

logical composition of the blood of immunodeficient cows under adverse environmental conditions / I.T. Shaposhnikov, G.G. Chusova, V.N. Kotsarev // Bulletin of Veterinary Pharmacology. – 2021. – № 1(14). – P. 16-26. 10. Retskiy M. I. Metodicheskie rekomendatsii po diagnostike, terapii i profilaktike narusheniy obmena veshchestv u produktivnykh zhivotnykh /M.I. Retskiy, A.G. Shakhov, V.I. Shushlebin, A.M. Samotin, V.D. Misaylov, G.G. Chusova, A.I. Zolotarev et al. // Voronezh: GNU VNIVIPFiT, 2005. – P. 44– 94.

Поступила в редакцию 05.08.2021.

DOI 10.52368/2078-0109-2021-57-3-130-134
УДК 619:615.015.5:577.121:636.2

ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ У КОРОВ ПРИ ИЗУЧЕНИИ СУБХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТИ АМИНОСЕЛЕФЕРОНА-Б

Шапошников И.Т. ORCID iD 0000-0003-0190-9083, Ческидова Л.В. ORCID iD 0000-0003-0196-1754, Коцарев В.Н. ORCID iD 0000-0002-9114-7176, Чусова Г.Г. ORCID iD 0000-0003-1494-8807, Каширина Л.Н., Дронова Ю.Е.

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии», г. Воронеж, Российская Федерация

*Изучение субхронической токсичности аминокселеферона-Б выполнено на лактирующих коровах, которым вводили препарат в терапевтической дозе (10 мл) в течение 7 суток с интервалом 24 часа. Токсическое действие препарата оценивали по клиническому состоянию животных, морфологическим и биохимическим показателям крови. Изменения гематологического и биохимического статуса животных после введения аминокселеферона-Б характеризовались повышением содержания гемоглобина, лейкоцитов и лимфоцитов, концентрации общего белка, гамма-глобулинов, глюкозы и активности ЩФ при снижении уровня общих липидов, что является следствием фармакологического действия биологически активных компонентов препарата. В результате проведенных исследований не установлено негативного влияния аминокселеферона-Б на организм клинически здоровых коров при изучении субхронической токсичности. **Ключевые слова:** субхроническая токсичность, аминокселеферон-Б, гематологические показатели, биохимия крови, коровы.*

CHANGES IN METABOLIC PARAMETERS IN COWS IN THE STUDY OF SUBCHRONIC TOXICITY OF AMINOSELEFERON-B

Shaposhnikov I.T., Cheskidova L.V., Kotsarev V.N., Chusova G.G., Kashirina L.N., Dronova Yu.E.

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

*The study of subchronic toxicity of aminoxyseleferon-B was performed on lactating cows, which were administered the drug at a therapeutic dose (10 ml) for 7 days with an interval of 24 hours. The toxic effect of the drug was assessed by the clinical state of animals, morphological and biochemical blood indicators. Changes in the hematological and biochemical status of cows after administration of aminoxyseleferon-B were characterized by an increase of blood concentration of hemoglobin, leukocytes and lymphocytes, total protein, gamma-globulins, glucose, the activity of alkaline phosphatase, and a decrease in the level of total lipids that was a consequence of the pharmacological action of the biologically active components of the drug. As a result of the conducted studies, there was detected no negative effect of aminoxyseleferon-B on the body of clinically healthy cows when studying subchronic toxicity. **Keywords:** subchronic toxicity, aminoxyseleferon-B, hematological indicators, blood biochemistry, cows.*

Введение. Современные биотехнологии способствовали созданию, производству и широкому внедрению в практику безопасных, качественных и высокоэффективных лекарственных средств. В результате многолетних исследований в ФГБНУ «ВНИВИПФиТ» разработан препарат нового поколения - аминокселеферон-Б. В его состав в качестве действующих веществ входят бычьи рекомбинантные α - и γ -интерфероны и аминокселетон. Фармакологическая активность и токсикологические характеристики этих компонентов были изучены ранее и показали перспективность разработки на их основе новых лекарственных препаратов [1, 2, 3].

Аминокселетон получен методом криофракционирования из селезенки крупного рогатого скота, содержит аминокислоты, пептиды, нуклеиновые кислоты, витамины, микроэлементы и другие биологически активные вещества. Известно, что благодаря составу, препарат обладает адаптогенными, антиоксидантными, анаболическими и актопротекторными свойствами, оказывает стимулирующее влияние на гуморальный иммунитет, повышает общую реактивность организма, нормализует биохимический статус животных [4, 5].

Рекомбинантные α - и γ -интерфероны в основном применяют в качестве иммуностимуляторов, они активируют защитные механизмы здоровых клеток и стимулируют выработку эндогенного интерферона, факторы гуморального и клеточного иммунитета [6, 7]. Препараты на основе рекомбинантных интерферонов и аминокселетона оказывают положительное воздействие на разные виды обмена

веществ в организме животных и способствуют повышению эффективности традиционной терапии [8, 9].

Изучение профиля безопасности новых лекарственных препаратов на лабораторных и продуктивных животных является неотъемлемой частью этапа доклинических испытаний [10]. Исследование субхронической токсичности предоставляет информацию о возможных опасностях для здоровья целевых животных, которые могут возникнуть в результате многочисленных введений комплексного средства. В связи с этим была поставлена цель – изучить субхроническую токсичность нового препарата «Аминоселеферон-Б» и его влияние на показатели обмена веществ коров.

Материалы и методы исследований. Исследования по определению субхронической токсичности аминоселеферона-Б проведены в СПК-колхоз «Староникольское» Воронежской области на лактирующих коровах красно-пестрой породы, второго-четвертого отела с массой тела 450-500 кг с годовой продуктивностью 7000 кг молока. По принципу аналогов животных разделили на две группы. Коровы первой группы (n=5) служили контролем и им препараты не применяли. Животным второй группы (n=5) подкожно вводили аминоселеферон-Б в терапевтической дозе 10 мл в течение 7 суток с интервалом 24 часа. Возможное негативное действие препарата оценивали по результатам ежедневного клинического осмотра животных, а также морфологических и биохимических показателей крови, полученных от них до введения и через одни сутки после последнего применения препарата.

Исследования крови выполнены на гематологическом анализаторе «ABX Micros 60» и биохимическом анализаторе «Hitachi-902» согласно «Методическим рекомендациям по диагностике, терапии и профилактике нарушений обмена веществ у продуктивных животных» (М., 2007) и в соответствии с инструкциями к приборам.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы «Statistica 8.0» (Stat Soft Inc., США), значения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований. При ежедневном клиническом исследовании в течение всего опыта не установлено негативного влияния аминоселеферона-Б на общее состояние коров.

Результаты исследования через 7 дней после начала введения препарата показали, что по сравнению с контролем у коров второй группы (таблица 1) отмечается увеличение количества лейкоцитов на 10,8% и лимфоцитов на 6,6% ($p < 0,05$) при уменьшении содержания палочкоядерных нейтрофилов на 44,4% ($p < 0,005$), что свидетельствует о стимуляции клеточного иммунитета.

У животных опытной группы в крови достоверно повышается концентрация гемоглобина на 8,1% ($p < 0,01$), что способствует интенсификации обмена веществ в их организме.

В сыворотке крови у коров второй группы (таблица 2) регистрировали увеличение уровня общего белка на 6,8% ($p < 0,05$) и гамма-глобулинов на 11,3% ($p < 0,02$), что свидетельствует об усилении метаболических процессов в печени и формировании неспецифического гуморального иммунитета.

Щелочная фосфатаза является важным звеном механизма регуляции энергетического обмена, в связи с чем умеренное увеличение ее активности на 7,3% ($p < 0,05$) у животных опытной группы свидетельствует об интенсификации процессов метаболизма в их организме.

Повышение концентрации глюкозы у коров второй группы по сравнению с контрольной на 16,1% ($p < 0,01$) способствует увеличению запасов гликогена в печени и активизации обмена веществ. В то же время, уменьшение содержания общих липидов на 20,4% ($p < 0,02$) свидетельствует о снижении липолитического распада жиров и их накоплении в депо.

Таблица 1 – Морфологические показатели крови коров до и после введения аминоселеферона-Б в терапевтической дозе в течение 7 дней

Показатели	Группа животных	
	первая	вторая
До начала опыта		
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,4±0,30	5,3±0,32
Гемоглобин, г/л	113,1±1,78	112,9±1,87
Гематокрит, %	32,7±1,08	32,1±1,29
Лейкоциты, $10^9/л$	7,1±0,94	7,3±0,81
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,3±0,48	3,6±0,51
Нейтрофилы сегментоядерные, %	32,4±1,29	32,6±1,36
Эозинофилы, %	5,0±0,45	4,6±0,51
Моноциты, %	2,4±0,25	2,8±0,20
Лимфоциты, %	57,0±1,14	56,4±1,21
Через 7 дней после начала опыта		
Эритроциты, $10^{12}/л$	5,6±0,23	5,8±0,29
Гемоглобин, г/л	113,4±2,01	122,6±1,85**
Гематокрит, %	33,4±0,87	34,9±0,98
Лейкоциты, $10^9/л$	7,4±1,00	8,2±0,59
Нейтрофилы палочкоядерные, %	3,6±0,25	2,0±0,32***

Продолжение таблицы 1

Показатели	Группа животных	
	первая	вторая
Через 7 дней после начала опыта		
Нейтрофилы сегментоядерные, %	31,5±1,50	30,3±0,33
Эозинофилы, %	4,00±0,63	3,60±0,51
Моноциты, %	3,0±0,32	2,8±0,58
Лимфоциты, %	58,0±1,41	61,8±1,39*

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,005$ по отношению к контролю.**Таблица 2 – Биохимические показатели крови коров до и после введения аминокселеферона-Б в терапевтической дозе в течение 7 дней**

Показатели	Группа животных	
	первая	вторая
До начала опыта		
Общий белок, г/л	75,7±1,83	75,4±1,89
альбумины, %	42,3±0,19	42,9±0,31
альфа-глобулины, %	11,1±0,27	10,8±0,57
бета-глобулины, %	21,8±0,42	22,1±0,23
гамма-глобулины, %	24,8±0,26	24,2±0,34
АлАТ, Е/л	38,7±1,96	37,4±2,20
АсАТ, Е/л	56,3±2,57	55,4±2,25
ЩФ, Е/л	139,3±4,49	135,0±3,56
ГГТ, Е/л	17,6±1,81	18,1±1,04
Мочевина, мм/л	2,6±0,11	2,7±0,15
Общий билирубин, мкм/л	2,5±0,18	2,4±0,15
Общие липиды, г/л	5,4±0,29	5,6±0,19
Глюкоза, мм/л	3,0±0,08	2,9±0,10
Общий кальций, мм/л	2,8±0,03	2,9±0,05
Фосфор неорганический, мм/л	1,8±0,08	1,9±0,06
Через 7 дней после начала опыта		
Общий белок, г/л	76,1±1,53	81,3±1,59*
альбумины, %	43,4±1,20	43,2±1,36
альфа-глобулины, %	10,5±0,38	9,8±0,25
бета-глобулины, %	22,1±0,90	20,3±1,11
гамма-глобулины, %	24,0±0,81	26,7±0,60**
АлАТ, Е/л	36,5±1,69	33,4±1,84
АсАТ, Е/л	54,5±2,92	57,2±2,49
ЩФ, Е/л	141,7±4,17	152,0±3,29*
ГГТ, Е/л	18,2±1,80	19,2±1,49
Мочевина, мм/л	2,8±0,17	3,1±0,15
Общий билирубин, мкм/л	2,1±0,14	2,3±0,16
Общие липиды, г/л	4,9±0,34	3,9±0,17***
Глюкоза, мм/л	3,1±0,11	3,6±0,10***
Общий кальций, мм/л	2,7±0,05	2,8±0,03
Фосфор неорганический, мм/л	1,8±0,07	1,7±0,07

Примечания: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,02$; *** - $p < 0,01$ по отношению к контролю.

Следовательно, аминокселеферон-Б, являясь комплексным биологически активным препаратом, способствует изменению морфологического и биохимического статуса коров опытной группы. Ранее проведенными исследованиями доказано позитивное влияние аминокселеферона на гематологические показатели и обмен веществ. Рядом авторов отмечено стимулирующее действие рекомбинантных интерферонов на гуморальный и клеточный иммунитет, а также на метаболические процессы в организме животных. Установлено, что использование в схеме лечения α - и γ -интерферонов в сочетании с аминокселеферонами обеспечивает нормализацию гематологических и иммунобиохимических показателей крови.

Заключение. При изучении субхронической токсичности при применении аминокселеферона-Б в дозе 10 мл в течение 7 дней с интервалом 24 часа не установлено негативного влияния препарата на организм клинически здоровых коров. Изменения показателей морфологического и биохимического профиля у животных опытной группы являются следствием проявления фармакологического действия биологически активных компонентов аминокселеферона-Б.

Conclusion. When studying the subchronic toxicity when using aminoseleferon-B at a dose of 10 ml for 7 days with an interval of 24 hours, there was no negative effect of the drug on the body of clinically healthy cows. Changes in the morphological and biochemical profile indicators in animals of the experi-

mental group are the result of the manifestation of the pharmacological action of the biologically active components of aminoseleferon-B.

Список литературы. 1. Jenkins, N., Murphy L. & Tyther R. (2008). Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. *Molecular biotechnology*, 39(2), 113-118. Doi: 10.1007/s12033-008-9049-4. 2. Коцарев, В. Н., Нежданов А. Г., Востроилова Г. А., Ческидова Л. В., Боев В.Ю. и Шумский Н. И. (2014). Комплексная терапия свиноматок при послеродовых эндометрите и метрит-мастит-агалактии. *Ветеринария*, 4, 37-40. 3. Скорилов, В. Н., Нежданов А. Г., Михалёв В. И., Прокулевич В. А. и Потапович М. И. (2020). Рекомбинантные α и γ интерфероны в многокомпонентной терапии коров при послеродовом эндометрите. *Ветеринария*, 6, 10-13. Doi: 10.30896/0042-4846.2020.23.6.10-13. 4. Бригадилов, Ю. Н., Шапошников И. Т., Манжурина О. А., Михайлов Е. В., Модин А. Н., Казимиров О. В., Чусова Г. Г. и Хренова Н. А. (2012). Применение иммуномодуляторов при вакцинации поросят против сальмонеллеза и их влияние на показатели неспецифической резистентности и биохимический статус. *Ветеринарный врач*, 5, 39-42. 5. Шабунин, С. В., Шахов А. Г., Востроилова Г. А., Паршин П. А., Ермолова Т. Г., Хохлова Н. А. и Близнецова Г. Н. (2019). Влияние аминоселетона на состояние прооксидантной и антиоксидантной систем крови у свиноматок. *Достижения науки и техники АПК*, 33(7), 71-74. Doi: 10.24411/0235-2451-2019-10716. 6. Patel, D. A., Patel A. C., Nolan W. C., Zhang Y. & Holtzman M. J. (2012). High throughput screening for small molecule enhancers of the interferon signaling pathway to drive next-generation antiviral drug discovery. *PLoS One*, 7 (5), e36594. Doi: 10.1371/journal.pone.0036594. 7. Востроилова, Г. А., Шахов А. Г., Шабунин С. В., Сашнина Л. Ю., Паршин П. А., Ческидова Л. В. и Канторович Ю. А. (2018). Корректирующее влияние гентабиферона-С на иммунный статус поросят-отъемышей и его эффективность при профилактике кишечных инфекций. *Российская сельскохозяйственная наука*, 6, 58-61. Doi: 10.31857/S250026270001834-2. 8. Шапошников, И. Т., Коцарев В. Н., Скорилов В. Н., Владимиров Ю. Ю. и Карманова Н.В. (2020). Эффективность применения интерферонов с аминоселетоном для коррекции иммунного статуса коров в условиях экологического неблагополучия. *Вопросы нормативно-правового регулирования в ветеринарии*, 3, 185-189. Doi: 10.17238/issn2072-6023.2020.3.185. 9. Шапошников, И.Т., Коцарев В. Н. и Ермолова Т. Г. (2020). Состояние оксидантно-антиоксидантного статуса у высокопродуктивных коров в условиях экологического неблагополучия после применения α - и γ -интерферонов в сочетании с аминоселетоном. *Ученые записки учреждения образования Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины*, 56(4), 164-167. 10. Laurence, D.R. & Bacharach A.L. (1964). Evaluation of drug activities. *Pharmacometrics London and New York: Academic press*.

References. 1. Jenkins, N., Murphy L. & Tyther R. (2008). Post-translational modifications of recombinant proteins: significance for biopharmaceuticals. *Molecular biotechnology*, 39(2), 113-118. Doi: 10.1007/s12033-008-9049-4. 2. Kotsarev, V. N., Nezhdanov A. G., Vostroilova G. A., Cheskidova L. V., Boev V. J. & Shymski N.I. (2014). Complex therapy of sows with postpartum endometritis and metritis-mastitis-agalactia. *Veterinariya*, 4, 37-40. 3. Skorikov, V. N., Nezhdanov A. G., Mikhalev V. I., Prokulevich V. A. & Potapovich M. I. (2020). Recombinant interferons alpha and gamma in multicomponent bovine therapy of postpartum endometritis. *Veterinariya*, 6, 10-13. Doi: 10.30896/0042-4846.2020.23.6.10-13. 4. Brigadirov, Yu. N., Shaposhnikov I. T., Manzhurina O. A., Mihaylov E. V., Modin A. N., Kazimirov O. V., Chusova G. G. & Hrenova N. A. (2012). Use of immunomodulators during vaccination of pigs against salmonellosis and their effect on nonspecific resistance and biochemical status. *Veterinarnyy vrach*, 5, 39-42. 5. Shabunin, S. V., Shakhov A. G., Vostroilova G. A., Parshin P. A., Ermolova T. G., Khokhlova N. A. & Bliznetsova G. N. (2019). Effect of aminoseleton on the state of prooxidant and antioxidant blood system of sows. *Achievements of science and technology in agro-industrial complex*, 33(7), 71-74. Doi: 10.24411/0235-2451-2019-10716. 6. Patel, D. A., Patel A. C., Nolan W. C., Zhang Y. & Holtzman M. J. (2012). High throughput screening for small molecule enhancers of the interferon signaling pathway to drive next-generation antiviral drug discovery. *PLoS One*, 7 (5), e36594. Doi: 10.1371/journal.pone.0036594. 7. Vostroilova, G. A., Shakhov A. G., Shabunin, S. V., Sashnina L. Yu., Parshin P. A., Cheskidova L. V. & Kantorovich Yu. A. (2018). Corrective influence of gentabiferon-S on the immune status of post-weaned piglets and its effectiveness in the prevention of intestinal infection. *Russian Agricultural Sciences*, 6, 58-61. Doi: 10.31857/S250026270001834-2. 8. Shaposhnikov, I. T., Kotsarev V. N., Skorikov V. N., Vladimirova Yu. Yu. & Karmanova N. V. (2020). The efficacy of using interferons with aminoseleton for the correction of the immune status of cows under adverse environmental conditions. *Issues of legal regulation in veterinary medicine*, 3, 185-189. Doi: 10.17238/issn2072-6023.2020.3.185. 9. Shaposhnikov, I. T., Kotsarev V. N. & Ermolova T. G. (2020). The state of oxidant-antioxidant status in high yielding cows under adverse environmental conditions after the application of interferons – α and γ in combination with aminoseleton. *Uchenye zapiski uchrezhdeniya obrazovaniya Vitebskaya ordena «Znak pocheta» gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny*, 56(4), 164-167. 10. Laurence, D.R. & Bacharach A.L. (1964). Evaluation of drug activities. *Pharmacometrics London and New York: Academic press*.

Поступила в редакцию 05.08.2021.