

DOI 10.52368/2078-0109-2024-60-1-111-116  
УДК 619:616.98:578.842

## РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ ДНК-ВАКЦИНЫ ПРОТИВ РЕПРОДУКТИВНО-РЕСПИРАТОРНОГО СИНДРОМА, ЦИРКОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ И ВИРУСНОГО ТРАНСМИССИВНОГО ГАСТРОЭНТЕРИТА СВИНЕЙ

\*Субботина И.А. ORCID ID 0000-0001-8346-2988, \*\*Семенов В.М. ORCID ID 0000-0002-7029-9226, \*\*Егоров С.К. ORCID ID 0000-0001-9608-8569

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

\*\*УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь

*В статье приведены данные о наиболее экономически значимых болезнях в свиноводческой отрасли и о новых потенциальных способах их профилактики. Показана разработка модели ДНК-вакцины для профилактики таких болезней, как репродуктивно-респираторный синдром свиней, цирковиральная инфекция и вирусный трансмиссивный гастроэнтерит свиней, приведены данные по испытаниям опытного образца в условиях свиноводческих хозяйств и первичные результаты по его применению. Описана схема и особенности конструирования ДНК вакцины. **Ключевые слова:** плазмид, ДНК вакцина, свиноводство, РРСС, цирковиральная инфекция, ВТГС.*

## DEVELOPMENT OF A COMPLEX DNA VACCINE AGAINST REPRODUCTIVE RESPIRATORY SYNDROME, CIRCOVIRUS INFECTION AND VIRAL TRANSMISSIBLE GASTROENTERITIS IN SWINE

\*Subotsina I.A., \*\*Semenov V.M., \*\*Yahorau S.K.

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

\*\*Educational Establishment "Vitebsk State Order of Peoples Friendship Medical University", Vitebsk, Republic of Belarus

*The article provides data on the most economically significant diseases in the pig industry and new potential ways to prevent them. The development of a DNA vaccine model for the prevention of diseases such as porcine reproductive and respiratory syndrome, circovirus infection and viral transmissible gastroenteritis in wine is shown, data on tests of a prototype in pig farms and initial results on its use are provided. The scheme and features of constructing a DNA vaccine are described. **Keywords:** plasmid, DNA vaccine, pig breeding, PRRS, circovirus infection, VTGS.*

**Введение.** Инфекционные болезни продуктивных животных оказывают существенное влияние как на продовольственную, так и на экономическую, биологическую и социальную безопасность любой страны. В последние годы пристальное внимание ученых многих стран обращено к респираторно-репродуктивному синдрому свиней (РРСС), цирковиральной инфекции свиней и трансмиссивному гастроэнтериту свиней [1, 4]. В странах с развитым свиноводством давно отметили, что РРСС приносит гораздо более значительный экономический ущерб, чем, например, африканская чума свиней. Вирус репродуктивно-респираторного синдрома свиней (PRRSV) классифицируется на 2 типа: североамериканский и европейский (или штамм Lelystad). Штаммы вируса как генотипа 1 (PRRSV1), так и генотипа 2 (PRRSV2), вызывают репродуктивную инфекцию, для которой, в основном, характерны аборт на 72-й день супоросности (с пиком примерно на 95-105 дни супоросности) [1, 4, 5]. Что касается различий между генотипами, необходимо подчеркнуть, что PRRSV2 обычно считается более вирулентным по сравнению с PRRSV1, хотя есть свидетельства того, что штаммы типа 1, циркулирующие в Восточной Европе (Беларусь, Литва, Россия и т. д.), относящиеся к подтипам 2, 3 и 4, могут иметь более высокую вирулентность [6]. Наиболее часто циркуляция возбудителя устанавливается при проведении серологических исследований (методом ИФА) взрослого свиноголовья – свиноматок и хряков. В настоящее время в мировом промышленном свиноводстве для специфической профилактики РРСС разработаны и широко используются эмульсионные инактивированные вакцины, приготовленные из различных штаммов вируса, выращенного в чувствительных биологических системах, такие как CNCM №1-1102 (Lelystad), CNCM №1-1140, CNCM №1-1153, ЕСАСС №V-93070108, CNCM №1-1387, CNCM №1-1388, АТСС №VR-2402, АТСС №VR-2509, АТСС №VR-2525, JK-100 (ССТСС V 20005) и др. [1, 4, 5, 6, 7]. В то же время, общим недостатком известных вакцин против РРСС является их низкая противозoonотическая эффективность для Российской Федерации и Республики Беларусь, в первую очередь обусловленная тем, что штаммы РРСС, используемые для их изготовления, обладают антигенными и иммунобиологическими отличиями по сравнению с аналогичными характеристиками эпизоотических изолятов вируса РРСС, выделенных на данных территориях в различные временные промежутки.

Кроме РРСС, актуальными являются цирковиральная инфекция свиней и вирусный трансмиссивный гастроэнтерит свиней. Цирковиральная инфекция свиней является типично факторной инфекционной болезнью. Существует непатогенный цирковирин свиней (ЦВС-1) и патогенный (ЦВС тип 2), при этом последний подразделяется на два подтипа ЦВС2а и ЦВС2б, которые по своим ан-

тигенным и другим свойствам практически не отличаются [2, 8]. Эпизоотическая ситуация во многих странах Европейского континента такова, что практически нет стад свиней, свободных от цирковируса второго типа, но в одних хозяйствах болезнь не проявляется или проявляется в единичных случаях, а в других уносит до 50% поросят на доразщивании [2]. Для профилактики цирковиральной инфекции широко используются следующие вакцины: Porcilis PCV (MSD Animal Health, Boxmeer, The Netherlands), вакцина Ingelvac CicroFlex (Boehringer Ingelheim, Ingelheim), вакцина Circovac (Merial, Lyon, France), вакцина Suvaxyn PCV (Zoeitis, Capelle a/d IJssel, The Netherlands) и др. [2, 8]. Трансмиссивный гастроэнтерит - также весьма актуальное заболевание для свиноводческой отрасли, вызываемое *Transmissible gastroenteritis virus* (относится к коронавирусам), и оказывающее сильное воздействие на воспроизводство, в связи с чем для иммунизации супоросных свиноматок используют сухую культуральную вирус-вакцину из штамма ВГНКИ, а также комбинированную вакцину TP-1 против ТГС из аттенуированного штамма вируса, однако эффективность и практичность в использовании данных вакцин достаточно низкая (60-70%) [3].

Несмотря на имеющиеся вакцины, вопрос создания новых, более эффективных и практичных в использовании профилактических препаратов достаточно актуален, особенно учитывая динамичную эпизоотическую обстановку во всем мире и тенденцию ряда вирусов-возбудителей болезней к постоянным и довольно частым мутациям. Одним из современных предложений науки является создание ДНК-вакцин, обладающих рядом преимуществ, наиболее значимым из которых является запуск как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [7, 9, 10]. Кроме того, необходимо отметить, что вакцины на основе ДНК способствуют долговременной экспрессии антигена и создают устойчивый иммунный ответ [10, 11]. Еще одним преимуществом является простота в подборе и изменении, при необходимости, состава вакцины, когда участок, кодирующий белок, подбирается и включается в вакцину в зависимости от эпизоотической обстановки в хозяйстве, причем делается это в максимально короткие сроки, в отличие от аналоговых инактивированных или живых вакцин. ДНК-вакцины более безопасны в процессе изготовления и применения – при их изготовлении используются лишь отдельные компоненты возбудителя, не способные к дальнейшей репликации (размножению). Современные ДНК-вакцины представляют собой плазмидный или вирусный вектор, содержащие регуляторные элементы, в том числе обеспечивающие экспрессию клонируемых генов в эукариотических клетках [11]. Принцип создания иммунитета к инфекционным заболеваниям при применении таких вакцин основан на том, что встроенные в вектор гены возбудителя доставляются в организм животного, где в цитоплазме клеток осуществляется синтез кодируемого белка, который выступает в качестве антигена, стимулирующего гуморальный и клеточный иммунитет [10, 11]. Преимущество ДНК-вакцин основано на том, что с одной стороны, для создания иммунитета достаточно небольшого количества препарата, а с другой - простота конструирования и технологичность его производства, что позволяет существенно снизить затраты. В настоящее время предложен вариант генетической конструкции для создания ДНК-вакцины против репродуктивно-респираторного синдрома свиней. Авторами был получен штамм *E. coli* XL-1 Blue, содержащий рекомбинантную плазмиду кодирующую два белка вируса РРСС и сигнал лизосомной локализации. По мнению исследователей, такая генетическая конструкция может быть применена для разработки ДНК-вакцины против репродуктивно-респираторного синдрома свиней [12].

**Цель работы:** разработать модель комбинированной ДНК вакцины для создания иммунитета против респираторно-репродуктивного синдрома, цирковиральной болезни, трансмиссивного гастроэнтерита свиней.

**Материалы и методы исследований.** Аналитическая часть работы по анализу структуры вируса, подбору антигена и плазмиды проводилась в лаборатории молекулярно-генетических и биотехнологических исследований кафедры инфекционных болезней с курсом ФПК и ПК УО «Витебский государственный ордена Дружбы Народов медицинский университет». В качестве вектора стабильной и высокой экспрессии в клетках животных выбрана плаزمида pcDNA3.1+. Выбор обусловлен наличием: цитомегаловирусного промотора, который активен в большинстве видов клеток; сайта мультиклонирования с 10 точками рестрикции; вставок, стабилизирующих гены после транскрипции (BGH pA/SV40 pA); 2 генов резистентности для селекции и размножения плазмиды (рис. 1). При этом данная плазмиды сравнительно небольшого размера. После детального анализа структуры вирусов нами были выбраны антигены, принципиально важные для создания иммунного ответа у животных против репродуктивно-респираторного синдрома, цирковиральная инфекция и вирусного трансмиссивного гастроэнтерита свиней. Для цирковируса был выбран антиген под названием «Сар», для вируса РРСС - PRRSVgp6, для вируса ВТГС - антиген ORF1b.

В настоящее время установлено, что наиболее значимыми в создании противовирусного иммунитета являются три структурных белка вируса РРСС (М, N и PRRSVgp6).

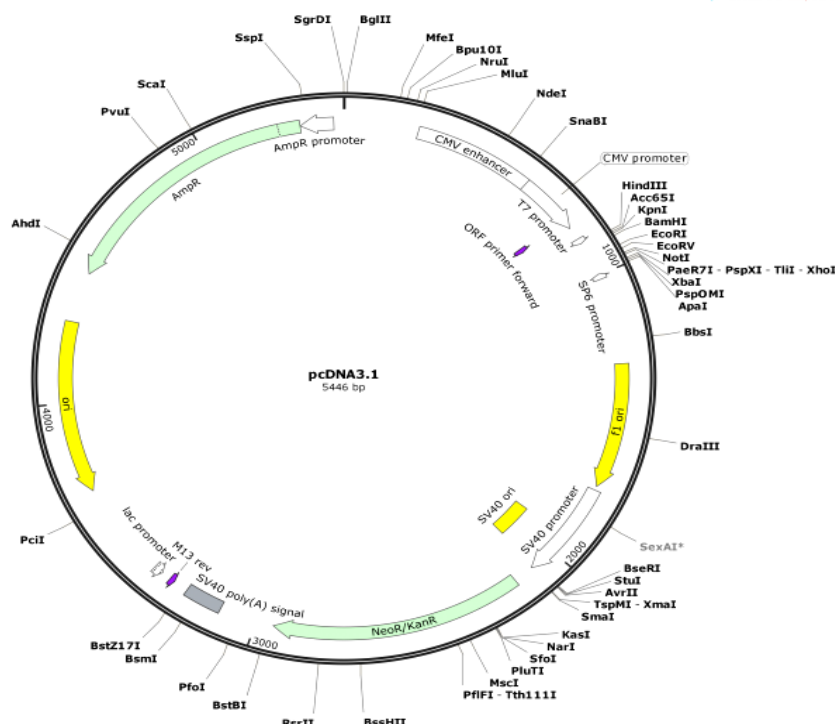


Рисунок 1 - Структура плазмиды pcDNA3.1+

В то же время гликопротеин PRRSVgp6 отвечает за прикрепление вируса к клеткам-мишеням за счет взаимодействия с соответствующими рецепторами, что и послужило основанием в выборе именно его. Структурный белок капсида цирковируса (CAP) имеет молекулярную массу около 28 кДа, с изоэлектрической точкой примерно 10,7 и кодируется открытой рамкой считывания ORF2, SEQ ID NO: 03. Он специфически взаимодействует с рецепторами на клеточной поверхности, являясь белком, участвующим в иммунном ответе хозяина.

В последние годы установлено, что ген нуклеопротеина вируса трансмиссивного гастроэнтерита расположен на 3'-конце генома непосредственно перед короткой последовательностью 3'UTR. Транскрипты ORF1ab транслируются в два больших полипротеина-репликазы, которые кодируются ORF1a и ORF1b, причем последний транслируется посредством сдвига рамки рибосомы. Антитела к ORF1b обуславливают снижение репликации вируса внутри клеток и выброса вирусных частиц в культуральную среду. Это и послужило основанием для выбора ORF1b в качестве антигена при создании ДНК вакцины.

Кроме того, проведена оптимизация исходных генетических последовательностей перед их синтезом и клонированием для существенного повышения эффективности экспрессии в организме животных. В ходе оптимизации часть нуклеотидов заменена синонимичными кодонами, при этом, структура кодируемого белка оставалась прежней (табл. 2). Учитывались следующие элементы: вторичная структура мРНК, используемые кодоны и их частота, прямые и обратные повторы, сайты полиаденилирования, сайты связывания, содержание CpG динуклеотидов, соотношение GC%, участки сплайсинга. Кроме того, в вакцину включены участки, кодирующие поверхностный антиген гепатита В (HbsAg) и соматостатин. Включение в ДНК-вакцину участков, кодирующих HbsAg, позволяет оценивать экспрессию в цитоплазме эукариотической клетки нуклеиновых кислот, кодирующих синтез запрограммированных белков по появлению антител к указанному антигену. С целью увеличения привесов у вакцинированных животных в состав вакцины включен участок, кодирующий соматостатин. Соматостатин подавляет секрецию гипоталамусом соматотропин-рилизинг-гормона и секрецию передней долей гипофиза соматотропного гормона и тиреотропного гормона. Кроме того, он подавляет также секрецию различных гормонально активных пептидов и серотонина, продуцируемых в желудке, кишечнике, печени и поджелудочной железе. С целью оценки эффективности созданной модели ДНК вакцины против респираторно-репродуктивного синдрома, цирковирусной болезни, трансмиссивного гастроэнтерита свиней были проведены опытные испытания в условиях двух свиноккомплексов Витебской области. В первом эксперименте было задействовано 20 голов свиней (по 10 голов в каждой группе). Первая группа – опытная, вторая – контрольная, сформированы по принципу аналогов. Животных опытной группы вакцинировали в возрасте 60-65 дней (группа откорма). Препарат вводили в три точки: четырехглавая мышца бедра и длинная мышца (область шеи) - внутримышечно; ушная раковина - подкожно. В общем объеме было введено 1,5 мл

препарата на животное, в месте инъекции проводилась электропорация. Животные контрольной группы ничем не обрабатывались, лишь подвергались стандартным вакцинациям и обработкам, согласно схемам, принятым в хозяйстве. Животные опытной группы также подвергались стандартным вакцинациям и обработкам. Ежедневно за животными велось клиническое наблюдение. В течение эксперимента учитывались следующие показатели по группам: заболеваемость, летальность, живая масса при сдаче животного на убой. Контроль за приживаемостью плазмиды осуществлялся по выявлению антител к поверхностному антигену гепатита В (HbsAg) в крови животных опытных групп методом ИФА. Окончание эксперимента – дата сдачи животных на убой, время содержания поросят в группе откорма составило 120 дней.

**Таблица 2 - Генетические последовательности кодируемых белков вирусов**

	Генетические последовательности
>PCC	ATGACGTATCCAAGGAGGCGTTACCGAAGGAGAAGACACCGCCCCCGCAGCCATCTT- GGCCAGATCCTCCGCCGCCGCCCTGGCTCGTCCACCCCGCCACCGTTACCGCTGGA- GAAGGAAAAATGGCATCTTCAACGCCCGCCTCTCCCGCACCTTCGGATATACTGTCAAGGC- TACCACAGTCAGCACGCCCTCTGGGCGGTGGACATGCTGAGATTTAATCTTGACGACTTT- GTTCCCGGGGAGGGGGGACCAACAAAATCTTATACCCTTTGAATACTACAGAATAA- GAAAGGTTAAGGTTGAATTCTGGCCCTGCTCCCGGATCACCCAGGGTGACAGGGGAGTT- GGATCCAGTGCTATTATTCTAGATGACAACTTTGTAATAAAGGCCACAGCCCAAAC- CTATGACCCCTATGTAACACTCTCTCCCGCCATACAATCCCCCAACCCCTTCTCCTACCAC- TCCCGTTACTTCAACCCAAACCTGTTCTTGATTCCACTATTGATTACTTCCAACCAAA- TAACAAAAGGAATCAGCTGTGGATGAGACTACAACCAGTAGAAATGTGGACCAC- GTAGGCCTCGGCACTGCGTTCCGAAAACAGTAAATACGACCAGGACTACAATATCCGTGTAAC- CATGTATGTACAATTCAGAGAATTTAATCTTAAAGACCCCCCACTTAAACCCCTGA
>PRR	ATGTTGGAGAAATGCTTGACCGCGGGCTGTTGCTCGCGATTGCTTTCTTTGTGGTG- TATCGTGCCGTTCTGTTTTGCTGTGCTCGCCAACGCCAGCAACAGCAG- CAGCTCCCATCTACAGCTGATTTACAACCTTGACGTTATGTGAGCTGAATGG- CACAGATTGGCTAGCCAACAGATTTGATTGGGCAGTGGAGATTTTGTCAATTTTCCCGTTTT- GACTCACATTGTCTCTATGGTGCCCTCACCACCAGCCATTTTCTTGACACAGTCGCTTTAG- TCACTGTGCTACCGCCGGGTTGTTCACGGGCGGTATGTCTAAGTAGCATCTAC- GCGGTCTGTGCCCTGGCTGCGTTGACTTGTCTTTGTCAATTAGGTTTGCAAAGAATT- GCATGCTCTGGCGCTATGCGTGCACCAGATATACCAACTTTCTTTTGGACACTAAGGG- CAGACTCTATCGTTGGCGGTGCGCCGTCATCATAGAGAAAAGGGGGCAAAGTT- GAGGTCGAAGGTCATCTGATCGACCTCAAAGAGTTGTGCTTGATGTTCCGTGG- CAACCCCTATAACCAGAGTTTCAGCGGAACAATGGGGTCTCCTTGA
>TGE	ATGGCCAACCAGGGACAACGTGTGTCAGTTGGGGAGATGAATCTACCAAAACAC- GTGGTGGTCCAAATCCCGTGGTCCGGAAGAATAAATACATACCTTTTCAATCTTCAACCCCA- TAACCCCTCAACAAGGTTCAAATTTTGAACCTTATGTCGAGAGACTTTGTACCCAAAGGAA- TAGGTAACAGGGGATCAACAGATTGGTTATTGGAATAGACAAAACCTCGCTATCG- CATGGTGAAGGGCCAACGTAAGAGCTTCTGAAAGGTGGTCTTCTACTACTTAGGTAAGT- GACCTCATGCAGATGCCAAATTTAAAGATAAATTAGATGGAGTTGTCTGGGTT- GCCAAGGATGGTGCCATGAACAACCAACCACGCTTGGTAGTCGTTGGTGCTAA- TAATGAATCCAAAGCTTTGAAATTCGATGGTAAAGTGCCAGGCGAATTTCAACTT- GAAGTTAATCAATCAAGAGACAATTCAGGTCACGCTCTCAATCTAGATCTCGGTCTAGAAA- TAGATCTCAATCTAGAGGCAGGCAACAATTCATAACAAGAAGGATGACAGTGTAGAACAA- GCTGTTCTTGCCGCACCTAAAAGTTAGGTTGTGACACAGAAAAACAACAGCAAC- GCTCTCGTTCTAACTAAGACAAGTAACTCTAAGACAAGAGATACTACACCTAA- GAATGAAAAACAACACACCTGGAAGAGAAGTGCAGGTAAGGTTGATGTGACAAGAT- TTTATGGAGCTAGAAGCAGTTCAGCCAATTTTGGTGCACACTGACCTCGTTGCCAATGGGAG- CAGTGCCAAGCATTACCCACAACCTGGCTGAATGTGTTCCATCTGTGCTAGCATTCTGTTT- GGAAGCTATTGGACTTCAAAGGAAGATGGCGACCAGATAGAAGTCACGTTCCACACACAATAC- CACTTGCCAAAGGATGATCCCTAAGACTGGACAATTCCTTCCAGCAGATTAATGCC- TATGCTCGTCCATCAGAAAGTGCCAAAAGAACAGAGAAAAAGAAAATCTCGTTCTAAATCTG- CAGAAAGGTCAGAGCAAGATGTGGTACCTGATGCATTAATAGAAAATATACAGATGTGTTT- GATGACACACAGGTTGAGATAATTGATGAGGTAACGAACTGA

Во втором эксперименте в 2 опытных группах было задействовано 20 голов свиней (по 10 голов в каждой группе), третья группа была контрольной, группы были сформированы по принципу аналогов. Первая опытная группа была обработана экспериментальной вакциной в возрасте 35-40 дней (послеотъемный период). Вторая опытная группа была вакцинирована в возрасте 55-60 дней (группа откорма). Препарат вводили однократно в три точки: четырехглавая мышца бедра и длиннейшая мышца (область шеи) - внутримышечно; ушная раковина – подкожно. В общем объеме ввели 1,5 мл препарата на животное. Параллельно с препаратом внутримышечно в одну точку (рядом с местом введения препарата) вводили гидроокисьалюминиевый адъювант в дозе 0,7 мл для животных первой опытной группы, в дозе 1 мл - для животных второй опытной группы, однократно. В месте введения вакцины проводилась электропорация. Животные контрольных групп ничем не обрабатывались, подвергались стандартным вакцинациям и обработкам, согласно схемам, принятым в хозяйстве, так же, как и животные опытных групп. За животными велось клиническое наблюдение. Учитывались следующие показатели по группам: заболеваемость, летальность, среднесуточный привес, живая масса при сдаче животного на убой. Окончание эксперимента – дата сдачи животных

на убой. Контроль за приживаемостью плазмиды осуществлялся по выявлению поверхностных антител к HbsAg в крови животных опытных групп методом ИФА.

**Результаты исследований.** Созданная модель ДНК вакцины состоит из 4 компонентов. Каждый компонент вакцины представляет собой отдельный вариант ДНК плазмиды, кодирующий соответствующий антиген. В результате проведения первого эксперимента были получены следующие результаты: в месте введения экспериментальной вакцины местной воспалительной реакции не наблюдалось; за весь период эксперимента заболеваемости инфекционными желудочно-кишечными, респираторными и незаразными патологиями, а также падежа по опытной группе не наблюдалось. Антитела к HbsAg были выявлены у всех животных опытной группы. Средний вес животных опытной группы к окончанию эксперимента составил 121,6 кг, контрольной - 109,6 кг. Разница в среднем весе животных составила +11 кг живого веса в опытной группе. Среди животных контрольной группы выявляли животных с патологией желудочно-кишечного и респираторного тракта. В результате проведения второго эксперимента были получены следующие результаты: в месте введения экспериментальной вакцины местной воспалительной реакции не наблюдалось; за период эксперимента заболеваемость желудочно-кишечными и респираторными патологиями по первой опытной группе наблюдалась у отдельных животных (3 поросенка) лишь в начальный период (первые 1-5 дней с момента введения вакцины). В последующие технологические периоды среди животных опытных групп не отмечалось каких-либо патологий и падежа. Антитела к HbsAg были выявлены у всех животных опытных групп. Среди животных контрольной группы наблюдались патологии со стороны пищеварительной системы и респираторного тракта, отмечался падеж 2 поросят от ассоциированной вирусно-бактериальной инфекции. Достоверной разницы в привесе к концу эксперимента не наблюдалось.

**Заключение.** Современная ситуация в свиноводческой отрасли показывает, что несмотря на наличие достаточного количества средств специфической защиты (профилактики), современных технологий содержания и кормления, достижений селекции и высоких экономических показателей при выращивании новых пород свиней, проблема инфекционных болезней остается одной из самых нерешенных в ряде стран и хозяйств. На фоне появления новых патогенов и их постоянной изменчивости необходим новый подход в создании вакцин, что и было представлено в данной работе. Выбранные инфекционные болезни свиней, такие как репродуктивно-респираторный синдром свиней, цирковирусная инфекция и вирусный трансмиссивный гастроэнтерит свиней на сегодняшний день являются одними из самых распространенных и проблемных с точки зрения экономических затрат и специфической профилактики. Имеющиеся на рынке вакцины не соответствуют в полной мере всем требованиям, предъявляемым к данной категории биологических препаратов по таким показателям, как эпизоотическая эффективность, длительность создаваемого иммунитета, простота и практичность в применении, универсальность в антигенном составе. Для решения данных задач была разработана модель ДНК вакцины (плазмидной вакцины), содержащая антигенный состав, универсальный для циркулирующих штаммов возбудителей на территории Республики Беларусь, способствующая выработке длительного и напряженного иммунитета и, в перспективе, - простая в применении. Проведенные в условиях производства эксперименты показали, что созданная модель комбинированной ДНК-вакцины для специфической профилактики инфекционных болезней свиней, таких как репродуктивно-респираторный синдром, цирковирусная инфекция, вирусный трансмиссивный гастроэнтерит свиней имеет потенциальную возможность ее использованию в ветеринарной практике. Включение в состав вакцины участка, кодирующего соматостатин, способствует увеличению привеса у животных. Конструкция данной вакцины позволяет в короткие сроки корректировать ее состав в зависимости от эпизоотической обстановки в хозяйстве и использовать в различных технологических группах животных – от поросят-отъемышей до супоросных свиноматок и хряков.

**Conclusion.** The current situation in the pig farming industry shows that despite the availability of a sufficient number of specific protection (prevention) means, modern housing and feeding technologies, selection achievements and high economic indicators in growing new breeds of pigs, the problem of infectious diseases remains one of the most unsolved in a number of countries and farms. Against the background of the emergence of new pathogens and their constant variability, a new approach to creating vaccines is required, which presented in this work. Selected infectious diseases of pigs, such as porcine reproductive and respiratory syndrome, circovirus infection and porcine viral transmissible gastroenteritis, are today among the most common and problematic in terms of economic costs and specific prevention. The vaccines available on the market do not fully meet all the requirements for this category of biological products in terms of such indicators as epizootic effectiveness, duration of immunity, ease and practicality of use, and versatility in antigenic composition. To solve these problems, a DNA vaccine model (plasmid vaccine) was developed, containing an antigenic composition that is universal for circulating pathogen strains on the territory of the Republic of Belarus, promoting the development of long-term and intense immunity and, in the future, easy to use. Experiments carried out showed that the developed model of a

combined DNA vaccine for the specific prevention of infectious diseases of pigs, such as reproductive and respiratory syndrome, circovirus infection, viral transmissible gastroenteritis of pigs, has the potential for its use in veterinary practice. The inclusion of a region encoding somatostatin in the vaccine helps increase the weight gain in animals. The design of this vaccine allows its composition adjusted in a short time depending on the epizootic situation on the farm and used in various technological groups of animals - from weaned piglets to boars and pregnant sows.

**Список литературы.** 1. Репродуктивно-респираторный синдром свиней в свиноводческих предприятиях (обзор) / А. А. Глазунова [и др.] // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. – 2022. – 23 (5). – С. 600–610. – DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.600-610>. 2. A Novel Porcine Circovirus Distantly Related to Known Circoviruses Is Associated with Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome and Reproductive Failure / R. Palinski [et al.] // *J. Virol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 16. 3. Спиридонов, Г. Н. Трансмиссивный гастроэнтерит свиней. Сборник материалов Международной научно-практической конференции / Г. Н. Спиридонов, А. Ф. Махмутов, А. Г. Спиридонов. – Казань, 2020. – Выпуск 14. – С. 268–275. 4. Evaluation of porcine reproductive and respiratory syndrome stabilization protocols in 23 French farrow-to-finish farms located in a highdensity swine area / P. Berton [et al.] // *Porcine Health Manag.* – 2017. – (3):11. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0058-1>. 5. Molecular evolution of PRRSV in Europe: Current state of play / T. Stadejek [et al.] // *Vet. Microbiol.* – 2013. – Vol. 165. – P. 21–28. 6. Evolutionary diversification of type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus / M. S. Brar [et al.] // *Journal of General Virology.* – 2015. – V. 96(7). – P.1570–1580. 7. Challenges for porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vaccinology / T. G. Kimman [et al.] // *Vaccine.* – 2009. – 27(28). – 3704–3718. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.022>. 8. Comparative epidemiology of porcine circovirus type 3 in pigs with different clinical presentations / Sh.-L. Zhai [et al.] // *Virology J.* – 2017. – Vol. 14. – P. 222. 9. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований / А. А. Горяев [и др.] // *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* – 2019. – 19(2). – 72–80. – <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>. 10. Li, L. Molecular adjuvants for DNA vaccines / L. Li, N. Petrovsky // *Curr Issues Mol Biol.* – 2017. – 22. – 17–40. – <https://doi.org/10.21775/cimb.022.017>. 11. Li, L. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity / L. Li, N. Petrovsky // *Expert Rev Vaccines.* – 2016. – 15(3). – 313–29. – <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1124762>. 12. Кравченко, Л. М. Генетическая конструкция для создания ДНК-вакцины против репродуктивно-респираторного синдрома свиней / Л. М. Кравченко, К. В. Кудин, В. А. Прокулевич // *Вест. Нац. акад. Наук Беларуси. Сер. биол. наук.* – 2018. – Т. 63, № 4. – С. 419–425. – <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-4-419-425>.

**References.** 1. Reproductivno-respiratornyj sindrom svinej v svinovodcheskih predpriyatiyah (obzor) / A. A. Glazunova [i dr.] // *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka*. – 2022. – 23 (5). – S. 600–610. – DOI: <https://doi.org/10.30766/2072-9081.2022.23.5.600-610>. 2. A Novel Porcine Circovirus Distantly Related to Known Circoviruses Is Associated with Porcine Dermatitis and Nephropathy Syndrome and Reproductive Failure / R. Palinski [et al.] // *J. Virol.* – 2017. – Vol. 1. – P. 16. 3. Spiridonov, G. N. Transmissivnyj gastroenterit svinej. Sbornik materialov Mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii / G. N. Spiridonov, A. F. Mahmutov, A. G. Spiridonov. – Kazan', 2020. – Vypusk 14. – S. 268–275. 4. Evaluation of porcine reproductive and respiratory syndrome stabilization protocols in 23 French farrow-to-finish farms located in a highdensity swine area / P. Berton [et al.] // *Porcine Health Manag.* – 2017. – (3):11. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s40813-017-0058-1>. 5. Molecular evolution of PRRSV in Europe: Current state of play / T. Stadejek [et al.] // *Vet. Microbiol.* – 2013. – Vol. 165. – P. 21–28. 6. Evolutionary diversification of type 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus / M. S. Brar [et al.] // *Journal of General Virology.* – 2015. – V. 96(7). – P.1570–1580. 7. Challenges for porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) vaccinology / T. G. Kimman [et al.] // *Vaccine.* – 2009. – 27(28). – 3704–3718. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.04.022>. 8. Comparative epidemiology of porcine circovirus type 3 in pigs with different clinical presentations / Sh.-L. Zhai [et al.] // *Virology J.* – 2017. – Vol. 14. – P. 222. 9. DNK- i RNK-vakciny: sovremennoe sostoyanie, trebovaniya k kachestvu i osobennosti provedeniya doklinicheskikh issledovanij / A. A. Goryaev [i dr.] // *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie.* – 2019. – 19(2). – 72–80. – <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80>. 10. Li, L. Molecular adjuvants for DNA vaccines / L. Li, N. Petrovsky // *Curr Issues Mol Biol.* – 2017. – 22. – 17–40. – <https://doi.org/10.21775/cimb.022.017>. 11. Li, L. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity / L. Li, N. Petrovsky // *Expert Rev Vaccines.* – 2016. – 15(3). – 313–29. – <https://doi.org/10.1586/14760584.2016.1124762>. 12. Kravchenko, L. M. Geneticheskaya konstrukciya dlya sozdaniya DNK-vakciny protiv reproductivno-respiratornogo sindroma svinej / L. M. Kravchenko, K. V. Kudin, V. A. Prokulevich // *Vest. Nac. akad. Navuk Belarusi. Ser. biyal. navuk.* – 2018. – T. 63, № 4. – S. 419–425. – <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2018-63-4-419-425>.

Поступила в редакцию 29.01.2024.