

Conclusion. Endometrial hyperplasia glandulocystica in cows accounts for 11.4% of the total number of chronic uterine diseases. Most often, this pathology is diagnosed in cows 120 or more days after calving with an annual milk production of 6000-7000 kg. Endometrial hyperplasia glandulocystica is characterized by a thickening of the uterine wall up to 6.5 ± 0.28 mm, the presence of a cavity in the uterine horns of 3.4 ± 0.19 mm, follicular cysts in the ovaries with a diameter of 42.5 ± 2.8 mm. Endometrial hyperplasia glandulocystica is characterized by the hypertrophic processes accompanied by an increase in the percentage of functionally active elements by 1.91 times, compared with clinically healthy animals.

Список литературы. 1. Гребенькова, Н. В. Морфологические изменения матки крупного рогатого скота при хроническом эндометрите / Н. В. Гребенькова // *Ветеринария*. – 2010. – № 10. – С. 33–35. 2. Бондарев, И. В. Алгоритм дифференциальной диагностики хронических заболеваний матки / И. В. Бондарев, В. И. Михалёв, В. И. Моргунова // *Ветеринарный фармакологический вестник*. – 2020. – №1 (10). – С. 115–126. – DOI: 10.17238/issn2541-820.2020.1.115. 3. Сергеев, Ю. В. Хроническая субинволюция матки у коров и её роль в бесплодии у высокопродуктивных животных / Ю. В. Сергеев, В. И. Михалёв // *Учёные записки учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почёта» государственная академия ветеринарной медицины»*. – 2011. – Т. 47, вып. 2, ч. 2. – С. 109–111. 4. Ветеринарное акушерство, гинекология и биотехника размножения / под. ред. А. П. Студенцова [и др.]. – М. : Колос, 2001. – С. 345. 5. Кузьмич, Р. Г. Клиническое акушерство и гинекология животных: учебное пособие для высших сельскохозяйственных учебных заведений по специальности «Ветеринарная медицина». / Р. Г. Кузьмич. – Витебск, 2002. – 248 с. 6. Кононов, Г. А. Биопсия эндометрия и её значение для дифференциальной диагностики и терапии бесплодия у коров : автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Г.А. Кононов. – Л., 1968. – 34 с. 7. Черемисинов, Г. А. Разработка и совершенствование гормональных методов регуляции и стимуляции воспроизводительной функции коров: автореф. дис. ... д-ра вет. наук / Г.А. Черемисинов. – Воронеж, 1975. – 57 с.

References. 1. Greben'kova, N. V. Morfologicheskie izmeneniya matki krupnogo rogatogo skota pri hronicheskom endometrite / N. V. Greben'kova // *Veterinariya*. – 2010. – № 10. – S. 33-35. 2. Bondarev, I. V. Algoritm differencial'noj diagnostiki hronicheskikh zabojevanij matki / I. V. Bondarev, V. I. Mihalyov, V. I. Morgunova // *Veterinarnyj farmakologicheskij vestnik*. – 2020. – №1 (10). – S. 115-126. – DOI: 10.17238/issn2541-820.2020.1.115. 3. Sergeev, YU. V. Hronicheskaya subinvolyuciya matki u korov i eyo rol' v besplodii u vysokoproduktivnyh zhiivotnyh / YU. V. Sergeev, V. I. Mihalyov // *Uchyonye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya «Vitebskaya ordena «Znak Pochyota» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy mediciny»*. – 2011. – T. 47, vyp. 2, ch. 2. – S. 109–111. 4. Veterinarnoe akusherstvo, ginekologiya i biotekhnika razmnozheniya / pod. red. A. P. Studencova [i dr.]. – M. : Kolos, 2001. – S. 345. 5. Kuz'mich, R. G. Klinicheskoe akusherstvo i ginekologiya zhiivotnyh: uchebnoe posobie dlya vysshih sel'skohozyajstvennyh uchebnyh zavedenij po special'nosti «Veterinarnaya medicina». / R. G. Kuz'mich. – Vitebsk, 2002. – 248 s. 6. Kononov, G. A. Biopsiya endometriya i eyo znachenie dlya differencial'noj diagnostiki i terapii besplodiya u korov : avtoref. dis. ... d-ra vet. nauk / G.A. Kononov. – L., 1968. – 34 s. 7. ChHeremisinov, G. A. Razrabotka i sovershenstvovanie gormonal'nyh metodov regulyacii i stimulyacii vosproizvoditel'noj funkcii korov: avtoref. dis. ... d-ra vet. nauk / G.A. ChHeremisinov. – Voronezh, 1975. – 57 s.

Поступила в редакцию 27.04.2023.

DOI 10.52368/2078-0109-2023-59-2-9-14
УДК 631.528.1:577.182.22:636.028

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТА «ГЕНТАБИФЕРОН-Б» НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Грицюк В.А. ORCID ID 0000-0001-7457-3774, Востроилова Г.А. ORCID ID 0000-0002-2960-038X, Корчагина А.А. ORCID ID 0000-0002-8561-417X, Хохлова Н.А. ORCID ID 0000-0001-6861-2554, Шабанов Д.И. ORCID ID 0000-0002-1574-1317, Некрасов А.В. ORCID ID 0000-0002-5957-1583
ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

Целью данной работы явилось исследование влияния гентабиферона-Б на морфофункциональное состояние организма мышей с асцитной карциномой Эрлиха (АКЭ) в условиях воздействия доксорубицина. Нами было изучено отдельное и совместное влияние препаратов на концентрацию опухолевых клеток в перитонеальной полости, а также лейкоцитов и их отдельных популяций в крови мышей с АКЭ на 10 сутки опухолевого роста; кроме того, была оценена продолжительность жизни животных с опухолью, после приёма доксорубицина и гентабиферона-Б. Установлено, что совместное применение препаратов не снизило специфическое цитотоксическое действие доксорубицина по отношению к опухолевым клеткам, которое оценивали по концентрации клеток АКЭ в асците. Количество опухолевых клеток у животных этой группы было на 49,3% ниже концентрации клеток неоплазмы у мышей с АКЭ без лечения. В эксперименте наблюдали увеличение продолжительности жизни животных, получавших доксорубицин и гентабиферон-Б, на 55,8% относительно мышей с опухолью после монотерапии гентабифероном-Б. Комбинированная терапия препаратами индуцировала увеличение концентрации лимфоцитов крови на 39,5% относительно количества этих клеток у мышей с АКЭ после воздействия только доксорубицина. Полученные результаты позволяют предполагать сохранение эффективности противоопухолевой активности доксорубицина

при его совместном применении с гентабифероном-Б и иммуномодулирующее действие гентабиферона-Б в условиях опухолевой прогрессии. **Ключевые слова:** гентабиферон-Б, рекомбинантные интерфероны, гентамицин, асцитная карцинома Эрлиха, мыши, доксорубицин.

EVALUATION OF THE EFFECT OF THE DRUG GENTABIFERON-B ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE MICE BODY UNDER THE CONDITIONS OF ANTITUMOR THERAPY

Gritsyuk V.A., Vostroilova G.A., Korchagina A.A., Khokhlova N.A., Shabanov D.I., Nekrasov A.V.

FSBSI "All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy",
Voronezh, Russian Federation

*The objective of this work was to study the effect of Gentabiferon-B on the morphofunctional state of the organism of mice with Ehrlich ascites carcinoma (EAC) under the effect of doxorubicin. We studied the individual and combined effects of drugs on the concentration of tumor cells in the peritoneal cavity, as well as leukocytes and their individual populations in the blood of mice with EAC on day 10 of tumor growth; in addition, the longevity in the animals with a tumor was estimated after the use of doxorubicin and Gentabiferon-B. It was established that the combined use of drugs did not reduce the specific cytotoxic effect of doxorubicin in relation to tumor cells, which was assessed by the concentration of EAC cells in ascite. The number of tumor cells in the animals of this group was by 49.3% lower than the concentration of neoplasm cells in mice with EAC without treatment. In the experiment, an increase by 55.8% in the life expectancy of the animals treated with doxorubicin and Gentabiferon-B was observed relative to mice with a tumor after monotherapy with Gentabiferon-B. Combined drug therapy induced an increase in the concentration of blood lymphocytes by 39.5% relative to the number of these cells in mice with EAC after exposure to doxorubicin alone. The results obtained allows to assume that the efficacy of the antitumor activity of doxorubicin in its combined use with Gentabiferon-B and the immunomodulatory effect of Gentabiferon-B in conditions of tumor progression are preserved. **Keywords:** Gentabiferon-B, recombinant interferons, gentamicin, Ehrlich ascites carcinoma, mice, doxorubicin.*

Введение. Модель асцитной аденокарциномы Эрлиха (АКЭ) позволяет изучать влияние лекарственных средств на организм мышей в условиях стресса и развития опухолевой патологии [1]. Применение ряда известных противоопухолевых препаратов и, в частности, доксорубицина сопряжено с проявлением побочных эффектов, одним из которых может выступать супрессия иммунной системы [2]. В условиях угнетения иммунных функций возникает риск развития бактериальной инфекции у животных-опухоленосителей, для лечения которых обычно назначают антибактериальные препараты [3]. Однако существуют данные о снижении в некоторых случаях эффективности противоопухолевой терапии при комбинировании ее с антибиотиками, усилении токсического действия на организм хозяина и проявлении других побочных эффектов [2]. Одним из путей устранения негативных эффектов данных явлений может выступать применение иммуномодулирующих средств, например интерферонов, поскольку известно их противовоспалительное, цитостатическое, иммуномодулирующее действие [4]. Применение экзогенных интерферонов в сочетании с некоторыми противоопухолевыми препаратами приводило к усилению противоопухолевых эффектов [5].

Комбинированный препарат «Гентабиферон-Б» содержит антибиотик аминогликозидного ряда – гентамицин и смесь видоспецифичных бычьих рекомбинантных интерферонов - α и - γ , поэтому, вероятно, способен проявлять как антимикробное действие, так и стимулировать активность иммунной системы [6].

Поэтому **целью** нашей работы явилось исследование влияния гентабиферона-Б на морфофункциональное состояние организма мышей с асцитной карциномой Эрлиха в условиях применения доксорубицина.

Материалы и методы исследований. Работа была проведена в соответствии с требованиями действующих международных и российских законодательных актов и «Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [7], а также комиссии по биоэтике института. Исследования проводили на здоровых белых беспородных самцах мышей разведения вивария ФГБНУ «ВНИВИПФиТ». Объектом исследования служил препарат «Гентабиферон-Б» (ООО «НПЦ «ПроБиоТех», Республика Беларусь), содержащий в 1 мл смесь видоспецифических для КРС рекомбинантных цитокинов суммарной активностью не менее 10^4 МЕ и 0,04 г гентамицина сульфата. В качестве противоопухолевого препарата использовали доксорубицин (Доксорубицин-Ферейн®, ПАО «Брынцалов-А», РФ).

Моделирование асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) у мышей проводили инъекцией в перитонеальную полость семидневной суспензии опухолевых клеток в количестве 3×10^6 на мышь, разведенных до 0,5 мл раствором Хэнкса (рН 7,4).

Для проведения экспериментальной работы было сформировано 5 групп белых беспородных мышей-самцов массой 18-20 г по $n=12$ в каждой. Дизайн эксперимента представлен в таблице 1. На 10 сутки опухолевого роста по 6 животных из каждой группы эвтаназировали путем передозировки CO_2 для получения образцов тканей. За остальными животными вели наблюдение в течение 50 дней для определения продолжительности их жизни.

Таблица 1 – Дизайн эксперимента

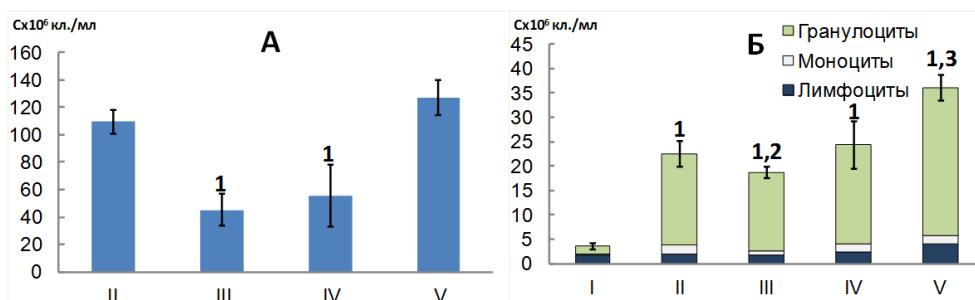
Экспериментальные группы	Препараты и условия применения
I	Изотонический раствор натрия хлорида внутримышечно на 2 и 4 сут. в объеме 0,2 мл
II	Клетки АКЭ $3 \cdot 10^6$ кл/мл интраперитонеально в объеме 0,5 мл
III	Клетки АКЭ $3 \cdot 10^6$ кл/мл интраперитонеально в объеме 0,5 мл. Доксорубин 3,5 мг/кг интраперитонеально на 2 и 4 сут. в объеме 0,2 мл
IV	Клетки АКЭ $3 \cdot 10^6$ кл/мл интраперитонеально в объеме 0,5 мл. Доксорубин 3,5 мг/кг интраперитонеально и препарат «Гентабиферон-Б» 0,1 мл/кг внутримышечно на 2 и 4 сут. в объеме 0,2 мл
V	Клетки АКЭ $3 \cdot 10^6$ кл/мл интраперитонеально в объеме 0,5 мл. Препарат «Гентабиферон-Б» 0,1 мл/кг на 2 и 4 сут. в объеме 0,2 мл

Взятие асцитной жидкости из брюшной полости проводили шприцем после эвтаназии. Концентрацию опухолевых клеток и лейкоцитов крови определяли в камере Горяева. Цитологические препараты крови и асцита окрашивали по Романовскому-Гимзе. Исследование микропрепаратов проводили с помощью микроскопа Микромед-3 (Микромед, Китай) при увеличении $\times 1000$. Для определения доли клеток различных типов подсчитывали 200 клеток в препарате.

Для оценки выживаемости мышей (кумулятивной доли выживших) использовали анализ выживания Каплана-Майера, группы сравнивали с помощью Лог-ранк теста. U-тест Майна-Уитни применяли для сравнения других исследуемых показателей между группами животных с помощью программы STATISTICA 10 (Statsoft, USA). Различия между группами считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований.

В ходе исследования нами была определена концентрация клеток в перитонеальной полости мышей с АКЭ на 10 сутки опухолевого роста (Рисунок 1А). Среди клеток, обнаруженных в асцитной жидкости всех групп, наибольшую часть составляли клетки опухоли.



исследуемые группы животных (I - V); ¹ – статистически значимое отличие от группы I, при $p < 0,05$; ² – статистически значимое отличие от группы II, при $p < 0,05$; ³ – статистически значимое отличие от группы III, при $p < 0,05$; С – концентрация клеток (клет./мл)

Рисунок 1 – Концентрация клеток в перитонеальной полости (А) и лейкоцитов (Б) в крови мышей с АКЭ на 10 сутки опухолевого роста

Как видно из представленных данных, применение доксорубина совместно с гентабифероном-Б (группа IV) и при монотерапии (группа III) приводило к значимому снижению концентрации клеток в асците на 49,3 и 58,6%, соответственно относительно количества клеток у мышей группы II, которое составило $(109,41 \pm 8,76) \cdot 10^6$ кл/мл. При этом введение только гентабиферона-Б мышам с АКЭ (группа V) не вызывало статистически значимого изменения концентрации клеток в перитонеальной полости, относительно этого показателя у мышей группы II. Таким образом, применение гентабиферона-Б сохраняло цитотоксическое действие доксорубина по отношению к опухолевым клеткам.

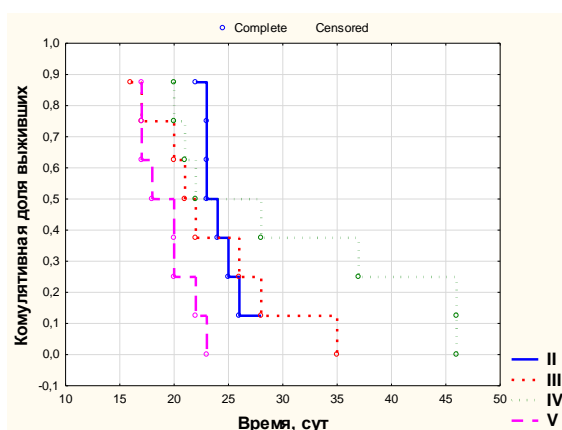
Введение гентабиферона-Б и доксорубина оказывало влияние на содержание популяций лейкоцитов крови, определяемое на 10 сутки опухолевого роста (рисунок 1Б). Относительно концентрации лейкоцитов в контрольной группе, составившей $(3,54 \pm 0,72) \cdot 10^6$ кл/мл, количество лейкоцитов на 10 сутки опухолевого роста возросло в 5,3; 4,3; 5,9 и 9,2 раз в группах II; III; IV и V соответственно. Мыши с АКЭ после инъекции доксорубина обладали значимо меньшей концентрацией лейкоцитов в крови относительно животных с опухолью. Так, количество лейкоцитов в группе III составляло $(18,68 \pm 1,23) \cdot 10^6$ кл/мл и было на 16,9% меньше, чем у мышей группы II $((22,48 \pm 2,62) \cdot 10^6$ кл/мл). Концентрация лейкоцитов в крови при сочетанном использовании гентабиферона-Б и доксо-

рубидина статистически значимо не отличалась от этого значения как в группе II, так и в группе III. Применение только гентабиферона-Б мышам-опухоленосителям приводило к повышению концентрации лейкоцитов на 92,6% до $(35,98 \pm 2,66) \cdot 10^6$ кл/мл относительно мышей группы III.

Обнаруженный лейкоцитоз у мышей-опухоленосителей в первую очередь был связан с инверсией лейкоцитарной формулы и вследствие этого – с гранулоцитозом. Во всех группах у мышей с АКЭ наблюдался существенный рост концентрации гранулоцитов в 10,9; 9,3; 11,9 и 18,8 раза у мышей II; III; IV и V групп соответственно, относительно концентрации гранулоцитов у здоровых животных, составившей $(1,56 \pm 0,43) \cdot 10^6$ кл/мл. При этом введение гентабиферона-Б мышам с АКЭ (группа V) вызывало значимое увеличение количества гранулоцитов в крови. Оно составляло $(30,92 \pm 2,25) \cdot 10^6$ кл/мл и было выше на 66,6% у мышей из группы II, а также увеличивалось на 92,5% относительно группы III.

Концентрация лимфоцитов значимо возрастала в группах II и V на 15,8 и 149,1% соответственно относительно мышей контрольной группы, которая составила $(1,65 \pm 0,31) \cdot 10^6$ кл/мл. При этом концентрация лимфоцитов у мышей из групп III и IV значимо не отличалась от таковой у здоровых животных (группа I) и была равной $(1,67 \pm 0,25) \cdot 10^6$ и $(2,33 \pm 0,81) \cdot 10^6$ кл/мл, соответственно. В группе IV она была на 39,5% статистически значимо выше, чем в группе III. У мышей-опухоленосителей возрастала также и концентрация моноцитов, относительно концентрации этих клеток у здоровых животных. Так, в группах II, IV и V происходило увеличение концентрации моноцитов в 5,1; 4,5 и 4,0 раза соответственно относительно концентрации этой популяции клеток у мышей контрольной группы (группа I), которая составляла $(0,33 \pm 0,20) \cdot 10^6$ кл/мл. Введение доксорубина (группа III) не вызывало изменения величины данного исследуемого показателя относительно контрольной группы.

Кроме того, нами были получены кривые выживаемости Каплана-Майера мышей исследуемых групп (рисунок 2).



II – V – исследуемые группы животных

Рисунок 2 – Кривые выживаемости Каплана-Майера мышей с АКЭ

Средняя продолжительность жизни мышей с АКЭ (группа II) составляла $19,67 \pm 6,71$ суток. Сходные значения продолжительности жизни были получены нами в группе V у животных с опухолью после инъекций гентабиферона-Б ($19,25 \pm 2,37$ суток). Несколько большая средняя продолжительность жизни наблюдалась при терапии доксорубицином мышей-опухоленосителей, которая была равна $24,25 \pm 1,98$ суток. У животных из группы IV средняя продолжительность жизни составила $30,00 \pm 11,4$ суток, она была статистически значимо на 55,84% выше средней продолжительности жизни мышей из группы V. Таким образом, комбинированное применение гентабиферона-Б и доксорубина приводило к увеличению продолжительности жизни мышей с АКЭ.

Поскольку в различных исследованиях продемонстрирована неоднозначная роль нейтрофилов и других гранулоцитов в опухолевой прогрессии, гранулоцитоз, опосредующий лейкоцитоз может выступать маркером влияния на иммунную систему со стороны опухоли и быть связанным с опухолевым ростом [8]. Поэтому значительное увеличение концентрации лейкоцитов и их популяций у мышей-опухоленосителей в совокупности с сохранением высокой концентрации опухолевых клеток и некоторым снижением продолжительности жизни у мышей с АКЭ после инъекции гентабиферона-Б (группа V) может свидетельствовать о стимуляции влияния опухоли на иммунную систему животных, что, вероятно, связано с действием антибиотика – гентамицина. Эти данные подтверждаются другими исследованиями, которые показали снижение эффективности противоопухолевой терапии при введении пациентам антибиотиков, в связи с угнетением стимуляции клеток иммунной системы со стороны комменсального микробиома [9].

Вместе с тем сочетание доксорубина и гентабиферона-Б у мышей группы IV не приводило к значительному росту концентрации лейкоцитов в крови мышей. Уровень лейкоцитов, гранулоцитов и моноцитов достоверно отличался от такового у животных группы III, получавших только доксорубин. При этом увеличение концентрации лимфоцитов в крови мышей группы IV относительно таковой у животных группы III, позволяет предполагать иммуномодулирующее действие гентабиферона-Б на иммунную систему мышей с опухолью, которое в некоторой степени, возможно, способно компенсировать иммуносупрессивное действие доксорубина [10]. В пользу этого свидетельствует сохранение сниженного уровня опухолевых клеток в перитонеальной полости и значимое увеличение продолжительности жизни мышей с АКЭ после комплексного введения доксорубина и гентабиферона-Б, что, вероятно, обусловлено входящими в состав гентабиферона-Б рекомбинантными цитокинами, обладающими иммуномодулирующими свойствами [5].

Заключение. Таким образом, комбинированная терапия мышей с АКЭ гентабифероном-Б и противоопухолевым препаратом – доксорубином привела к увеличению продолжительности жизни животных-опухоленосителей. Совместное применение препаратов не вызвало снижения цитотоксического действия доксорубина по отношению к опухолевым клеткам, которое оценивалось по концентрации клеток АКЭ в асците на 10 сутки опухолевого роста. В отличие от монотерапии доксорубином введение гентабиферона-Б и противоопухолевого препарата индуцировало лимфоцитоз в крови животных. Эти результаты позволяют предполагать сохранение противоопухолевой активности доксорубина при его совместном применении с гентабифероном-Б и иммуномодулирующее действие комбинированного препарата, вероятно, благодаря содержанию интерферонов- α и - γ в его составе.

Conclusion. Thus, combined therapy of mice with EAC with Gentabiferon-B and the antitumor drug doxorubicin led to an increase in the longevity of tumor-bearing animals. The combined use of drugs did not cause a decrease in the cytotoxic effect of doxorubicin in relation to tumor cells, which was assessed by the concentration of EAC cells in ascite on day 10 of tumor growth. In contrast to monotherapy with doxorubicin, administration of Gentabiferon-B and an antitumor drug induced lymphocytosis in the blood of animals. These results suggest the preservation of the antitumor activity of doxorubicin when it is used together with Gentabiferon-B and the immunomodulatory effect of the combined drug, probably due to the content of interferons- α and - γ in its composition.

Список литературы. 1. Ehrlich ascites carcinoma / M. Ozaslan [et al] // *African journal of Biotechnology*. – 2011. – Vol. 10. – P. 2375–2378. 2. Using antimicrobial adjuvant therapy in cancer treatment: a review / K. Alibek [et al] // *Infect. Agent. Cancer*. – 2012. – Vol. 7(1):33. - doi: 10.1186/1750-9378-7-33. 3. Kubeček, O. Risk Factors for Infections, Antibiotic Therapy, and Its Impact on Cancer Therapy Outcomes for Patients with Solid Tumors / O. Kubeček, P. Paterová, M. Novosadová // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11(12):1387. – doi: 10.3390/life11121387. 4. Nandi, B. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection / B. Nandi, S. Behar // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208(11). – P. 2251-2262. – doi: 10.1084/jem.20110919. 5. Borden, E. C. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights / E. C. Borden // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18. – P. 219–234. – doi: 10.1038/s41573-018-0011-2. 6. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin [et al] // *Macedonian Veterinary Review*. – 2022. – Vol. 45, No. 1. – P. 79–87. – DOI 10.2478/macvetrev-2022-0016. 7. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. Н. Миронов [и др.] ; ред. А. Н. Миронов. – М. : Гриф и К, 2012. – Ч. 1. – 944 с. 8. Schernberg, A. *Deutsch Neutrophils, a candidate biomarker and target for radiation therapy?* / A. Schernberg, P. Blanchard, C. Chargari // *Acta Oncol.* – 2017. – Vol. 56 (11). – P. 1522–1530. – doi: 10.1080/0284186X.2017.1348623. 9. *The microbiome in anti-cancer therapy* / S. Bashiardes [et al] // *Semin. Immunol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 74–81. – doi: 10.1016/j.smim.2017.04.001. 10. Chanan-Khan, A. A. *Pegylated liposomal doxorubicin and immunomodulatory drug combinations in multiple myeloma: rationale and clinical experience* / A. A. Chanan-Khan, K. Lee // *Clin. Lymphoma Myeloma*. – 2007. – Suppl. 4. – P. 163–169. – doi: 10.3816/clm.2007.s.018.

References. 1. Ehrlich ascites carcinoma / M. Ozaslan [et al] // *African journal of Biotechnology*. – 2011. – Vol. 10. – P. 2375–2378. 2. Using antimicrobial adjuvant therapy in cancer treatment: a review / K. Alibek [et al] // *Infect. Agent. Cancer*. – 2012. – Vol. 7(1):33. - doi: 10.1186/1750-9378-7-33. 3. Kubeček, O. Risk Factors for Infections, Antibiotic Therapy, and Its Impact on Cancer Therapy Outcomes for Patients with Solid Tumors / O. Kubeček, P. Paterová, M. Novosadová // *Life (Basel)*. – 2021. – Vol. 11(12):1387. – doi: 10.3390/life11121387. 4. Nandi, B. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection / B. Nandi, S. Behar // *J. Exp. Med.* – 2011. – Vol. 208(11). – P. 2251-2262. – doi: 10.1084/jem.20110919. 5. Borden, E. C. Interferons α and β in cancer: therapeutic opportunities from new insights / E. C. Borden // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2019. – Vol. 18. – P. 219–234. – doi: 10.1038/s41573-018-0011-2. 6. Study of Mutagenic and Antitoxic Properties of Gentabiferon-B / S. Shabunin [et al] // *Macedonian Veterinary Review*. – 2022. – Vol. 45, No. 1. – P. 79–87. – DOI 10.2478/macvetrev-2022-0016. 7. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv* / A. N. Mironov [et al.]; red. A. N. Mironov. – M. : Grif i K, 2012. – Part 1. – 944 p. 8. Schernberg, A. *Deutsch Neutrophils, a candidate biomarker and target for radiation therapy?* / A. Schernberg, P. Blanchard, C. Chargari // *Acta Oncol.* – 2017. – Vol. 56 (11). – P. 1522–1530. – doi: 10.1080/0284186X.2017.1348623. 9. *The microbiome in anti-cancer therapy* / S. Bashiardes [et al] // *Semin. Immunol.* – 2017. – Vol. 32. – P. 74–81. – doi: 10.1016/j.smim.2017.04.001. 10. Chanan-Khan, A. A. *Pegylated liposomal doxorubicin and immunomodulatory drug combinations in multiple myeloma: rationale and clinical*

experience / A. A. Chanan-Khan, K. Lee // *Clin. Lymphoma Myeloma*. – 2007. – Suppl. 4. – P. 163–169. – doi: 10.3816/clm.2007.s.018.

Поступила в редакцию 27.04.2023.

DOI 10.52368/2078-0109-2023-59-2-14-18
УДК 619:616.98:579.842.14

РАЗРАБОТКА ОПТИМАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛУЧЕНИЯ И КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА ИНАКТИВИРОВАННОЙ ЭМУЛЬГИРОВАННОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗА ПТИЦ

Даровских И.А.

Витебская областная ветеринарная лаборатория, г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье приведены данные о разработке оптимальных параметров получения и контроля качества инактивированной эмульгированной вакцины для профилактики сальмонеллеза птиц, выделении и подборе эффективных в иммуногенном отношении вакцинных штаммов сальмонелл. Приведены данные о выделении в условиях птицеводческих хозяйств Республики Беларусь возбудителей для формирования вакцинных штаммов. Важность и актуальность данной работы состоит в том, что проведение подбора вакцинных штаммов с учетом циркулирующих штаммов сальмонелл в каждой отдельно взятой эндемичной зоне необходимо для создания максимально эффективных в иммуногенном отношении вакцин. **Ключевые слова:** сальмонеллез, куры, профилактика, вакцина, штаммы, параметры, эффективность.*

DEVELOPMENT OF OPTIMUM PARAMETERS FOR OBTAINING AND QUALITY CONTROL INACTIVATED EMULSIFIED VACCINE FOR THE PREVENTION OF AVIAN SALMONELLOSIS

Darouskikh I.A.

Vitebsk Regional Veterinary Laboratory, Vitebsk, Republic of Belarus

*The article presents data on the development of optimal parameters for the production and quality control of an inactivated emulsified vaccine for the prevention of salmonellosis in birds, the isolation and selection of immunogenically effective vaccine strains of Salmonella. The data on the isolation of pathogens for the formation of vaccine strains in the conditions of poultry farms of the Republic of Belarus are given. The importance and relevance of this work lies in the fact that the selection of vaccine strains, taking into account the circulating Salmonella strains in each individual endemic zone, is necessary to create the most immunogenically effective vaccines. **Keywords:** salmonellosis, chickens, prevention, vaccine, strains, parameters, efficiency.*

Введение. Для промышленного птицеводства решение проблемы сальмонеллезов имеет особое значение, так как именно эта отрасль производит диетическую, легко усвояемую продукцию. На основании сообщений об обнаружении сальмонеллы в продуктах питания можно сделать вывод, что чаще ее выделяют из продуктов переработки домашней птицы, чем от любых других видов животных. Этот факт свидетельствует о широкой распространенности сальмонеллезной инфекции среди сельскохозяйственной птицы, в частности среди цыплят и индюшат, выращиваемых на мясо. Вспышки сальмонеллеза среди людей в большинстве своем вызваны обсемененным сальмонеллами мясом домашней птицы и яйцами, поэтому контроль сальмонеллезов птиц является важной задачей птицеводства с точки зрения здравоохранения и экономических перспектив. Бактерии рода *Salmonella* являются одной из причин острых и хронических инфекционных болезней домашней птицы [1, 2] .

Отслеживание эпизоотической ситуации, определение этиологической структуры сальмонеллеза является необходимым условием и основанием для конструирования новых специфических препаратов для профилактики болезни. Не менее важной является необходимость углубленного исследования культурально-морфологических, биохимических, патогенных и антигенных свойств серовариантов сальмонелл, выделяемых от птиц [3, 5] .

Так, известен аттенуированный штамм сальмонелл *Salmonella enteritidis* ВГНКИ 204-R. Указанный штамм обладает культуральными и ферментативными свойствами, присущими роду *Salmonella*. Аттенуированный штамм *Salmonella enteritidis* ВГНКИ 204-R используют для приготовления препарата против сальмонеллеза кур. Недостатком является его способность к реверсии патогенности, что может быть причиной вспышки сальмонеллеза в хозяйстве. Известен и патогенный штамм сальмонелл *Salmonella enteritidis* ВГНКИ № 22, но его недостатком является то, что он выделен не в Республике Беларусь, и поэтому менее специфичен, что является причиной более низкой профилактической эффективности вакцины на его основе. Известен аттенуированный штамм сальмонелл *Salmonella typhimurium* ВГНКИ № 14. Указанный штамм обладает культуральными и фер-