принципиально обосновывает и саморегулирующие механизмы эпизоотического процесса, с учетом его определенной специфики (И.А. Бакулов с соавт., 1986 [28, 29], 2008 [27]; С.К. Димов, 1993 [72], 1998 [73]; С.И. Джупина, 2015 [69]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

И.А. Косилов (1975 [100]) внес принципиальный вклад в расшифровку саморегулирующих механизмов эпизоотического процесса бруцеллеза. Он комплексно изучил проблему изменчивости бруцелл, доказав трансформацию их антигенной структуры из типичных S-форм к диссоциированным, в том числе R-формам. Далее он подтвердил реверсию бруцелл в направлении восстановления S-антигенной структуры и вирулентности в условиях отсутствия у животных иммунитета.

Рядом исследователей (С.К. Димов, 1993 [72]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99] и др.) с учетом вышеизложенного были сформулированы теоретические положения о «биологическом равновесии» в паразитарной системе при бруцеллезе. Они доказывают необходимость длительно поддерживать его за счет группового иммунитета достаточной напряженности. Иными словами, купирование инфекции могло происходить лишь на фоне указанного «биологического равновесия»: возбудитель в популяции должен отсутствовать,

или быть в резервационном состоянии – не способным вызывать болезнь. Когда же популяционный уровень иммунитета резко снижался, то на этом фоне возбудитель получал возможность реверсировать в S-форму, обеспечивающую острое течение бруцеллеза в том или ином стаде. Эти положения были подтверждены комплексным изучением территориального проявления эпизоотического процесса (О.З. Исхаков, 1991 [90]; С.К. Димов, 1993 [72]; В.М. Авилов, 1997 [3]; И.А. Косилов с соавт., 1999 [99]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

Купирование бруцеллезной инфекции на популяционном уровне в идеале возможно за счет полной ликвидации той автономной части популяции животных, в которой он циркулировал. Это достижимо при оперативной и одномоментной сдаче на убой всего скомпрометированного поголовья с реализацией комплекса общих противоэпизоотических мер. Однако широкого практического применения в нашей стране этот метод не нашел по социально-экономическим причинам (А.А. Бойко, 1967 [38] и др.).

Использование в комплексе противобруцеллезных мероприятий только диагностики, направленной на выявление инфицированных животных, должного купирующего эффекта не обеспечивает. Применение средств специфической профилактики бруцеллеза в значительной степени способствует его повышению. При этом максимальной иммуногенностью обладают живые агглютиногенные вакцины из аттенуированных штаммов бруцелл в типичной S-форме. Но они при введении животным в регламентированных дозах традиционным подкожным методом препятствуют поствакцинальной диагностике. Вызываемую ими серопозитивность невозможно объективно дифференцировать даже после прекращения ревакцинаций в течение нескольких лет (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99] и др.).

Альтернативным подкожному методу применения живых агглютиногенных вакцин оказался конъюнктивальный метод их введения. Так, конъюнктивальная иммунизация животных разных видов вакциной из штамма 19 в дозе 1/10 от общепринятой подкожной в экспериментальных условиях способна обеспечивать групповой иммунитет к вирулентному возбудителю на уровне 77,8-80 %

(подкожная – 88,9-100 %). Поствакцинальное реагирование в РА и РСК в высоких титрах угасает уже в течение 1,5 мес., а полностью исчезает, как правило в течение 3-4 мес., РИД – в течение 15-30 дней (П.К. Аракелян с соавт., 2013 [15]; А.С. Димова, 2018 [77] и др.).

Высоко оценивая противоэпизоотический эффект купирования бруцеллезной инфекции в популяциях животных на основе вакцинации и поствакцинальной диагностики, следует осознавать, что он происходит далеко не всегда. Вакцина может спровоцировать скрытое течение болезни, и оздоровить такие стада без их полной замены становится неперспективным. В ряде случаев возбудитель с повышенным патогенным потенциалом способен «прорвать» групповой иммунитет и обострить течение инфекции (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99] и др.).

Нашими исследованиями доказано, что надежно купировать бруцеллезную инфекцию только за счет современных диагностических методов и средств в сочетании с общими противоэпизоотическими мероприятиями практически невозможно. В 2001-2024 годах в Ставропольском крае всего выявили 1097 неблагополучных пунктов по бруцеллезу КРС, в т. ч. среди частного поголовья, которое вакцинации против бруцеллеза не подвергалось – 1029 (93,8 %), а среди общественного поголовья, на котором широко применялась вакцина из штамма 82 – лишь 68 – 6,2%.

Специфическая профилактика при рациональных схемах использования на обеспечивает более эффективное купирование бруцеллезной инфекции у животных. Среднегодовые числа выявленных неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов в масштабах края среди вакцинируемого общественного и невакцинируемого частного поголовья в 1996-2000 годах отличались незначительно (1,4 и 1,6 соответственно). Однако в 2001-2024 годах (общественное поголовье резко сократилось, а частное стало превалировать), они изменились (2001-2005 – 4,0 и 42,4; 2006-2010 – 2,6 и 55,8; 2011-2015 – 3,0 и 63,2; 2016-2020 – 2,2 и 32,4; 2021-2024 – 1,25 и 19,5 соответственно), что логически объясняется отсутствием вакцинации среди частного поголовья КРС.

Среднегодовое число неблагополучных пунктов среди вакцинируемого общественного поголовья является объективным принципиальным доказательством наличия выраженного противоэпизоотического и профилактического эффекта специфической профилактики бруцеллеза КРС. Оно, увеличившись с 1,4 в 1996-2000 годах до 4,0 в 2001-2005 годах, в последующие годы продолжало снижаться и в 2021-2024 годах достигло уже только 1,25. Однако это свидетельствует и о том, что быстро и надежно обеспечить противоэпизоотический эффект специфическая профилактика не всегда способна.

Как показали материалы наших многочисленных эпизоотологических наблюдений, вакцины, обладая провоцирующими свойствами, могут обострять течение болезни. В случае наличия у бруцелл высокого потенциала вирулентности происходит обострение инфекции, купировать которую не удается. В этой связи получение двукратных групповых отрицательных результатов, как конечного критерия достижения эпизоотического благополучия, в такой ситуации отодвигается по срокам или вообще теряет перспективу.

Изложенное свидетельствует о принципиальном значении максимально благоприятного эпизоотического фона перед иммунизацией. Однако далеко не всегда его можно быстро и эффективно обеспечить за счет диагностики. Поэтому предварительное применение антибактериальных препаратов по рациональным схемам приобретает особую актуальность в современных условиях.

В рамках второй и третьей задач в эксперименте на морских свинках, ограниченном контролируемом опыте и в производственных условиях на крупном рогатом скоте изучали эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200. Он официально выпускается ЗАО «Нита-фарм» (г. Саратов), представляет собой окситетрациклин дигидрат пролонгированного действия. Широко применяется в ветеринарной практике при лечении и профилактике многих болезней животных. Доступен по цене, в сравнении с другими препаратами на основе тетрациклинов.

Планируя собственные исследования в этом направлении, ориентировались прежде всего, с учетом результатов других исследователей, на далее изложенные

принципиальные моменты.

При лечении больных бруцеллезом людей до настоящего момента актуальными в качестве этиотропных средств остаются антибиотики различных групп. Важно, чтобы бруцеллы были чувствительны к ним. Экспериментами *in vitro* и *in vivo* доказана значительная антибактериальная активность в отношении бруцелл видов *abortus* и *melitensis* у препаратов тетрациклинового ряда и сходных с ним групп. Так, положительно зарекомендовали себя тетрациклин, доксициклин, метациклин, миноциклин, тигециклин (М.С. Сыздыков с соавт., 2016 [171]; Z.G. Liu et al., 2018 [239]; B. Ozhak-Baysan et al., 2010 [244]; Y. Bayram et al., 2011 [218]). Однако применение антибиотиков в лечении людей, больных бруцеллёзом, даже при полном курсе лечения, рецидивов болезни не исключает: в среднем, они происходят у 7 % больных в течение первых 1,5 месяцев после клинического выздоровления; у 44-48 % заболевание переходит в хроническую форму (Е.П. Шувалова, 2001 [204] и др.).

В ветеринарной научной литературе в 30-ые-60 годы 20 века появлялись сообщения, в которых утверждалось о лечебной эффективности при бруцеллезе у животных в экспериментальных и производственных условиях противобруцеллезных сывороток и вакцин, в том числе в сочетании с антибиотиками (М.К. Юсковец, 1950 [210]; Р.А. Цион, И.А. Каркадиновская, 1951 [194]; Ю.А. Базилевич, 1953 [26]; К.И. Бучнев, В.В. Николаева, 1953 [45]; М.Н. Кульчицкая, 1955 [109]; И.Г. Пивняк, 1956 [144]; И.В. Ротов, 1957 [147]; К.П. Студенцов, Ф.И. Усманов, 1957 [169]; А.А. Кабалов, 1959 [91]; Н.П. Лазарев, 1966 [112] и др.); препарата АСД-2 в моноварианте использования или в сочетании с биомицином (В.П. Тульчинская, 1952 [181], С.Е. Торосян, 1962 [177]; С.Г. Казумян, 1966 [92]); различных химиопрепаратов (И.П. Дербенев, К.П. Студенцов, К.С. Омаров, 1939 [67]; Г.А. Шакарян, Г.А. Аршакуни, 1947 [203]; В.А. Таранов, Б.Н. Мамченко, 1959 [173]). Однако в последующем эти результаты широкого применения не нашли.

Особый интерес вызвали материалы зарубежных исследователей, доказавших у животных в экспериментах и производственных опытах

противобруцеллезную эффективность антибиотиков тетрациклинового ряда (M.G. Plomett, 1974 [246]; R. Fensterbank, M. Plomett, P. Pardon, 1975 [224]; R. Fensterbank, 1976 [225] и др.). Однако, по результатам исследований, в частности, появилось предположение в том, что saniрованные окситетрациклином животные в целях получения гарантий недопущения рецидивов должны подвергаться вакцинации.

Значительный объем комплексных научных исследований в направлении поиска эффективных средств купирования бруцеллезной инфекции, их экспериментального изучения и практической апробации был проведен в Казахстане (В.Б. Тен, 1988 [175], 1996 [174]; В.И. Белобаба, 1998 [30]; Е.К. Кинжигитов, 2005 [97]; Р.А. Аманжол, 2008 [7]; А.С. Даулетьярова, 2008 [65]; С.Г. Канатбаев, 2010 [95]; Б.М. Мустафин, 2010 [131] и др.).

Достаточно выраженный saniрующий эффект при экспериментальном и спонтанном бруцеллезе у животных наблюдали при многократном использовании также антибиотиков тетрациклинового ряда. Он усиливался в сочетании с пролонгаторами и различными иммуностимуляторами. Такие схемы были экономически весьма затратными. Кроме того, исследователи не рассматривали четких механизмов возможного препятствия этому процессу с помощью вакцинации.

Многими из них была сделана ставка на практическое применение неживых противобруцеллезных вакцин. Однако в целях обеспечения в неблагополучных и угрожаемых популяциях животных биологического равновесия в паразито-хозяйственных отношениях принципиально необходимым оказался групповой перманентный иммунитет на уровне не менее 70 %. Его создание с помощью неживых вакцин технологически в настоящее время невозможно (И.А. Косилов с соавт., 1999 [99] и др.).

Отдельного аналитического рассмотрения заслуживают результаты комплексных исследований, проведенных А.П. Красиковым и его соавторами (А.П. Красилов с соавт., 1988 [105], 1989 [106], А.П. Красилов, 1989 [108], 1996 [107], 2002 [104] и др.). Они посвящены поиску рациональных схем купирования

бруцеллезной инфекции у животных с использованием различных антибактериальных препаратов. Экспериментальному изучению было подвергнуто 13 композиционных препаратов на основе известных или новых синтезированных лекарственных средств.

При этом наиболее эффективными оказались схемы с использованием препаратов А и Б (санирующий эффект при экспериментальной инфекции в разных опытах был на уровне 60-100 %). Трехкратная санация этими препаратами больных бруцеллезом животных через 2-3 месяца обеспечило снижение уровня их реагирования на бруцеллез в 3-5 раз. Совместное содержание санированных и здоровых животных в течение 8-12 мес. к обострению инфекции не привело (А.П. Красиков, 1996 [107]).

Препараты А и Б Красиков А.П. (2002 [104]) по их составу характеризовал следующим образом: «... А представляет собой химический препарат, в состав которого входят известные в ветеринарии два средства противопаразитарного действия, причем одно из них обладает высокой внутриклеточной проникающей способностью, а второе иммуномодулирующими свойствами... Препарат Б сложного состава... В основе данного препарата заложен антибиотик тетрациклинового ряда».

Таким образом, А.П. Красиковым (2002 [104]) препарат Б, в основе которого антибиотик тетрациклинового ряда, в дальнейшем был испытан в производственных условиях на коровах с положительными реакциями на бруцеллез в различных диагностических тестах в неблагополучном стаде с бактериологически подтвержденным диагнозом: «... 32 животным трехкратно ввели препарат Б, пять коров оставили для контроля...». Сыворотку крови и молоко исследовали через 10 дней после последнего введения препарата: «...убили 5 коров из опытной группы, имеющих разный серологический фон и 5 – из контрольной... В опытной группе животных, независимо от показателей серологических реакций, культуры бруцелл не выделялись. В контрольной группе у двух коров (40 %) были обнаружены бруцеллы ... при этом по своим характерным признакам они были отнесены к полевым штаммам... После

получения результатов бактериологических исследований 27 опытных коров ввели в общее стадо и через 60 дней вместе со всеми коровами привили вакциной из штамма 82. Сыворотку крови исследовали через 6-8 мес. после вакцинации. Положительно реагирующих коров из опытной группы не обнаружили».

В этой связи, особый интерес вызвала рациональная экспериментальная модель купирования бруцеллезной инфекции. Она основана на однократном введении животным, искусственно зараженным бруцеллезом, антибактериального препарата Нитокс-200 (окситетрациклин дигидрат пролонгированного действия) и последующей их конъюнктивной иммунизации вакциной из штамма 19. Полученный результат выразился в полной элиминации вирулентных бруцелл через 1 месяц (П.К. Аракелян с соавт., 2013 [15]; А.С. Димова, 2018 [77]).

Приведенные выше данные других исследователей мы учитывали в дальнейших исследованиях в выбранном направлении.

В эксперименте интактных морских свинок – 20 гол. (подобранных по принципу аналогов) разделили на четыре группы (по 5 гол. в каждой) и искусственно заразили вирулентной культурой *B. melitensis* 16М в дозе 100 м. к. подкожно. Через 20 суток животным первых трех опытных групп однократно вводили антибактериальный препарат Нитокс-200 внутримышечно в следующих дозах: 1-я группа – 10 мг д. в./кг; 2-ая группа – 20 мг д. в./кг; 3-я группа – 200 мг д. в. на 1 кг живой массы. Животным 4-ой группы, искусственно зараженным *B. melitensis*, препарат не вводили – контроль. Через 10 суток после введения Нитокс-200 проводили эвтаназию животных всех четырех групп. Биоматериал исследовали бактериологически по общепринятым методикам. В контрольной группе №4 от всех 5-ти животных, которым на фоне их искусственного заражения *B. melitensis* препарат Нитокс-200 не вводили, выделили культуры заражающего (исходного) штамма бруцелл.

Оптимальной дозой препарата Нитокс-200, обеспечивающей купирование инфекционного процесса, была признана доза – 20 мг д. в./кг живой массы (2-ая группа), так как только от одного животного из пяти была выделена культура бруцелл, причем не в исходной типичной, а измененной RS-форме.

В ограниченном контролируемом опыте на крупном рогатом скоте, больном бруцеллезом (животные с высокими титрами РА и/или РСК, положительной РИД с О-ПС антигеном) из неблагополучного стада с естественным течением инфекции, вызванной *B. abortus*, каждому животному первой группы (5 гол.) ввели глубоко внутримышечно Нитокс-200 однократно в дозе 20 мг д. в. на 1 кг живой массы внутримышечно. Животным второй группы (3 гол.) препарат не вводили. Через 21 день после введения Нитокса-200 от животных обеих групп при убое по общепринятым методикам был взят биоматериал и подвергнут бактериологическому исследованию на бруцеллез.

При бактериологическом исследовании биоматериала через 21 день после введения Нитокса-200 в группе животных, которым вводили Нитокс-200, от одного животного (из пяти исследованных) были получены 2 культуры бруцелл (1 в типичной S-форме, 1 – в SR-форме) и от одного – 1 культура (в SR-форме); в группе животных, которым Нитокс-200 не вводили (контрольная группа), у всех 3-х животных выделено 10 культур бруцелл в типичной S-форме.

Таким образом, приведенные результаты эксперимента и контролируемого производственного опыта свидетельствуют о значительном купирующем эффекте Нитокса-200.

Эффективность купирования бруцеллезной инфекции с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 на крупном рогатом скоте была доказана в производственных условиях в двух стадах с естественным течением бруцеллезной инфекции (972 гол.).

Особый интерес представляют результаты, полученные во втором стаде (146 гол.) на фоне выявления 16 гол. реагирующих на бруцеллез, из них 5 гол. – в РИД с О-ПС антигеном (10,9 и 3,4 % соответственно). После их удаления из стада и убоя каждому животному с отрицательными результатами РА, РСК и РИД был введен Нитокс-200 в дозе 20 мг д. в. на 1 кг ж. м. внутримышечно. Затем через 3 недели после введения препарата и далее ежемесячно проведено 8 исследований животных. Выявлено 66 гол. реагирующих, из них 11 гол. в РИД с О-ПС антигеном (45,2 и 7,5 % соответственно), в т. ч. при первых четырех – 47 (из них 8

– в РИД с О-ПС антигеном), что составило 71,2 % от общего числа реагировавших за все 8 исследований.

Однако важно обратить особое внимание на результаты первого исследования из этих четырех: через 23 дня после введения препарата Нитокс-200 из 128 исследованных на бруцеллез животных реагировало на бруцеллез всего 8 гол. (РИД была отрицательной), что составило всего лишь 6,2 % от числа исследованных и 12,1 % от общего числа выявленных реагирующих за все 8 исследований. Причем реагирование, по сравнению с результатами исследований всех животных этого стада до введения препарата, снизилось в 1,7 раза (с 10,9 % до 6,2 %), в т. ч. в РИД оно исчезло (с 3,4 % до 0,0 %). С учетом изложенного, по противоэпизоотической логике становится очевидным, что это максимально благоприятный эпизоотический фон, на котором могла быть целесообразной вакцинация животных против бруцеллеза в целях усиления купирующего эффекта. Можно также предположить, что сроки ее проведения после введения препарата Нитокс-200 должны быть максимально привязаны к срокам присутствия препарата в организме (8-12 дней).

В этой связи в рамках четвертой задачи изучали противоэпизоотическую эффективность при бруцеллезе конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 в дозе 8 млрд. м. к. с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200.

В трех неблагополучных по бруцеллезу стадах с предварительным введением каждому животному глубоко внутримышечно антибактериального препарата Нитокс-200 в объеме 1 мл на 10 кг живой массы (в среднем 40 мл на каждое животное – в 2 точки с разных сторон). Эти три стада определили как опытные.

В опытном стаде №1 (302 гол.) предварительно выявили 25 животных с положительными РА и РСК в высоких титрах (8,3 %), в том числе 15 (4,9 %) с положительной РИД с О-ПС антигеном. Их сдали на убой. Остальных животных (276 гол.) подвергли конъюнктивальной иммунизации против бруцеллеза вакциной из штамма *B. abortus* 19 с предварительным (за 8 дней до иммунизации)

введением препарата Нитокс-200 по вышеописанной методике.

Кровь от иммунизированных животных брали через 45 и 60 дней после иммунизации. Животных с высокими титрами РА и РСК изолировали из стада и подвергали убою. Через 45 дней после конъюнктивального введения вакцины из штамма 19 с предварительным введением препарата Нитокс-200 было выявлено лишь 6 гол. (2,2 %) скрытых бруцеллоносителей. РИД с О-ПС антигеном, являясь индикатором особой эпизоотической опасности, была отрицательной. При последующем исследовании (через 15 дней после предыдущего) реагирующих вообще не выявлено.

В опытном стаде №2 (181 гол.) предварительно провели два ежемесячных исследования и выявили 32 гол. с положительными реакциями на бруцеллез, из них 1 – с положительной РИД (17,6 и 0,5 % от общего поголовья соответственно); в том числе при первом – 20 гол. (11,0 % от числа исследованных) с отрицательной РИД; при последнем – 12, из них 1 – с положительной РИД (7,9 и 0,7 % от числа исследованных соответственно). Все реагирующие животные отправлены на убой.

На этом фоне каждому животному ввели препарат Нитокс-200, после чего через 12 дней провели конъюнктивальную иммунизацию животных (140 гол.) вакциной из штамма 19. После вакцинации за три исследования в течение 3,5 мес. было выявлено 20 гол. с положительными реакциями на бруцеллез, из них 3 гол. с положительной РИД (14,3 и 2,1 % из общего поголовья соответственно, в т. ч. при первом – 9 и 0 (6,4 и 0,0 % от числа исследованных), при втором – 10 и 3 (8,5 и 2,6 % соответственно), при третьем – 1 и 0 (0,9 и 0,0 % соответственно).

Все реагирующие животные отправлены на убой.

В опытном стаде №3 (131 гол.) предварительно провели два ежемесячных исследования и выявили 44 гол. с положительными реакциями на бруцеллез, в том числе 8 – с положительной РИД (33,5 и 6,1 % от общего поголовья соответственно). При первом исследовании выявили 25 гол., из них 5 гол. – в РИД (19,1 и 3,8 % от числа исследованных соответственно); при втором – 19, из них 3 –

в РИД (17,9 и 2,8 % от числа исследованных соответственно). Все реагирующие животные отправлены на убой.

На этом фоне всем оставшимся животным (84 гол.) ввели Нитокс-200, после чего через 12 дней провели их конъюнктивальную иммунизацию против бруцеллеза вакциной из штамма 19. После вакцинации за 5 исследований в течение 5 мес. было выявлено и отправлено на убой 20 гол. положительно реагирующих на бруцеллез животных, в том числе 2 гол. – с положительной РИД (23,8 и 2,4 % от вакцинированного поголовья соответственно). При первом исследовании животных после вакцинации выявили 8 гол. положительно реагирующих, в том числе 1 – в РИД (9,5 и 1,2 % от числа исследованных соответственно), а при пятом – 1 гол. при отрицательной РИД (1,2 % от числа исследованных соответственно). В последующие 2 месяца были получены два подряд отрицательных результата исследований.

Кроме трех опытных неблагополучных по бруцеллезу стад КРС, в анализ были взяты в качестве контрольных три других аналогичных неблагополучных стада. В каждом из них бруцеллезную инфекцию купировали: в контрольном стаде №1 (146 гол.) – с помощью препарата Нитокс-200 (без вакцинации); в контрольном стаде №2 (139 гол.) – с помощью конъюнктивальной иммунизации вакциной из штамма 19 (без введения препарата Нитокс-200); в контрольном стаде №3 (336 гол.) – только систематическими исследованиями на бруцеллез и убоем выявленных больных.

Таким образом, эффективность однократной конъюнктивальной иммунизации КРС вакциной из штамма 19 с предварительным внутримышечным введением за 8-12 дней до иммунизации антибактериального препарата Нитокс-200 в объеме 1 мл на 10 кг живой массы выразилась в среднем показателе выявленных инфицированных животных, составившем по трем стадам в конце опыта 0,23 %, и оказалась выше, чем у схем, предусматривающих: применение препарата Нитокс-200 без вакцинации – в 20 раз (показатель 4,6 %); применение конъюнктивальной иммунизации без предварительного введения препарата

Нитокс-200 – в 6,5 раз (показатель 1,5 %); только систематические исследования с убоем реагирующих – в 86,5 раз (показатель 19,3 %).

Обобщая результаты собственных исследований в сопоставлении с имеющимися по этой теме литературными данными, следует обратить внимание на ряд принципиальных моментов.

В рамках первой задачи, связанной с оценкой противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у животных и возможности ее повышения, получены результаты, подтверждающие литературные данные о том, что реально обеспечить купирование бруцеллезной инфекции у животных (кроме идеального метода – оперативной ликвидации всего скомпрометированного поголовья) можно лишь за счет рациональных схем специфической профилактики и поствакцинальной диагностики. Однако, надежный противоэпизоотический эффект достигается не всегда. Получить максимально благоприятный эпизоотический фон перед вакцинацией даже многократными систематическими исследованиями в ряде случаев весьма проблематично. Этому препятствует высокий уровень вирулентности циркулирующего возбудителя. В этой связи применение антибактериальных препаратов в таких ситуациях имеет перспективы.

В рамках второй и третьей задач изучали эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в эксперименте на морских свинках, в ограниченном контролируемом опыте и в производственных условиях на крупном рогатом скоте. Полученные нами данные совпадают по смыслу с данными многих исследователей, доказавших антибактериальную эффективность антибиотиков тетрациклинового ряда *in vitro* и *in vivo*. Однако наши результаты, доказывающие санирующий эффект однократного введения препарата Нитокс-200 на крупном рогатом скоте, больном бруцеллезом, в контролируемом опыте, получены впервые. Кроме того, нами впервые доказан максимальный купирующий эффект препарата Нитокс-200 в ранние сроки после его введения крупному рогатому скоту неблагополучного по бруцеллезу стада, причем не больному, а условно здоровому, что является

объективным обоснованием необходимости именно на таком благоприятном эпизоотическом фоне созданном с помощью антибактериального препарата, проводить необходимую в противоэпизоотическом отношении вакцинацию животных.

В рамках четвертой задачи изучали противоэпизоотическую эффективность при бруцеллезе конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 в дозе 8 млрд. м. к. с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200. Эти результаты нами получены впервые.

Они ориентируют на необходимость практического использования предлагаемой нами рациональной схемы купирования бруцеллезной инфекции у животных в особо сложных эпизоотических условиях в целях получения максимальных гарантий при обеспечении эпизоотического благополучия.

3.1 ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные исследования позволили комплексно обосновать необходимость использования в контроле эпизоотического процесса бруцеллеза рациональной схемы купирования бруцеллезной инфекции: конъюнктивальная иммунизация животных вакциной из штамма 19 при предварительном (за 8-12 дней до иммунизации) внутримышечном введении препарата Нитокс-200 в дозе 20 мг д. в./кг ж. м. Далее необходимы систематические поствакцинальные исследования животных с убоем реагирующих до получения отрицательного результата.

3.2 ВЫВОДЫ

1. Успешный контроль эпизоотического процесса бруцеллеза только за счет комплекса современных диагностических методов и средств практически невозможен. В Ставропольском крае в 2001-2024 годах в частном секторе (где вакцинацию не применяют) выявлено 1029 неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов, а в общественном секторе (где ее применяют широко) – только 12.

2. Купирование бруцеллезной инфекции с использованием вакцин более эффективно. В крае за 1975-2000 годы выявили 345 неблагополучных по бруцеллезу КРС пунктов, в т. ч. в общественном секторе (с широким применением вакцины из штамма 82) – 287 (83,1 %). В последний пятилетний отрезок этого периода их стало меньше в 11,5 раз, а в частном секторе (без вакцинации) – даже на 60 % больше.

3. Провоцирующие свойства противобруцеллезных вакцин могут привести к активизации инфекции из-за высокого потенциала вирулентности возбудителя. Так, в неблагополучном по бруцеллезу стаде КРС на фоне вакцинации при первом поствакцинальном исследовании сразу выявили более 70 % инфицированных животных.

4. В эксперименте на морских свинках, искусственно зараженных вирулентной культурой *B. melitensis* 565 в дозе 100 м. к., однократное внутримышечное введение антибактериального препарата Нитокс-200 обеспечило купирование инфекции. Оптимальной оказалась доза 20 мг д. в./кг ж. м.: только от одного животного из пяти была выделена культура бруцелл (в измененной RS-форме). У всех контрольных зараженных животных (им препарат не вводили) выделили типичные бруцеллы.

5. В ограниченном опыте на КРС с естественной бруцеллезной инфекцией, подтвержденной серологическими реакциями, препарат Нитокс-200 в той же дозе обеспечил выраженный купирующий эффект: только от одного животного (из пяти) была выделена культура типичных бруцелл. У всех трех контрольных

инфицированных животных (им препарат не вводили), выделили типичные бруцеллы.

6. Препарат Нитокс-200 обеспечил в неблагополучном стаде КРС купирование бруцеллезной инфекции, подтвержденное диагностическими исследованиями, через 3 недели после его введения: положительно реагировало 6,2 % поголовья, тогда как до введения – 10,9 %. Этот срок оказался потенциально предельным, в течение которого можно усилить купирующий эффект последующей вакцинацией.

7. Однократная конъюнктивальная иммунизация КРС вакциной из штамма 19 с предварительным внутримышечным введением за 8-12 дней до препарата Нитокс-200 (1 мл на 10 кг ж. м.) проявила высокую противоэпизоотическую эффективность. Она обеспечила в трех неблагополучных стадах в среднем за 3,3 исследования через 3,8 мес. снижение реагирования на бруцеллез с 7,1 до 0,23 % (в 30 раз).

8. Эффективность этой рациональной схемы купирования бруцеллезной инфекции превосходила таковую у других схем, основанных на использовании: только препарата Нитокс-200 – в 20 раз; только вакцины конъюнктивальным методом – в 6,5 раз; только систематическим выявлением и убоем реагирующих – в 86,5 раз.

3.3 ПРЕДЛОЖЕНИЯ

Целесообразно продолжить совершенствование схемы купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота, предусматривающей конъюнктивальную иммунизацию животных вакциной из штамма *B. abortus* 19 в дозе, уменьшенной в 10 раз (по сравнению с подкожной) с предварительным внутримышечным введением за 8-12 дней до иммунизации антибактериального

препарата Нитокс-200 в объеме 1 мл на 10 кг живой массы, с целью дальнейшего более широкого внедрения в ветеринарную практику.

На основе результатов исследований разработаны и предложены для практического использования следующие нормативно-технические и научно-методические документы:

1. Материалы «Иммунопрофилактика животных против бруцеллеза конъюнктивальным методом» (рассмотрены и одобрены секцией ветеринарии научно-технического совета Минсельхоза России. Протокол №15 от 30 октября 2020 г.).

2. «Стратегия оптимизации системы противобруцеллезных мероприятий у крупного и мелкого рогатого скота в Ставропольском крае на 2021-2025 годы» (Утв. секцией животноводства научно-технического совета министерства сельского хозяйства Ставропольского края, протокол № 3, от 28.12 2020 г.).

3. Научно-методические рекомендации «Рациональные схемы купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота» (Утв. секцией животноводства научно-технического совета министерства сельского хозяйства Ставропольского края, протокол № 3, от 28.12 2020 г.).

3.4 ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ

Полученные результаты послужат научно-методической основой для дальнейших исследований в направлении оптимизации противобруцеллезных мероприятий у животных с учетом изменения эпизоотических, эпидемических и социально-экономических условий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдессемед, Д. Значение клеточных факторов иммунитета при применении экологически безопасной сплит-конъюгированной противобруцеллёзной вакцины в сочетании с иммуномодуляторами / Д. Абдессемед, В.А. Агольцов, С.Ю. Веселовский, О.М. Попова, Е.С. Красникова, А.М. Семиволос, Д.А. Девришов // Теоретическая и прикладная экология. – 2020. – № 2. – С. 172-179.
2. Абусуева, А.С. Клинико-патогенетическая оценка различных методов лечения больных бруцеллезом: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Абусуева Аида Сагадуллаевна. – Нальчик, 1998. – 22 с.
3. Авилов, В.М. Эпизоотологический надзор при бруцеллезе крупного рогатого скота в современных условиях: дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Авилов Вячеслав Михайлович. – Нижний Новгород, 1997. – 360 с.
4. Аливердиев, А.А. О самовыздоровлении крупного рогатого скота при бруцеллезе // Ветеринария. – 1960. – № 4. – С. 20.
5. Альбертян, М.П. Вакцина из штамма 19 при конъюнктивальном методе введения против бруцеллеза крупного рогатого скота / М.П. Альбертян, Р.П. Яраев // Тезисы научной конференции "Проблемы изыскания, синтеза и производства новых препаратов для ветеринарии". – Самарканд, 1994. – С. 13.
6. Альбертян, М.П. Иммунологическая, патоморфологическая оценка эффективности противобруцеллезных вакцин и совершенствование средств и методов специфической профилактики бруцеллеза животных: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Альбертян Мкртич Погосович. – Москва, 1996. – 50 с.
7. Аманжол, Р.А. Совершенствование профилактических и оздоровительных мероприятий против бруцеллеза сельскохозяйственных животных (с помощью антибактериальных препаратов и иммуностимулятора):

автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Аманжол Рафилек. – Алматы, 2008. – 27 с.

8. Анагону, С.И.Н. Особенности проявления и борьбы с бруцеллезом животных в странах Африканского континента / С.И.Н. Анагону, О.Д. Скляр, Ю.А. Ватников // Инновационные процессы в АПК: сборник статей V Международной научно-практической конференции преподавателей, молодых ученых, аспирантов и студентов. – Москва, 2013. – С. 136-137.

9. Анагону, С.И.Н. Особенности проявления бруцеллеза животных и борьбы с ним в странах Африканского континента / С.И.Н. Анагону, О.Д. Скляр, Ю.А. Ватников // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Агрономия и животноводство. – 2013. – № 2. – С. 55-60.

10. Анагону, С.И.Н. Совершенствование противобруцеллезных мероприятий в условиях отгонно-пастбищного ведения животноводства Республики Бенин: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Анагону Сессине Ингрид Надин. – Москва, 2013. – 22 с.

11. Аракелян, П.К. Анализ эффективности противобруцеллезных мероприятий у крупного рогатого скота без использования средств специфической профилактики / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, А.А. Вергун, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, А.С. Димова, С.К. Димов // Ветеринария. – 2019. – № 5. – С. 9-12.

12. Аракелян, П.К. Антигенные свойства разных серий живых вакцин из диссоциированных штаммов бруцелл / П.К. Аракелян, Е.Б. Барабанова, Г.В. Разницына, С.К. Димов, А.С. Димова // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2013. – № 1. – С. 68-71.

13. Аракелян, П.К. Купирование бруцеллезной инфекции в эпизоотических очагах (теоретические и практические аспекты) / П.К. Аракелян, Е.Н. Ильин, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, А.А. Вергун, Н.В. Христенко, Т.А. Янченко, А.С. Димова, С.К. Димов // Современные научные подходы к решению проблемы бруцеллеза: сборник материалов научно-практической конференции (г. Омск, 11 ноября 2020 г.). – С. 12-17.

14. Аракелян, П.К. Научные и практические основы оптимальной системы ликвидации и недопущения возникновения эпизоотических очагов бруцеллеза – первичных источников эпидемических угроз / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.А. Вергун, А.В. Руденко, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, Т.А. Янченко, А.С. Димова, С.К. Димов // Научный журнал Национальные приоритеты России. – Омск: ИЦ «Омский научный вестник», 2021. – № 3 (42). – С. 326-331.

15. Аракелян, П.К. Оптимизация мероприятий при бруцеллезе сельскохозяйственных животных в современных условиях / П.К. Аракелян, С.К. Димов // Ветеринария. – 2013. – № 4. – С. 23-27.

16. Аракелян, П.К. Проблемы специфической профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота с использованием живых слабоагглютиногенных вакцин / П.К. Аракелян, Е.Б. Барабанова, Г.В. Разницына, С.А. Власова, С.К. Димов, А.С. Димова [и др.]. // Ветеринария. – 2012. – № 11. – С. 6-9.

17. Аракелян, П.К. Противоэпидемическая значимость контроля эпизоотического процесса бруцеллеза / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, А.А. Вергун, А.С. Димова, С.К. Димов, Т.А. Янченко // Проблемы особо опасных инфекций на Северном Кавказе: сборник материалов региональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 70-летию со дня основания Ставропольского противочумного института Роспотребнадзора (г. Ставрополь, 17 мая 2022 г.). – С. 69-70.

18. Аракелян, П.К. Противоэпизоотическая эффективность конъюнктивной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма *V. abortus* 19 при бруцеллезе / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.А. Вергун, Е.Н. Ильин, А.С. Димова, Т.А. Янченко // Ветеринария. – 2020. – № 10. – С. 9-13.

19. Аракелян, П.К. Рациональная схема купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота / П.К. Аракелян, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, А.С. Димова, С.К. Димов, Т.А. Янченко // Ветеринария. – 2021. – № 1. – С. 9-12.

20. Аракелян, П.К. Роль специфической профилактики в контроле эпизоотического процесса бруцеллеза крупного рогатого скота (ретроспективный эпизоотологический анализ) / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.А. Вергун, Е.Н. Ильин, А.С. Димова, С.К. Димов, Т.А. Янченко // Ветеринария. – 2021. – № 11. – С. 28-32.

21. Аракелян, П.К. Современные проблемы оценки эпидемической значимости и управления уровнем биологической безопасности территорий, неблагополучных по бруцеллезу животных / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, А.С. Димова, Т.А. Янченко // Сборник материалов IV Национального конгресса бактериологов и международного симпозиума Микроорганизмы и биосфера «Microbios-2018». – Омск, 2018. – С. 8-9.

22. Аракелян, П.К. Современные эпизоотологические проблемы бруцеллеза / П.К. Аракелян, А.С. Димова, С.К. Димов, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, А.А. Вергун, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, Т.А. Янченко // Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Ставрополь, 2019. – С. 90-91.

23. Аракелян, П.К. Специфическая профилактика бруцеллеза животных (теоретические и практические аспекты) / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, А.А. Вергун, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, Т.А. Янченко, А.С. Димова, С.К. Димов // Современные научные подходы к решению проблемы бруцеллеза: сборник материалов научно-практической конференции (г. Омск, 11 ноября 2020 г.). – С. 23-29.

24. Аракелян, П.К. Способ профилактики бруцеллеза животных / А.К. Аракелян, О.В. Бондарева, Е.Б. Барабанова, С.К. Димов, А.С. Димова // Патент RU 2501567 C1. – 2013.

25. Аракелян, П.К. Стратегия оптимизации системы противобруцеллезных мероприятий у крупного и мелкого рогатого скота в Ставропольском крае / П.К. Аракелян, А.Н. Трегубов, А.В. Руденко, А.А. Вергун, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, Т.А. Янченко, А.С. Димова, С.К. Димов // Аграрная наука –

Северо-Кавказскому федеральному округу: сборник материалов 86-й региональной научно-практической конференции (г. Ставрополь, 14 мая 2021 г.). – С. 317-323.

26. Базилевич, Ю.А. Опыт специфической серотерапии бруцеллеза крупного рогатого скота // Труды Дальневосточного зонального НИВИ. – 1953. – Т. 3. – № 1. – С. 14.

27. Бакулов, И.А. Основы общей эпизоотологии. – И.А. Бакулов, А.С. Донченко (ред.). – Новосибирск, 2008. – 264 с.

28. Бакулов, И.А. Развитие учения об эпизоотическом процессе в свете современных эпидемиологических воззрений / И.А. Бакулов, В.В. Макаров // Ветеринария. – 1986. – № 11. – С. 32-35.

29. Бакулов, И.А. Эпизоотический процесс: теоретические аспекты проблемы / И.А. Бакулов, В.В. Макаров // Вестник сельскохозяйственной науки. – 1986. – № 11. – С. 111-117.

30. Белобаб, В.И. Пути совершенствования диагностики и профилактики бруцеллеза у животных: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Белобаб Виктор Иванович. – Алматы, 1998. – 52 с.

31. Белозеров, Е.С. Органопатология при бруцеллезе // Зоонозы: актуальные проблемы в клинике и эксперименте / Е.С. Белозеров, Е.И. Змушко // Сборник научных трудов VI Республиканской научно-практической конференции. – Махачкала, 2000. – С. 131-137.

32. Беляков, В.Д. Внутренняя регуляция эпидемического процесса (ответы на замечания и вопросы, поднятые при обсуждении теории) / В.Д. Беляков // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1987. – № 10. – С. 78-79.

33. Беляков, В.Д. Проблема саморегуляции паразитарных систем и механизм развития эпидемического процесса / В.Д. Беляков // Вестник АМН СССР. – 1983. – № 5. – С. 3-9.

34. Беляков, В.Д. Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические механизмы) / В.Д. Беляков, Д.Б. Голубев, Г.Д. Каминский, В.В. Тец. – Москва, 1987. – 287 с.
35. Беляков, В.Д. Эпидемиология / В.Д. Беляков, Р.Х. Яфаев. – Москва: Медицина, 1989. – 416 с.
36. Бобылев, А.Н. Профилактическая и противоэпизоотическая эффективность адьювант-вакцины из штамма *Brucella abortus* КВ 17/100 против бруцеллеза крупного рогатого скота: дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Бобылев Анатолий Николаевич. – Москва: ВГНКИ, 2001. – 156 с.
37. Бондарев, Е.Г. Сравнительное изучение диагностической эффективности О-ПС антигенов, изготовленных из штаммов различных видов бруцелл, в РИД при бруцеллезе животных: дис. ... канд. ветеринар. наук: 06.02.02 / Бондарев Евгений Геннадьевич. – Омск, 2017. – 139 с.
38. Бойко, А.А. Практика искоренения бруцеллеза в СССР / А.А. Бойко // Бруцеллез и туберкулез сельскохозяйственных животных: материалы Международной конференции МЭБ (28 июня – 2 июля 1965 г.). – Москва: Колос, 1967. – С. 18-27.
39. Бровик, Е.А. Иммунологическая реактивность овец при различных методах введения вакцины из штамма *Brucella melitensis* Rev-1: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Бровик Елена Александровна. – Москва, 1991. – 23 с.
40. Бронников, В.С. Использование химических вакцин для специфической профилактики бруцеллеза / В.С. Бронников, А.А. Новицкий // Тезисы докладов III Всесоюзной конференции по эпизоотологии. – Новосибирск, 1991. – С. 165-166.
41. Бронников, В.С. Испытание химически модифицированных вакцин против бруцеллеза в эксперименте на крупном рогатом скоте / В.С. Бронников, М.И. Петрова // Пути совершенствования профилактики и диагностики бруцеллеза сельскохозяйственных животных: сборник научных трудов / ВАСХНИЛ. ВНИИБТЖ. – Омск, 1990. – С. 62-67.

42. Бронников, В.С. Повышение иммуногенности инактивированной противобруцеллезной вакцины / В.С. Бронников, А.А. Новицкий, Е.А. Драновская // Методы профилактики и диагностики бруцеллеза сельскохозяйственных животных: сборник научных трудов / ВАСХНИЛ. ВНИИБТЖ. – Омск, 1991. – С. 50-54.

43. Бронников, В.С. Получение липосомной противобруцеллезной вакцины / В.С. Бронников, Т.Р. Попова // Эпизоотология, диагностика и профилактика туберкулеза и бруцеллеза животных. – Новосибирск, 1990. – С. 104-107.

44. Бронников, В.С. Способ профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота / В.С. Бронников, Л.Н. Гордиенко, В.Г. Ощепков, П.К. Аракелян // Патент RU 2491091 С1. – 2012.

45. Бучнев, К.И. Гипериммунная противобруцеллезная сыворотка / К.И. Бучнев, В.В. Николаева // Труды Дальневосточного зонального НИВИ. – 1953. – Т. 3. – С. 16-18.

46. Вертелецкий, Л.Л. Ликвидация бруцеллеза крупного рогатого скота в областях, краях и автономных республиках Российской Федерации / Л.Л. Вертелецкий // Бруцеллез и туберкулез сельскохозяйственных животных: материалы Международной конференции МЭБ (28 июня – 2 июля 1965 г.). – Москва: Колос, 1967. – С. 33-39.

47. Вершилова, П.А. Бруцеллез / П.А. Вершилова. – Москва: Медицина, 1972. – 276 с.

48. Вершилова, П.А. Профилактическая вакцинация животных против бруцеллеза / П.А. Вершилова // Бруцеллез в СССР и пути его профилактики. – Москва, 1970. – С. 157-160.

49. Виттоз, Р. Доклад Международного эпизоотического бюро об исследованиях по бруцеллезу животных, проведенных в научно-исследовательских учреждениях и ветеринарных лабораториях и принятых рекомендациях МЭБ по бруцеллезу и туберкулезу животных / Р. Виттоз // Бруцеллез и туберкулез сельскохозяйственных животных: материалы

Международной конференции МЭБ (28 июня – 2 июля 1965 г.). – Москва: Колос, 1967. – С. 9-17.

50. Власенко, В.С. Изучение иммунобиологических свойств вакцины В. abortus RB-51 в эксперименте на морских свинках / В.С. Власенко, Н.Н. Новикова, Т.А. Янченко, А.А. Кожанметова, С.А. Имерякова // Вестник Омского государственного аграрного университета. – 2019. – № 2 (34). – С. 84-89.

51. Возженникова, Г.В. Клинико-иммунологическая характеристика побочных реакций медикаментозной терапии при бруцеллезе: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.10 / Возженникова Галина Витальевна. – Ленинград, 1988. – 23 с.

52. Ворошилов, К.П. Изучение эпизоотического состояния, самовыздоровления и опыт ликвидации бруцеллезных изоляторов крупного рогатого скота в хозяйствах Новосибирской области: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / Ворошилов Константин Порфирьевич. – Фрунзе, 1965. – 19 с.

53. Ворошилов, К.П. Опыт группового оздоровления крупного рогатого скота в бруцеллезных изоляторах / К.П. Ворошилов // Бюллетень научно-технической информации Сибирского научно-исследовательского ветеринарного института. – 1958. – Вып. 4. – С. 27-28.

54. Вышелесский, С.Н. Итоги научно-исследовательских работ по бруцеллезу сельскохозяйственных животных в СССР за 30 лет / С.Н. Вышелесский // Избранные труды. – Москва: Колос, 1977. – С. 165-182.

55. Вышелесский, С.Н. О самовыздоровлении сельскохозяйственных животных от бруцеллеза / С.Н. Вышелесский // Ветеринария. – 1944. – № 11/12. – С. 22-28.

56. Гарин, Н.С. Некоторые методологические аспекты теории саморегуляции паразитарных систем / Н.С. Гарин // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1988. – № 9. – С. 90-93.

57. Гордиенко, Л.Н. Биологические свойства L-вариантов *Brucella abortus*: дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Гордиенко Любовь Николаевна. – Новосибирск, 1987. – 185 с.

58. Гордиенко, Л.Н. Роль сибирских ученых в разработке и совершенствовании стратегии борьбы с бруцеллезом животных / Л.Н. Гордиенко, П.К. Аракелян, Т.А. Янченко, Г.В. Разницына, Н.А. Донченко, А.С. Димова, С.К. Димов // Ветеринария и кормление. – 2016. – № 2. – С. 34-37.

59. Григорьева, Г.И. Изучение иммуногенных свойств бруцеллезной искусственной вакцины в условиях эксперимента / Г.И. Григорьева, П.Е. Игнатов, А.И. Федоров [и др.] // Актуальные вопросы профилактики бруцеллеза и организации медицинской помощи больным (г. Новосибирск, 24-25 октября). – Москва, 1989. – С. 193-195.

60. Григорьева, С.А. Антигенные свойства гамма-инактивированной культуры штамма *B. abortus* R-1096 при вакцинации морских свинок / С.А. Григорьева // Современные проблемы и перспективы развития естествознания: материалы национальной научно-практической конференции (8-9 июня 2020 г.). – 2020. – С. 65-68.

61. Гринин, А.С. Иммунореакции, иммунитет и бруцеллоносительство у крупного рогатого скота, привитого вакциной из штамма 19: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: Гринин/ Александр Сергеевич. – Омск: ВНИИБТЖ, 1964. – 20 с.

62. Гринько, В.К. Изучение эффективности иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 в малой дозе / В.К. Гринько, Н.Х. Шевченко, К.В. Шумилов [и др.] // Тезисы докладов Всесоюзной конференции "Актуальные вопросы профилактики бруцеллеза и организация медицинской помощи больным" (г. Новосибирск, 24-25 октября). – Москва, 1989. – С. 169-170.

63. Гулюкин, М.И. История вакцинопрофилактики бруцеллеза крупного рогатого скота в России / М.И. Гулюкин, М.П. Альбертян, М.И. Искандаров, А.И. Федоров // Ветеринария и кормление. – 2014. – № 5. – С. 50-52.

64. Гусманов, М.Г. Эффективность иммунизации верблюдов вакцинами из штаммов *Brucella abortus* 19 и 104-М в малой (3 млрд м.к.) и полной (80 млрд м.к.) дозах: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Гусманов Махамбет Гинаятович. – Алма-Ата, 1990. – 24 с.

65. Даулетьярова, А.С. Эффективные средства диагностики и профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Даулетьярова Айжан Сагитовна. – Алматы, 2008. – 29 с.
66. Дегтяренко, Л.В. Совершенствование существующих и разработка новых средств, методов диагностики бруцеллеза животных и инфекционного эпидидимита баранов: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Дегтяренко Людмила Владимировна. – Новосибирск, 2005. – 40 с.
67. Дербенев, И.П. Опыт лечения крупного рогатого скота хлористым кальцием / И.П. Дербенев, К.П. Студенцов, К.С. Омаров // Советская ветеринария. – 1939. – № 9. – С. 5-8.
68. Джупина, С.И. Цикл развития возбудителя бруцеллёза КРС / С.И. Джупина // Ветеринарная патология. – 2016. – Т. 4. – № 58. – С. 5-9.
69. Джупина, С.И. Экология – фундаментальная основа эпизоотического процесса / С.И. Джупина // Ветеринарная патология. – 2015. – № 2 (52). – С. 5-12.
70. Димов, К.С. Поствакцинальная диагностика бруцеллеза мелкого рогатого скота при различных схемах специфической профилактики: дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Димов Константин Сергеевич. – Новосибирск, 2008. – 125 с.
71. Димов, С.К. Роль агглютиногенных вакцин в повышении эффективности специфической профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота / С.К. Димов, Ю.В. Русаков, А.Г. Хлыстунов // Тезисы докладов Всесоюзной конференции "Актуальные вопросы профилактики бруцеллеза и организация медицинской помощи больным" (Новосибирск, 24-25 октября 1989 г.). – Москва, 1989. – С. 164.
72. Димов, С.К. Теория и практика управления эпизоотическим процессом бруцеллеза: дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Димов Сергей Константинович. – Новосибирск, 1993. – 330 с.
73. Димов, С.К. Эпизоотический процесс и противоэпизоотическая система // Актуальные проблемы ветеринарной медицины в России / С.К. Димов // Сборник научных трудов. – Новосибирск, 1998. – С. 290-296.

74. Димова, А.С. Бруцеллез крупного рогатого скота (проблемы контроля эпизоотического процесса) / А.С. Димова, А.Н. Трегубов, Е.Н. Ильин, Н.В. Христенко, П.К. Аракелян // Аграрная наука – сельскохозяйственному производству Евразии: сборник научных докладов XXVI международного научно-практического форума, посвященного памяти академика Б. Бямбаа. – Улаанбаатар, 2023. – С. 69-71.

75. Димова, А.С. Оптимальная система контроля эпизоотического процесса бруцеллеза / А.С. Димова // Роль аграрной науки в устойчивом развитии сельских территорий: сб. X Всероссийской (национальной) научной конференции с международным участием, посвященный 90-летию Новосибирского ГАУ. – Новосибирск. – 2025. – С. 812-816.

76. Димова, А.С. Оценка технологичности различных противобруцеллезных вакцин и схем их применения на крупном и мелком рогатом скоте: дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Димова Алеся Сергеевна. – Новосибирск, 2003. – 136 с.

77. Димова, А.С. Теоретическое, экспериментальное и практическое обоснование технологичности использования различных методов и средств контроля эпизоотического процесса бруцеллеза: дис. ... д-ра ветеринар. наук: 06.02.02 / Димова Алеся Сергеевна. – Ставрополь, 2018. – 314 с.

78. Драновская, Е.А. Экспериментальное изучение иммуногенности облученной бруцеллезной химической вакцины / Е.А. Драновская, В.Е. Маликов, Н.А. Грекова // Разработка новых бактериальных вакцин. – Москва, 1987. – С. 176-184.

79. Еренчина, Э.Р. Этиотропная терапия острого бруцеллёза и эрадикация бруцелл / Э.Р. Еренчина, А.Р. Эйсмонт, Н.М. Утешева // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2015. – № 2. – С. 237-240.

80. Ершов, Ф.И. Интерфероны / Ф.И. Ершов // Вопросы вирусологии. – 1998. – № 6. – С. 247-252.

81. Жарова, Л.В. Эффективность конъюнктивального метода иммунизации овец против бруцеллеза вакциной из штамма 19: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Жарова Людмила Викторовна. – Новосибирск, 2002. – 20 с.

82. Жованик, П.Н. Бруцеллез / П.Н. Жованик, А.В. Демченко, Г.А. Божко. – Киев: Урожай, 1975. – 224 с.

83. Иванов, А.А. Значение дозы и метода введения вакцины из штамма *B. melitensis* Rev-1 при иммунизации овец против бруцеллеза / А.А. Иванов // Современные методы борьбы с бруцеллезом и туберкулезом животных: сборник научных трудов РАСХН Сиб. отд-ние. ВНИИБТЖ. – Новосибирск, 1992. – С. 106-111.

84. Иванов, А.А. Сравнительная характеристика противоэпизоотической эффективности некоторых противобруцеллезных вакцин в овцеводческих хозяйствах: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Иванов Алексей Александрович. – Омск, 1996. – 20 с.

85. Иванов, М.М. Итоги изучения вакцинных штаммов бруцелл / М.М. Иванов, Т.И. Малахова, У.Э. Ниязов [и др.] // Сборник трудов ВГНКИ. – Москва, 1977. – № 23. – С. 92-103.

86. Игнатов, П.Е. Применение химической противобруцеллезной вакцины с целью профилактики заболевания, вызываемого *Br. ovis* / П.Е. Игнатов // Труды ВИЭВ. – 1980. – Т. 51. – С. 45-48.

87. Идрисов, Г.З. Значение нестабильных и L-форм бруцелл в патогенезе бруцеллеза сельскохозяйственных животных / Г.З. Идрисов, О.П. Ионова // Диагностика, патоморфология, патогенез и профилактика болезней в промышленном животноводстве. – Саратов, 1990. – Ч. 1. – С. 60-63.

88. Ильин, Е.Н. Купирование бруцеллезной инфекции у животных (экспериментальное и практическое обоснование) / Е.Н. Ильин // Аграрная наука – Северо-Кавказскому федеральному округу: сборник материалов 86-й региональной научно-практической конференции (г. Ставрополь, 14 мая 2021 г.). – С. 357-361.

89. Ильин, Е.Н. Теория и практика купирования бруцеллезной инфекции у животных / Е.Н. Ильин, А.С. Димова, П.К. Аракелян // Инновационные решения актуальных вопросов биологической, токсикологической и радиационной безопасности для АПК: сборник материалов международной научно-

практической конференции, посвященной памяти профессора Х.Х. Абдуллина. – Казань: ФГБНУ «ФЦТРБ-ВНИВИ», 2024. – С. 78-81.

90. Исхаков, О.З. Роль и место вакцинации в системе противобруцеллезных мероприятий: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Исхаков Олег Зулиевич. – Ленинград, 1991. – 20 с.

91. Кабалов, А.А. Опыт лечения крупного рогатого скота противобруцеллезной сывороткой / А.А. Кабалов // Ветеринария. – 1959. – № 8. – С. 49.

92. Казумян, С.Г. Использование АСД-Ф-2 и биомицина при лечении бруцеллезных коров в условиях изолятора / С.Г. Казумян // Труды Армянского НИИ животноводства и ветеринарии. – 1966. – Т. 7/8. – С. 445-448.

93. Какоулин, Т.Е. Изучение реактогенных и иммуногенных свойств некоторых противобруцеллезных вакцин (сообщение 1) / Т.Е. Какоулин, Ю.И. Сазонов // Сборник трудов Иркутской НИВС. – Иркутск, 1976. – № 3. – С. 106-108.

94. Какоулин, Т.Е. Изучение реактогенных и иммуногенных свойств некоторых противобруцеллезных вакцин (сообщение 2) / Т.Е. Какоулин, Ю.И. Сазонов // Сборник трудов Иркутской НИВС. – Иркутск, 1976. – № 3. – С. 109-113.

95. Канатбаев, С.Г. Бруцеллез коз (иммунобиологические показатели организма, диагностика и профилактика): автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Канатбаев Серек Ганиевич. – Алматы, 2010. – 56 с.

96. Ким, В.И. Вклад кыргызских ученых в изучении бруцеллеза животных / В.И. Ким // Монография. – Карабалта, 2004. – 227 с.

97. Кинжигитов, Е.К. Профилактика бруцеллеза мелкого рогатого скота: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Кинжигитов Еркимбек Каныбекович. – Алматы, 2005. – 48 с.

98. Киселев, Е.А. Дифференциация вакцинированных и больных бруцеллезом животных с помощью О-полисахаридного антигена: автореф. дис. ...

канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Киселев Евгений Александрович. – Новосибирск, 1993. – 13 с.

99. Косилов, И.А. Бруцеллез сельскохозяйственных животных / И.А. Косилов, П.К. Аракелян, С.К. Димов [и др.]. / монография под ред. И.А. Косилова. – Новосибирск, 1999. – 344 с.

100. Косилов, И.А. Изменчивость бруцелл и ее значение в проблеме бруцеллеза сельскохозяйственных животных: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.0. / Косилов Игорь Андреевич. – Фрунзе, 1975. – 40 с.

101. Косилов, И.А. Противозпизоотическая эффективность вакцины из штамма 82 в общем комплексе противобруцеллезных мер / И.А. Косилов, С.К. Димов, А.Г. Падалица // Эпизоотология, диагностика и меры борьбы с инфекционными болезнями. – Новосибирск, 1986. – С. 37-43.

102. Косилов, И.А. Роль специфической профилактики в системе противобруцеллезных мероприятий / И.А. Косилов // Эпизоотология и меры борьбы с инфекционными болезнями животных. – ВАСХНИЛ. Сиб. отд-ние. – Новосибирск, 1985. – С. 30-34.

103. Косилов, И.А. Эффективность конъюнктивального метода иммунизации овец противобруцеллезной вакциной из штамма 19 / И.А. Косилов, П.К. Аракелян, С.К. Димов // Материалы 4-й международной научно-практической конференции «АПК Сибири, Монголии и Казахстана в XXI век» (Улан-Батор, 9-10 июля). – Сиб. отд-ние РАСХН. – Новосибирск, 2001. – С. 301-303.

104. Красиков, А.П. Искусственная регуляция паразито-хозяйинных отношений при бруцеллезе животных / А.П. Красиков // Монография. – Омск: Изд-во ИВМ ОмГАУ, 2002. – 272 с.

105. Красиков, А.П. Испытание некоторых препаратов на степень элиминации бруцелл из организма животных / А.П. Красиков [и др.] // Профилактика и оздоровление животных от туберкулеза и бруцеллеза. – Новосибирск, 1988. – С. 61-67.

106. Красиков, А.П. Испытание ряда препаратов для санации организма животных от возбудителя бруцеллеза / А.П. Красиков, А.А. Новицкий, Е.В. Панкратова // Бруцеллез сельскохозяйственных животных: сборник научных трудов / ВАСХНИЛ. ВНИИБТЖ. – Омск, 1989. – С. 78-84.

107. Красиков, А.П. Новые механизмы искусственной регуляции паразитозных отношений при бруцеллезе животных: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Красиков Александр Пантелеевич. – Новосибирск, 1996. – 42 с.

108. Красиков, А.П. Новые подходы к проблеме профилактики и борьбы с бруцеллезом животных / Тезисы докладов Всесоюзной конференции «Актуальные вопросы профилактики бруцеллеза и организация медицинской помощи больным» (Новосибирск, 24-25 октября 1989 г.). – Москва, 1989. – С. 201.

109. Кульчицкая, М.Н. Экспериментальное обоснование к практическому применению противобруцеллезной сыворотки: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Кульчицкая Марина Николаевна. – Москва, 1955. – 7 с.

110. Куренская, Н.И. Роль рациональных схем специфической профилактики и поствакцинальной диагностики в системе противобруцеллезных мероприятий у крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Куренская Наталья Ивановна. – Барнаул, 1998. – 25 с.

111. Курманова, Г.М. Оценка иммунного статуса и дифференцированная иммунокоррекция при бруцеллезе / Г.М. Курманова, А.К. Дусейнова, К.Б. Курманова, Н.Х. Спиричева // Методические рекомендации. – Алматы, 2002. – 30 с.

112. Лазарев, Н.П. Опыт лечения больных бруцеллезом коров формолвакциной и стрептомицином / П.С. Лазарев // Первая Свердловская конференция молодых научных работников по сельскому хозяйству: тезисы докладов. – Свердловск, 1966. – С. 237-240.

113. Лазарев, П.С. О спонтанном выздоровлении крупного рогатого скота при бруцеллезе / П.С. Лазарев, А.В. Захарова, В.Б. Баукан, В.В. Пилюгин // Современные данные о мероприятиях против бруцеллеза: тезисы докладов; под ред. С.Н. Вышелесский. – Москва, 1950. – С 10.

114. Лайшев, К.А. Определение оптимальной дозы вакцины из штамма *B. abortus* 19 для северных оленей: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Лайшев Касим Анверович. – Новосибирск, 1990. – 15 с.

115. Ламихов, К.Ф. Опыт иммунизации животных против бруцеллеза через неповрежденные слизистые оболочки / К.Ф. Ламихов // Сборник научных работ. – Новосибирск, 1958. – Вып. 1. – С. 17-30.

116. Лим, А.А. Антигенные и иммуногенные свойства вакцины из штамма *Brucella abortus* 104-М в зависимости от метода введения в организм крупного рогатого скота / А.А. Лим // Тезисы докладов Всесоюзной конференции «Актуальные вопросы профилактики бруцеллеза и организация медицинской помощи больным» (Новосибирск, 24-25 октября 1989 г.). – Москва, 1989. – С. 176-178.

117. Лим, А.А. Иммунологическая реактивность крупного рогатого скота в зависимости от метода введения вакцины из штамма *B. abortus* 104-М / А.А. Лим // Бюллетень ВИЭВ. – Москва, 1985. – Вып. 59. – С. 7-12.

118. Лим, А.А. Иммунологическая реактивность крупного рогатого скота при различных методах введения вакцин из штамма 104-М: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Лим Арнольд Алексеевич. – Москва, 1987. – 22 с.

119. Лим, А.А. Перспективы конъюнктивальной вакцинации крупного рогатого скота против бруцеллеза / А.А. Лим, А.Н. Касьянов, З.П. Маматова // Бюллетень ВИЭВ. – 1987. – Вып. 64. – С. 68-71.

120. Лим, А.А. Эффективность конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота против бруцеллеза / А.А. Лим // Доклады ВАСХНИЛ. – 1988. – № 3. – С. 44.

121. Ломинейшвили, М.М. Изыскание оптимальных иммунизирующих доз вакцин из штамма 19 при вакцинации крупного рогатого скота против бруцеллеза: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Ломинейшвили Мурман Михайлович. – Тбилиси, 1985. – 20 с.

122. Макаров, В.В. Доказательная эпизоотология – новое направление ветеринарной медицины / В.В. Макаров // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2016. – № 11. – С. 57-63.

123. Макаров, В.В. О некоторых общих вопросах паразитологии и инфекционной патологии / В.В. Макаров, Л.П. Бугацкий, С.Ф. Чевелев, А.Л. Семенихин // Тезисы докладов III Всесоюзной конференции по эпизоотологии. – Новосибирск, 1991. – С. 38-40.

124. Малецкая, О.В. Влияние иммуномодулирующих препаратов на эффективность этиотропной терапии при экспериментальном хроническом бруцеллезе / О.В. Малецкая // Иммунология. – 2003. – Т. 24. – № 3. – С. 182-184.

125. Малецкая, О.В. Научно-экспериментальное обоснование путей повышения эффективности этиотропной терапии бруцеллеза: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Малецкая Ольга Викторовна. – Ростов-на-Дону, 2004. – 44 с.

126. Малецкая, О.В. Эффективность некоторых новых антибиотиков при лечении экспериментального бруцелллёза / О.В. Малецкая // Антибиотики и химиотерапия. – 2002. – Т. 47. – № 11. – С. 4-7.

127. Мангазеева, А.С. Вторичный иммунный ответ у крупного рогатого скота после применения некоторых противобруцеллезных вакцин: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Мангазеева Александра Сергеевна. – Фрунзе, 1976. – 21 с.

128. Минжасов, К.И. Иммунитет к бруцеллезу у животных, вакцинированных различными методами и дозами вакцины из штамма Вг. abortus19: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Минжасов Канат Исмаилович. – Новосибирск, 1986. – 26 с.

129. Муминов, А.М. Результаты изучения конъюнктивального способа иммунизации морских свинок и крупного рогатого скота против бруцеллеза живой вакциной из штамма В. abortus 82 / А.М. Муминов // Труды КазВИ. – Казань, 1980. – Т. 135. – С. 153-159.

130. Муромцев, А.М. Материалы по испытанию полужидкой формолвакцины против бруцеллеза / А.М. Муромцев // Ветеринария. – 1944. – № 2. – С. 8.

131. Мустафин, Б.М. Диагностика и профилактика бруцеллеза крупного рогатого скота: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Мустафин Муафик Каметаевич. – Алматы, 2010. – 58 с.

132. Никифоров, И.П. Живые слабоагглютиногенные вакцины в системе противобруцеллезных мероприятий: автореф. дис. д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Никифоров Иван Порфильевич. – Барнаул, 1996. – 46 с.

133. Новицкий, А.А. Оптимизация специальных мероприятий против бруцеллеза крупного рогатого скота: дис. в виде науч. доклада д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Новицкий Алексей Алексеевич. – Казань, 1989. – 46 с.

134. Новицкий, А.А. Эффективность специфической профилактики бруцеллеза КРС // Материалы научной сессии Россельхозакадемии / А.А. Новицкий, К.М. Салмаков // Состояние, проблемы и перспективы развития ветеринарной науки России. – Москва, 1999. – Т. 1. – С. 127-130.

135. Обголец, А.А. Механизмы персистирования бактерий / А.А. Обголец // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 1992. – № 4. – С. 70-72.

136. Онищенко, Г.Г. Бруцеллез. Современное состояние проблемы / Г.Г. Онищенко, А.Н. Куличенко, О.В. Малецкая [и др.] // Монография. – Ставрополь: Губерния, 2019. – 336 с.

137. Орлов, Е.С. Активная профилактика как мера борьбы с бруцеллезом сельскохозяйственных животных / Е.С. Орлов // Сборник трудов ВИЭВ. – 1968. – № 36. – С. 97-108.

138. Орлов, Е.С. Диагностика и специфическая профилактика бруцеллеза в СССР / Е.С. Орлов // Бюллетень ВИЭВ. – 1971. – Вып. 10. – С. 5-12.

139. Орлов, Е.С. Изучение формолквасцовой вакцины при бруцеллезе / Е.С. Орлов, В.А. Корнеева, О.И. Морякова [и др.] // Ветеринария. – 1946. – № 7. – С. 29.

140. Орлов, Е.С. Результативность применения специфических средств профилактики при бруцеллезе и их совершенствование / Е.С. Орлов // Бруцеллез и туберкулез сельскохозяйственных животных: материалы Международной конференции МЭБ (28 июня – 2 июля 1965 г.). – Москва: Колос, 1967. – С. 70-79.

141. Ощепков, В.Г. R-, L-формы бруцелл и значение их в эпизоотологии и диагностике бруцеллеза животных: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Ощепков Владимир Григорьевич. – Ленинград, 1990. – 35 с.

142. Падалица, А.Г. Противозепизоотическая эффективность вакцины из штамма Br. abortus 82: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Падалица Алексей Григорьевич. – Новосибирск, 1983. – 21 с.

143. Петрова, М.И. Сравнительная характеристика иммуногенеза, вызванного инактивированными, химической и живой противобруцеллезными вакцинами: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Петрова Мария Ивановна. – Омск, 1998. – 19 с.

144. Пивняк, И.Г. Изучение терапевтического действия биомицина и гипериммунной сыворотки при бруцеллезе животных: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Пивняк Иван Григорьевич. – Москва, 1956. – 16 с.

145. Попова, Т.Г. Купирование бруцеллеза в острых очагах инфекции с применением химической вакцины / Т.Г. Попова, А.А. Новицкий, В.С. Бронников // Достижения науки и техники АПК. – 2012. – № 11. – С. 55-57.

146. Ромахов, В.А. Эпизоотологическая эффективность вакцины из штамма 19 в малой дозе против бруцеллеза крупного рогатого скота в хозяйствах Самаркандской области Узбекской ССР / В.А. Ромахов, М.П. Альбертян, С.В. Родионов [и др.] // Тезисы докладов Всесоюзной конференции «Актуальные вопросы профилактики бруцеллеза и организация медицинской помощи больным» (Новосибирск, 24-25 октября 1989 г.). – Москва, 1989. – С. 167-168.

147. Ротов, И.В. Опыт серотерапии крупного рогатого скота, спонтанно зараженного бруцеллезом / И.В. Ротов // Ветеринария. – 1957. – № 8. – С. 46-48.

148. Руденко, А.В. Контроль эпизоотического процесса бруцеллеза мелкого рогатого скота (роль рациональных схем специфической профилактики и

поствакцинальной диагностики): автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 4.2.3 / Руденко Алексей Васильевич. – Омск, 2024. – 22 с.

149. Рукин, А.Т. Совершенствование методов иммунизации овец против бруцеллеза вакциной из штамма В. abortus 19: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Рукин Андрей Тихонович. – Омск, 1998. – 20 с.

150. Русаков, Ю.В. Антигенность, иммуногенность и противозoonотическая эффективность агглютиногенных вакцин в разных дозах при бруцеллезе крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Русаков Юрий Валентинович. – Новосибирск, 1991. – 16 с.

151. Сазонов, Ю.И. Опыт применения вакцины из слабоантигенного штамма В-1 / Ю.И. Сазонов // Сборник трудов Иркутской НИВС. – 1976. – № 3. – С. 37-40.

152. Сайченко, В.И. Эпизоотологический мониторинг при бруцеллезе крупного рогатого скота на территории с широким применением вакцин: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Сайченко Виктор Иванович. – Новосибирск, 1995. – 22 с.

153. Салмаков, К.М. Антигенные и иммуногенные свойства живых и гамма-инактивированных противобруцеллезных вакцин при вакцинации и ревакцинации морских свинок / К.М. Салмаков, А.А. Фомин, Г.М. Сафина, А.Н. Чернов, М.А. Косарев, Н.Ю. Федорова, Р.Р. Хабибуллин, Н.С. Садыков // Ветеринарный врач. – 2012. – № 5. – С. 11-14.

154. Салмаков, К.М. Живая вакцина против бруцеллеза из штамма 82 / К.М. Салмаков // Ветеринария. – 1975. – № 7. – С. 43.

155. Салмаков, К.М. Изыскание и испытание новых вакцинных штаммов бруцелл: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Салмаков Константин Михайлович. – Казань, 1977. – 30 с.

156. Салмаков, К.М. К вопросу изыскания новых вакцинных штаммов бруцелл: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Салмаков Константин Михайлович. – Казань, 1964. – 21 с.

157. Салмаков, К.М. Результаты изыскания более совершенных живых и инактивированных вакцин против бруцеллеза крупного и мелкого рогатого скота / К.М. Салмаков, А.М. Фомин, Г.М. Сафина, А.В. Салмакова, М.А. Косарев // Ветеринарный врач. – 2010. – № 5. – С. 41-44.

158. Салмаков, К.М. Совершенствование системы специфической профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота с применением вакцины из штамма *B. abortus* 82 и препарата из штамма *B. abortus* R-1096 / К.М. Салмаков, М.А. Косарев // Ветеринария. – 2023. – № 8. – С. 9-13.

159. Салмаков, К.М. Сравнительное изучение иммуногенных свойств живых и инактивированных противобруцеллёзных вакцин при ревакцинации овец / К.М. Салмаков, А.М. Фомин, Г.М. Сафина, М.А. Косарев, Н.Ю. Федорова, Р.Р. Хабибуллин // Ветеринарный врач. – 2013. – № 4. – С. 5-8.

160. Салмаков, К.М. Усовершенствованная система специфической профилактики и ликвидации бруцеллеза крупного рогатого скота с применением живых вакцин из штаммов слабоагглютиногенного *B. abortus* 82 и инагглютиногенного *B. abortus* R-1096 / К.М. Салмаков, А.М. Фомин, А.В. Иванов, А.Н. Чернов, Г.М. Сафина, А.В. Салмакова, М.А. Косарев, Н.Ю. Федорова, Р.Р. Хабибуллин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 211. – С. 130-134.

161. Сафина, Г.М. Апробация новой системы специальных противобруцеллезных мероприятий на заключительном этапе оздоровления хозяйств от бруцеллеза крупного рогатого скота / Г.М. Сафина, А.М. Фомин, М.А. Косарев // Ветеринарный врач. – 2017. – № 4. – С. 12.

162. Селиванов, А.В. Вакцинальная реакция и иммунитет у овец при разных методах введения бруцеллезной вакцины из штамма 19 / А.В. Селиванов, С.Д. Кошуков // Ветеринария. – 1959. – № 5. – С. 29-30.

163. Селиванов, А.В. Испытание в производственных условиях конъюнктивного метода вакцинации овец против бруцеллеза вакциной из

штамма 19 / А.В. Селиванов, А.Т. Кравец, И.А. Косилов // Сборник научных работ СибНИВИ. – 1959. – Вып. 8. – С. 71-75.

164. Селиванов А.В. К вопросу иммунизации морских свинок через неповрежденную конъюнктиву живой бруцеллезной вакциной НИИЭГ / А.В. Селиванов // Сборник научных работ СибНИВИ. – Омск, 1956. – Вып. 6. – С. 129-138.

165. Селиванов, А.В. Опыт иммунизации овец через неповрежденную конъюнктиву живой бруцеллезной вакциной / А.В. Селиванов // Сборник научных работ СибНИВИ. – 1956. – С. 139-144.

166. Скляров, О.Д. Совершенствование системы контроля бруцеллеза животных в Российской Федерации по состоянию на 2022 год / О.Д. Скляров, А.Н. Иванова // Экономически и социально значимые инфекции сельскохозяйственных животных: меры профилактики и борьбы: материалы Международной научно-практической конференции. – 2022. – С. 103-118.

167. Стеблева, Г.М. Роль РИД с О-ПС антигеном в дифференциальной поствакцинальной диагностике бруцеллеза крупного рогатого скота / Г.М. Стеблева // Основные научные исследования по проблеме туберкулеза и бруцеллеза сельскохозяйственных животных, профилактики и организации мероприятий по ликвидации болезней в регионе: тезисы докладов научно-практической конференции (Новосибирск, 12-13 июля 1995 г.). – Новосибирск, 1995. – С. 89-90.

168. Стеблева, Г.М. Усовершенствование дифференциальной поствакцинальной диагностики бруцеллеза крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Стеблева Галина Михайловна. – Новосибирск, 1998. – 23 с.

169. Студенцов, К.П. Терапия бруцеллеза крупного рогатого скота сывороткой, изготовленной по методу профессора Уварова / К.П. Студенцов, Ф.И. Усманов // Труды Института ветеринарии Казахского филиала ВАСХНИЛ. – 1957. – Т. 13. – С. 40-42.

170. Сулейманов, А.К. Клинико-иммунологические аспекты патогенеза, лечения, иммунореабилитации больных бруцеллезом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.10 / Сулейманов Абубакар Каримулаевич. – Москва, 1992. – 48 с.

171. Сыздыков, М.С. Фенотипические свойства и чувствительность к антибактериальным препаратам клинических изолятов бруцелл, выделенных в Казахстане / М.С. Сыздыков, А.Н. Кузнецов, А.К. Дуйсенова, А.Б. Шевцов // Вестник КазНМУ. – 2016. – № 3. – С. 32-35.

172. Таран, Т.В. Разработка схем лечения экспериментальных инфекций (бруцеллез, туляремия, сибирская язва) липосомальными антибиотиками / Т.В. Таран, В.И. Ефременко, О.В. Малецкая [и др.] // Проблемы особо опасных инфекций. – 2002. – № 1. – С. 134-141.

173. Таранов, В.А. Испытание лечебного действия беренила при спонтанном бруцеллезе крупного рогатого скота / В.А. Таранов, Б.Н. Мамченко // Ветеринария. – 1959. – № 8. – С. 56-58.

174. Тен, В.Б. Методологические основы изготовления и совершенствования профилактических противобруцеллезных препаратов и диагностических средств: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Тен Виктор Борисович. – Алматы, 1996. – 45 с.

175. Тен, В.Б. Протективные антигены и антибиотики пролонгированного действия против бруцеллеза животных: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Тен Виктор Борисович. – Казань, 1988. – 26 с.

176. Тихонов, Н.Г. Экспериментальное изучение эффективности липосомальных форм антибиотиков при лечении бруцеллеза / Н.Г. Тихонов, К.А. Ротов, А.И. Перепелкин // Проблемы особо опасных инфекций. – 1999. – С. 114-118.

177. Торосян, С.Е. Лечение экспериментального бруцеллеза морских свинок применением АСД Ф-2 и биомицина / С.Е. Торосян // Труды Армянского НИИ животноводства и ветеринарии. – Ереван, 1962. – Т. 6. – С. 121-125.

178. Трегубов, А.Н. Эпизоотологическое обоснование и оптимизация схем специфической профилактики бруцеллеза крупного рогатого скота: автореф.

дис. ... канд. ветеринар. наук: 4.2.3 / Трегубов Александр Николаевич. – Омск, 2025. – 22 с.

179. Триленко, П.А. Бруцеллез сельскохозяйственных животных / П.А. Триленко. – Ленинград: Колос (Ленинградское отделение), 1976. – 280 с.

180. Триленко, П.А. Характеристика вакцин из инагглютинабельных минус-вариантов бруцеллезных штаммов бруцелл (МВБ) / П.А. Триленко // Бруцеллез и туберкулез сельскохозяйственных животных: материалы Международной конференции МЭБ (28 июня – 2 июля 1965 г.). – Москва: Колос, 1967. – С. 180-187.

181. Тульчинская, В.П. Применение препарата А.В. Дорогова (АСД) при бруцеллезе овец / В.П. Тульчинская // Ветеринария. – 1952. – № 2. – С. 10-11.

182. Уласевич, П.С. Разработка научных основ программы профилактики и ликвидации бруцеллеза сельскохозяйственных животных / П.С. Уласевич // Труды ВИЭВ. – 1982. – Т. 55. – С. 96-101.

183. Уласевич, П.С. Состояние и перспективы научных исследований по бруцеллезу животных / П.С. Уласевич // Состояние и перспективы научных исследований по диагностике, профилактике туберкулеза и бруцеллеза и мерам борьбы с этими болезнями сельскохозяйственных животных: тезисы докладов Всесоюзной конференции. – Омск, 1980. – С. 8-10.

184. Урбан, В.П. Эпизоотология как наука и ее содержание / В.П. Урбан // Эпизоотический и инфекционный процессы (теоретические и практические аспекты): сборник научных трудов / РАСХН Сиб. отд-ние, ИЭВСиДБ. – Новосибирск, 1992. – С. 3-8.

185. Устаев, В.М. Бруцеллез крупного рогатого скота в Астраханской области: эпизоотологический мониторинг и совершенствование противобруцеллезных мероприятий: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук: 06.02.02 / Устаев Вахид Магомедович. – Москва, 2010. – 27 с.

186. Федоров, А.И. Разработка бруцеллезных вакцинирующих соединений на основе антиген-полимерных комплексов / А.И. Федоров, П.Е. Игнатов,

М.И. Искандаров, М.П. Альбертян, С.С. Искандарова, Е.С. Слепцов, Н.В. Винокуров, В.И. Федоров, И.И. Бочкарев. – Новосибирск, 2018. – 118 с.

187. Фомин, А.М. Изыскание высокоэффективных живой и гамма-инактивированной вакцин для защиты животных от бруцеллеза / А.М. Фомин, Г.М. Сафина, М.А. Косарев, С.В. Иванова // Актуальные проблемы сельскохозяйственных наук в России и за рубежом: сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. – 2015. – С. 24-27.

188. Фомин, А.М. Разработка и совершенствование средств и методов диагностики и специфической профилактики при бруцеллезе крупного рогатого скота: автореф. дис. ... д-ра ветеринар. наук: 16.00.03 / Фомин Алексей Максимович. – Казань, 2001. – 36 с.

189. Фомин, А.М. Сравнительное изучение антигенных и иммуногенных свойств живых и гамма-инактивированных противобруцеллезных вакцин при вакцинации морских свинок / А.М. Фомин, Г.М. Сафина, М.А. Косарев, Н.Ю. Федорова, А.Н. Чернов, Р.Р. Хабибуллин, А.К. Галиуллин // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – 2012. – Т. 211. – С. 170-175.

190. Фомин, А.М. Титрация оптимальной иммунизирующей дозы штамма *V. abortus* R-1096 на морских свинках / А.М. Фомин, М.А. Косарев, Г.М. Сафина, С.А. Григорьева, Л.А. Тухватуллина // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2018. – № 6 (164). – С. 133-138.

191. Хлыстунов, А.Г. Иммунологическая реактивность телок после ревакцинации малыми дозами вакцины из штаммов *V. abortus* 19 и 104-М / А.Г. Хлыстунов, Ю.В. Русаков, В.В. Русаков [и др.] // Диагностика и специфическая профилактика бруцеллеза и туберкулеза животных: сборник научных трудов. – ВАСХНИЛ. Сиб. отделение ИЭВСиДВ. – Новосибирск, 1988. – С. 16-19.

192. Хлыстунов, А.Г. Противозооотическая эффективность вакцины из штамма *Бруцелла абортус* 104-М в уменьшенных дозах для ревакцинации коров / А.Г. Хлыстунов, К.В. Шумилов // Основные научные исследования по проблеме

туберкулеза и бруцеллеза сельскохозяйственных животных, профилактика и организация мероприятий по ликвидации болезней в регионе Сибири: тезисы докладов научно-практической конференции. – Новосибирск, 1995. – С. 45.

193. Хоменко, А.И. Антибиотики: химиотерапия инфекционных заболеваний / А.И. Хоменко, С.К. Шадурская. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2002. – 192 с.

194. Цион, Р.А. Опыт изготовления и применения лечебной сыворотки крови против бруцеллеза / Р.А. Цион, И.А. Каркадиновская // Сборник трудов ЛенНИВИ. – Ленинград: Сельхозиздат, 1951. – Вып. 4. – С. 32-37.

195. Цион, Р.А. Проблема выздоровления при бруцеллезе сельскохозяйственных животных / Р.А. Цион, С.М. Овчинников // Ветеринария. – 1943. – № 12. – С. 17-28.

196. Чекишев, В.М. Новый метод диагностики бруцеллеза животных / В.М. Чекишев // Актуальные проблемы ветеринарии: материалы Международной конференции (Барнаул, 26-30 июня 1995 г.). – Барнаул, 1995. – С. 105-107.

197. Чекишев, В.М. Проблемы серологической диагностики бруцеллеза животных / В.М. Чекишев // Актуальные проблемы ветеринарной медицины в России: сборник научных трудов, посвященный 100-летию ветеринарной науки в России и 30-летию СО РАСХН. – Новосибирск, 1998.

198. Чекишев, В.М. Способ получения антигена для дифференциальной диагностики вакцинированных и больных бруцеллезных животных / В.М. Чекишев, М.Л. Филиппенко, Е.А. Киселев [и др.] // Патент RU 2035188 С1 – 1993.

199. Чекишев, В.М. Тест-система для дифференциальной диагностики вакцинированных и больных животных бруцеллезом / В.М. Чекишев // Зооантропонозные болезни, меры профилактики и борьбы: материалы Международной научно-практической конференции (Гродно, 23-24 октября 1997 г.). – Минск, 1997. – С. 107-108.

200. Чекишев, В.М. Чувствительность и специфичность серологических реакций в сравнении с РИД при диагностике бруцеллеза животных (крупный

рогатый скот) / В.М. Чекишев, Ш.Р. Файзрахманов, О.А. Колганова [и др.] // Диагностика инфекционных болезней животных: сборник научных трудов. – Новосибирск, 1993. – С. 68-73.

201. Шадрина, М.Н. Стабильность биологических признаков у S- и R-форм бруцелл и особенности патогенеза бруцеллеза в связи с изменчивостью возбудителя: дис. ... канд. ветеринар. наук: 16.00.03 / Шадрина Мария Николаевна. – Новосибирск, 1976. – 157 с.

202. Шаймерденов, С.А. Эпизоотология и профилактика бруцеллеза мелкого рогатого скота в Южно-Казахстанской области: автореф. дис. ... канд. ветеринар. наук / Шаймерденов Султанмахмуд Адеханович. – Алматы, 2008. – 29 с.

203. Шакарян, Г.А. Терапевтические свойства препаратов аммаргена, колларгола, альбаргина, ихторгала в отношении бруцеллезной инфекции / Г.А. Шакарян, Г.А. Аршакуни // Труды Армянского НИВИ. – 1947. – Вып. 5. – С. 113-114.

204. Шувалова Е.П. Бруцеллез // Инфекционные болезни: учебник. – 5-е изд., перераб. и доп. – Москва: Медицина, 2001. – С. 185-199.

205. Шумилов, К.В. Адьювант-вакцины против бруцеллеза крупного рогатого скота / К.В. Шумилов, В.В. Калмыков // Основные научные исследования по проблеме туберкулеза и бруцеллеза сельскохозяйственных животных, профилактика и организация мероприятий по ликвидации болезней в регионе Сибири: научно-практическая конференция. – Новосибирск, 1995. – С. 97-98.

206. Шумилов, К.В. Адьювант-вакцины против бруцеллеза крупного рогатого скота из штамма KB 17/100 B. abortus / К.В. Шумилов, В.В. Калмыков, А.Н. Бобылев [и др.] // Ветеринария. – 1999. – № 8. – С. 17-24.

207. Шумилов, К.В. Разработка средств специфической профилактики бруцеллеза КРС / К.В. Шумилов, В.В. Калмыков, И.П. Никифоров // Состояние, проблемы и перспективы развития ветеринарной науки России: материалы научной сессии Россельхозакадемии. – 1999. – Т. 1. – С. 118-123.

208. Эшонов, О.Ш. Новый подход к лечению острого бруцеллеза / О.Ш. Эшонов, Н.Д. Давронов // Съезд врачей инфекционистов в г. Суздале. – Москва; Киров, 1992. – Т. 2. – С. 208-211.

209. Юсковец, М.К. Бруцеллез сельскохозяйственных животных / М.К. Юсковец. – Москва, 1960. – 141 с.

210. Юсковец, М.К. Предварительные данные испытания лечебно-профилактических свойств противобруцеллезной сыворотки / М.К. Юсковец // Ветеринария. – 1950. – № 2. – С. 15.

211. Ягудин, Р.Г. Конъюнктивный метод иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 / Р.Г. Ягудин, К.И. Минжасов, И.С. Байбурун [и др.] // Основные научные исследования по проблеме туберкулеза и бруцеллеза сельскохозяйственных животных, профилактика и организация мероприятий по ликвидации болезней в регионе Сибири: тезисы докладов научно-практической конференции. – Новосибирск, 1995. – С. 102-103.

212. Яфаев, Р.Х. Эпидемиология внутрибольничных инфекций / Р.Х. Яфаев, Л.П. Зуева. – Ленинград: Медицина, 1989. – 168 с.

213. Akova, M. Quinolones in treatment of human brucellosis: comparative trial of ofloxacin-rifampin versus doxycycline-rifampin / M. Akova, O. Uzun, H.E. Akalin, M. Hayran, S. Unal, D. Gur // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 1993. – Vol. 37. – № 9. – P. 1831-1834.

214. Alamian, S. Antimicrobial susceptibility of *Brucella* spp. isolated from Iranian patients between 2016 and 2018 / S. Alamian, M. Dadar, A. Etemadi, D. Afshar, M.M. Alamian // Iranian Journal of Microbiology. – 2019. – Vol. 11. – № 5. – P. 363-367.

215. Alp, E. Doxycycline plus streptomycin versus ciprofloxacin plus rifampicin in spinal brucellosis / E. Alp, R.K. Koc, A.C. Durak, O. Yildiz, B. Aygen, B. Sumerkan et al. // BMC Infectious Diseases. – 2006. – Vol. 6. – № 1. – P. 72.

216. Ariza, J. Comparative trial of rifampin-doxycycline versus tetracycline-streptomycin in the therapy of human brucellosis / J. Ariza, F. Gudiol, R. Pallares,

G. Rufi, P. Fernandez-Viladrich // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1985. – Vol. 28. – № 4. – P. 548-551.

217. Artan, C. Comparison of the effectiveness of doxycycline and levofloxacin in an experimental model of mouse brucellosis / C. Artan, Y. Ozbal // *Nobel Medicus*. – 2011. – Vol. 7. – № 1. – P. 56-60.

218. Bayram, Y. Antimicrobial susceptibilities of *Brucella* isolates from various clinical specimens / Y. Bayram, H. Korkoca, C. Aypak, M. Parlak, A. Cikman, S. Kilic et al. // *International Journal of Medical Sciences*. – 2011. – Vol. 8. – № 3. – P. 198-202.

219. Chand, P. Control of brucellosis on an infected Murrah buffalo farm with reduced dose of *Brucella abortus* S19 vaccine administered by conjunctival route in adult animals / P. Chand, R. Chhabra, I.S. Jale, R. Banger, S. Jangra // *Indian Journal of Animal Sciences*. – 2013. – Vol. 83. – № 4. – P. 351-356.

220. Cisneros, J.M. Multicenter prospective study of treatment of *Brucella melitensis* brucellosis with doxycycline for 6 weeks plus streptomycin for 2 weeks / J.M. Cisneros, P. Viciano, J. Colmenero, J. Pachon, C. Martinez, A. Alarcon // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 2017. – Vol. 34. – № 5. – P. 881-883.

221. Clfra, M. Efficacy of long-acting oxytetracycline alone or in combination with streptomycin for treatment of *Brucella ovis* infection of rams / M. Clfra, D.V.M. Marin, H. Maria, B.S. Jimenez de Bagues // *American Journal of Veterinary Research*. – 1989. – Vol. 50. – № 4. – P. 6-8.

222. Colmenero, J.D. Possible implications of doxycycline-rifampin interaction for treatment of brucellosis / J.D. Colmenero, L.C. Fernandez-Gallardo, J.A. Agundez, J. Seden, J. Benitez, E. Valverde // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1994. – Vol. 38. – № 12. – P. 2798-2802.

223. Desmettre, Ph. Vaccin antibrucellique a bacteries vivantes prepare a partir de la souche *Brucella abortus* 19 administre par voie conjonctivale. Principe, caracteristiques et indications / Ph. Desmettre, B. Ioubert, L. Valette // *Bulletin de la Société des Sciences Vétérinaires et de Médecine Comparée*. – 1981. – Vol. 83. – № 1. – P. 17-24.

224. Fensterbank, R. Traitement de la brucellose bovine par l'oxytetracycline / R. Fensterbank, M. Plommet, P. Pardon // *Annales de Recherches Vétérinaires*. – 1975. – Vol. 6. – № 1. – P. 43-66.

225. Fensterbank, R. Traitement de vaches atteintes de brucellose ancienne par l'oxytetracycline / R. Fensterbank // *Annales de Recherches Vétérinaires*. – 1976. – Vol. 7. – № 3. – P. 231-240.

226. Fensterbank, R. Vaccination against bovine brucellosis with a low dose of strain 19 administered by the conjunctival route. Comparison between two methods of vaccination / R. Fensterbank, M. Plommet // *Annales de Recherches Vétérinaires*. – 1979. – Vol. 10. – P. 131-139.

227. Fensterbank, R. Vaccination against bovine brucellosis with a low dose of strain 19 administered by the conjunctival route IV. Comparison between two methods of vaccination / R. Fensterbank, M. Plommet // *Annales de Recherches Vétérinaires*. – 1987. – Vol. 18. – № 4. – P. 421-428.

228. Figueiredo, P.D. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of Brucella-host interactions / P.D. Figueiredo, T.A. Ficht, A. Rice-Ficht, C.A. Rossetti, L.G. Adams // *American Journal of Pathology*. – 2015. – Vol. 185. – № 6. – P. 1505-1517.

229. Garcia-Rodriguez, J.A. Lack of effective bactericidal activity of new quinolones against *Brucella* spp. / J.A. Garcia-Rodriguez, J.E. Garcia-Sanchez, I. Trujillano // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1991. – Vol. 35. – P. 756-759.

230. Genp, O. Monitoring of the immune response to B. abortus S19 conjunctival vaccine in cattle / O. Genp, G. Serdar, Y. Btiyuktanir, E. Genp // *Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi*. – 2019. – Vol. 66. – № 1. – P. 53-58.

231. Głowacka, P. Brucella – virulence factors, pathogenesis and treatment / P. Głowacka, D. Rakowska, K. Naylor, M. Niemcewicz, A. Bielawska-Drozd // *Polish Journal of Microbiology*. – 2018. – Vol. 67. – № 2. – P. 151-161.

232. Gutierrez, A.A. In vitro activity of N-formimidoyl thienamycin against 98 clinical isolates of *Brucella melitensis* compared with those of cefoxitin, rifampin,

tetracycline, and co-trimoxazole / A.A. Gutierrez, M. Diez Enciso, P. Pena Garcia, A. Campos Bueno // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1982. – Vol. 21. – № 3. – P. 501-503.

233. Hashemi, S.H. Comparison of doxycycline-streptomycin, doxycycline-rifampin, and ofloxacin-rifampin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial / S.H. Hashemi, L. Gachkar, F. Keramat, M. Mamani, M. Hajilooi, A. Janbakhsh et al. // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2012. – Vol. 16. – № 4. – P. 247-251.

234. Hosseini, S.M. Doxycycline-encapsulated solid lipid nanoparticles for the enhanced antibacterial potential to treat the chronic brucellosis and preventing its relapse: in vivo study / S.M. Hosseini, A. Farmany, R. Abbasalipourkabir, S.S. Asl, A. Nourian, M.R. Arabestani // *Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 33.

235. Karabay, O. Ofloxacin plus rifampicin versus doxycycline plus rifampicin in the treatment of brucellosis: a randomized clinical trial / O. Karabay, I. Sencan, D. Kayas, I. Sahin // *BMC Infectious Diseases*. – 2004. – Vol. 4. – № 1. – P. 18.

236. Kocagoz, S. In vitro activities of new quinolones against *Brucella melitensis* isolated in a tertiary-care hospital in Turkey / S. Kocagoz, M. Akova, B. Altun, D. Gur, G. Hascelik // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2002. – Vol. 8. – № 4. – P. 240-242.

237. Lang, R. Failure of ceftriaxone in the treatment of acute brucellosis / R. Lang, R. Dagan, I. Potasman, M. Einhorn, R. Raz // *Clinical Infectious Diseases*. – 1992. – Vol. 14. – № 2. – P. 506-509.

238. Lang, R. Therapy of experimental murine brucellosis with streptomycin alone and in combination with ciprofloxacin, doxycycline, and rifampin / R. Lang, B. Shasha, E. Rubinstein // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1993. – Vol. 37. – № 11. – P. 2333-2336.

239. Liu, Z.G. In vitro antimicrobial susceptibility testing of human *Brucella melitensis* isolates from Ulanqab of Inner Mongolia, China / Z.G. Liu, D.D. Di, M.

Wang, R.H. Liu, H.Y. Zhao, D.R. Piao et al. // BMC Infectious Diseases. – 2018. – Vol. 18. – № 1. – P. 43.

240. Lopez-Merino, A. Susceptibility of Mexican brucella isolates to moxifloxacin, ciprofloxacin and other antimicrobials used in the treatment of human brucellosis / A. Lopez-Merino, A. Contreras-Rodriguez, R. Migranas-Ortiz, R. Orrantia-Gradin, G.M. Hernandez-Oliva, A.T. Gutierrez-Rubio et al. // Scandinavian Journal of Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 36. – № 9. – P. 636-638.

241. Mc Devitt, D.G. Ampicillin in the treatment of brucellosis. A controlled therapeutic trial / D.G. Mc Devitt // British Journal of Industrial Medicine. – 1970. – Vol. 27. – P. 67-71.

242. Nicolleti, P. Comparison of the subcutaneous and conjunctival route of vaccination with the Brucella abortus strain 19 vaccine in adult cattle / P. Nicolleti, L.M. Jons, D.T. Berman // Journal of the American Veterinary Medical Association. – 1978. – Vol. 179. – № 11. – P. 445-449.

243. Nicoletti, P. Efficacy of long-acting oxytetracycline alone or combined with streptomycin in the treatment of bovine brucellosis / P. Nicoletti // Journal of the American Veterinary Medical Association. – 1985. – Vol. 187. – № 5. – P. 493-495.

244. Ozhak-Baysan, B. Evaluation of in vitro activities of tigecycline and various antibiotics against Brucella spp. / B. Ozhak-Baysan, G. Ongut, D. Ogunc, F. Gunseren, N. Sepin-Ozen, F. Ozturk et al. // Polish Journal of Microbiology. – 2010. – Vol. 59. – № 1. – P. 55-60.

245. Pappas, G. New approaches to the antibiotic treatment of brucellosis / G. Pappas, J. Solera, N. Akritidis, E. Tsianos // International Journal of Antimicrobial Agents. – 2005. – Vol. 26. – № 2. – P. 101-105.

246. Plommet M.G. Traitement préventif de l'infection brucellique des bovins par la terramycine / M.G. Plommet // Revue de Médecine Vétérinaire. – 1974. – Vol. 150. – № 7. – P. 615-618.

247. Plommet, M. Vaccination against bovine brucellosis with a low dose of strain 19 administered by the conjunctival route. Serological response and immunity in

the pregnant cow / M. Plommet, R. Fensterbank // *Annales de Recherches Vétérinaires*. – 1976. – Vol. 7. – P. 9-23.

248. Plommet, M. Vaccination against bovine brucellosis with a low dose of strain 19 administered by the conjunctival route. Determination of the minimum dose leading to colonisation of the regional lymph nodes of cattle / M. Plommet, A. Plommet // *Annales de Recherches Vétérinaires*. – 1976. – Vol. 1. – P. 1-8.

249. Plommet, M. La vaccination conjonctivale par la souche Br. abortus 19 contre la brucellose bovine. Principe et indications / M. Plommet // *Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique de France*. – 1980. – Vol. 64. – № 10. – P. 813-823.

250. Plommet, M. La vaccination conjonctivale par la souche B. abortus 19: Principe et indications / M. Plommet // *Bulletin de la Société Vétérinaire Pratique de France*. – 1981. – Vol. 65. – № 4. – P. 257-262.

251 / 246 Rubinstein, E. In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* to antibiotics / E. Rubinstein, R. Lang, B. Shasha, B. Hagar, L. Diamantstein, G. Joseph et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1991. – Vol. 35. – № 9. – P. 1925-1927.

252. Seleem, M.N. Targeting *Brucella melitensis* with polymeric nanoparticles containing streptomycin and doxycycline / M.N. Seleem, N. Jain, N. Pothayee, A. Ranjan, J.S. Riffle, N. Sriranganathan // *FEMS Microbiology Letters*. – 2009. – Vol. 294. – № 1. – P. 24-31.

253. Shevtsov, A. Antimicrobial susceptibility of *Brucella melitensis* in Kazakhstan / A. Shevtsov, M. Syzdykov, A. Kuznetsov, A. Shustov, E. Shevtsova, K. Berdimuratova et al. // *Antimicrobial Resistance and Infection Control*. – 2017. – Vol. 6. – P. 130.

254. Solera, J. Doxycycline-rifampin versus doxycycline-streptomycin in treatment of human brucellosis due to *Brucella melitensis*. The GECMEI Group. Grupo de Estudio de Castilla-la Mancha de Enfermedades Infecciosas / J. Solera, Rodriguez-M. Zapata, P. Geijo, J. Largo, J. Paulino, L. Saez et al. // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. – 1995. – Vol. 39. – № 9. – P. 2061-2067.

255. Taghvaei, M.R. Comparison between doxycycline-rifampin-amikacin and doxycycline-rifampin regimens in the treatment of brucellosis / M.R. Taghvaei, M.S. Nozadi, M. Hassani // Indian Journal of Medical Sciences. – 2011. – Vol. 65. – № 10. – P. 436-443.

256. Turkmani, A. In vitro susceptibility of *Brucella melitensis* isolates to eleven antibiotics / A. Turkmani, A. Ioannidis, A. Christidou, A. Psaroulaki, F. Loukaides, Y. Tselentis // Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. – 2006. – Vol. 5. – № 1. – P. 24.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Выписка из Протокола от 30 октября 2020 года № 15
заседания секции ветеринарии Научно-технического совета
Минсельхоза России**

Повестка дня заседания:

3. Рассмотрение предложения Управления ветеринарии Ставропольского края, касающегося иммунопрофилактики животных против бруцеллеза конъюнктивальным методом

Докладчик:

Аракелян П.К. – заведующий научно-производственной лабораторией диагностики и профилактики бруцеллеза животных ГКУ Ставропольского края «Ставропольская краевая СББЖ»

Выступили:

Семенов Э.И., Гнездилова Л.А., Скляров О.Д., Муковнин А.А.

Констатирующая часть:

В соответствии с п. 8 раздела III Ветеринарных правил осуществления профилактических, диагностических, ограничительных и иных мероприятий, установления и отмены карантина и иных ограничений, направленных на предотвращение распространения и ликвидацию очагов бруцеллеза (включая инфекционный эпидидимит баранов) (утв. приказом Минсельхоза России от 8 сентября 2020 № 533, рег. № 59869), профилактическая вакцинация против бруцеллеза осуществляется вакцинами против бруцеллеза согласно инструкциям по их применению.

Конъюнктивальная иммунизация мелкого и крупного рогатого скота против бруцеллеза официально регламентирована рекомендациями МЭБ.

Схема вакцинации должна быть простой в применении, безвредной, эффективной в иммуногеном и противоэпизоотическом отношении и способной обеспечить как можно в ранние сроки после вакцинации беспрепятственную поствакцинальную диагностику в целях максимального использования провоцирующих свойств вакцины.

Постановляющая часть:

1. ФКП «Щелковский биокомбинат» совместно с Управлением ветеринарии Ставропольского края проработать вопрос о целесообразности проведении клинических испытаний конъюнктивного метода иммунизации мелкого и крупного рогатого скота в условиях, соответствующих Правилам проведения доклинического исследования лекарственного средства для ветеринарного применения, клинического исследования лекарственного препарата для ветеринарного применения, исследования биоэквивалентности лекарственного препарата для ветеринарного применения, утвержденным приказом Минсельхоза России от 6 марта 2018 г. № 101.

2. Информацию о проведенных и запланированных мероприятиях направить в Департамент ветеринарии Минсельхоза России до 21 декабря 2020 г.

4. Рассмотрение предложения Управления ветеринарии Правительства Саратовской области, касающегося возобновления производства адъювант-вакцины штамма KB-17/100 для иммунизации животных против бруцеллеза

Докладчик:

Молчанов А.В. – начальник Управления ветеринарии Правительства Саратовской области.

Выступили:

Скляр О.Д., Муковнин А.А.

Констатирующая часть:

В соответствии с письмом Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору Российской Федерации от 29.09.2020 г. № 27095 производство адъювант-вакцины из штамма *Brucella abortus* KB-17/100 против бруцеллеза животных было прекращено в связи с ее реактогенностью, выражающейся образованием у крупного рогатого скота припухлости в области подгрудка, проявившимся в период применения ее в Ставропольском крае.

В связи с тем, что вакцина имеет ряд преимуществ перед другими вакцинами, используемыми для профилактики бруцеллеза (инактивированная, неабортотенная, возможно проведение серологических исследований уже через 1-2 мес. после вакцинации, позволяет выявлять

животных с латентным течением бруцеллеза), на НТС вынесено рассмотрение целесообразности проведения ее доработки (в части снижения ее реактогенности путем замены адьюванта, используемого при ее производстве на современный стандартный адьювант, апробированный при производстве бактериальных или вирусных вакцин) и проведения повторных широких производственных испытаний доработанной вакцины в ряде регионов Российской Федерации на крупном рогатом скоте с определением алгоритма ее применения в неблагополучных по бруцеллезу хозяйствах.

Постановляющая часть:

1. ФКП «Щелковский биокомбинат» представить информацию о целесообразности проведения работы с адьювантом для адьювант-вакцины из штамма *Brucella abortus* KB-17/100 против бруцеллеза животных, с целью снижения реактогенности. Срок до 1 февраля 2020 года.



ДОКУМЕНТ ПОДПИСАН
ЭЛЕКТРОННОЙ ПОДПИСЬЮ

СВЕДЕНИЯ О СЕРТИФИКАТЕ ЭП

Сертификат: 3471444D5041F05EC9B6860D92A42AFD942B9CB2
Владелец: Муковнин Андрей Александрович
Действителен: с 20.01.2020 до 20.04.2021

Заместитель председателя секции,
Заместитель директора Депветеринарии
Минсельхоза России

А.А. Муковнин

ВЫПИСКА

**из протокола №3 заседания комиссии научно-технического совета
секции животноводства министерства сельского хозяйства
Ставропольского края**

28 декабря 2020 года

г. Ставрополь

1. СЛУШАЛИ:

Об утверждении Стратегии оптимизации системы противобруцеллезных мероприятий у крупного и мелкого рогатого скота в Ставропольском крае на 2021-2025 годы (далее – Стратегия), подготовленных коллективом разработчиков: профессором, доктором ветеринарных наук, заведующим научно-производственной лабораторией диагностики и профилактики бруцеллеза животных ГКУ СК «Ставропольская краевая СББЖ» Аракеляном Петросом Карапетовичем, советником директора по ветеринарии и животноводству ООО «Гвардия» Трегубовым Александром Николаевичем, начальником управления ветеринарии Ставропольского края Вергуном Александром Александровичем, первым заместителем начальника управления ветеринарии ставропольского края Руденко Алексеем Васильевичем, начальником ГКУ СК «Ставропольская краевая СББЖ» Ильиным Евгением Николаевичем, заместителем начальника ГКУ СК «Ставропольская краевая СББЖ» Христенко Натальей Васильевной, кандидатом биологических наук, заведующей лабораторией ФГБНУ «Омский аграрный научный центр» Янченко Татьяной Александровной, доктором ветеринарных наук, доцентом ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный аграрный университет» Димовой Алесей Сергеевной, профессором, доктором ветеринарных наук Димовым Сергеем Константиновичем.

Стратегия разработана с целью повышения уровня эффективности осуществляемых в Ставропольском крае противобруцеллезных мероприятий у крупного и мелкого рогатого скота за счет обеспечения их максимальной надежности, а также объективности оценки эпизоотической ситуации.

В рамках Стратегии рассмотрены альтернативные схемы противобруцеллезных мероприятий у животных применительно к новым социально-экономическим условиям Ставропольского края.

Стратегия разработана на основе проведенных собственных исследований, является актуальной в использовании для практических ветеринарных специалистов агропромышленного комплекса Ставропольского края и студентов высших учебных заведений. Отражает комплексный подход к оценке эпизоотического состояния, диагностике и мерам борьбы с бруцеллезом крупного и мелкого рогатого скота.

ПОСТАНОВИЛИ:

1. Рекомендовать утвердить Стратегию оптимизации системы противобруцеллезных мероприятий у крупного и мелкого рогатого скота в Ставропольском крае на 2021-2025 годы и опубликовать для использования практических ветеринарных специалистов и студентов высших учебных заведений.

2. Дополнительно, в рамках Стратегии, подготовить к опубликованию следующие методические рекомендации, предназначенные для практических ветеринарных специалистов и студентов высших учебных заведений:

«Рациональные схемы противобруцеллезных мероприятий у крупного рогатого скота»;

«Рациональные схемы противобруцеллезных мероприятий у мелкого рогатого скота»;

«Рациональные схемы купирования бруцеллезной инфекции у животных»;

«Рациональные схемы дифференциальной поствакцинальной диагностики бруцеллеза у крупного рогатого скота».

Руководитель секции,
заместитель министра сельского
хозяйства Ставропольского края



А.В.Крисан

Секретарь, главный специалист
отдела животноводства, рыболовства
и племенного дела министерства
сельского хозяйства Ставропольского края

В.К.Красникова

Государственное казенное учреждение Ставропольского края
«Ставропольская краевая станция
по борьбе с болезнями животных»

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Новосибирский государственный аграрный университет»

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Омский аграрный научный центр»

РАЦИОНАЛЬНЫЕ СХЕМЫ КУПИРОВАНИЯ БРУЦЕЛЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Научно-методические рекомендации

Ставрополь
«АГРУС»
2023

УДК 619:616.981:42
ББК 48.731.311
Р27

Авторский коллектив:

*Е. Н. Ильин, А. Н. Трегубов, П. К. Аракелян, А. С. Димова,
Т. А. Янченко*

Рациональные схемы купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота : научно-методические рекомендации / Е. Н. Ильин, А. Н. Трегубов, П. К. Аракелян и др. ; ГКУ СК СКСББЖ ; ФГБОУ ВО НГАУ ; ФГБНУ «Омский АНЦ». – Ставрополь : АГРУС Ставропольского гос. аграрного ун-та, 2023. – 16 с.

Приведены материалы по теоретическому, экспериментальному и практическому обоснованию рациональных схем купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота, реализация которых позволит в значительной степени повысить эффективность противо-бруцеллезных мероприятий.

Рассчитаны на научных и практических ветеринарных специалистов, а также студентов ветеринарных вузов.

**УДК 619:616.981:42
ББК 48.731.311**

*Утверждены секцией животноводства научно-технического
совета министерства сельского хозяйства
Ставропольского края
(протокол № 3 от 28.12.2020)*

© ГКУ СК СКСББЖ, 2023
© ФГБОУ ВО НГАУ, 2023
© ФГБНУ «Омский АНЦ», 2023
© ФГБОУ ВО Ставропольский государственный
аграрный университет, 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. Введение	3
2. Оценка противоэпизоотической эффективности традиционных методов купирования бруцеллезной инфекции у крупного рогатого скота и возможности ее повышения.	5
3. Эффективность купирования бруцеллезной инфекции у животных с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в эксперименте на морских свинках и ограниченном контролируемом опыте на крупном рогатом скоте	7
4. Эффективность купирования бруцеллезной инфекции с помощью антибактериального препарата Нитокс-200 в производственных условиях на крупном рогатом скоте	9
5. Противоэпизоотическая эффективность при бруцеллезе конъюнктивальной иммунизации крупного рогатого скота вакциной из штамма 19 с предварительным введением антибактериального препарата Нитокс-200	10
6. Заключение	13
7. Библиографический список	14
8. Список сокращений в использованных терминах	15

Подписано в печать 20.10.2023.

Формат 60x84¹/₁₆. Бумага офсетная. Гарнитура «Times New Roman».
Усл. печ. л. 0,93. Тираж 60 экз. Заказ № 437/1.

Издательство Ставропольского государственного
аграрного университета «АГРУС»,
355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12.
Тел./факс (8652) 35-06-94. E-mail: agrus2007@mail.ru

Отпечатано в типографии издательско-полиграфического комплекса
СтГАУ «АГРУС»,
г. Ставрополь, ул. Пушкина, 15. Тел. 35-06-94.