

: Оренбургский ГАУ, 2019. – С.149-150. 6. Файрушин, Р. Н. Оценка общей токсичности пробиотика витафорт и его иммунного действия на организм телят / Р. Н. Файрушин, Р. Ф. Ганиева // Перспективы инновационного развития АПК : материалы Международной научно-практической конференции в рамках XXIV Международной специализированной выставки «Агрокомплекс–2014». – Уфа : Башкирский ГАУ, 2014. – С. 389-393. 7. Файрушин, Р. Н. Профилактика и лечение гастроэнтеритов молодняка крупного рогатого скота споровыми пробиотиками / Р. Н. Файрушин, Р. Ф. Ганиева // Аграрная наука в инновационном развитии АПК : материалы Международной научно-практической конференции, посвящённой 85-летию Башкирского ГАУ, в рамках XXV Международной специализированной выставки «Агрокомплекс-2015». – Уфа : Башкирский ГАУ. – 2015. – С. 190-192.

УДК 619:616.98:578.833.3-085: 615.281.8: 636.22/.28

ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В СИСТЕМЕ МЕР БОРЬБЫ С ВИРУСНОЙ ДИАРЕЕЙ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Глотова Т.И., Никонова А.А., Глотов А.Г.

ФГБУН «Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий Российской академии наук», Институт экспериментальной ветеринарии Сибири и Дальнего Востока, р.п. Краснообск, Российская Федерация

*Вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (ВД) является одним из источников крупных экономических потерь животноводства в Российской Федерации и в мире. В настоящее время методы контроля инфекции осуществляются за счет разработки и внедрения в хозяйства программ профилактической вакцинации животных. Несмотря на высокий уровень вакцинации, вирус может сохраняться в стаде крупного рогатого скота из-за особенностей болезни, постоянной виремии и выделения вируса персистентно инфицированными животными, которые являются резервуаром для вируса. Разработка таргетных противовирусных препаратов может являться дополнительным инструментом для снижения потерь, связанных с BVDV. Проведены исследования противовирусной активности в отношении вируса ВД 49 соединений разных групп в условиях *in vitro*, а наиболее активного из них – *in vivo*. В перспективе противовирусные препараты могут быть дополнительным инструментом для управления и контроля ВД в стадах крупного рогатого скота. **Ключевые слова:** вирусная диарея, противовирусные препараты, рибонуклеазы, растительные препараты.*

ANTIVIRAL DRUGS IN THE SYSTEM OF MEASURES TO CONTROL CATTLE VIRAL DIARRHEA

Glotova T.I., Niconova A.A., Glotov A.G.

Siberian Federal Research Center for Agro-BioTechnologies Russian Academy of Science, Institute of Experimental Veterinary Science of Siberia and the Far East, Russian Federation

*The bovine viral diarrhoea (VD) virus is one of the sources of major economic losses in animal husbandry in the Russian Federation and in the world. Currently, infection control methods are carried out through the development and implementation of preventive vaccination programs for animals on farms. Despite a high vaccination rate, the virus can persist in a herd of cattle due to the nature of the disease, persistent viremia, and shedding of the virus by persistently infected animals that act as a reservoir for the virus. The development of targeted antiviral drugs may be an additional tool to reduce losses associated with BVDV. The antiviral activity of 49 compounds of different groups against the VDV was studied in vitro, and the most active of them was studied in vivo. In the future, antiviral drugs may be an additional tool for the management and control of VD in cattle herds. **Keywords:** viral diarrhoea, antiviral drugs, ribonucleases, herbal preparations.*

Введение. Вирусная диарея крупного рогатого скота (ВД КРС) широко распространена во всем мире [1], в том числе и в России [2-4], приносит большой экономический ущерб современному животноводству. Возбудителем является РНК-содержащий вирус рода *Pestivirus* семейства *Flaviviridae*. Заболевание у крупного рогатого скота (КРС) вызывают два разных вида вируса – BVDV1 и BVDV2. Первый распространен повсеместно и в настоящее время насчитывает 21 субтип (от 1a до 1u) [5-7]. Вирус вирусной диареи крупного рогатого скота является источником крупных финансовых и производственных потерь для животноводства, вызывает различные формы: от субклинической, транзитной до персистирующей инфекции и синдромы: респираторных, желудочно-кишечных и репродуктивных заболеваний [8]. Установлено, что инфицирование телок и коров приводит к бесплодию, эмбриональной смертности, абортам, рождению мертвых телят. Вирус способен вызывать трансплацентарные инфекции и приводить к рождению персистентно инфицированных телят, служащих постоянным источником и резервуаром возбудителя. На распространение ВД оказывает большое влияние структура стада. Поступление животных с неизвестным иммунным статусом из многих источников создает риск заноса данного возбудителя в хозяйство и возникновения вспышек заболевания [9]. Изучение особенностей циркуляции вируса в разных производственных группах животных необходимо для разработки более эффективных противоэпизоотических мероприятий.

В настоящее время производится ряд вакцин для защиты животных от острой и внутриутробной инфекции вирусом ВД. Из-за высокой антигенной вариабельности вируса, применение их не всегда достаточно эффективно. При вспышке заболевания важно в короткие сроки обеспечить противовирусную защиту восприимчивым животным, но после вакцинации необходимо время для выработки антител. Противовирусные соединения могут обеспечить немедленную защиту животных, подверженных риску инфицирования. Однако в настоящее время для этого нет доступных и высокоэффективных препаратов.

Цель работы – изучить противовирусную активность соединений и препаратов разных групп в отношении вируса ВД КРС.

Материалы и методы исследований. Работа выполнена в 2017 – 2020 гг. в лаборатории биотехнологии-диагностический центр ИЭВСиДВ СФНЦА РАН. Изучали противовирусную активность у препаратов разных групп: 42 соединений искусственных рибонуклеаз; трех препаратов на основе *Bacillus subtilis*: Ветом

1.23, и ТНП-3 и ТНП-5; препарат «Виталанг-2»; трех растительных экстрактов: водную фракцию углекислотного экстракта пихты сибирской и экстракт углекислотный пихты сибирской; экстракт *Boerhavia diffusa*. Токсичность исследуемых препаратов определяли в монослое перевиваемых линий культур клеток MDBK и КСТ в трех повторах; устанавливали их максимально переносимые концентрации для этих культур клеток. Изучали вирусингибирующую активность всех препаратов. Для некоторых соединений исследовали профилактическую и лечебную активности. Антивирусный эффект считали значимым при снижении титра тест-вируса на $1,7-2,0 \log_{10}$. Противовирусную активность препарата «Виталанг-2» изучали в одном из хозяйств Новосибирской области, на естественно инфицированных вирусом ВД-БС КРС 4-месячных телятах. Для этого были сформированы две опытных и две контрольных группы телят по принципу аналогов. Животным 1 опытной группы интраназально вводили препарат Виталанг-2 в дозе 0,15 мг на кг массы тела животного ежедневно на протяжении 10 дней, а животным 2 опытной группы - 0,5 мг по той же схеме. Контрольным животным интраназально вводили физиологический раствор и проводили лечение, принятое в данном хозяйстве.

Статистическую обработку осуществляли общепринятыми методами.

Результаты исследований. Для изучения противовирусной активности препаратов отобрали 49 соединений разных фармакологических групп. Установили, что токсичность исследуемых препаратов одинаковая для обеих культур клеток.

При изучении 42 соединений иРНКаз установили, что их максимально переносимая концентрация сильно различалась между соединениями и составляла от 0,00025 до 39,06 мг/мл. Наименьшей токсичностью обладали соединения А-367, ВЕА-171 и А-366. Средняя токсичность выявлена у препаратов групп У, А и В. У оставшихся препаратов установили ярко выраженную токсичность для культур клеток.

Результаты изучения вирусингибирующей активности препаратов этой группы позволили выявить 4 соединения: А-367, В-3, В-5 и ВЕА-171, которые снижали титр вируса ВД-БС КРС на $1,91-3,08 \log_{10}$. Максимальной вирусингибирующей активностью обладали соединения В-5 ($3,08 \log_{10}$) и А-367 ($2,08 \log_{10}$).

При изучении токсичности двух препаратов на основе экстракта пихты сибирской установили, что их максимально переносимая концентрация для культур клеток была одинаковой и составила 100 мкг/мл. При изучении противовирусной активности установили, что экстракт углекислотный пихты сибирской оказывал вирусингибирующее действие, снижая титр вируса на $2 \log_{10}$, и профилактическое действие, выражающееся в снижении титра вируса на $2,75 \log_{10}$.

Максимально переносимая концентрация экстракта *Boerhavia diffusa* составила 125 мкг/мл. Установили, что он проявил выраженную вирусингибирующую активность в отношении вируса ВД КРС, подавляя его репродукцию на $2,25 \log_{10}$.

Результаты исследований свидетельствовали о том, что препараты на основе *B. subtilis* не обладали противовирусной активностью в отношении вируса ВД КРС в условиях *in vitro*.

При изучении противовирусной активности препарата Виталанг-2 установили, что он в максимально переносимой для культуры клеток концентрации в 5 мг/мл, оказывал противовирусное лечебное действие, подавляя репродукцию вируса на $1,97 \log_{10}$.

Таким образом, в условиях *in vitro* была изучена противовирусная активность 49 препаратов разных фармакологических групп. Вирусингибирующая активность выявлена у 4 соединений искусственных рибонуклеаз (А-367, В-3, В-5 и ВЕА-17), а также у экстракта углекислотного пихты сибирской и растительного экстракта *Boerhavia diffusa*. Выраженная профилактическая активность в отношении вируса установлена у экстракта углекислотного пихты сибирской, а лечебная – у препарата «Виталанг-2».

Поскольку у препарата «Виталанг-2» установлена выраженная лечебная активность в отношении вируса ВД КРС в условиях *in vitro*, а также вследствие простоты его получения и невысокой себестоимости, он был выбран для дальнейшего изучения в условиях *in vivo*, как наиболее перспективный.

У телят первой опытной группы, которым интраназально вводили препарат в дозе 0,15 мг на кг массы тела ежедневно на протяжении 10 дней длительность выделения возбудителя с носовым секретом составляла 8–9 дней, а у молодняка второй опытной группы, которым назначили препарат по той же схеме в дозе 0,5 мг на кг, 5–7 дней. У особей обеих контрольных групп длительность выделения вируса с носовым секретом составила 8–9 дней. Максимальные титры вируса в носовом секрете животных обеих групп регистрировали с 1-го по 3-й день. Они составляли $2,5–3,0 \log_{10}$ с последующим снижением до $0,5 \log_{10}$ во второй группе на 5–6-й день, а у контрольных животных – на 8–9-й день.

Температура тела у молодняка первой опытной и первой контрольной групп существенно не различалась, выздоровление животных наступало на 9–11 дни. Улучшение клинического состояния телят второй опытной группы отмечали на 5–6-й день, а выздоровление – на 8–9-й день после начала обработки препаратом «Виталанг-2». У них восстанавливался аппетит, повышалась активность, исчезали выделения из носа, нормализовались температура тела и гематологические показатели. Температура тела и гематологические показатели телят второй контрольной группы достигали нормы на 9–11-й день. Было установлено, что у животных с субклинической формой ВД КРС, получавших Виталанг-2 в дозе 0,5 мг/кг интраназально, ежедневно в течение 10 дней сокращались сроки выделения вируса с носовым секретом, температура тела и гематологические показатели нормализовались быстрее, чем у животных контрольных групп.

Заключение. При изучении противовирусной активности препаратов разных групп *in vitro*, было установлено семь эффективных препаратов. Из сорока двух исследованных искусственных рибонуклеаз только четыре соединения обладало вирулицидной активностью в отношении вируса ВД КРС, при этом наиболее активными были соединения с низкой токсичностью. Среди растительных препаратов противовирусной активностью обладал углекислотный экстракт пихты сибирской и экстракт *Boerhavia diffusa*. Также противовирусная активность была выявлена у препарата Виталанг-2. Препараты на основе *B. subtilis* не имели противовирусной активности в отношении вируса ВД КРС *in vitro*. Препарат Виталанг-2 при интраназальном введении в дозе 0,5 мг на кг в течение 10 дней, способствует снижению сроков выделения вируса с носовыми секретами,

улучшению показателей крови, что свидетельствует о его лечебной активности при ВД КРС.

Литература. 1. Ridpath, J. F. Bovine viral diarrhoea virus: global status / J. F. Ridpath // *Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice*. – 2010. - Vol. 26 (1). - P. 105–121. 2. Распространение вирусных респираторных болезней крупного рогатого скота / А. Г. Глотов [и др.] // *Ветеринария*. – 2002. - № 3. - С. 17–21. 3. Индикаторы циркуляции возбудителей вирусной диареи (болезни слизистых оболочек) крупного рогатого скота на молочных комплексах в условиях Сибири / А. Г. Глотов [и др.] // *Сельскохозяйственная биология*. – 2016. - Том 51, № 4. - С. 483–490. 4. Вирусная диарея - болезнь слизистых оболочек крупного рогатого скота в Уральском регионе / Е. Н. Шилова, М. В. Ряпосова, И. А. Шкуратова, Е. В. Вялых // *Ветеринария*. – 2014. - № 5. - С.19–21. 5. Prevalence study and genetic typing of bovine viral diarrhoea virus (BVDV) in four bovine species in China / M. Deng [et al.] // *PLoS ONE*. - № 10 (7). 6. First finding of genetic and antigenic diversity in 1b-BVDV isolates from Argentina / A. [et al.] // *Res Vet Sci*. – 2014. - № 96 (1). – P. 204–212. 7. Prevalence of genotypes 1 and 2 of bovine viral diarrhoea virus in Lower Saxony, Germany / M. [et al.] // *Virus Res*. – 2001. - № 76 (1). – P. 31–32. 8. Newcomer, B. W. 75 years of bovine viral diarrhoea virus: Current status and future applications of the use of directed antivirals / B. W. Newcomer // *Antiviral Research*. – 2021. – Vol. 196. – P. 105205. 9. Вспышка заболевания крупного рогатого скота, вызванная вирусом диареи второго вида / А. Г. Глотов [и др.] // *Ветеринария*. – 2019. - № 3. – С. 3-8.

УДК 636.2.053:612.326.3

ОБЩАЯ БАКТЕРИАЛЬНАЯ И ВИРУСНАЯ НАГРУЗКА В ОРГАНИЗМЕ ТЕЛЯТ ПОСЛЕ РОЖДЕНИЯ

Дятлова Е.Р.

УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье приведены результаты научных исследований по изучению показателей бактериальной и вирусной нагрузки на организм телят после рождения, содержания плазмалогена и эндотоксина с использованием метода газовой хроматографии масс-спектрометрии. **Ключевые слова:** телята, микробиота кишечника, микроскопические грибы, вирусы, резидентная и транзитная микрофлора.*

TOTAL BACTERIAL AND VIRAL LOAD IN THE BODY OF CALVES AFTER BIRTH

Dziatlava E.R.

Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Republic of Belarus

*The article presents the results of scientific research on the study of indicators of bacterial and viral load on the body of calves after birth, the content of plasmalogen and endotoxin using the gas chromatography mass spectrometry method. **Keywords:** calves, intestinal microbiota, microscopic fungi, viruses, resident and transient microflora.*