

Список литературы

1. Дубаневич О.В., Тяпша Ю.А. Выявление и генетическое типирование (по региону 5-UTR) вирусов диареи КРС, циркулирующих на территории Республики Беларусь // Эпизоотология, иммунология, фармакология и санитария. – 2021. - № 2. – С. 7–11.
2. Baker J.C. The clinical manifestations of bovine viral diarrhoea infection // Veterinary Clinical North American Food Animal Practice. – 1995. – Vol. 11 (3). – P. 425–446.
3. Гончаров С.В., Царенок А.А., Севрюк И.З., Красочко В.П. Этиологическая структура возбудителей инфекционных пневмоэнтеритов телят в животноводческих хозяйствах Беларуси // Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства: сб. тр. IV Междунар. науч.-практ. конф., Брянск, 27–28 марта 2025 г. – Брянск, 2025. – С. 70-75.
4. Красочко П.А., Крюкова К.А. Использование рекомбинантных интерферонов в ветеринарной медицине // Актуальные вопросы ветеринарной вирусологии, микробиологии и болезней пчел в современных условиях: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию со дня рождения д-ра вет. наук, проф. Смирновой Нины Ивановны и Дню белорусской науки, Витебск, 7–8 дек. 2023 г. – Витебск, 2024. – С. 121-125.

<https://doi.org/10.26898/2026-250>
УДК 619:615.37

ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ И БЕЗВРЕДНОСТИ ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА АНТИПЕСТИВИР НА ОСНОВЕ РЕКОМБИНАНТНЫХ АНТИГЕНОВ И ИНТЕРФЕРОНА

Красочко П.А., д-р вет. наук, д-р биол. наук, проф.,

Красочко И.А., д-р вет. наук, проф.,

Корочкин Р.Б., канд. вет. наук, доцент,

Черноков А.И., магистр вет. наук, аспирант

Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины,
Витебск, Республика Беларусь
e-mail: krasochko@gmail.com

Аннотация. В работе представлены результаты комплексной оценки безопасности нового иммунотерапевтического препарата для крупного рогатого скота, содержащего рекомбинантный корпускулярный антиген BVDV, альфа- и гамма-интерферон, витамины Е и С. Исследования на лабораторных (белые мыши, морские свинки) и целевых животных (телята, коровы) не выявили признаков острой и хронической токсичности, местно-раздражающего и сенсибилизирующего действия. Препарат показал высокий профиль безопасности и хорошую переносимость.

Ключевые слова: вирусная диарея, интерферон рекомбинантный, токсичность, безвредность, аллергенность, телята

Введение. Инфекционные болезни крупного рогатого скота (КРС), в первую очередь желудочно-кишечные и респираторные заболевания, наносят значительный экономический ущерб животноводству Республики Беларусь, приводя к массовой заболеваемости, падежу и вынужденному убою, особенно среди молодняка [1, с. 38]. Этиологическая структура данных патологий сложна и включает как вирусные, так и бактериальные агенты, при этом ведущую роль среди вирусных возбудителей играет вирус диареи крупного рогатого скота (BVDV) [8, с. 70-71]. BVDV характеризуется высоким генетическим разнообразием, представленным

несколькими генотипами и субгенотипами, что необходимо учитывать при разработке средств специфической профилактики и терапии [2, с. 10]. Персистентные формы инфекции, приводящие к длительному вирусоносительству и иммуносупрессии, являются ключевым фактором поддержания неблагополучной эпизоотической ситуации [5, с. 465-466].

В этой связи актуальным направлением ветеринарной медицины является разработка и внедрение новых эффективных средств лечения и профилактики, в частности препаратов на основе биологически активных белков, таких как интерфероны. Интерфероны обладают широким спектром биологической активности, включая выраженную противовирусную, иммуномодулирующую и антистрессовую функции, что делает их перспективными для использования в комплексной терапии инфекционных заболеваний [3, с. 163; 6, с. 192]. Особый интерес представляют рекомбинантные интерфероны, получаемые генно-инженерными методами, которые лишены видовых ограничений и риска контаминации опасными патогенами [4, с. 122]. Научно-теоретической основой для их применения служит способность модулировать как врожденный, так и адаптивный иммунитет, усиливая резистентность организма животного [7, с. 57].

Таким образом, создание комплексных иммунотерапевтических препаратов, сочетающих рекомбинантные антигены циркулирующих штаммов BVDV с видоспецифичными интерферонами и витаминными комплексами, представляет собой современный и обоснованный подход к решению проблемы вирусной диареи КРС. Перед внедрением таких препаратов в практику необходима всесторонняя оценка их безопасности.

Целью настоящего исследования явилась комплексная доклиническая оценка острой и хронической токсичности, и безвредности нового иммунотерапевтического препарата на основе рекомбинантных антигенов вируса диареи КРС в комбинации с альфа- и гамма-интерфероном и витаминами.

Материалы и методы исследований. Исследования безопасности проводили на лабораторных животных в условиях клиник кафедр эпизоотологии и инфекционных болезней, паразитологии и инвазионных болезней животных УО ВГАВМ. Испытания на целевых животных выполняли в производственных условиях агрокомплекса «Яновичи» и ПК «Ольговское» Витебской области. Объектом изучения служил комплексный иммунотерапевтический ветеринарный препарат, разработанный на основе рекомбинантного штамма *Escherichia coli* DL21-Gold (DE3) pDABD-2, экспрессирующего белки вируса диареи крупного рогатого скота (BVDV), в комбинации со смесью рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов (противовирусная активность не менее $1,0 \times 10^4$ МЕ/мл) и витаминами Е и С. Параллельно изучали субстанции, входящие в состав препарата: рекомбинантный корпускулярный антиген *E. coli* DL21-Gold (DE3) pDABD-2 и рекомбинантный белок (DADB-2), выделенный из данного корпускулярного антигена.

Острую и хроническую токсичность изучали на 28 белых мышах массой 20–23 г, разделенных на 7 групп по 4 особи. После 10–20-часовой голодной диеты животным однократно вводили перорально 0,8 мл испытуемых веществ. Мышам первой опытной группы вводили комплексный иммунотерапевтический препарат (концентрация бактериального компонента *E. coli* DL21-Gold (DE3) pDABD-2 – 1×10^9 м.к./мл, интерферон – $1,0 \times 10^4$ МЕ). Второй опытной группе вводили тот же препарат в сниженной дозе (бактериальный компонент – $0,5 \times 10^9$ м.к./мл, интерферон – $0,5 \times 10^4$ МЕ). Третьей опытной группе вводили рекомбинантный корпускулярный антиген в концентрации 1×10^9 м.к./мл, четвертой – тот же антиген в концентрации $0,5 \times 10^9$ м.к./мл. Пятой опытной группе вводили рекомбинантный белок из корпускулярного антигена в дозе 5 мкг на животное, шестой – тот же белок в дозе 1,0 мкг. Животным седьмой группы (контроль) вводили стерильный изотонический раствор. Наблюдение за животными всех групп вели в течение 14 суток.

Безвредность при парентеральном введении оценивали на 25 белых мышах массой 21–25 г, разделенных на 5 групп по 5 особей. Препарат и его компоненты вводили однократно подкожно в дозе 0,2 мл. Мышам первой опытной группы вводили комплексный

препарат (бактериальный компонент – 1×10^9 м.к./мл, интерферон – $1,0 \times 10^4$ МЕ). Второй группе вводили рекомбинантный бактериальный компонент ($0,5 \times 10^9$ м.к./мл) с интерфероном ($0,5 \times 10^4$ МЕ). Третьей группе вводили рекомбинантный белок (5 мкг/инъекция) с интерфероном ($1,0 \times 10^4$ МЕ), а четвертой – рекомбинантный белок (2,5 мкг/инъекция) с интерфероном ($1,0 \times 10^4$ МЕ). Пятой группе (контроль) вводили стерильный изотонический раствор. Наблюдение за общим состоянием и местной реакцией продолжали 10 суток.

Безвредность для целевых животных оценивали на новорожденных телятах (1-5 дней) и новотельных коровах (2-4 года). Телят (по 6 голов в группе) разделили на 4 группы. Первой опытной группе вводили внутримышечно 5,0 мл препарата, содержащего рекомбинантный белок DADB-2 в концентрации 2,5 мкг/мл, смесь интерферонов ($\geq 1,0 \times 10^4$ МЕ/мл) и витамины Е, С. Второй опытной группе вводили препарат с концентрацией белка 5,0 мкг/мл, третьей – с концентрацией 7,5 мкг/мл. Контрольной группе телят вводили стерильный изотонический раствор. Коров также разделили на 4 группы (5-6 голов в группе). Первой опытной группе вводили 15,0 мл препарата с концентрацией белка 2,5 мкг/мл, второй – 5,0 мкг/мл, третьей – 7,5 мкг/мл. Контрольной группе коров вводили стерильный изотонический раствор. Препарат всем целевым животным вводили трехкратно, внутримышечно, на 1, 3 и 5-й день после рождения или отела. Наблюдение за системными и местными реакциями вели в течение 10 дней.

Результаты исследований. Исследование острой и хронической токсичности при пероральном однократном введении показало, что ни в одной из семи групп белых мышей, получавших комплексный препарат, рекомбинантный корпускулярный антиген или рекомбинантный белок в различных дозах, не было зарегистрировано гибели животных в течение 14 суток наблюдения. Общее состояние всех мышей, включая контрольную группу, оставалось удовлетворительным без признаков угнетения, нарушения потребления корма и воды или иных симптомов интоксикации. Данные указаны в табл. 1.

Таблица 1

Результаты оценки острой и хронической токсичности препарата и его компонентов при пероральном введении белым мышам

Группа животных (состав и доза вводимого вещества)	Выживаемость за 14 суток (%)	Общее состояние	Симптомы интоксикации
1. Комплексный препарат (1×10^9 м.к./мл + $1,0 \times 10^4$ МЕ)	100% (4/4)	Без изменений	Отсутствуют
2. Комплексный препарат ($0,5 \times 10^9$ м.к./мл + $0,5 \times 10^4$ МЕ)	100% (4/4)	Без изменений	Отсутствуют
3. Корпускулярный антиген (1×10^9 м.к./мл)	100% (4/4)	Без изменений	Отсутствуют
4. Корпускулярный антиген ($0,5 \times 10^9$ м.к./мл)	100% (4/4)	Без изменений	Отсутствуют
5. Рекомбинантный белок (5 мкг/животное)	100% (4/4)	Без изменений	Отсутствуют
6. Рекомбинантный белок (1 мкг/животное)	100% (4/4)	Без изменений	Отсутствуют
7 (контроль). Изотонический раствор	100% (4/4)	Без изменений	Отсутствуют

Оценка безвредности при парентеральном введении показала, что все белые мыши в опытных и контрольной группах остались живы после однократного подкожного введения препарата и его компонентов. В течение 10 суток наблюдения у животных не отмечалось угнетения, изменения поведения, а также локальных реакций в месте инъекции (припухлость, гиперемия, болезненность, некроз). Результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Сводные результаты оценки безвредности препарата и его компонентов
при подкожном введении белым мышам**

Группа животных (состав и доза вводимого вещества)	Выживаемость (%)	Общее состояние	Локальная реакция в месте инъекции
1. Комплексный препарат (1×10^9 м.к./мл + 1.0×10^4 ME)	100% (5/5)	Без изменений	Отсутствует
2. Комплексный препарат (0.5×10^9 м.к./мл + 0.5×10^4 ME)	100% (5/5)	Без изменений	Отсутствует
3. Рекомбинантный белок (5 мкг) + интерферон 1.0×10^4 ME	100% (5/5)	Без изменений	Отсутствует
4. Рекомбинантный белок (2.5 мкг) + интерферон 1.0×10^4 ME	100% (5/5)	Без изменений	Отсутствует
5 (контроль). Изотонический раствор	100% (5/5)	Без изменений	Отсутствует

Оценка безвредности для целевых животных подтвердила отсутствие негативного действия препарата на новорожденных телят и новотельных коров. При трехкратном внутримышечном введении препарата в трех разных дозах (2,5; 5,0; 7,5 мкг белка/мл) в течение 10-дневного наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая системных (угнетение, лихорадка, неврологические признаки и др.) или локальных (припухлость, болезненность, гиперемия, некроз) реакций. Выживаемость во всех группах составила 100%. Данные представлены в табл. 3.

Таблица 3

Результаты оценки безвредности комплексного препарата для целевых животных

Группа животных / дозировка белка DADB-2	Выживаемость (%)	Системные реакции (лихорадка и др.)	Локальные реакции (припухлость и др.)
<i>Телята (по 6 в группе)</i>			
Опытная группа 1 (2.5 мкг/мл)	100 (6/6)	Отсутствуют	Отсутствуют
Опытная группа 2 (5.0 мкг/мл)	100 (6/6)	Отсутствуют	Отсутствуют
Опытная группа 3 (7.5 мкг/мл)	100 (6/6)	Отсутствуют	Отсутствуют
Контрольная группа (изотонический раствор)	100 (6/6)	Отсутствуют	Отсутствуют
<i>Коровы (по 6 или 5 в группе)</i>			
Опытная группа 1 (2.5 мкг/мл, n = 6)	100 (6/6)	Отсутствуют	Отсутствуют
Опытная группа 2 (5.0 мкг/мл, n = 6)	100 (6/6)	Отсутствуют	Отсутствуют
Опытная группа 3 (7.5 мкг/мл, n = 6)	100 (6/6)	Отсутствуют	Отсутствуют
Контрольная группа (изотонический раствор)	100 (5/5)	Отсутствуют	Отсутствуют

Заключение. Проведённые комплексные доклинические исследования острой и хронической токсичности, безвредности и аллергенных свойств нового комплексного иммунотерапевтического препарата на основе рекомбинантных антигенов вируса диареи крупного рогатого скота в комбинации с интерферонами и витаминами позволяют сделать следующие выводы.

При однократном пероральном введении белым мышам в дозах, значительно превышающих предполагаемую терапевтическую, комплексный препарат, а также его отдельные компоненты (рекомбинантный корпускулярный антиген и очищенный рекомбинантный белок DADB-2) не проявляют острой или хронической токсичности.

Выживаемость во всех опытных группах составила 100%, признаки интоксикации отсутствовали.

Подкожное введение препарата и его компонентов белым мышам не вызвало негативных системных реакций или местных воспалительных явлений (припухлости, гиперемии, болезненности). Все животные сохраняли нормальное состояние в течение 10-дневного периода наблюдения, что указывает на безвредность препарата.

Исследование на морских свинках по стандартной схеме сенсibilизации не выявило способности препарата и его компонентов вызывать реакции гиперчувствительности как немедленного (в течение 7 часов), так и замедленного (в течение 21 дня) типа.

Оценка препарата на новорожденных телятах и новотельных коровах при трёхкратном внутримышечном введении в трёх различных дозах подтвердила его хорошую переносимость. Не было зарегистрировано ни системных (угнетение, лихорадка), ни местных реакций в месте инъекции. Выживаемость во всех группах составила 100%.

Таким образом, комплексный иммунотерапевтический препарат, содержащий рекомбинантный корпускулярный антиген BVDV, смесь рекомбинантных альфа- и гамма-интерферонов и витамины Е и С, характеризуется отсутствием токсичности, раздражающего и сенсibilизирующего действия, а также высокой степенью безопасности для целевых животных (телят и коров) в изученном диапазоне доз.

Список литературы

1. Красочко П.А., Красочко П.П., Понаськов М.А. и др. Анализ структуры заболеваемости крупного рогатого скота в Республике Беларусь // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2022. – № 2 (17). – С. 38-41.
2. Дубаневич О.В., Тяпша Ю.И. Выявление и генетическое типирование (по региону 5'-UTR) изолятов вируса вирусной диареи КРС, циркулирующих на территории Республики Беларусь // Эпизоотология, иммунобиология, фармакология и санитария. – 2021. – № 2. – С. 7-11. DOI 10.47612/2224-168X-2021-2-7-11.
3. Завьялов А.А., Лысенко С.Г., Белова С.Н. Интерфероны, участвующие в резистентности крупного рогатого скота, и препараты, влияющие на их выработку в организме // Современные тенденции сельскохозяйственного производства в мировой экономике: материалы XXII Междунар. науч.-практ. конф., Кемерово, 6–7 дек. 2023 г. – Кемерово: Кузбасский ГАУ, 2023. – С. 163-168.
4. Красочко П.А., Крюкова К.А. Использование рекомбинантных интерферонов в ветеринарной медицине // Актуальные вопросы ветеринарной вирусологии, микробиологии и болезней пчел в современных условиях: материалы Междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 95-летию со дня рождения д-ра вет. наук, проф. Смирновой Нины Ивановны и Дню белорусской науки, Витебск, 7–8 дек. 2023 г. – Витебск, 2024. – С. 121-125.
5. Мищенко А.В., Мищенко В.А., Гулюкин М.И. и др. Персистентная форма вирусной диареи крупного рогатого скота // Вопросы вирусологии. – 2023. – Т. 68. - № 6. – С. 465-478. DOI 10.36233/0507-4088-184.
6. Полейская А.В., Титенок Д.С. Фармакотерапевтические основы применения интерферонов и интерферон содержащих препаратов в ветеринарной практике // Научные проблемы производства продукции животноводства и улучшения ее качества: материалы XXXVII науч.-практ. конф. студентов и аспирантов, Брянск, 18–19 мая 2022 г. – Брянск, 2022. – С. 192-197.
7. Усачев И.И., Полейская А.В., Титенок Д.С. Научно-теоретические основы применения интерферонов и интерферон содержащих препаратов в ветеринарной практике // Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии. – 2022. – № 6 (94). – С. 57-62. DOI 10.52691/2500-2651-2022-94-6-57-62.

8. Гончаров С.В., Царенок А.А., Севрюк И.З., Красочко В.П. Этиологическая структура возбудителей инфекционных пневмоэнтеритов телят в животноводческих хозяйствах Беларуси // Актуальные проблемы ветеринарии и интенсивного животноводства: сб. тр. IV Междунар. науч.-практ. конф., Брянск, 27–28 марта 2025 г. – Брянск, 2025. – С. 70-75.

<https://doi.org/10.26898/2026-251>
УДК 619:612.11/12

БИОХИМИЧЕСКИЙ СТАТУТ КОРОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ ИНФЕКЦИОННОЙ ЭТИОЛОГИИ

Красочко П.А., д-р вет. наук, д-р биол. наук, проф.,

Понаськов М.А., канд. вет. наук, ассистент,

Гецевич Д.О., магистр вет. наук

Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины,

Витебск, Республика Беларусь

e-mail: krasochko@gmail.com

Аннотация. Представлены результаты серологических и биохимических исследований сыворотки крови у коров, больных заболеваниями репродуктивных органов. Исследования проводились на молочнотоварном комплексе, расположенном в шабихе (муниципалитете) Бенгази Государства Ливия. При этом установлено, что переболевание взрослых животных инфекционным ринотрахеитом и вирусной диарей способствует развитию патологий репродуктивных органов. А при изучении биохимических показателей установила существенные нарушения обменных процессов организма по сравнению со здоровыми животными. Характерно снижение в крови концентрации общего белка и его фракций, глюкозы и кальция. Это показывает, что у таких коров нарушен белковый, углеводный, минеральный обменные процессы, которые играют существенную роль в процессах воспроизводства животных.

Ключевые слова: заболевания репродуктивных органов, серологические исследования, РНГА, ИРТ, вирусная диарея, коровы, кровь, биохимические показатели

Введение. История животноводства в Ливии уходит корнями в глубокую древность, когда кочевые племена начали одомашнивать животных, таких как коровы, овцы, козы и верблюды, для получения пищи, молока, шерсти и транспорта. Эти животные были неотъемлемой частью выживания в суровых условиях пустыни, обеспечивая кочевников всем необходимым. С течением времени, с развитием земледелия и оседлого образа жизни, животноводство стало более интегрированным в сельскохозяйственные системы, хотя кочевое скотоводство по-прежнему играет значительную роль.

Современное состояние животноводства в Ливии характеризуется рядом вызовов и возможностей. После десятилетий политической нестабильности и конфликтов, сектор животноводства столкнулся с серьезными трудностями.

По оценкам, поголовье крупного рогатого скота (включая коров, быков и молодняк) в Ливии составляет от 150 000 до 250 000 голов. Это значительно меньше, чем в соседних странах с сопоставимой территорией. Большая часть этого поголовья приходится на мясные породы, а молочное животноводство развито слабо.

Количество действительно крупных, современных животноводческих ферм в Ливии крайне невелико (несколько десятков, которые, сосредоточены в более стабильных и развитых регионах).