

применяется для лечения в медицине и ветеринарии.

Литература.

1. Ата-Курбанов Ш.Б., Рашидова З. Становление половых циклов у каракульских овец. Сельское хозяйство Узбекистана, 2000, №5. С. 27-28.
2. Мозжерин В.И., Коламулина Р.Г., Асадулина Ф.Ф., Еркаев М.И., Уельданов Р.Н. Влияние биостимуляторов на естественную резистентность организма телят. Ветеринария, 2000, №6. С.38-42.
3. Ходжаниязова З.Ф., Влияние тканевых препаратов на морфофункцию половых органов каракульских овец. Дисс.Самарканд, 2002.
4. Н.Н.Даричева, В.А.Ермолаев. Тканевая терапия в ветеринарной медицине.// Монография. Ульяновск, 2011.

УДК 606:636.09

ДРОЖЖЕВЫЕ КИЛЛЕР-ТОКСИНЫ КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ АНТИФУНГАЛЬНЫЕ АГЕНТЫ В ВЕТЕРИНАРИИ

Цанко С.А., Красинько В.О.

НУИТ, г. Киев

Введение. Ежегодно в медицинской и ветеринарной практике возрастает количество случаев заболеваемости кандидозами кожи и слизистых оболочек, вызванных, как правило, условно-патогенными дрожжами рода *Candida* [1]. Для лечения кандидозов традиционно используются препараты системного и местного действия, среди которых особую «популярность» приобрели препараты азолового ряда, а также эхинокандины. Тем не менее производные азолов системного действия имеют целый ряд противопоказаний и побочных действий, а также могут проявлять негативное действие на функционирование печени, что подтверждается наличием сообщений о гепатотоксичности кетоконазола при лечении грибковых заболеваний у собак [2]. Более того, в ветеринарной практике также возрастает количество случаев неэффективности лечения кандидозов препаратами «первой линии», что связано с возникновением многочисленных антибиотикорезистентных патогенных штаммов. Таким образом, учитывая проблему антибиотикорезистентности патогенов и токсичности традиционных препаратов для лечения кандидозов, появляется необходимость поиска новых и эффективных антифунгальных субстанций, среди которых перспективными противокандидозными агентами являются дрожжевые киллер-токсины.

Результаты исследований. Киллер-токсины – дрожжевые антимикробные белковые вещества, которые подавляют рост других чувствительных культур в результате действия нескольких механизмов летальности: формирование пор в цитоплазматической мембране, гидролиз тРНК и рРНК, подавление синтеза β -1,3-глюкансинтазы, взаимодействие со специфическими первичными рецепторами, расположенными на клеточных стенках чувствительных микроорганизмов [3].

Анализ публикаций за последнее десятилетие показал, что на сегодняшний день было выделено более 50 новых видов дрожжей с киллерной активностью, преимущественное большинство которых имеет высокий биотехнологический потенциал применения в качестве агентов биоконтроля для агро- и пищевой

промышленности. Особый интерес вызывают перспективы применения киллер-токсинов в качестве антифунгальных агентов для лечения кандидозов. На сегодняшний день зафиксировано несколько сообщений об эффективности киллер-токсинов в качестве клинических противокандидозных агентов. Впервые такое свойство было обнаружено у *Pichia anomala* (сейчас – *Wickerhamomyces anomalus*) АТСС 96603 – активного продуцента РаКТ киллер-токсина, обладающего высокой антимикотической активностью против разных патогенных штамов *Candida albicans*. Тем не менее клинический потенциал использования РаКТ киллер-токсина ограничен узким диапазоном температуры и рН токсина, при котором он сохраняет свою активность, а также иммуногенности данного токсина. С целью преодоления этих недостатков киллер-токсин использовался для получения моноклональных антител Mb КТ4, способных нейтрализовать действие РаКТ, на основе которых были получены антиидиопатические антитела киллер-токсина (антитела, несущие «внутренний» образ антигена РаКТ) [4]. Получение антиидиопатических антител РаКТ производилось посредством идиотипической вакцинации лабораторных мышей, лимфоциты селезенки которых послужили источником мРНК для разработки рекомбинантной конструкции антител. В результате проведенных манипуляций были получены рекомбинантные антитела ScFv, несущие образ антител РаКТ, которые показали высокую антимикотическую активность для лечения вагинальных кандидозов крыс [4]. Для повышения противокандидозной эффективности антиген ScFv поддавался гетерологической экспрессии в форме гибридного белка ScFvН6 в культуре *Streptococcus gordonii*. Использование рекомбинантных штаммов *Streptococcus gordonii*, которые экспрессируют гибридный белок ScFvН6, для прямой колонизации вагинального тракта крыс показало значительное сокращение количества колониеобразующих единиц *Candida* в посевах образцов выделений животных [5]. Также новым направлением в методах повышения антифунгальной эффективности антиидиопатических антител является получение синтетических киллер-пептидов (КР), которые проявляют высокую активность против патогенных грибов, бактерий, вирусов и наипростейших [4]. Дрожжевые киллер-токсины способны проявлять прямой фунгицидный эффект не только в форме антиидиопатических антител, но также и в форме супернатанта культуры, что показано для *Wickerhamomyces anomalus* Cf20 против клинических штаммов *Candida*: *C. glabrata*, *C. albicans*, *C. tropicalis* [5].

Стоит отметить, что условия культивирования продуцентов киллер-токсинов имеют непосредственное влияние на токсинообразование и активность токсина. Большинство продуцентов киллер-токсинов культивируют на стандартных питательных средах на основе глюкозы, солодового и дрожжевого экстрактов. Тем не менее для некоторых штаммов необходимо вносить дополнительные источники углерода, например, технический глицерин концентрацией 10-15%_{об}. Кроме того, экзогенное внесение таких компонентов питательной среды, как тритон Х-100 (до 0,1%_{об}) и хлорид натрия (до 6,0 %_{об}) необходимо для улучшения показателей биосинтеза киллер-токсина. Добавление данных веществ способствует улучшению проницаемости клеточной стенки продуцента и выделения киллер-токсина во внеклеточное пространство. Также для улучшения стабильности белков киллер-

токсинов и предотвращения инактивации киллер-токсинов среду культивирования оптимизируют посредством добавления органических растворителей, ингибиторов протеазы, ионогенных и неионогенных детергентов. Поскольку продуценты киллер-токсинов, которые могут применяться в ветеринарной практике, относятся к мезофилам, оптимальная температура культивирования – 25 °С. Оптимальный уровень рН нужно регулировать на уровне 4,5, так как резкий скачок уровня рН может привести к ингибированию биосинтеза киллер-токсина. Также продуцентам требуется достаточный уровень аэрации среды, при этом оптимальный режим работы мешалки 150 об/мин.

Заключение. Вышерассмотренные исследования свойств дрожжевых киллер-токсинов служат доказательством возможности применения киллер-токсинов в ветеринарной практике для лечения кандидозов. Благодаря высокой активности и низкой токсичности дрожжевые киллер-токсины стоит рассматривать в качестве нового перспективного противокандидозного агента как альтернативу традиционным антибиотикам, применяемым в ветеринарии.

Литература.

1. Апанасенко Н.А. Видовой состав возбудителей поверхностного кандидоза плотоядных животных / Н.А. Апанасенко, А.М. Литвинов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. М., 2010. - № 1. - С. 146.

2. Mayer U.K., Glos K., Schmid M., Power H.T., Bettenay S.V., Mueller RS. Adverse effects of ketoconazole in dogs – a retrospective study. *Vet Dermatol.* 2008, 19(4): 199-208. doi:10.1111/j.1365-3164.2008.00675.x.

3. Liu G.L., Chi Z., Wang G.Y., Wang Z-P., Li Y., Chi Z.M. Yeast killer toxins, molecular mechanisms of their action and their applications. *Crit Rev Biotechnol.* 2013, 35(2):222-34. doi: 10.3109/07388551.2013.833582

4. Magliani W., Conti S., DeBernardis F., Gerloni M., Bertolotti D., Mozzoni P. Therapeutic potential of anti-idiotypic single chain antibodies with yeast killer toxin activity. *Nat Biotechnol.* 1997, 15(2): 155-158. doi: 10.1038/nbt0297-155.

5. Beninati C., Oggioni M.R., Voccanera M. Therapy of mucosal candidiasis by expression of an anti-idiotypic in human commensal bacteria. *Nat Biotechnol.* 2000, 18(10): 1060-1064. doi:10.1038/80250.

УДК 619:616

ДИАГНОСТИКА И ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ КАЛИЦИВИРОЗА КОШЕК

Чебоксарова М.Э., Николаева О.Н.

ФГБОУ ВО Башкирский ГАУ

Калицивирусная инфекция кошек (калицивирусный ринотрахеит) – высококонтагиозная остропротекающая болезнь кошек, характеризующаяся преимущественным поражением дыхательной системы и ротовой полости.

Источником инфекции являются больные животные и реконвалесценты. Вирус выделяется с истечениями из ротовой и носовой полостей, со слезными секретами, с фекалиями и мочой в течение нескольких месяцев. Заражение происходит алиментарным путем, при непосредственном контакте, аэрогенным путем, через одежду и предметы ухода. Калицивирусы кошек слабовирулентны, и