



ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ
ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ»

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ВЕТЕРИНАРНОМУ
И ФИТОСАНИТАРНОМУ НАДЗОРУ
(РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР)

ВЕТЕРИНАРИЯ СЕГОДНЯ

НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2304-196X (Print)
ISSN 2658-6959 (Online)

VETERINARY SCIENCE TODAY

ДЕКАБРЬ | DECEMBER

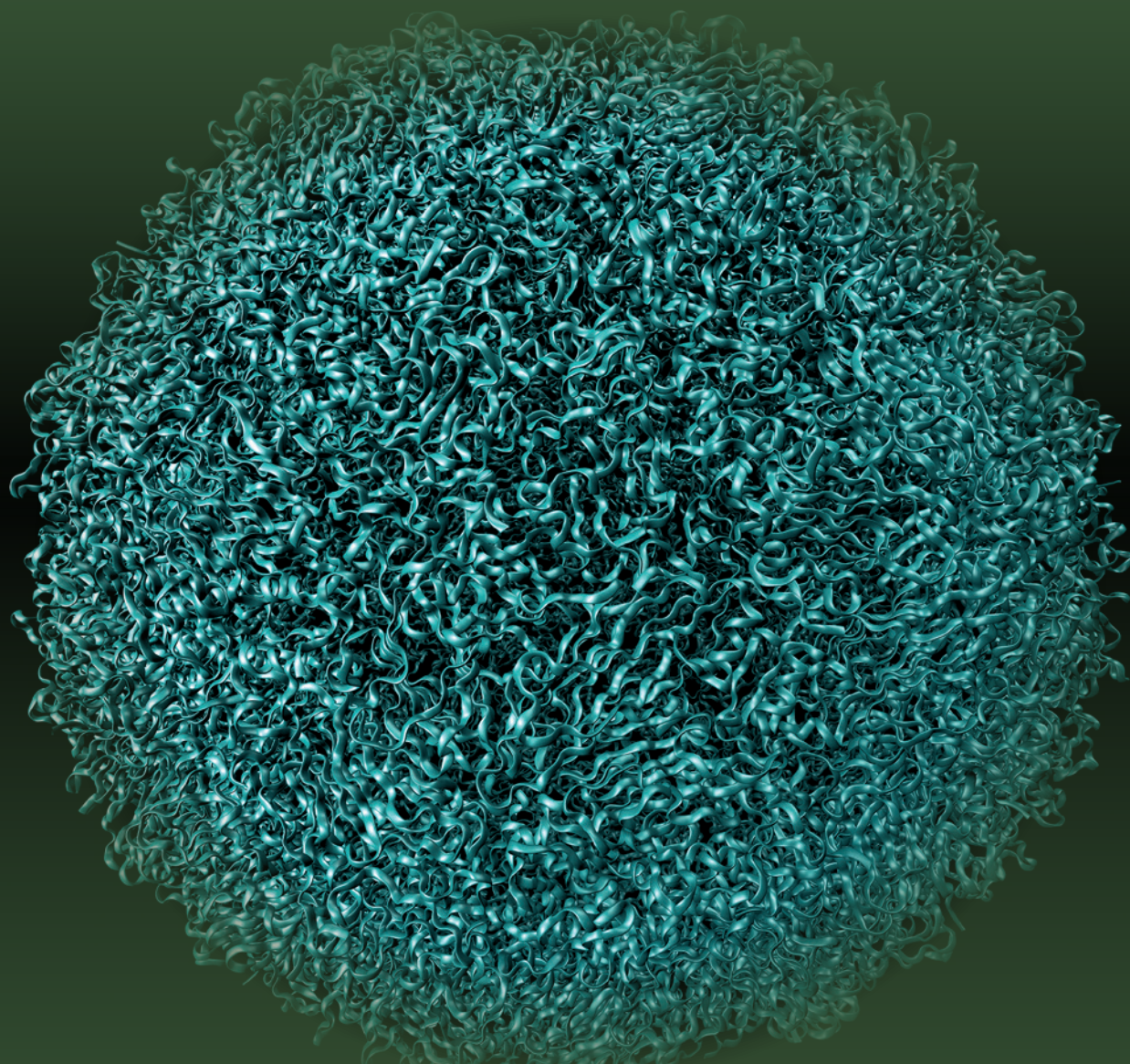
ТОМ 12 № 4 2023

SCIENTIFIC JOURNAL



veterinary.arriah.ru/jour
DOI 10.29326/2304-196X

БОЛЕЗНИ КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА



Ретроспективный анализ
распространения лейкоза
крупного рогатого скота
в Республике Дагестан
с учетом природно-
климатических условий

стр. 308

Изучение и идентификация
изолятов вируса вирусной
диареи крупного рогатого
скота, выделенных
на территории России
с 2019 по 2022 г.

стр. 315

Оценка ранозаживляющего эффекта
кремнийцинкборсодержащего
глицерогидрогеля
и влияние его на молочную
железу высокопродуктивных
коров

стр. 322

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО ВЕТЕРИНАРНОМУ
И ФИТОСАНИТАРНОМУ НАДЗОРУ
(РОССЕЛЬХОЗНАДЗОР)
ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ
ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ»

ISSN 2304-196X (Print)
ISSN 2658-6959 (Online)

ВЕТЕРИНАРИЯ СЕГОДНЯ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ

ДЕКАБРЬ ТОМ 12 № 4 2023

Основан в 2012 г.

VETERINARY SCIENCE TODAY

QUARTERLY SCIENTIFIC JOURNAL

DECEMBER VOLUME 12 No. 4 2023

Published since 2012

Журнал «Ветеринария сегодня»

включен в Перечень рецензируемых научных изданий (ВАК):

1.5.10 – Вирусология (ветеринарные науки),

4.2.3 – Инфекционные болезни и иммунология животных (ветеринарные науки)

Миссией издания является представление информации об основных направлениях развития российской и мировой ветеринарной науки и практики и привлечение внимания научной общественности к актуальным проблемам и инновационным разработкам в области ветеринарии

Главный редактор: Груздев Константин Николаевич – д-р биол. наук, профессор, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3159-1969>; AuthorID: 304722; Scopus Author ID: 6506731135 e-mail: gruzdev@arriah.ru; тел.: 8 (4922) 45-37-96

Шеф-редактор: Мелано Юлия, советник Руководителя Федеральной службы по ветеринарному и фитосанитарному надзору (Россельхознадзор), г. Москва, Россия, e-mail: j.melano@ya.ru

Выпускающий редактор: Никешина Татьяна, канд. биол. наук, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия, e-mail: nikeshina@arriah.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0959-5915>; AuthorID: 768521; Тел: 8 (4922) 26-15-12, доб. 22-27

Фото на обложке: theasis / Gettyimages

Редакционная коллегия:

Болдбаатар Базарцэрэн – PhD в области ветеринарии, Институт ветеринарной медицины, г. Улан-Батор, Монголия; Scopus Author ID: 26634733300

Василевич Федор Иванович – д-р вет. наук, профессор, академик РАН, ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К. И. Скрябина», г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5317>; AuthorID: 285556; ResearcherID: K-9491-2015

Глотов Александр Гаврилович – д-р вет. наук, профессор, ФГБУН «Сибирский федеральный научный центр агробиотехнологий РАН», г. Новосибирск, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2006-0196>; AuthorID: 236129; Scopus Author ID: 7004340265

Гринь Светлана Анатольевна – д-р биол. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», г. Щелково, Россия; <https://orcid.org/0009-0000-8984-7002>; AuthorID: 563647

Гулюкин Михаил Иванович – д-р вет. наук, профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко», г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-7489-6175>; AuthorID: 112679; Scopus Author ID: 5611434690; ResearcherID: V-4640-2017

Забережный Алексей Дмитриевич – д-р биол. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт биологической промышленности», г. Щелково, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7635-2596>; AuthorID: 91643; Scopus Author ID: 6507196549; ResearcherID: V-7959-2017

Иголкин Алексей Сергеевич – канд. вет. наук, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5438-8026>; AuthorID: 721219

Ирза Виктор Николаевич – д-р вет. наук, доцент, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7489-1772>; AuthorID: 332278

Кононов Александр Владимирович – д-р вет. наук, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5523-3261>; AuthorID: 768208

Красочко Петр Альбинович – д-р вет. наук, профессор, УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины», г. Витебск, Беларусь; <https://orcid.org/0000-0002-4641-4757>; AuthorID: 751960; Scopus Author ID: 6504022390

Кузьмина Елена Васильевна – д-р вет. наук, Краснодарский научно-исследовательский ветеринарный институт – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Краснодарский научный центр по зоотехнии и ветеринарии», г. Краснодар, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-4744-0823>; AuthorID: 359696; Scopus Author ID: 57192088323

Ломако Юрий Васильевич – канд. вет. наук, доцент, РУП «Институт экспериментальной ветеринарии им. С. Н. Вышеселского», г. Минск, Беларусь; <https://orcid.org/0000-0002-9611-8286>; AuthorID: 1049578; Scopus Author ID: 55996656700; ResearcherID: AAE-5001-2019

Макаров Владимир Владимирович – д-р биол. наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8464-6380>; AuthorID: 78150; Scopus Author ID: 7401689971

Махамат Нгуерабе Ямтитина – канд. вет. наук, Комратский государственный университет, г. Комрат, Молдова; <https://orcid.org/0000-0002-2738-0408>; AuthorID: 1064174

Метлин Артем Евгеньевич – д-р вет. наук, Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций, г. Рим, Италия; <https://orcid.org/0000-0002-4283-0171>; AuthorID: 149714; Scopus Author ID: 6505942586; ResearcherID: Z-2189-2019

Мищенко Владимир Александрович – д-р вет. наук, профессор, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3751-2168>; AuthorID: 762858; Scopus Author ID: 7103128956

Мищенко Наталья Владимировна – д-р биол. наук, доцент, ФГБОУ ВО «Владимирский государственный университет им. А. Г. и Н. Г. Столетовых», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3643-3129>; AuthorID: 66095; Scopus Author ID: 7004534956

Настасиевич Иван – PhD в области ветеринарии, Институт гигиены и технологии мяса, г. Белград, Сербия; <https://orcid.org/0000-0002-7141-269X>

Недосеков Виталий Владимирович – д-р вет. наук, профессор, Национальный университет биоресурсов и природопользования Украины, г. Киев, Украина; <https://orcid.org/0000-0001-7581-7478>; AuthorID: 94733; Scopus Author ID: 57189580555

Никитин Иван Николаевич – д-р вет. наук, ФГБОУ ВО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана», г. Казань, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3981-0882>; AuthorID: 768437; ResearcherID: F-5330-2019

Плющиков Вадим Геннадьевич – д-р с.-х. наук, профессор, Аграрно-технологический институт, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-2057-4602>; AuthorID: 410076

Пронин Валерий Васильевич – д-р биол. наук, профессор, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6240-3062>; AuthorID: 666636; ResearcherID: C-3433-2014

Прохватилова Лариса Борисовна – канд. биол. наук, доцент, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9560-0724>; AuthorID: 49638; Scopus Author ID: 36244177300

Прунтова Ольга Владиславовна – д-р биол. наук, профессор, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3143-7339>; Scopus Author ID: 6504372679

Русалеев Владимир Сергеевич – д-р вет. наук, профессор, г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4972-6326>; AuthorID: 731801

Савченкова Ирина Петровна – д-р биол. наук, профессор, ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии им. К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко», г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3560-5045>; AuthorID: 116034; Scopus Author ID: 6506749368; ResearcherID: D-3777-2014

Самарджия Марко – PhD в области ветеринарии, профессор, Загребский университет, факультет ветеринарной медицины, г. Загреб, Хорватия; <https://orcid.org/0000-0003-0402-3173>; Scopus Author ID: 8410731800

Сидорчук Александр Андреевич – д-р вет. наук, профессор, г. Москва, Россия; AuthorID: 508887

Сисягин Павел Николаевич – д-р вет. наук, профессор, член-корреспондент РАН, г. Нижний Новгород, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1085-220X>; AuthorID: 702788

Соколович Марьяна – PhD в области ветеринарии, Хорватский ветеринарный институт, Центр птицеводства, г. Загреб, Хорватия; <https://orcid.org/0000-0003-3373-7415>; Scopus Author ID 21835149800

Старов Сергей Константинович – канд. вет. наук, старший научный сотрудник, заместитель главного редактора, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; AuthorID: 596191

Субботин Александр Михайлович – д-р биол. наук, профессор, заместитель Премьер-министра Республики Беларусь, г. Минск, Беларусь; <https://orcid.org/0000-0002-2449-0097>; AuthorID: 709795

Сулейманов Сулейман Мухитдинович – д-р вет. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный аграрный университет им. императора Петра I», г. Воронеж, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0461-9885>; AuthorID: 80671

Федотов Сергей Васильевич – д-р вет. наук, профессор, ФГБОУ ВО «Московская государственная академия ветеринарной медицины и биотехнологии – МВА им. К. И. Скрябина», г. Москва, Россия; AuthorID: 460625

Чвала Илья Александрович – канд. вет. наук, ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-1659-3256>; AuthorID: 705819; Scopus Author ID: 57204228517

Шахов Алексей Гаврилович – д-р вет. наук, профессор, член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт патологии, фармакологии и терапии Россельхозакадемии», г. Воронеж, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6177-8858>; AuthorID: 49638

Шкуратова Ирина Алексеевна – д-р вет. наук, профессор, член-корреспондент РАН, Уральский НИВИ – структурное подразделение ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0025-3545>; AuthorID: 482688

Эрдэнэбаатар Жанчивдорж – PhD в области ветеринарии, профессор, Институт ветеринарной медицины, г. Улан-Батор, Монголия; Scopus Author ID: 6602798556

Дизайн и верстка: Бондарь Мария
Ответственный редактор: Гусева Елена
Редактор-координатор: Мигулина Юлия
Редакторы-корректоры ФГБУ «ВНИИЗЖ»:
Нурмухамбетова-Михайлова Юлия, Рыгузова Мария
Корректор: Зверева Ирина
Журнал «Ветеринария сегодня» зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций, свидетельство о регистрации № ФС 77-49033 от 21 марта 2012 г.

Научный журнал «Ветеринария сегодня» включен в информационно-аналитическую систему РИНЦ, каталог журналов открытого доступа DOAJ, а также в список журналов, входящих в базу данных RSCI на платформе Web of Science, и международную базу данных EBSCO. Электронные версии журнала размещаются в полнотекстовом формате на сайте Научной электронной библиотеки (НЭБ) eLIBRARY.RU, в каталоге DOAJ и по адресу <http://veterinary.arriah.ru/jour/index>.

Тираж 1150 экземпляров.
Цена свободная.
Подписку на научный журнал «Ветеринария сегодня» можно оформить через Агентство по подписке ООО «УРАЛ-Пресс Стандарт»: Подписной индекс – 83862; 127015, г. Москва, Новодмитровская ул., дом 5а, строение 4; 8 (499) 700-05-07, факс: 789-86-36 доб. 3777; e-mail: moscow@ural-press.ru

Учредитель: 600901, г. Владимир, мкр. Юрьевец, ФГБУ «ВНИИЗЖ»
Издатель: ООО «Вейнард», 129626, г. Москва, проспект Мира, д. 102, стр. 31, комн. 12
Адрес редакции: 600901, г. Владимир, мкр. Юрьевец, ФГБУ «ВНИИЗЖ»
Типография: ООО «ГРАН ПРИ», 152900, Ярославская область, г. Рыбинск, ул. Луговая, 7
Подписано в печать: 18 декабря 2023 года
Дата выхода в свет: 30 декабря 2023 года

Creative Commons
Attribution 4.0 License



16+

The mission of the publication is the delivery of information on basic development trends of veterinary science and practice and highlighting of vital issues and innovative developments in veterinary area for scientific community

Editor-in-Chief: Konstantin N. Gruzdev – Dr. Sci. (Biology), Professor, Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3159-1969>; AuthorID: 304722; Scopus Author ID: 6506731135; e-mail: gruzdev@arriah.ru; Tel.: +7 (4922) 45-37-96

Editorial Director: Julia Melano, Advisor to the Head of the Federal Service for Veterinary and Phytosanitary Surveillance (Rosselkhoznadzor), Moscow, Russia; e-mail: j.melano@ya.ru

Executive Editor: Tatiana Nikesheina, Cand. Sci. (Biology), Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; e-mail: nikesheina@arriah.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0959-5915>; AuthorID: 768521; Tel.: +7 (4922) 26-15-12, ext. 22-27

Cover photo: theasis / GettyImages

Editorial Board:

Boldbaatar Bazartseren – PhD/DVM, Institute of Veterinary Medicine, Ulan Bator, Mongolia; Scopus Author ID: 2663473300

Fyodor I. Vasilyevich – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Academician of the RAS, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA n. a. K. I. Skryabin, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0786-5317>; AuthorID: 285556; ResearcherID: K-9491-2015

Alexander G. Glotov – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Siberian Federal Scientific Centre of Agro-BioTechnologies of the Russian Academy of Sciences (SFSCAS RAS), Novosibirsk, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2006-0196>; AuthorID: 236129; Scopus Author ID: 7004340265

Svetlana A. Grin – Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the RAS, All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry, Schelkovo, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8984-7002>; AuthorID: 563647

Mikhail I. Gulyukin – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary Scientist of the Russian Federation, Federal Scientific Centre VIEV, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7489-6175>; AuthorID: 112679; Scopus Author ID: 56114346900; ResearcherID: V-4640-2017

Alexey D. Zaberezhny – Dr. Sci. (Biology), Professor, Corresponding Member of the RAS, All-Russian Research and Technological Institute of Biological Industry, Schelkovo, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7635-2596>; AuthorID: 91643; Scopus Author ID: 6507196549; ResearcherID: V-7959-2017

Alexey S. Igolkin – Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5438-8026>; AuthorID: 721219

Viktor N. Irza – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Associate Professor, Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7489-1772>; AuthorID: 332278

Alexander V. Kononov – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5523-3261>; AuthorID: 768208

Petr A. Krasochko – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Dr. Sci. (Biology), Professor, The Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine, Vitebsk, Belarus; <https://orcid.org/0000-0002-4641-4757>; AuthorID: 751960; Scopus Author ID: 6504022390

Elena V. Kuzminova – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Krasnodar Research Veterinary Institute – Detached Unit Krasnodar Research Centre for Animal Husbandry and Veterinary Medicine, Krasnodar, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-4744-0823>; AuthorID: 359696; Scopus Author ID: 57192088323

Yuri V. Lomako – Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Associate Professor, Research Republican Unitary Enterprise the Institute of Experimental Veterinary Medicine n. a. S. N. Vyshesky, Minsk, Belarus; <https://orcid.org/0000-0002-9611-8286>; AuthorID: 1049578; Scopus Author ID: 55996656700; ResearcherID: AAE-5001-2019

Vladimir V. Makarov – Dr. Sci. (Biology), Professor, RUDN University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8464-6380>; AuthorID: 78150; Scopus Author ID: 7401689971

Mahamat Nguerabe Yamtitina – Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Komrat State University, Komrat, Moldova; <https://orcid.org/0000-0002-2738-0408>; AuthorID: 1064174

Artem Ye. Metlin – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, Italy; <https://orcid.org/0000-0002-4283-0171>; AuthorID: 149714; Scopus Author ID: 6505942586; ResearcherID: Z-2189-2019

Vladimir A. Mischenko – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3751-2168>; AuthorID: 762858; Scopus Author ID: 7103128956

Natalia V. Mischenko – Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Vladimir State University, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3643-3129>; AuthorID: 66095; Scopus Author ID: 7004534956

Ivan Nastasijevic – PhD/DVM, Institute of Meat Hygiene and Technology, Belgrade, Serbia; <https://orcid.org/0000-0002-7141-269X>

Vitaly V. Nedosekov – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, National University of Life and Environmental Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-7581-7478>; AuthorID: 94733; Scopus Author ID: 57189580555

Ivan N. Nikitin – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Kazan State Academy of Veterinary Medicine n. a. N. E. Bauman, Kazan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3981-0882>; AuthorID: 768437; ResearcherID: F-5330-2019

Vadim G. Plyusnikov – Dr. Sci. (Agricultural Science), Professor, Agrarian and Technological Institute, RUDN University, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2057-4602>; AuthorID: 410076

Valery V. Pronin – Dr. Sci. (Biology), Professor, Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6240-3062>; AuthorID: 666636; ResearcherID: C-3433-2014

Larisa B. Prokhvatilova – Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9560-0724>; AuthorID: 49638; Scopus Author ID: 36244177300

Olga V. Pruntova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3143-7339>; AuthorID: 416163; Scopus Author ID: 6504372679

Vladimir S. Rusaleyev – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4972-6326>; AuthorID: 731801

Irina P. Savchenkova – Dr. Sci. (Biology), Professor, Federal Scientific Centre VIEV, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3560-5045>; AuthorID: 116034; Scopus Author ID: 6506749368; ResearcherID: D-3777-2014

Marko Samardžija – PhD/DVM, Professor, University of Zagreb, Faculty of Veterinary Medicine, Zagreb, Croatia; <https://orcid.org/0000-0003-0402-3173>; Scopus Author ID: 8410731800

Alexander A. Sidorchuk – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Moscow, Russia; AuthorID: 508887

Pavel N. Sisayagin – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1085-220X>; AuthorID: 702788

Marijana Sokolovic – PhD/DVM, Croatian Veterinary Institute, Poultry Centre, Zagreb, Croatia; <https://orcid.org/0000-0003-3373-7415>; Scopus Author ID: 21835149800

Sergey K. Starov – Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Deputy Editor-in-Chief, Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; AuthorID: 596191

Alexander M. Subbotin – Dr. Sci. (Biology), Professor, Deputy Prime Minister of the Republic of Belarus, Minsk, Belarus; <https://orcid.org/0000-0002-2449-0097>; AuthorID: 709795

Suleiman M. Suleymanov – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Honorary Scientist of the Russian Federation, Voronezh State Agrarian University n. a. Emperor Peter the Great, Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0461-9885>; AuthorID: 80671

Sergei V. Fedotov – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology – MVA n. a. K. I. Skryabin, Moscow, Russia; AuthorID: 460625

Ilya A. Chvala – Cand. Sci. (Veterinary Medicine), Federal Centre for Animal Health, Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1659-3256>; AuthorID: 705819; Scopus Author ID: 57204228517

Alexey G. Shakhov – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, RAS Associate Member, All-Russian Veterinary Research Institute of Pathology, Pharmacology and Therapy of the RAAS, Voronezh, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6177-8858>; AuthorID: 49638

Irina A. Shkuratova – Dr. Sci. (Veterinary Medicine), Professor, Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Ural Research Veterinary Institute – UrFASRC, UrB of RAS, Yekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0025-3545>; AuthorID: 482688

Erdenebaatar Janchivdorj – PhD/DVM, Professor, Institute of Veterinary Medicine, Ulan Bator, Mongolia; Scopus Author ID: 6602798556

Design and composition: Maria Bondar

Managing Editor: Elena Guseva

Coordinating Editor: Julia Migulina

Content editors of FGBI "ARRIAH":

Julia Nurmukhambetova-Mikhailova, Maria Ryaguzova

Proof-reader: Irina Zvereva

The Journal "Veterinary Science Today" is registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media Federal Service, Registration Certificate No F5 77-49033, March 21, 2012.

Scientific Journal "Veterinary Science Today" is included in the information analysis system – Russian Science Citation Index, Directory of Open Access Journals DOAJ, as well as in the Web of Science RSCI database and in the international database of EBSCO. Full-text e-versions of the Journal are published on the website of the Scientific Electronic Library, eLIBRARY.RU, DOAJ, and <http://veterinary.arriah.ru/jour/index>.

Circulation: 1150. Price: unregulated
Veterinary Science Today Journal can be subscribed through the UrP-Press subscription agency: Subscription code – 83862; 127015, Moscow, Novodmitrovskaya str., 5a, str. 4; +7 (499) 700-05-07, fax: 789-86-36 add. 3777; e-mail: moscow@ural-press.ru

Founder: 600901, Vladimir, Yur'evets, Federal Centre for Animal Health

Publisher: Veinard, 129626, Moscow,

102 Prospect Mira, bld. 31, office 12

Editorial Board Office: 600901, Vladimir, Yur'evets, Federal Centre for Animal Health

Printing Office: Grand Prix, 152900, Yaroslavl Oblast, Rybinsk, Lugovaya str., 7

Approved for print: December 18, 2023

Issued: December 30, 2023

Creative Commons
Attribution 4.0 License



16+

Содержание

ОБЗОРЫ | БОЛЕЗНИ КРС

- 278** Небовирусная инфекция крупного рогатого скота (обзор литературы)
В. А. Мищенко, А. В. Мищенко, Т. Б. Никешина, Ю. В. Бровко, А. И. Кушлубаева

ОБЗОРЫ | БОЛЕЗНИ ПТИЦ

- 284** Колибактериоз птиц — актуальные вопросы
А. О. Герасимова, О. Б. Новикова, А. А. Савичева
- 293** Эпизоотическая ситуация в мире по гриппу птиц (2019–2022 гг.).
Расширение спектра хозяев как проявление эволюции вируса высокопатогенного гриппа птиц
**М. В. Жильцова, Т. П. Акимова, А. В. Варкентин, М. Н. Митрофанова,
А. В. Мазнева, В. П. Семакина, Е. С. Выставкина**

ОБЗОРЫ | БОЛЕЗНИ МЕЛКИХ ДОМАШНИХ ЖИВОТНЫХ

- 303** Панлейкопения кошек (обзор)
А. М. Киселев, С. В. Щербинин, Т. С. Галкина

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | БОЛЕЗНИ КРС

- 308** Ретроспективный анализ распространения лейкоза крупного рогатого скота
в Республике Дагестан с учетом природно-климатических условий
А. Р. Мустафаев, М. О. Баратов
- 315** Изучение и идентификация изолятов вируса вирусной диареи крупного рогатого скота,
выделенных на территории России с 2019 по 2022 г.
Р. И. Бубякин, С. В. Кононова, И. Н. Шумилова, О. П. Бьядовская, А. О. Кротова, А. В. Кононов
- 322** Оценка ранозаживляющего эффекта кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля
и влияние его на молочную железу высокопродуктивных коров
**Л. И. Дроздова, А. С. Баркова, М. Н. Исакова, Л. П. Ларионов,
В. В. Пермикин, Н. М. Стариков, Т. Г. Хонина**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | ЯЩУР

- 331** Биологические свойства штамма А 2205/G-IV вируса ящура
**М. В. Сидоровская, С. Н. Фомина, В. В. Никифоров, Т. А. Комарова,
М. А. Шевченко, Н. А. Колчанов, С. Р. Кременчукская**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | ВЕТЕРИНАРНАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ

- 337** Динамика эпизоотического процесса эмфизематозного карбункула животных на территории Республики Казахстан
**А. Абуталип, Б. Д. Айтжанов, А. К. Мусаева, В. Ю. Сущих, Н. Н. Егорова,
Е. К. Оспанов, М. А. Бердикулов, К. А. Калкабаев, Н. Матихан**

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | БИОТЕХНОЛОГИЯ

- 345** Получение клеточной линии козьего происхождения (*Capra hircus*) TCh как результат кариологической
и морфологической трансформации ПЛК ЯДК-04 при субкультивировании с применением сыворотки
крупного рогатого скота, обработанной лантаноидами
Е. А. Трофимова, С. В. Кононова, И. Н. Шумилова, Б. Л. Манин
- 354** Влияние мезенхимных стволовых клеток на сперму животных при хранении
Е. Ю. Закирова, А. Г. Маланьева, А. М. Аймалетдинов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ | ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

- 363** Организация ветеринарного обслуживания животноводческих хозяйств в Российской Федерации
М. А. Шибяев, А. С. Оганесян, А. М. Селянин, А. В. Бельчихина, И. М. Клиновицкая, А. К. Караулов

ЮБИЛЕЙНЫЕ ДАТЫ

- 372** Дудников Андрей Иванович
(к 95-летию со дня рождения)

Contents

REVIEWS | BOVINE DISEASES

- 278** Bovine nebovirus infection (review)
V. A. Mischenko, A. V. Mischenko, T. B. Nikeshina, Yu. V. Brovko, A. I. Kushlubaeva

REVIEWS | AVIAN DISEASES

- 284** Avian colibacillosis – current aspects
A. O. Gerasimova, O. B. Novikova, A. A. Savicheva
- 293** Global avian influenza situation (2019–2022). Host range expansion as evidence of high pathogenicity avian influenza virus evolution
M. V. Zhiltsova, T. P. Akimova, A. V. Varkentin, M. N. Mitrofanova, A. V. Mazneva, V. P. Semakina, E. S. Vystavkina

REVIEWS | DISEASES OF SMALL PETS

- 303** Feline panleukopenia (review)
A. M. Kiselev, S. V. Shcherbinin, T. S. Galkina

ORIGINAL ARTICLES | BOVINE DISEASES

- 308** Retrospective analysis of enzootic bovine leucosis spread in Republic of Dagestan considering natural and climatic conditions
A. R. Mustafayev, M. O. Baratov
- 315** Testing and identification of bovine viral diarrhea virus isolates recovered in Russia between 2019 and 2022
R. I. Bubyakin, S. V. Kononova, I. N. Shumilova, O. P. Byadovskaya, A. O. Krotova, A. V. Kononov
- 322** Evaluating wound-healing effect of silicon-zinc-boron-containing glycerohydrogel and its effect on mammary glands of high producing dairy cows
L. I. Drozdova, A. S. Barkova, M. N. Isakova, L. P. Larionov, V. V. Permikin, N. M. Starikov, T. G. Khonina

ORIGINAL ARTICLES | FOOT-AND-MOUTH DISEASE

- 331** Biological properties of foot-and-mouth disease virus A 2205/G-IV strain
M. V. Sidorovskaya, S. N. Fomina, V. V. Nikiforov, T. A. Komarova, M. A. Shevchenko, N. A. Kolchanov, S. R. Kremenchugskaya

ORIGINAL ARTICLES | VETERINARY MICROBIOLOGY

- 337** Dynamics of blackleg epizootic process in the Republic of Kazakhstan
A. Abutalip, B. D. Aitzhanov, A. K. Mussayeva, V. Yu. Sushchikh, N. N. Yegorova, Ye. K. Ospanov, M. A. Berdikulov, K. A. Kalkabayev, N. Matikhan

ORIGINAL ARTICLES | BIOTECHNOLOGY

- 345** Goat-derived cell line (*Capra hircus*) TCh generated by karyological and morphological transformation of YaDK-04 CCL during subcultivation with lanthanide-treated bovine serum
E. A. Trofimova, S. V. Kononova, I. N. Shumilova, B. L. Manin
- 354** Effect of mesenchymal stem cells on animal semen during storage
E. Yu. Zakirova, A. G. Malanyeva, A. M. Aimaletdinov

ORIGINAL ARTICLES | GENERAL ISSUES

- 363** Provision of veterinary services in livestock holdings in the Russian Federation
M. A. Shibayev, A. S. Oganessian, A. M. Selyanin, A. V. Belchikhina, I. M. Klinovitskaya, A. K. Karaulov

ANNIVERSARY DATES

- 372** Andrey I. Dudnikov
(on the 95th anniversary of his birth)



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-278-283
УДК 619:616.98:578:616.3-053.2(048)



Небовирусная инфекция крупного рогатого скота (обзор литературы)

В. А. Мищенко¹, А. В. Мищенко², Т. Б. Никешина¹, Ю. В. Бровко³, А. И. Кушлубаева⁴

¹ ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, Россия

² ФГБНУ «Федеральный научный центр – Всероссийский научно-исследовательский институт экспериментальной ветеринарии имени К. И. Скрябина и Я. Р. Коваленко Российской академии наук» (ФГБНУ ФНЦ ВИЭВ РАН), г. Москва, Россия

³ Тульский филиал ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (Тульский филиал ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Тула, Россия

⁴ Татарский филиал ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (Татарский филиал ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ

Животноводство является одной из основных отраслей сельского хозяйства в большинстве стран мира, в том числе и в Российской Федерации, рентабельность которой обуславливают три основных фактора: генетический потенциал животных, полноценное кормление и благополучие по инфекционным, инвазионным и массовым незаразным болезням. Получение и выращивание здорового молодняка крупного рогатого скота является одной из наиболее важных и трудных задач. В структуре заболеваний новорожденных телят в ранний постнатальный период преобладающее место занимают нарушения функции пищеварительной системы, клинически проявляющиеся диареей, обуславливающей развитие выраженной дегидратации, токсемии, энрофтальмии, мембранопатологии, иммунодефицитов и нарушений обмена веществ. Массовые диареи новорожденных телят отличаются значительным полиморфизмом, включающим широкий спектр различных факторов, в том числе генетических, физиологических, санитарно-гигиенических и инфекционных. Ведущей причиной массовых гастроэнтеритов новорожденных телят являются инфекционные агенты. В большинстве случаев вирусы служат пусковым механизмом в развитии патологии желудочно-кишечного тракта, а бактерии играют вторичную роль. Долгое время считалось, что первостепенное значение в этиологии массовых диарей новорожденных телят имеют ротавирусы, коронавирусы и пестивирусы (возбудители вирусной диареи – болезни слизистых). В последние годы в пробах фекалий больных диареей телят был обнаружен ряд новых и малоизученных вирусов, в том числе кобувир, небовирус, норовирус, торовирус и астровирус, роль которых в развитии диареи окончательно не определена. Остается невыясненной их роль в качестве первичных патогенов, агентов коинфекции или комменсалов. В последнее время произошло широкое распространение данных возбудителей болезней животных в различных странах мира. В конце XX – начале XXI века в Российскую Федерацию было импортировано большое количество крупного рогатого скота, в том числе из стран, неблагополучных по небовирусной инфекции. В статье приведены сведения о небовирусной инфекции крупного рогатого скота (распространение, характеристика возбудителя, клинические признаки заболевания, эпизоотологические особенности болезни).

Ключевые слова: обзор, крупный рогатый скот молочных и мясных пород, новорожденные телята, яки, диарея, небовирусы, генетическая гетерогенность, рекомбинации

Для цитирования: Мищенко В. А., Мищенко А. В., Никешина Т. Б., Бровко Ю. В., Кушлубаева А. И. Небовирусная инфекция крупного рогатого скота (обзор литературы). *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 278–283. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-278-283.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Мищенко Владимир Александрович, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биотехнологий и конструирования вирусных препаратов ФГБУ «ВНИИЗЖ», 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьевец, e-mail: mishenko@arriah.ru.

Bovine nebovirus infection (review)

V. A. Mishchenko¹, A. V. Mischenko², T. B. Nikeshina¹, Yu. V. Brovko³, A. I. Kushlubayeva⁴

¹ FGBI "Federal Centre for Animal Health" (FGBI "ARRIAH"), Vladimir, Russia

² FSBSI "Federal Scientific Centre VIEV" (FSC VIEV), Moscow, Russia

³ Tula Branch of FGBI "Federal Centre for Animal Health" (Tula Branch of FGBI "ARRIAH"), Tula, Russia

⁴ Tatarian Branch of FGBI "Federal Centre for Animal Health" (Tatarian Branch of FGBI "ARRIAH"), Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

SUMMARY

Animal husbandry is one of the main agricultural industries in most countries over the world as well as in the Russian Federation, and its profitability is determined by three main factors: the animal genetic potential, complete diet and freedom from infectious, invasive and mass non-infectious diseases. One of the most significant and difficult tasks is to generate and rear healthy young cattle. Digestive disorders clinically manifested by diarrhea resulting in apparent dehydration, toxemia, enophthalmos, membrane pathology, immunodeficiency and metabolic disorders are prevalent among neonatal calf diseases in early postnatal period. Massive diarrhea in neonatal calves is characterized by significant polymorphism, involving a wide range of various factors including genetic, physiological, sanitary and hygienic as well as infectious factors. Infectious agents are the main causes of massive gastroenteritis in neonatal calves. In most cases viruses serve as triggers for gastrointestinal pathology development and bacteria play the secondary role. For a long time, rotaviruses, coronaviruses and pestiviruses have been believed to play the main role in etiology of massive neonatal calf diarrhea. In recent years, a number of new and understudied viruses, including kobuvirus, nebovirus,

norovirus, torovirus and astrovirus, have been detected in fecal samples from diarrheic calves and their role in diarrhea development has not been definitively determined. Their role as primary pathogens, coinfection agents or commensals remains unclear. Recently these animal pathogens have widely spread in different countries of the world. At the end of the XX century – beginning of the XXI century, large numbers of cattle were imported to the Russian Federation, including cattle from the nebovirus-infected countries. Data on nebovirus infection (occurrence, pathogen characteristics, disease clinical signs and epizootological features) are given in the paper.

Keywords: review, dairy and meat cattle, neonatal calves, yaks, diarrhea, neboviruses, genetic heterogeneity, recombinations

For citation: Mischenko V. A., Mischenko A. V., Nikeshina T. B., Brovko Yu. V., Kushlubaeva A. I. Bovine nebovirus infection (review). *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 278–283. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-278-283.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Vladimir A. Mischenko, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory for Biotechnology and Design of Viral Drugs, FGBI "ARRIAH", 600901, Russia, Vladimir, Yur'evets, e-mail: mishenko@arriah.ru.

Долгое время считалось, что основную роль в этиологии массовых диарей новорожденных телят играют ротавирусы, коронавирусы, парвовирусы, энтеровирусы и пестивирусы, одним из представителей последних является возбудитель вирусной диареи – болезни слизистых крупного рогатого скота [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10]. Для профилактики ротавирусной, коронавирусной инфекций и вирусной диареи, вызванной вирусом первого генотипа, в Российской Федерации были разработаны инактивированные вакцины [1, 2, 3, 4]. В настоящее время на территории страны зарегистрированы случаи циркуляции возбудителей вирусной диареи – болезни слизистых, относящихся более чем к 15 субгенотипам всех 3 генотипов [3]. В последние годы в пробах фекалий больных диареей телят были обнаружены новые, малоизученные вирусы, такие как кобувирусы, торовирусы, небовирусы, норовирусы и астровирусы [5, 6, 11, 12, 13, 14, 15], роль которых в развитии болезни до сих пор окончательно не определена. Такое многообразие возбудителей создает значительные трудности при определении этиологических факторов желудочно-кишечных патологий новорожденных телят и, как следствие, приводит к выбору недостаточно эффективных средств специфической профилактики и значительному экономическому ущербу. Данная проблема особенно актуальна для племенных животноводческих хозяйств, занимающихся разведением высокопродуктивных животных.

В 1976 г. в пробах фекалий, отобранных от больных диареей новорожденных телят из населенного пункта недалеко от Ньюбери в Южной Англии, был выявлен РНК-содержащий вирус, получивший название *Newbury agent 1*. При проведении электронной микроскопии установлено, что вирионы этого вируса – это мелкие (диаметр 36,6 нм) безоболочечные частицы с икосаэдрической симметрией ($E = 3$), которые состоят из 90 димеров главного структурного белка VP1 (58–62 кДа). На внешней поверхности капсида располагаются 32 чашеобразных углубления с характерной для калицивирусов структурой. Выделенный возбудитель был отнесен к семейству *Caliciviridae*. Молекулярная масса вириона составляет 15 МДа, константа седиментации – 170–187 S, плавающая плотность в хлориде цезия – 1,34 г/см³. Выделенный возбудитель, как и все калицивирусы, устойчив в окружающей среде, кислой

среде, а также к нагреванию и действию хлороформа. Было установлено, что заражение новорожденных телят небовирусом происходит фекально-оральным и контактным путем. Однако выделенный вирус отличался от известных в то время представителей семейства *Caliciviridae* [6, 16, 17, 18, 19].

В начале XXI века была предложена новая система классификации калицивирусов, основанная на результатах исследований возбудителей методами молекулярной биологии [20]. В состав семейства *Caliciviridae* входило четыре рода: везивирусы, норовирусы, саповирусы и лаговвирусы. Вирус *Newbury 1* был отнесен к роду *Norovirus*. В то же время результаты молекулярно-биологических исследований свидетельствовали, что вирус *Newbury 1/76UK*, как и ряд идентичных ему вирусов, выделенных из фекалий больных диареей новорожденных телят, отличались от всех известных норовирусов. В 1980 г. из проб фекалий от больных диареей телят из животноводческого хозяйства Небраски (США) был изолирован калицивирус, который был родственным вирусу *Newbury 1/76UK*. Однако, по данным филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей, этот возбудитель, получивший название по месту отбора проб (*Nebraska 80/US*), отличался от всех известных вирусов, что послужило основанием для выделения изолированного вируса в новый род *Nebovirus* [18, 21].

Небовирус – безоболочечный вирус икосаэдрической формы с $T = 3$ и $T = 1$ симметрией, диаметр – 35 нм. Основной хозяин возбудителя – крупный рогатый скот. Этот патоген может вызывать некротический гепатит, способный стать причиной кровотечений со смертельным исходом. Репликация небовируса происходит в цитоплазме эпителия кишечника. Небовирусы, как и все другие калицивирусы, стабильны, обладают высокой устойчивостью по отношению к физическим и химическим факторам окружающей среды, сохраняют инфекционную активность при pH 2,7 в течение 3 ч при комнатной температуре. Вирусы устойчивы к эфиру, хлороформу, гуанидину, дезоксихолату натрия, желчным кислотам. Возбудитель сохраняет инфекционную активность при 60 °C в течение 30 мин [6, 19, 22, 23].

В 2010 г. вирусы *Newbury 1/76/UK* и *Nebraska 80/US* были отнесены к новому роду *Nebovirus* семейства *Caliciviridae*. В последующем классификация выделенных

штаммов небовирусов проводилась по результатам филогенетического анализа нуклеотидных последовательностей VP1 [14, 21, 23]. Геном небовируса, представленный однонитевой РНК с молекулярной массой 2,6–2,8 МДа, размером 7,4 тыс. нуклеотидных оснований и состоящий из двух основных ORF, кодирует неструктурный полипептид с геном основного структурного капсидного белка (VP1) в рамке с неструктурным полипептидом.

Все выявленные небовирусы близкородственны по структуре генома, но часто генетически и антигенно различаются. Геном небовируса подвержен мутациям, что приводит к антигенному дрейфу и рекомбинациям, а также к возникновению новых антигенно измененных вариантов возбудителя [14, 24, 25, 26, 27, 28]. Мутационные процессы затрагивают участки генома, отвечающие за связывание калицивирусов с рецепторами эпителиальных клеток слизистой оболочки кишечника [1]. Считается, что эволюция небовирусов происходит путем рекомбинаций [23, 24, 27, 29, 30]. Репликация и сборка небовируса осуществляется в цитоплазме, а вирусные частицы высвобождаются при разрушении клетки. Циклы репликации у всех известных калицивирусов схожи: для адсорбции и проникновения они взаимодействуют со множеством факторов прикрепления к клеточной поверхности (гликанами) и с корецепторами (белками); для образования репликативных комплексов используют клеточные мембраны [1, 16, 17, 29]. Попытки культивировать небовирус в культурах клеток MDBK и PB к успеху не привели [6, 21].

Патоморфологические изменения и клинические признаки при небовирусной инфекции сходны с таковыми, регистрируемыми при ротавирусной, коронавирусной и кобувирусной инфекциях, а также при вирусной диарее – болезни слизистых крупного рогатого скота, что затрудняет клиническую и патолого-анатомическую диагностику [11, 31].

Небовирусы размножаются в эпителии ворсинок кишечника, а также в клетках иммунной системы. При этом происходит расширение и притупление ворсинок кишечника, отслаивание эпителиальных клеток, гиперплазия эпителия крипт, вакуолизация цитоплазмы, инфильтрация пораженных клеток. Наиболее выраженные изменения регистрируются в слизистой оболочке проксимального отдела кишечника (двенадцатиперстной, тощей и подвздошной кишке), где отмечаются воспалительные процессы, сопровождающиеся атрофией кишечных ворсинок и гипертрофией кишечных желез [9, 29, 31, 32]. Регистрируется некроз эпителия ворсинок тонкого отдела кишечника. Отмечается снижение ферментативной активности клеток и развитие вторичной дисахаридной недостаточности, что приводит к развитию диареи [9, 32].

Эпизоотологическими особенностями небовирусной инфекции являются: длительное выделение возбудителя из организма больных животных и животных-вирусоносителей, высокая контагиозность и устойчивость вируса во внешней среде. Резервуаром и источником небовируса являются инфицированные (больные и переболевшие) животные. Факторами передачи небовирусов могут служить контаминированные возбудителем корма и вода. При небовирусной инфекции реализуется фекально-оральный механизм передачи возбудителя, в основном через корма и воду.

Считается, что инкубационный период при заражении данным патогеном новорожденных телят составляет 12–48 ч, а продолжительность болезни – от 2 до 30 дней. Через 12 ч после экспериментального заражения *Newbury 1/76UK* у телят-гнотобиотов были выявлены повреждения слизистых оболочек двенадцатиперстной и тощей кишки. Небовирус был обнаружен в энтероцитах, расположенных по бокам ворсинок [18]. У больных новорожденных телят в животноводческих хозяйствах при небовирусной инфекции регистрировали анорексию, диарею, энтофальмию, дегидратацию и нарушение обмена веществ. При вскрытии трупов павших животных наблюдали воспаление слизистой оболочки двенадцатиперстной и тощей кишки. У экспериментально инфицированных штаммами небовируса *Newbury 1/76UK* и *Nebraska 80/US* новорожденных безмолозивных телят клинические признаки не отличались. При вскрытии трупов павших телят различий в патолого-анатомических изменениях установлено не было [9, 16, 18, 21, 26, 33, 34].

Китайскими учеными были проведены исследования по выяснению причин вспышек диареи среди новорожденных телят яков на территории Цинхай-Тибетского плато. С этой целью отобрали 354 пробы фекалий от новорожденных животных из 55 ферм. При исследовании методом полимеразной цепной реакции в 22% образцов была обнаружена РНК небовируса. В результате филогенетического анализа 78 изолятов возбудителя установили, что 69 из них имеют близкое родство с *Nebraska*-подобными штаммами, а 9 изолятов, циркулирующих на 6 фермах в 2 административных округах, являются представителями нового генотипа небовируса [13].

В 2012 г. в одном из хозяйств г. Кыркларели (Восточная Фракия, Турция), где содержалось 250 коров и 200 телят, было зарегистрировано массовое желудочно-кишечное заболевание новорожденных животных. При этом заболело около 60% телят, в результате чего 30% погибло. При патолого-анатомическом вскрытии трупов выявили изменения, характерные для ротавирусной и коронавирусной инфекций. В пробах фекалий больных телят были обнаружены: ротавирус, коронавирус и *Cryptosporidium*. В трех пробах при проведении молекулярных исследований выявлен калицивирус, который был на 65% гомологичен небовирусу *Nebraska*. Выделенный возбудитель получил название *Kirkclareli virus* по месту отбора проб. По результатам филогенетического анализа он был отнесен к роду *Nebovirus*. Детальный анализ полученных данных явился основанием для предположения о том, что *Kirkclareli virus* может быть предком рода *Nebovirus* [21].

Guo Z. et al. в пробах фекалий, отобранных от больных гастроэнтеритом новорожденных телят на одной из молочных ферм Китая, были обнаружены норовирус и небовирус, что указывает на совместную циркуляцию в стаде указанных возбудителей, вызывающих смешанные инфекции [14].

При выяснении этиологии массовых желудочно-кишечных заболеваний новорожденных телят из 13 молочно-товарных ферм 5 провинций Китая в 73,2% проб фекалий выявили ротавирус, в 36,6% – коронавирус, в 31,7% – возбудитель вирусной диареи и в 41,8% – небовирус. Во многих образцах было обнаружено по 2–3 патогена, а в некоторых – все 4 вируса. По данным филогенетического анализа, все исследованные изоляты небовируса принадлежат к группе *Nebraska*

(*Nebraska-like strains*), из них 14 относятся к линии 1, а 4 – к линии 3. Также были выявлены рекомбинации в VP1 небовируса [32]. Полученные китайскими учеными данные свидетельствуют о широком распространении небовируса в стадах мясного и молочного скота, а также в гуртах яков на территории страны [13, 14, 26, 27, 32].

Как показывают многочисленные публикации, небовирус был выделен из проб фекалий, отобранных от больных диареей новорожденных телят в Англии [16, 18, 19, 23], Бразилии [12], Венгрии [15], Германии [34], Франции [30], Италии [24], Швеции [35], Иране [36], Китае [13, 14, 26, 27, 32], США [33, 37], Тунисе [28], Турции [21, 38, 39], Южной Кореи [40] и других странах. Рядом исследователей небовирус выявлен в образцах фекалий, полученных не только от больных, но и от клинически здоровых телят из тех же хозяйств. Можно предположить, что биологический материал был отобран в разные периоды патологического процесса (инкубационный период или стадия реконвалесценции). Вероятно, этим же можно объяснить и различный уровень (4,8–41,8%) превалентности выявленного небовируса.

В таблице приведена характеристика выявленных в пробах фекалий новорожденных телят небовирусов, циркулирующих в различных странах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Небовирусная инфекция новорожденных телят регистрируется во многих странах мира, имеющих тесные экономические связи с Российской Федерацией. Из Германии, США, Франции, Венгрии и ряда других государств, где была диагностирована небовирусная инфекция, на территорию России было импортировано большое количество крупного рогатого скота молочных и мясных пород. Все это свидетельствует о высокой вероятности завоза животных, инфицированных возбудителями различных инфекционных болезней, что подтверждается наличием пестивирусов (возбудителей вирусной диареи – болезни слизистых) в пробах биологического материала, отобранного от абортплодов и трупов новорожденных телят, полученных от поступивших из-за рубежа нетелей. Зарегистрированы случаи выявления циркулирования рекомбинантных штаммов небовируса. В ряде случаев в пробах патологического материала, отобранного от одних и тех же животных, наряду с небовирусом были выявлены и другие возбудители, в том числе норовирус и астровирус.

Патолого-анатомические изменения при небовирусной инфекции сходны с таковыми при ротавирусной, коронавирусной, норовирусной, торовирусной инфекциях и вирусной диарее. В основном диарея новорожденных телят протекает в виде смешанных инфекций. Все это значительно затрудняет клиническую и патолого-анатомическую диагностику выявленной патологии желудочно-кишечного тракта, а также специфическую профилактику вирусных диарей.

Приведенные данные о небовирусной инфекции крупного рогатого скота и ее широком распространении во многих странах мира свидетельствуют о необходимости изучения данной проблемы, особенно в племенных хозяйствах, проведения мониторинговых исследований проб патологического материала от новорожденных телят с клиническими признаками желудочно-кишечных заболеваний, разработки средств и методов борьбы и профилактики данной инфекции.

Таблица

Характеристика циркулирующих в странах мира небовирусов

Table

Characteristics of the neboviruses circulating in the countries

Страны	Генотип небовируса	Номер источника
Англия	<i>Newbury 1/76/UK; Nebraska 80/US</i>	16, 18, 19, 23
США	<i>Nebraska 80/US</i>	33, 37
Германия	<i>Newbury 1/76/UK</i>	34
Франция	<i>Nebraska 80/US; Dijon A216/06/FR</i>	30
Китай	<i>Newbury 1-like strains; Nebraska-like strains; Dijon A216-like strains</i>	13, 14, 26, 27, 32
Бразилия	<i>Newbury 1/76/UK</i>	12
Турция	<i>Newbury 1-like strains; Nebraska-like strains; Kirlareli virus</i>	21, 38, 39
Италия	<i>Newbury 1/76/UK; Nebraska 80/US</i>	24
Венгрия	<i>Newbury 1/76/UK</i>	15
Иран	<i>Newbury 1/76/UK; Nebraska 80/US</i>	36
Тунис	<i>Nebraska 80/US; Dijon A216-like strains</i>	28
Южная Корея	<i>Newbury 1/76/UK; Nebraska-like strains</i>	40
Швеция	<i>Newbury 1-like strains; Nebraska-like strains</i>	35

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные инфекционные болезни крупного рогатого скота: руководство. Под ред. Т. И. Алипера. М.: Сельскохозяйственные технологии; 2021. 832 с.
2. Гаффаров Х. З., Иванов А. В., Непоклонов Е. А., Равилов А. З. Моно- и смешанные инфекционные диареи новорожденных телят и поросят. Казань: Фэн; 2002. 590 с.
3. Глотов А. Г., Глотова Т. И., Нефедченко А. В., Котенева С. В. Генетический полиморфизм и распространение пестивирусов (*Flaviviridae: Pestivirus*) крупного рогатого скота в мире и в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67 (1): 18–26. DOI: 10.36233/0507-4088-96.
4. Кочетков С. А., Шибяев М. А., Чупин С. А., Прохвятилова Л. Б., Мищенко В. А. Распространение энтеровируса крупного рогатого скота на территории Центрального федерального округа Российской Федерации. *Ветеринарная патология*. 2009; (4): 17–20. EDN: OCZHL.
5. Мищенко В. А., Мищенко А. В., Никешина Т. Б., Бровка Ю. В., Кушлубаева А. И. Проблема торовирусной инфекции животных (обзор литературы). *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (2): 133–139. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-2-133-139.
6. Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д. К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 1200 с.
7. Юров К. П., Гулюкин М. И., Мникова Л. А., Алексеенкова С. В., Ишкова Т. А. Вирусы – возбудители распространенных и эмерджентных желудочно-кишечных инфекций крупного рогатого скота (обзор). *Ветеринария и кормление*. 2021; 2: 55–58. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2021-2-15.
8. Castells M., Colina R. Viral enteritis in cattle: to well known viruses and beyond. *Microbiol. Res.* 2021; 12 (3): 663–682. DOI: 10.3390/microbiolres12030048.
9. Gomez D. E., Weese J. S. Viral enteritis in calves. *Can. Vet. J.* 2017; 58 (12): 1267–1274. PMID: 29203935.
10. Knowles N. J., Barnett I. T. A serological classification of bovine enteroviruses. *Arch. Virol.* 1985; 83 (3–4): 141–155. DOI: 10.1007/BF01309912.
11. Мищенко В. А., Мищенко А. В., Яшин Р. В., Черных О. Ю., Лысенко А. А., Кривонос Р. А. Особенности кобувирусной инфекции сельскохозяйственных животных. *Ветеринария Кубани*. 2021; (5): 3–6. DOI: 10.33861/2071-8020-2021-5-3-6.
12. Candido M., Alencar A. L., Almeida-Queiroz S. R., Buzinaro M. G., Munin F. S., Godoy S. H., et al. First detection and molecular characterization of *Nebovirus* in Brazil. *Epidemiol. Infect.* 2016; 144 (9): 1876–1878. DOI: 10.1017/S0950268816000029.
13. Guo Z., He Q., Zhang B., Yue H., Tang C. First detection of neboviruses in yak (*Bos grunniens*) and identification of a novel neboviruses based on

complete genome. *Vet. Microbiol.* 2019; 236:108388. DOI: 10.1016/j.vetmic.2019.108388.

14. Guo Z., He Q., Yue H., Zhang B., Tang C. First detection of *Nebovirus* and *Norovirus* from cattle in China. *Arch. Virol.* 2018; 163 (2): 475–478. DOI: 10.1007/s00705-017-3616-6.

15. Pankovics P., Boros A., Nemes C., Delwart E., Reuter G. First detection of nebovirus (*Caliciviridae*) in faecal sample of diarrheic calf in Hungary. *Magyar Állatorvosok Lapja.* 2013; 135 (1): 12–17.

16. Bridger J. C., Hall G. A., Brown J. F. Characterization of a calici-like virus (Newbury agent) found in association with astrovirus in bovine diarrhea. *Infect. Immun.* 1984; 43 (1): 133–138. DOI: 10.1128/iai.43.1.133-138.1984.

17. Desselberger U. *Caliciviridae* other than noroviruses. *Viruses.* 2019; 11 (3):286. DOI: 10.3390/v11030286.

18. Hall G. A., Bridger J. C., Brooker B. E., Parsons K. R., Ormerod E. Lesions of gnotobiotic calves experimentally infected with a calicivirus-like (Newbury) agent. *Vet. Pathol.* 1984; 21 (2): 208–215. DOI: 10.1177/030098588402100213.

19. Oliver S. L., Asobayire E., Dastjerdi A. M., Bridger J. C. Genomic characterization of the unclassified bovine enteric virus Newbury agent-1 (Newbury1) endorses a new genus in the family *Caliciviridae*. *Virology.* 2006; 350 (1): 240–250. DOI: 10.1016/j.virol.2006.02.027.

20. Vinje J., Estes M. K., Esteves P., Green K. Y., Katayama K., Knowles N. J., et al. ICTV virus taxonomy profile: *Caliciviridae*. *J. Gen. Virol.* 2019; 100 (11): 1469–1470. DOI: 10.1099/jgv.0.001332.

21. Alkan F., Karayel I., Catella C., Bodnar L., Lanave G., Banyai K., et al. Identification of a bovine enteric calicivirus, Kirklareli virus, distantly related to neboviruses, in calves with enteritis in Turkey. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53 (11): 3614–3617. DOI: 10.1128/JCM.01736-15.

22. Carstens E. B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). *Arch. Virol.* 2010; 155 (1): 133–146. DOI: 10.1007/s00705-009-0547-x.

23. Dastjerdi A. M., Snodgrass D. R., Bridger J. C. Characterisation of the bovine enteric calici-like virus, Newbury agent 1. *FEMS Microbiology Letters.* 2000; 192 (1): 125–131. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09370.x.

24. Di Martino B., Di Profio F., Martella V., Ceci C., Marsillo F. Evidence for recombination in neboviruses. *Vet. Microbiol.* 2011; 153 (3–4): 367–372. DOI: 10.1016/j.vetmic.2011.05.034.

25. Green K. Y., Ando T., Balayan M. S., Berke T., Clarke I. N., Estes M. K., et al. Taxonomy of the Caliciviruses. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (2): S322–S330. DOI: 10.1086/315591.

26. Guo Z., He Q., Yue H., Tang C. Nebovirus: a diarrhea-causing virus in calves. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica.* 2020; 51 (3): 433–442. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2020.03.004.

27. Guo Z., He Q., Yue H., Zhang B., Tang C. Genomic characterization of a RdRp-recombinant nebovirus strain with a novel VP1 genotype. *Virus Res.* 2018; 251: 6–13. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.04.016.

28. Hassine-Zaafane M., Kaplon J., Sdiri-Loulizi K., Aouni Z., Pothier P., Aouni M., Ambert-Balay K. Molecular prevalence of bovine noroviruses and neboviruses detected in central-eastern Tunisia. *Arch. Virol.* 2012; 157 (8): 1599–1604. DOI: 10.1007/s00705-012-1344-5.

29. Cho E.-H., Soliman M., Alfajaro M. M., Kim J.-Y., Seo J.-Y., Park J.-G., et al. Bovine nebovirus interacts with a wide spectrum of histo-blood group antigens. *J. Virol.* 2018; 92 (9):e02160-17. DOI: 10.1128/JVI.02160-17.

30. Kaplon J., Guenau E., Asdrubal P., Pothier P., Ambert-Balay K. Possible novel nebovirus genotype in cattle, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (6): 1120–1123. DOI: 10.3201/eid1706.100038.

31. Blanchard P. C. Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2012; 28 (3): 443–464. DOI: 10.1016/j.jcvfa.2012.07.002.

32. Guo Z., He Q., Zhang B., Yue H., Tang C. Detection and molecular characteristics of neboviruses in dairy cows in China. *J. Gen. Virol.* 2019; 100 (1): 35–45. DOI: 10.1099/jgv.0.001172.

33. Smiley J. R., Chang K. O., Hayes J., Vinje J., Saif L. J. Characterization of an enteropathogenic bovine calicivirus representing a potentially new calicivirus genus. *J. Virol.* 2002; 76 (20): 10089–10098. DOI: 10.1128/jvi.76.20.10089-10098.2002.

34. Günther H., Otto P., Heilmann P. Untersuchungen zum Durchfall junger Kälber. 6. Mitteilung: Nachweis der Pathogenität eines bovinen Coronavirus und eines unbestimmten ikosaedrischen Virus = Diarrhea in young calves. 6. Determination of the pathogenicity of a bovine coronavirus and an unidentified icosahedral virus. *Arch. Exp. Veterinarmed.* 1984; 38 (5): 781–792. PMID: 6099109.

35. Traven M., Axen C., Svensson A., Björkman C., Emanuelson U. Prevalence of bovine norovirus and nebovirus and risk factors of infection in Swedish dairy. *Dairy.* 2022; 3 (1): 137–147. DOI: 10.3390/dairy3010011.

36. Pourasgari F., Kaplon J., Sanchooli A., Fremy C., Karimi-Naghiani S., Otard V., et al. Molecular prevalence of bovine noroviruses and neboviruses in newborn calves in Iran. *Arch. Virol.* 2018; 163 (5): 1271–1277. DOI: 10.1007/s00705-018-3716-y.

37. Thomas C., Jung K., Han M. G., Hoet A., Scheuer K., Wang Q., Saif L. J. Retrospective serosurveillance of bovine norovirus (GI.2) and nebovirus in cattle from selected feedlots and a veal calf farm in 1999 to 2001 in the United States. *Arch. Virol.* 2014; 159 (1): 83–90. DOI: 10.1007/s00705-013-1795-3.

38. Karayel-Hacioglu I., Alkan F. Molecular characterization of bovine noroviruses and neboviruses in Turkey: detection of recombinant strains. *Arch. Virol.* 2019; 164 (5): 1411–1417. DOI: 10.1007/s00705-019-04186-0.

39. Turan T., İşidan H., Atasoy M. O., İrehan B. Detection and molecular analysis of bovine enteric norovirus and nebovirus in Turkey. *J. Vet. Res.* 2018; 62 (2): 129–135. DOI: 10.2478/jvetres-2018-0021.

40. Park S. I., Jeong C., Park S. J., Kim H. H., Jeong Y. J., Hyun B. H., et al. Molecular detection and characterization of unclassified bovine enteric caliciviruses in South Korea. *Vet. Microbiol.* 2008; 130 (3–4): 371–379. DOI: 10.1016/j.vetmic.2008.01.017.

REFERENCES

1. Current Infectious Diseases of Cattle: a Manual. Ed. by T. I. Aliper. Moscow: Sel'skokhozyaistvennyye tekhnologii; 2021. 832 p. (in Russ.)

2. Gaffarov Kh. Z., Ivanov A. V., Nepoklonov E. A., Ravilov A. Z. Mono- and mixed infectious diarrhea of neonatal calves and piglets. Kazan: Fen; 2002. 590 p. (in Russ.)

3. Glotov A. G., Glotova T. I., Nefedchenko A. V., Koteneva S. V. Genetic diversity and distribution of bovine pestiviruses (*Flaviviridae: Pestivirus*) in the world and in the Russian Federation. *Problems of Virology.* 2022; 67 (1): 18–26. DOI: 10.36233/0507-4088-96. (in Russ.)

4. Kochetkov S. A., Shibayev M. A., Chupin S. A., Prokhvatilova L. B., Mischenko V. A. Bovine enterovirus distribution in the Central Federal Okrug of the Russian Federation. *Veterinary Pathology.* 2009; (4): 17–20. EDN: OCZHLK. (in Russ.)

5. Mischenko V. A., Mischenko A. V., Nikeshina T. B., Brovko Yu. V., Kushlubaeva A. I. Torovirus infection in animals: a review. *Veterinary Science Today.* 2023; 12 (2): 133–139. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-2-133-139.

6. Guidance on Virology. Human and Animal Viruses and Viral Infections. Ed. by D. K. Lvov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. 1200 p. (in Russ.)

7. Yurov K. P., Gulyukin M. I., Mnukova L. A., Alexeyenkova S. V., Ishkova T. A. Viruses causing frequent and emergent gastrointestinal infections of cattle (review). *Veterinaria i kormlenie.* 2021; 2: 55–58. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2021-2-15. (in Russ.)

8. Castells M., Colina R. Viral enteritis in cattle: to well known viruses and beyond. *Microbiol. Res.* 2021; 12 (3): 663–682. DOI: 10.3390/microbiolres12030048.

9. Gomez D. E., Weese J. S. Viral enteritis in calves. *Can. Vet. J.* 2017; 58 (12): 1267–1274. PMID: 29203935.

10. Knowles N. J., Barnett I. T. A serological classification of bovine enteroviruses. *Arch. Virol.* 1985; 83 (3–4): 141–155. DOI: 10.1007/BF01309912.

11. Mishchenko V. A., Mishchenko A. V., Yashin R. V., Chernykh O. Yu., Ly-senko A. A., Krivonos R. A. Features of cobuvirus infection of farm animals. *Veterinaria Kubani.* 2021; (5): 3–6. DOI: 10.33861/2071-8020-2021-5-3-6. (in Russ.)

12. Candido M., Alencar A. L., Almeida-Queiroz S. R., Buzinaro M. G., Munin F. S., Godoy S. H., et al. First detection and molecular characterization of *Nebovirus* in Brazil. *Epidemol. Infect.* 2016; 144 (9): 1876–1878. DOI: 10.1017/S0950268816000029.

13. Guo Z., He Q., Zhang B., Yue H., Tang C. First detection of neboviruses in yak (*Bos grunniens*) and identification of a novel neboviruses based on complete genome. *Vet. Microbiol.* 2019; 236:108388. DOI: 10.1016/j.vetmic.2019.108388.

14. Guo Z., He Q., Yue H., Zhang B., Tang C. First detection of *Nebovirus* and *Norovirus* from cattle in China. *Arch. Virol.* 2018; 163 (2): 475–478. DOI: 10.1007/s00705-017-3616-6.

15. Pankovics P., Boros A., Nemes C., Delwart E., Reuter G. First detection of nebovirus (*Caliciviridae*) in faecal sample of diarrheic calf in Hungary. *Magyar Állatorvosok Lapja.* 2013; 135 (1): 12–17. (in Hungarian)

16. Bridger J. C., Hall G. A., Brown J. F. Characterization of a calici-like virus (Newbury agent) found in association with astrovirus in bovine diarrhea. *Infect. Immun.* 1984; 43 (1): 133–138. DOI: 10.1128/iai.43.1.133-138.1984.

17. Desselberger U. *Caliciviridae* other than noroviruses. *Viruses.* 2019; 11 (3):286. DOI: 10.3390/v11030286.

18. Hall G. A., Bridger J. C., Brooker B. E., Parsons K. R., Ormerod E. Lesions of gnotobiotic calves experimentally infected with a calicivirus-like (Newbury) agent. *Vet. Pathol.* 1984; 21 (2): 208–215. DOI: 10.1177/030098588402100213.

19. Oliver S. L., Asobayire E., Dastjerdi A. M., Bridger J. C. Genomic characterization of the unclassified bovine enteric virus Newbury agent-1 (Newbury1) endorses a new genus in the family *Caliciviridae*. *Virology.* 2006; 350 (1): 240–250. DOI: 10.1016/j.virol.2006.02.027.

20. Vinje J., Estes M. K., Esteves P., Green K. Y., Katayama K., Knowles N. J., et al. ICTV virus taxonomy profile: *Caliciviridae*. *J. Gen. Virol.* 2019; 100 (11): 1469–1470. DOI: 10.1099/jgv.0.001332.
21. Alkan F., Karayel I., Catella C., Bodnar L., Lanave G., Banyai K., et al. Identification of a bovine enteric calicivirus, Kirklareli virus, distantly related to neboviruses, in calves with enteritis in Turkey. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53 (11): 3614–3617. DOI: 10.1128/JCM.01736-15.
22. Carstens E. B. Ratification vote on taxonomic proposals to the International Committee on Taxonomy of Viruses (2009). *Arch. Virol.* 2010; 155 (1): 133–146. DOI: 10.1007/s00705-009-0547-x.
23. Dastjerdi A. M., Snodgrass D. R., Bridger J. C. Characterisation of the bovine enteric calici-like virus, Newbury agent 1. *FEMS Microbiology Letters*. 2000; 192 (1): 125–131. DOI: 10.1111/j.1574-6968.2000.tb09370.x.
24. Di Martino B., Di Profio F., Martella V., Ceci C., Marsillo F. Evidence for recombination in neboviruses. *Vet. Microbiol.* 2011; 153 (3–4): 367–372. DOI: 10.1016/j.vetmic.2011.05.034.
25. Green K. Y., Ando T., Balayan M. S., Berke T., Clarke I. N., Estes M. K., et al. Taxonomy of the Caliciviruses. *J. Infect. Dis.* 2000; 181 (2): S322–S330. DOI: 10.1086/315591.
26. Guo Z., He Q., Yue H., Tang C. Nebovirus: a diarrhea-causing virus in calves. *Acta Veterinaria et Zootechnica Sinica*. 2020; 51 (3): 433–442. DOI: 10.11843/j.issn.0366-6964.2020.03.004. (in Chinese)
27. Guo Z., He Q., Yue H., Zhang B., Tang C. Genomic characterization of a RdRp-recombinant nebovirus strain with a novel VP1 genotype. *Virus Res.* 2018; 251: 6–13. DOI: 10.1016/j.virusres.2018.04.016.
28. Hassine-Zafrane M., Kaplon J., Sdiri-Loulizi K., Aouni Z., Pothier P., Aouni M., Ambert-Balay K. Molecular prevalence of bovine noroviruses and neboviruses detected in central-eastern Tunisia. *Arch. Virol.* 2012; 157 (8): 1599–1604. DOI: 10.1007/s00705-012-1344-5.
29. Cho E.-H., Soliman M., Alfajaro M. M., Kim J.-Y., Seo J.-Y., Park J.-G., et al. Bovine nebovirus interacts with a wide spectrum of histo-blood group antigens. *J. Virol.* 2018; 92 (9): e02160–17. DOI: 10.1128/JVI.02160-17.
30. Kaplon J., Guenau E., Asdrubal P., Pothier P., Ambert-Balay K. Possible novel nebovirus genotype in cattle, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17 (6): 1120–1123. DOI: 10.3201/eid1706.100038.
31. Blanchard P. C. Diagnostics of dairy and beef cattle diarrhea. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2012; 28 (3): 443–464. DOI: 10.1016/j.cvfa.2012.07.002.
32. Guo Z., He Q., Zhang B., Yue H., Tang C. Detection and molecular characteristics of neboviruses in dairy cows in China. *J. Gen. Virol.* 2019; 100 (1): 35–45. DOI: 10.1099/jgv.0.001172.
33. Smiley J. R., Chang K. O., Hayes J., Vinje J., Saif L. J. Characterization of an enteropathogenic bovine calicivirus representing a potentially new calicivirus genus. *J. Virol.* 2002; 76 (20): 10089–10098. DOI: 10.1128/jvi.76.20.10089-10098.2002.
34. Günther H., Otto P., Heilmann P. Untersuchungen zum Durchfall junger Kälber. 6. Mitteilung: Nachweis der Pathogenität eines bovinen Coronavirus und eines unbestimmten ikosaedrischen Virus = Diarrhea in young calves. 6. Determination of the pathogenicity of a bovine coronavirus and an unidentified icosahedral virus. *Arch. Exp. Veterinarmed.* 1984; 38 (5): 781–792. PMID: 6099109. (in German)
35. Traven M., Axen C., Svensson A., Björkman C., Emanuelson U. Prevalence of bovine norovirus and nebovirus and risk factors of infection in Swedish dairy. *Dairy.* 2022; 3 (1): 137–147. DOI: 10.3390/dairy3010011.
36. Pourasgari F., Kaplon J., Sanchooli A., Frey C., Karimi-Naghiani S., Otard V., et al. Molecular prevalence of bovine noroviruses and neboviruses in newborn calves in Iran. *Arch. Virol.* 2018; 163 (5): 1271–1277. DOI: 10.1007/s00705-018-3716-y.
37. Thomas C., Jung K., Han M. G., Hoet A., Scheuer K., Wang Q., Saif L. J. Retrospective serosurveillance of bovine norovirus (GIII.2) and nebovirus in cattle from selected feedlots and a veal calf farm in 1999 to 2001 in the United States. *Arch. Virol.* 2014; 159 (1): 83–90. DOI: 10.1007/s00705-013-1795-3.
38. Karayel-Hacioglu I., Alkan F. Molecular characterization of bovine noroviruses and neboviruses in Turkey: detection of recombinant strains. *Arch. Virol.* 2019; 164 (5): 1411–1417. DOI: 10.1007/s00705-019-04186-0.
39. Turan T., İşidan H., Atasoy M. O., İrehan B. Detection and molecular analysis of bovine enteric norovirus and nebovirus in Turkey. *J. Vet. Res.* 2018; 62 (2): 129–135. DOI: 10.2478/jvetres-2018-0021.
40. Park S. I., Jeong C., Park S. J., Kim H. H., Jeong Y. J., Hyun B. H., et al. Molecular detection and characterization of unclassified bovine enteric caliciviruses in South Korea. *Vet. Microbiol.* 2008; 130 (3–4): 371–379. DOI: 10.1016/j.vetmic.2008.01.017.

Поступила в редакцию / Received 07.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 31.07.2023

Принята к публикации / Accepted 14.08.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мищенко Владимир Александрович, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории биотехнологий и конструирования вирусных препаратов ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3751-2168>, e-mail: mishenko@arriah.ru.

Мищенко Алексей Владимирович, доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник ФГБНУ ФНЦ ВИАВ РАН, г. Москва, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9752-6337>, e-mail: view@admin.ru.

Никешина Татьяна Борисовна, кандидат биологических наук, заведующий сектором отдела образования и научной информации ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0959-5915>, e-mail: nikeshina@arriah.ru.

Бровко Юлия Владимировна, аспирант, ветеринарный врач Тульской испытательной лаборатории ФГБУ «ВНИИЗЖ» г. Тула, Россия; <https://orcid.org/0009-0004-5314-3918>, e-mail: brovko@arriah.ru.

Кушлубаева Альфия Исафиловна, аспирант, руководитель Татарской испытательной лаборатории ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Казань, Республика Татарстан, Россия; <https://orcid.org/0009-0002-2021-7656>, e-mail: kulushbaeva@arriah.ru.

Vladimir A. Mishchenko, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory for Biotechnologies and Viral Product Construction, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3751-2168>, e-mail: mishenko@arriah.ru.

Alexey V. Mishchenko, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Chief Researcher, FSC VIEV, Moscow, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9752-6337>, e-mail: view@admin.ru.

Tatiana B. Nikeshina, Candidate of Science (Biology), Head of Sector, Education and Scientific Support Department, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0959-5915>, e-mail: nikeshina@arriah.ru.

Yuliya V. Brovko, Postgraduate Student, Veterinarian, Tula Testing Laboratory, FGBI "ARRIAH", Tula, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-5314-3918>, e-mail: brovko@arriah.ru.

Alfiya I. Kushlubaeva, Postgraduate Student, Head of Tatarian Testing Laboratory, FGBI "ARRIAH", Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; <https://orcid.org/0009-0002-2021-7656>, e-mail: kulushbaeva@arriah.ru.



Колибактериоз птиц — актуальные вопросы

А. О. Герасимова¹, О. Б. Новикова^{2,3}, А. А. Савичева¹

¹ Всероссийский научно-исследовательский ветеринарный институт птицеводства — филиал Федерального научного центра «Всероссийский научно-исследовательский и технологический институт птицеводства» Российской академии наук (ВНИВИП — филиал ФНЦ «ВНИТИП» РАН), г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, Россия

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины» (ФГБОУ ВО СПбГУВМ), г. Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО СПбГАУ), г. Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Колибактериоз — бактериальная болезнь человека, животных и птиц, вызываемая патогенной грамотрицательной палочкой *Escherichia coli*. Несмотря на то что болезнь носит вторичный характер, колибактериоз затрагивает птицеводческие хозяйства повсеместно, нанося значительный экономический ущерб. Распространение болезни тесно связано с проблемой антибиотикорезистентности, поскольку больная птица-носитель может являться резервуаром штаммов *Escherichia coli*, устойчивых к действию антибактериальных средств. Кроме того, доказана возможность передачи генов вирулентности и резистентности от птичьих штаммов эшерихий внекишечным патогенным штаммам, опасным для человека. Колибактериоз передается аэрогенно, алиментарно, реже — трансвариально через помет, слизь, корма, воду, предметы обихода и обслуживающий персонал. Наиболее восприимчивы птицы в возрасте 1–14 сут и в период начала яйцекладки. Болезнь протекает в острой, подострой и хронической форме и чаще всего сопровождается катарально-геморрагическим энтеритом с профузной пенистой диареей, поражением респираторного тракта, фибринозным перитонитом и полисерозитом, а также значительным снижением привесов, отставанием в росте, снижением или полным прекращением яйценоскости. Диагноз «колибактериоз» ставится комплексно с учетом эпизоотической ситуации, данных клинического осмотра и патолого-анатомического вскрытия павшей или вынужденно убитой птицы, а также результатов лабораторных исследований и постановки биопробы. Для диагностики заболевания применяют бактериологические, серологические и молекулярно-генетические методы. Профилактика колибактериоза достигается путем улучшения условий содержания птицы (контроль качества корма и воды, дезинфекция, дератизация, контроль параметров микроклимата), а также своевременной комплексной вакцинацией всего поголовья. Лечебные мероприятия должны планироваться, основываясь на первичных этиологических факторах и чувствительности бактерий к противомикробным средствам.

Ключевые слова: обзор, колибактериоз, птицеводство, эпизоотология, *Escherichia coli*

Для цитирования: Герасимова А. О., Новикова О. Б., Савичева А. А. Колибактериоз птиц — актуальные вопросы. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 284–292. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-284-292.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Герасимова Алина Олеговна, аспирант отдела микробиологии ВНИВИП — филиала ФНЦ «ВНИТИП» РАН, 198412, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, ул. Черникова, 48, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

Avian colibacillosis — current aspects

А. О. Gerasimova¹, О. Б. Novikova^{2,3}, А. А. Savicheva¹

¹ All-Russian Research Veterinary Institute of Poultry Science — Branch of the Federal Scientific Center "All-Russian Research and Technological Poultry Institute" of Russian Academy of Sciences (ARRVIPS — FSC ARRTPI RAS), Saint Petersburg, Lomonosov, Russia

² FSBEI HE "Saint-Petersburg State University of Veterinary Medicine" (FSBEI HE St. Petersburg SUVV), Saint Petersburg, Russia

³ FSBEI HE "Saint-Petersburg State Agrarian University" (FSBEI HE SPb SAU), Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Colibacillosis is a bacterial disease of humans, animals and birds caused by *Escherichia coli*, pathogenic gram-negative bacillus. Despite its secondary nature, colibacillosis widely affects poultry farms and causes significant economic losses. The disease spread is closely associated with antibiotic resistance problem because a diseased carrier bird may be a reservoir of antibiotic-resistant *Escherichia coli* strains. In addition, genes of virulence and resistance have been proven to be transferred from avian *Escherichia* strains to extra intestinal pathogenic strains that are dangerous to humans. Colibacillosis is transmitted aerogenically, alimentally, rarely transovarially, with droppings, mucus, feed, water, handling tools and operating personnel. Birds are most susceptible at the age of 1–14 days and at the onset of laying period. The disease may present as acute, subacute and chronic forms and is most often manifested by catarrhal hemorrhagic enteritis with profuse foamy diarrhea, respiratory tract lesions, fibrinous peritonitis and polyserositis, as well as a significant decrease in weight gains, stunting, egg laying decrease or complete cessation. Colibacillosis is diagnosed comprehensively taking into account the epizootic situation, findings of clinical examination and postmortem examination of dead or emergency-slaughtered poultry as well as laboratory test and bioassay results. Bacteriological, serological and molecular genetic methods are used for the disease diagnosis. Colibacillosis prevention includes improvement of poultry keeping practice (control of feed and water quality, disinfection, pest control, microclimate control) as well as timely complex vaccination of all poultry. The disease shall be treated taking into account primary etiological factors and bacteria sensitivity to antimicrobials.

Keywords: review, colibacillosis, poultry farming, epizootiology, *Escherichia coli*

For citation: Gerasimova A. O., Novikova O. B., Savicheva A. A. Avian colibacillosis – current aspects. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 284–292. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-284-292.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Alina O. Gerasimova, Postgraduate Student, Microbiology Department, ARRVPIS – FSC ARRTPI RAS, 198412, Russia, Saint Petersburg, Lomonosov, ul. Chernikova, 48, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Колибактериоз (эшерихиоз) – зооантропонозная бактериальная септическая болезнь домашних и диких птиц, характеризующаяся поражением преимущественно желудочно-кишечного и респираторного тракта, высокой смертностью, наносящая серьезный экономический ущерб [1].

Во всем мире принято считать, что колибактериоз птиц – секундарная (вторичная) болезнь, возникающая при иммунодепрессивном состоянии и снижении общей резистентности организма. Чаще всего это связано с нарушением технологии содержания и кормления, грубыми хозяйственными недоработками, а также с наличием вирусных (грипп, ньюкаслская болезнь, инфекционный бронхит в острой форме, инфекционная бурсальная болезнь и др.) и бактериальных (пастереллез, гемофилез, стафилококкоз, микоплазмоз и др.) заболеваний [2, 3, 4]. Инфекции, вызванные *Escherichia coli*, наносят ущерб, который складывается из гибели эмбрионов и птенцов, слабого развития переродевшей птицы, снижения яйценоскости и привесов, выбраковки тушек, распространения патогенных и антибиотикорезистентных штаммов среди взрослого поголовья [1, 2, 3]. Диагноз «колибактериоз» – самый распространенный в ветеринарной отчетности, поскольку является не «карантинным», а кишечная палочка обнаруживается в подавляющем большинстве случаев возникновения вспышек и никак не влияет на репутацию хозяйств [4].

Колибактериоз представляет собой серьезную угрозу не только для птицы, но и для человека. Бесконтрольное применение химиотерапевтических средств в промышленном птицеводстве и животноводстве привело к формированию резервуара антибиотикорезистентных штаммов *E. coli*, способных передаваться человеку через продукты переработки промышленных сельскохозяйственных предприятий [5, 6]. Полногеномное секвенирование показало, что внекишечная патогенная кишечная палочка (ExPEC) человека имеет генетическое сходство с птичьими патогенными штаммами. Доказана возможность горизонтальной передачи генов вирулентности и антибиотикорезистентности. Кроме того, в изолятах ExPEC, выделенных от человека, обнаружены плазмиды ColV (колицин V), специфичные к патогенным штаммам *E. coli* птиц, что предполагает возможную зоонозную передачу патогенных эшерихий от домашней птицы к человеку [7, 8].

В феврале 2017 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала список из 12 видов бактерий, устойчивых к действию антибактериальных препаратов и представляющих наибольшую угрозу для здо-

ровья человека. *E. coli* отнесли к 1-й категории – критически высокому уровню приоритетности – наряду с другими представителями семейства *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*, устойчивыми к карбапенемам и вырабатывающими бета-лактамазы расширенного действия [9].

Научная новизна представленного обзора заключается в освещении современных методов индикации и идентификации *E. coli*, новых направлений в лечении и профилактике колибактериоза.

Цель работы – обобщить данные научной литературы, посвященной колибактериозу птиц, и выявить наиболее актуальные вопросы в его изучении.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЯ

Возбудителем колибактериоза птиц является *E. coli* (avian pathogenic *Escherichia coli*, APEC) – наиболее распространенный представитель семейства *Enterobacteriaceae*, получивший свое название в честь немецкого педиатра Т. Эшериха, впервые выделившего патоген из содержимого кишечника детей в 1885 г. [10]. Прямые или слегка изогнутые, подвижные за счет жгутиков и перитрихальных ресничек грамотрицательные палочки располагаются в мазке одиночно, реже парно (рис. 1).

На плотных питательных средах бактерии *E. coli* образуют гладкие круглые колонии средних размеров – 1,5–2,5 мм (рис. 2). Кроме того, они активно ферментируют глюкозу, лактозу, маннит, арабинозу, галактозу с образованием кислоты и газа; сахарозу и дульцит чаще всего не ферментируют; образуют индол, не образуют сероводород; восстанавливают нитраты в нитриты, не разжижают желатин, не растут на среде с цитратом,

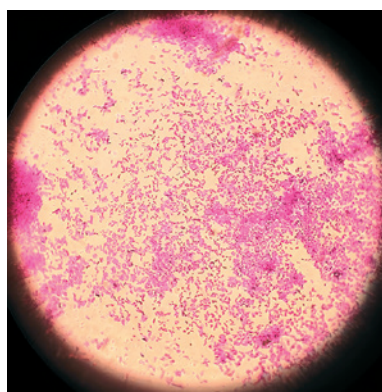


Рис. 1. Морфология клеток *E. coli* при окрашивании по Граму (увеличение 40х)

Fig. 1. Morphology of Gram-stained *E. coli* (magnification 40x)

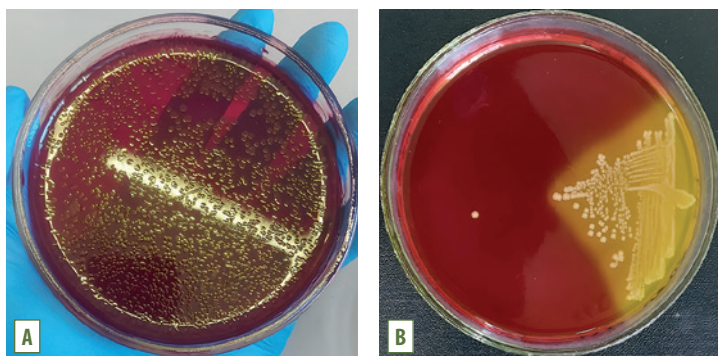


Рис. 2. Рост *E. coli* на плотных питательных средах:
А – колонии *E. coli* с характерным металлическим блеском на агаре Эндо; В – колонии *E. coli* на XLD-агаре

Fig. 2. *E. coli* growth on dense nutrient media:
А – *E. coli* colonies with characteristic metallic sheen on Endo agar;
В – *E. coli* colonies on XLD-agar

не расщепляют мочевины; дают положительную реакцию с метиловым красным и отрицательную реакцию Фогеса – Проскауэра (рис. 3) [11, 12].

Бактерии *E. coli* обладают достаточно высокой устойчивостью к воздействиям окружающей среды. Нагревание до 60 °С обезвреживает патоген за 15 мин, кипячение при 100 °С – моментально. В окружающей среде (воде, почве, на предметах обихода) бактерии способны выживать на протяжении нескольких месяцев, в продуктах питания – более 30 сут. Кроме того, *E. coli* обладают высокой чувствительностью к большинству дезинфицирующих средств (формальдегиду, препаратам хлора, гидроксиду натрия и др.) и антибиотиков (тетрациклину, аминогликозидам, рифампицину и др.), однако за счет R-плазмид способны приобретать устойчивость к антимикробным препаратам. Горизонтальная передача плазмид резистентности способствует распространению устойчивости внутри популяции бактерий [10, 13, 14, 15].

К заболеванию восприимчивы все виды домашних, декоративных, экзотических и диких видов птиц.

Колибактериоз передается алиментарно, аэрогенно и трансвариально. К факторам передачи инфекции относят корма, подстилку, предметы ухода, грызунов, синантропную птицу, персонал.

Наиболее восприимчивы птенцы 1–14-суточного возраста, у которых болезнь может протекать остро в форме сепсиса, а также птица в период яйценоскости. Взрослая птица, переболевшая колибактериозом, становится носителем возбудителя и зачастую представляет собой резервуар патогенных штаммов кишечной палочки [1, 2].

Инкубационный период варьирует от нескольких часов до 6 сут.

Болезнь протекает остро (сепсис), подостро и хронически; сопровождается гипо- или анорексией, выраженной депрессией с сильным отставанием в весе, пенистой диареей желто-зеленого цвета, а при поражении респираторного тракта – хрипами, чиханием и обильными истечениями из носа. При вскрытии отмечают петехии и экхимозы на слизистых оболочках и внутренних органах, катарально-геморрагический энтерит, панкреатит, спленит, фибринозный перитонит и полисерозит; слепые отростки часто вздуты (рис. 4) [1, 16, 17].

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ

Бактериологические методы. Для выделения и дифференциации бактерий проводят посевы на подсушенную питательную среду Эндо или Левина, инкубируют 24 ч при температуре 37–38 °С. Далее отбирают наиболее характерные для *E. coli* колонии, готовят мазки, окрашивают по Граму и микроскопируют. Если в мазках обнаруживают грамотрицательные закругленные палочки, колонии пересеивают на трехсахарный агар Олькеницкого, среды Гисса, Симмонса, агар Клиглера для изучения биохимических свойств. С этой же целью используют бумажные индикаторные диски СИБ [17, 18]. Диагноз ставят на основании выделения *E. coli* из сердечной крови, костного мозга, тканей печени, селезенки или перикарда. Выделение бактерий из кишечника считается диагностически незначимым показателем [19].

Серологические методы. *E. coli* имеет 900 известных серотипов. Их дифференциацию осуществляют путем изучения антигенных свойств бактерий.

Соматический О-антиген представляет собой липополисахаридно-протеиновый комплекс наружной мембраны бактериальной стенки и определяет серологическую группу бактерий. Штаммы, лишенные О-антигена, образуют шероховатые колонии R-формы

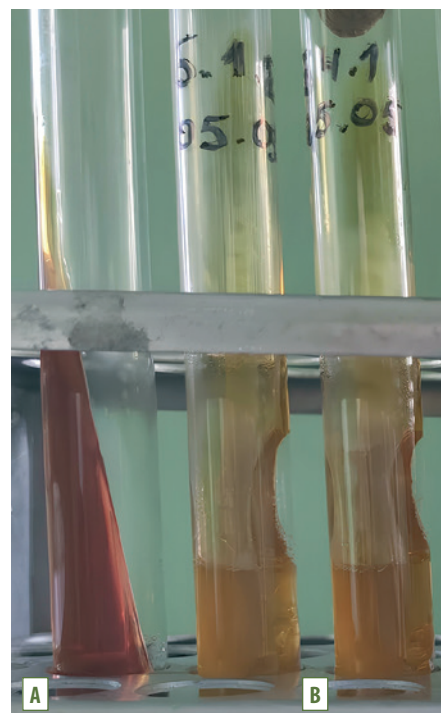


Рис. 3. Биохимические свойства *E. coli* на трехсахарном агаре с солями железа: А – контрольная проба со средой, не засеянной культурой; В – опытные пробы с *E. coli*: ферментация лактозы обесцвечивает скос среды до желтого цвета, а ферментация глюкозы и сахарозы с образованием кислоты и газа обесцвечивает столбик среды с образованием разрывов

Fig. 3. Biochemical properties of *E. coli* on triple sugar iron agar: А – control sample containing medium not inoculated with the culture; В – test samples with *E. coli*: the medium slant turns yellow due to lactose fermentation, and glucose and sucrose fermentation with acid and gas formation discolored the medium column with butt splitting

и чаще всего авирулентны. На сегодняшний день известно 175 серогрупп кишечной палочки по данному антигену. Преобладающими серогруппами являются O1, O2 и O78, но на их долю приходится только от 15 до 60% изолятов в зависимости от исследования [20].

Подвижные представители эшерихий имеют жгутиковый H-антиген, состоящий из белка флагеллина, и являются термолабильными. Всего насчитывают около 70 разновидностей H-антигена.

Некоторые бактерии имеют капсульный мукополисахаридный термостабильный K-антиген (Vi-антиген), находящийся за пределами соматического антигена. Это позволяет бактериям блокировать реакцию агглютинации со специфической O-сывороткой. Обнаружено около 100 вариантов K-антигена, из которых различают 3 разновидности: A, B и L. Антигены, относящиеся к разновидности A, являются термостабильными, B и L – термолабильными.

Описано также 17 видов фимбрилярных F-антигенов, необходимых для адгезии бактерий. F-антигены классифицируются на маннозо-чувствительные и маннозо-стойкие в зависимости от того, ингибируется ли агглютинация в присутствии маннозы или нет.

Среди всех известных серотипов *E. coli* выделяют несколько диареогенных групп: энтеротоксигенные (ЭТКП); энтероинвазивные (ЭИКП); энтеропатогенные (ЭПКП); энтерогеморрагические (ЭГКП); энтероагрегирующие (ЭАКП) и диффузно-адгезивные (ДАКП). Эшерихиозы классифицируются по наличию у возбудителей разных наборов факторов патогенности [11, 16, 18, 21].

Для серологической дифференциации эшерихий ставят реакцию агглютинации на стекле или в пробирке со специфическими колесыворотками. Предварительно готовят суспензию в 0,85%-м растворе натрия хлорида в концентрации 2–3 млрд м.к./см³, а затем подвергают термообработке – подогревают на водяной бане при 100 °C в течение 1 ч и автоклавируют 2 ч при 1 атм для разрушения поверхностного K-антигена [16]. Серотипирование остается наиболее часто используемым диагностическим методом в лабораториях, но оно позволяет идентифицировать лишь ограниченное число штаммов АРЕС. Поэтому этот метод не может использоваться в качестве эффективного диагностического инструмента, особенно поскольку серотип не отражает признак вирулентности [20].

Молекулярно-генетические методы. Исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) применяют для быстрого выявления патогена в клиническом материале. Для постановки реакции используют ДНК, полученную из соскобов со слизистых оболочек трахеи и кишечника, из кусочков паренхиматозных органов и красного костного мозга. Параллельно ставят ПЦР контрольного образца и отрицательный контроль [22]. Диагноз «колибактериоз» ставится при выявлении в пробах хотя бы одной из детерминант патогенности: белок Р-фимбрии (*papC*), температурочувствительный гемагглютинин (*tsh*), железосвязывающий белок (*fyuA/irp 2*), аэробактин (*iutA/iucD*), белок повышенного выживания в сыворотке (*iss*), колицин, кодируемый V-плазмидой (*cva/cvi*), термостабильный токсин энтероагрегативной *E. coli* (*astA 2*), вакуолизирующий токсин-автотранспортер (*vat*) [8, 23]. Установлены и некоторые другие гены вирулентности, вовлеченные

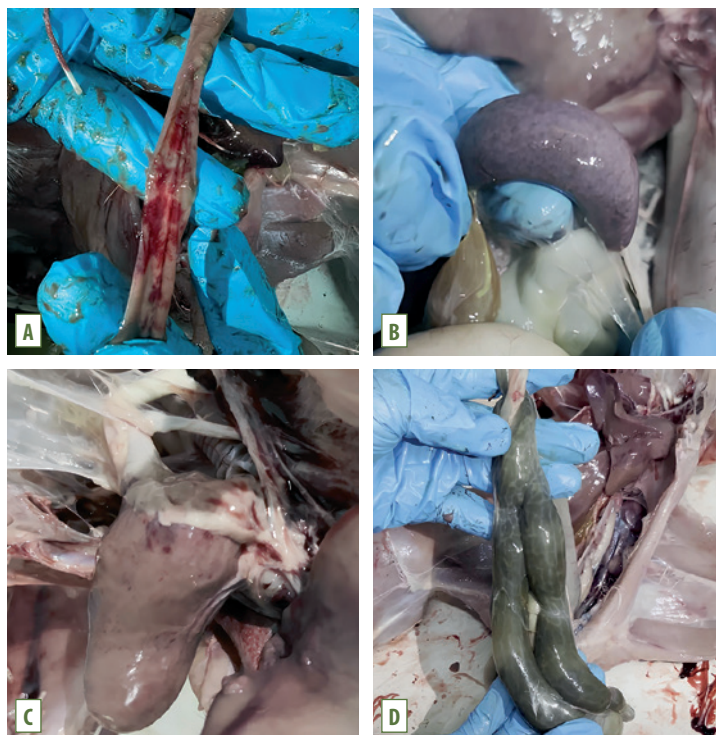


Рис. 4. Патолого-анатомические изменения, выявленные у индюшат, зараженных культурой *E. coli*: А – множественные кровоизлияния в слизистой оболочке кишечника; В – спленит; С – кровоизлияния в эпикарде; D – вздутие слепых отростков

Fig. 4. Postmortem lesions detected in turkey poults infected with *E. coli* culture: A – multiple hemorrhages in intestine mucosa; B – splenitis; C – hemorrhages in epicardium; D – cecum swelling

в развитие колибактериоза птиц: гены, кодирующие адгезины (*F1, P* и *Stg fimbriae, curli* и *EA/I*), факторы защиты от иммунитета хозяина (*OmpA*, липополисахарид и *K1*), системы усвоения железа (белки *Iro*, иерсиниабактин и локус усвоения железа *Sit*), аутопереносчики (*AatA*), фосфатная транспортная система, метаболизм сахара и белок *IbeA*.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что все эти факторы вирулентности редко присутствуют в одном и том же изоляте, показывая, что штаммы АРЕС составляют обширную гетерогенную группу. Разные изоляты могут содержать различные ассоциации факторов вирулентности, каждый из которых способен индуцировать у птиц колибактериоз [20].

Одним из самых точных и высокоспецифичных методов генотипирования на сегодняшний день является метод двойного расщепления и избирательного мечения (ДРИМ). Он позволяет не только выявить ДНК патогена в пробах, но и отследить пути заражения, выявить наличие близкородственных штаммов и мутаций. Точность данного метода, определяемая по индексу дискриминации, превышает точность электрофореза в пульсирующем геле – золотого стандарта генотипирования [24].

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Лечение колибактериоза осуществляется с применением антибактериальных средств. Массовый мониторинг в период с 2015 по 2020 г. показал, что на сегодняшний день штаммы *E. coli* чувствительны почти ко всем классам антибиотиков, за исключением

карбапенемов [8]. Важным этапом терапии является предварительное определение чувствительности эшерихий к антибиотикам с последующим подбором препарата [23]. Комитет Европейского агентства по лекарственным средствам для ветеринарии активно пересматривает протоколы применения антибиотиков в животноводстве, оптимизируя дозировки в попытке предотвратить расширение резистомы (совокупности генов антибиотикорезистентности) среди животных и, как следствие, среди людей [25].

Широкое распространение в терапии бактериальных болезней имеют альтернативные средства: антимикробные пептиды, фитобиотики, пробиотики, бактериофаги. Современные исследования показывают высокую эффективность данных средств в борьбе с колибактериозом птиц как *in vitro*, так и *in vivo* [26, 27, 28].

Антимикробные пептиды (antimicrobial peptides, AMPs) – перспективная природная альтернатива традиционным антибиотикам. AMPs отличаются быстрым и высокоизбирательным антимикробным действием, а также низкой склонностью к развитию резистентности и легкостью синтеза. Кроме того, они проявляют иммуномодулирующую и антиэндоксиную активность, подавляют провоспалительные реакции, стимулируют хемотаксис и дифференцировку иммунных клеток [29, 30, 31]. В ходе исследования D. Kathayat et al. в 2021 г. было установлено, что полученные из пробиотических бактерий *Lactobacillus rhamnosus* AMPs проявляют активность в отношении резистентных серотипов *E. coli*, выделенных от птиц, а также снижают численность *Enterobacteriaceae* в слепых отростках цыплят, при этом минимально воздействуя на кишечную микробиоту [32].

Новой тактикой в борьбе с колибактериозом птиц стало воздействие на чувство кворума эшерихий (quorum sensing, QS) – явление, лежащее в основе социального поведения бактерий, способность регуляции экспрессии генов в ответ на изменение плотности популяции микроорганизмов. Такой механизм регуляции предназначен для повышения выживаемости бактерий. Использование ингибиторов чувства кворума (quorum sensing inhibitors, QSI) направлено на разрыв сигнальных связей между бактериями и снижение вирулентности популяции. Описано применение QSI в лечении колибактериоза птиц. В ходе исследований доказано, что QSI значительно снижают смертность цыплят от инфекции. Более того, некоторые ингибиторы (QSI-8 и QSI-10) благотворно влияют на кишечную микробиоту, повышая численность представителей родов *Butyrivibrio* и *Lactobacillus* [7, 33, 34, 35].

Широко описано применение бактериофагов в терапии колибактериоза птиц, принцип действия которых заключается в строгом специфическом воздействии на клетки бактерий, вызывая их лизис. Ряд исследований демонстрирует успешное применение литических бактериофагов для сдерживания развития патогенных штаммов *E. coli in vitro*. При этом многие авторы отмечают снижение эффективности биопрепаратов *in vivo* [36, 37, 38, 39]. Такие авторы, как P. E. Sørensen et al., отмечают перспективность исследований, связанных с применением бактериофагов в птицеводстве, однако подчеркивают проблему появления мутантных штаммов АРЕС, устойчивых к бактериофагам. В ответ на действие фагов бактерии способны вырабатывать резистентность, используя

различные механизмы: спонтанные мутации, приобретение систем рестрикции-модификации (R-M), адаптивный иммунитет с помощью кластеризованных систем с регулярным чередованием коротких палиндромных повторов (CRISPR) [40].

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ

Основой *неспецифической профилактики* колибактериоза птиц является грамотная организация ветеринарно-санитарных мероприятий: соблюдение технологического приема «все свободно – все занято» и санитарного разрыва между посадками, гигиена приемки и инкубации яйца, своевременная дезинфекция и дератизация, использование кормов, свободных от патогенных эшерихий и недоступных для грызунов и дикой птицы, поддержание микроклимата [23, 41, 42].

Актuality тенденцией в промышленном птицеводстве в наши дни стало внедрение альтернативных кормовых добавок, оказывающих иммуностимулирующее действие. К таким добавкам относят: пребиотики, пробиотики, синбиотики, эфирные масла. Известно, что лактобактерии синтезируют бактериоцинные и бактериоциноподобные факторы, являющиеся антагонистами гнилостной, патогенной и условно-патогенной микрофлоры вследствие их способности вырабатывать лактабиотики, лактацены, обладающие антимикробной активностью, а также перекись водорода, лизоцим, интерлейкины, интерфероны и др. [23, 26, 43].

Активно ведется изучение влияния биопрепаратов при инокуляции *in ovo*. На сегодняшний день установлено, что введение пробиотиков и фаговых коктейлей в амниотическую жидкость профилактирует колибактериоз на стадии вылупления птенцов, однако малоэффективно для массовой долгосрочной профилактики в условиях крупных птицефабрик [44, 45].

Специфическая профилактика заключается в своевременной вакцинации поголовья, способствующей созданию эпизоотического благополучия.

Против колибактериоза существуют живые и инактивированные вакцины, моновакцины и ассоциированные вакцины против целого ряда болезней. Живые вакцины в птицеводстве чаще всего применяются групповым методом путем выпаивания, аэрозольным распылением или спрей-методом. В свою очередь, инактивированные вакцины применяются индивидуально путем парентерального введения препарата: внутримышечно, подкожно в среднюю треть шеи, надкожно, интраназально, интраокулярно или клоачно [16, 23, 24, 41, 42, 43, 46].

Исследования, проведенные в Японии в 2017 г. [47], показали высокую эффективность живой аттенуированной вакцины против колибактериоза, вызываемого сероваром O78 *E. coli*. Ослабленный штамм *E. coli* был сконструирован в 2012 г. методом аллельного обмена на основе мутантного штамма AESN1331, который содержит делецию в гене С-реактивного белка (*crp*), не имеет генов вирулентности *iss*, *tsh*, *cvaA* и *papC* и при этом чувствителен ко многим противомикробным препаратам, за исключением налидиксовой кислоты [48].

Описано применение неклоточных вакцин на основе везикул внешней бактериальной мембраны (outer membrane vesicles, OMVs) – протеолипидных наноструктур, образующихся у грамотрицательных бактерий и обогащенных различными иммуоактивными молекулами (компонентами клеточной стенки, мем-

бренными белками, цитоплазматическими белками и бактериальными нуклеиновыми кислотами). Такие вакцины обеспечивают напряженный перекрестный иммунитет против нескольких серогрупп *E. coli* за счет улучшения активности неспецифических иммунных факторов сыворотки, усиления реакции специфических антител и пролиферации лимфоцитов селезенки и периферической крови. Исследования R. Hu et al. 2020 г. демонстрируют эффективное применение OMVs-вакцины на основе серогрупп O1, O2 и O78 *E. coli*, снижающей бактериальную нагрузку и стимулирующей выработку провоспалительных цитокинов [49, 50].

Научный и практический интерес представляют неживые вакцины на основе бактериальных клеток-призраков (bacterial ghosts, BGs) – клеточных оболочек, лишенных генетических и цитоплазматических компонентов и полученных путем контролируемой экспрессии гена лизиса E бактериофага PhiX 174. Доказано, что бактериальные клетки-призраки обладают не только адъювантными свойствами, но и проявляют тропизм к антигенпрезентирующим клеткам хозяина, индуцируя гуморальный и клеточный иммунный ответ (в частности, поддерживают высокий уровень IgY, IgA и IFN- γ , а также повышают продукцию провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β и TNFSF15). При этом такие клетки не обладают эндотоксичной активностью и проявляют антигенные свойства живых бактерий. Перенос антигенных эпитопов осуществляется на белках внутренней или внешней мембраны, а также в жгутиках, фимбриях или периплазме. Вакцины на основе бактериальных призраков отличаются простотой производства, безопасностью, длительностью хранения без использования холодильной цепи, возможностью введения без иглы и универсальностью [51, 52].

ВЫВОДЫ

Анализ отечественной и зарубежной научной литературы позволил сделать следующие выводы.

1. Проблема заболеваемости колибактериозом в птицеводстве актуальна по многим причинам. Во-первых, колибактериоз наносит тяжелый экономический ущерб в хозяйствах, приводит к массовым снижениям зоотехнических показателей и ухудшению благополучия птицы. Во-вторых, переболевшие птицы-носители способны формировать резервуары резистентных штаммов *E. coli*. В-третьих, штаммы АРЕС имеют генетическое сходство со штаммами внекишечной патогенной кишечной палочки человека, в результате чего между ними возможна передача генов вирулентности и антибиотикорезистентности.

2. Для индикации и идентификации *E. coli* применяют бактериологические, серологические и молекулярно-генетические методы исследования. Бактериологические методы позволяют выделить бактерии кишечной палочки из патологического материала, однако не позволяют выявить детерминанты патогенности или принадлежность к определенному серотипу. Для серотипирования применяют серологические методы диагностики со специфическими коллисыворотками. Данные методы также являются малоинформативными в диагностике колибактериоза птиц, так как не позволяют определять вирулентность бактерий. Наиболее специфичными и информативными считаются молекулярно-генетические методы диагностики, поскольку с их помощью можно не только выявить наличие бак-

терий в патологическом материале, но и определить наличие детерминант патогенности, отследить генетическое родство между изолятами и пути заражения.

3. Проблема антибиотикорезистентности на сегодняшний день находится в фокусе внимания ученых и врачей по всему миру. Поэтому актуальным вопросом в лечении бактериальных болезней (в том числе и колибактериоза) стал поиск безопасных и экологических средств, альтернативных антибиотикам. Описано успешное применение антимикробных пептидов, ингибиторов чувства кворума и бактериофагов в терапии колибактериоза птиц. Экспериментально доказано, что вышеуказанные средства способны подавлять размножение патогенных эшерихий в организме птицы, проявлять иммуномодулирующую активность и при этом не оказывать негативного воздействия на кишечный микробиоценоз. Изучение биобезопасных альтернативных средств – перспективное направление для дальнейшего изучения, и тем не менее препаратами первого выбора в терапии бактериальных болезней по-прежнему остаются антибиотики.

4. Повсеместный отказ от кормовых антибиотиков как средств неспецифической профилактики и стимуляции роста привел к масштабному внедрению кормовых добавок: пребиотиков, пробиотиков, синбиотиков, фитобиотиков, эфирных масел и др. Многочисленные исследования отмечают положительное влияние добавок на зоотехнические показатели, состояние кишечной микробиоты, реакции неспецифического иммунитета и поддержание барьерной функции желудочно-кишечного тракта.

5. Сложность специфической профилактики колибактериоза птиц заключается в большом серологическом разнообразии эшерихий. Ведется активная разработка аттенуированных вакцин на основе мутантных штаммов АРЕС, утративших гены вирулентности, но сохранивших чувствительность к противомикробным средствам. Кроме того, большой научный интерес представляют синтетические вакцины на основе везикул внешней мембраны и клеток-призраков. На сегодняшний день установлено, что такие вакцины действуют не только специфично, но и стимулируют клеточный и гуморальный иммунитет.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Зуев Н. П., Тучков Н. С. Проблема колибактериоза в птицеводстве. *Молодые ученые – науке и практике АПК: материалы научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых (Витебск, 27–28 апреля 2023 г.)*. Витебск: УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». 2023; 77–81. EDN: WLOGCX.
- Новикова О. Б., Бартенев А. А. Проблема колибактериоза в птицеводстве. *Современные тенденции развития науки и технологий*. 2015; 8–4: 35–37. EDN: VBPOVR.
- Ярыгина Н. А. Мониторинг эпизоотической ситуации колибактериоза птиц в Ленинградской области за 2019–2020 года. *Молодые ученые – науке и практике АПК: материалы научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых (Витебск, 27–28 апреля 2023 г.)*. Витебск: УО «Витебская ордена «Знак Почета» государственная академия ветеринарной медицины». 2023; 241–243. EDN: FP0IOB.
- Виноходов В. В., Виноходов В. О., Лысенко С. Н. К вопросу об этиологии колибактериоза птиц. *Международный вестник ветеринарии*. 2009; 3: 17–25. EDN: LLZGXD.
- Исакова М. Н., Соколова О. В., Безбородова Н. А., Кривоногова А. С., Исаева А. Г., Зубарева В. Д. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Escherichia coli*, выделенных от животных. *Ветеринария сегодня*. 2022; 11 (1): 14–19. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-14-19.
- Khong M. J., Snyder A. M., Magnaterra A. K., Young M. M., Barbieri N. L., Weimer S. L. Antimicrobial resistance profile of *Escherichia coli* isolated from poultry litter. *Poul. Sci.* 2022; 102 (1):102305. DOI: 10.1016/j.psj.2022.102305.

7. Helmy Y. A., Kathayat D., Deblais L., Srivastava V., Closs G. Jr., Tokarski R. J. 2nd, et al. Evaluation of novel quorum sensing inhibitors targeting auto-inducer 2 (AI-2) for the control of avian pathogenic *Escherichia coli* infections in chickens. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (3): 286–322. DOI: 10.1128/spectrum.00286-22.
8. Kathayat D., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC): an overview of virulence and pathogenesis factors, zoonotic potential, and control strategies. *Pathogens.* 2021; 10 (4):467. DOI: 10.3390/pathogens10040467.
9. Всемирная организация здравоохранения. ВОЗ публикует список бактерий, для борьбы с которыми срочно требуется создание новых антибиотиков. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (дата обращения: 20.06.2023).
10. Ruiz N., Silhavy T. J. How *Escherichia coli* became the flagship bacterium of molecular biology. *J. Bacteriol.* 2022; 204 (9):e0023022. DOI: 10.1128/jb.00230-22.
11. Методические указания по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями: утв. Минздравом СССР от 17.12.1984. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/120011237>.
12. Шепелин А. П. Современное состояние и тенденции в разработке, производстве и применении питательных сред. *Бактериология.* 2016; 1 (1): 42–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2016-1-42-47.
13. Гигани О. Б., Гигани О. О. Плазмиды: монография. М.: РУСАЙНС; 2017. 154 с.
14. Красильников Н. А. Определитель бактерий и актиномицетов. М.; Л.: АН СССР; 1949. 838 с.
15. Tarabai H., Wyrsh E. R., Bitar I., Dolejska M., Djordjevic S. P. Epidemic H12 plasmids mobilising the carbapenemase gene *blaIMP-4* in Australian clinical samples identified in multiple sublineages of *Escherichia coli* ST216 colonising silver gulls. *Microorganisms.* 2021; 9 (3):567. DOI: 10.3390/microorganisms9030567.
16. Щепёткина С. В., Новикова О. Б., Забровская А. В., Терлецкий В. П., Тыщенко В. И. Современные принципы антибиотикотерапии в птицеводстве. СПб.: ФГБОУ ВПО «СПбГВМ»; 2015. 148 с.
17. Громов И. Н. Патоморфологическая и дифференциальная диагностика болезней птиц, протекающих с преимущественным поражением кишечника. *Животноводство и ветеринарная медицина.* 2020; 2 (37): 27–31. EDN: OFNXLX.
18. Шоназар Д. М., Мамадтохонова Г. Н., Рахимов А. А., Мираков А., Абдукошими А. Лабораторная диагностика колибактериоза птиц. *Доклады Таджикской академии сельскохозяйственных наук.* 2021; 2 (68): 50–54. EDN: HBOFRS.
19. Lutfal Kabir S. M. Avian colibacillosis and salmonellosis: a closer look at epidemiology, pathogenesis, diagnosis, control and public health concerns. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010; 7 (1): 89–114. DOI: 10.3390/ijerph7010089.
20. Schouler C., Schaeffer B., Brée A., Mora A., Dahbi G., Biet F., et al. Diagnostic strategy for identifying avian pathogenic *Escherichia coli* based on four patterns of virulence genes. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (5): 1673–1678. DOI: 10.1128/JCM.05057-11.
21. Соколова Е. Д., Галтаева А. М., Замурий О. Ю., Дидиченко О. В., Соколова Ю. В., Муратова В. А. и др. Полимеразная цепная реакция в диагностике острых кишечных инфекций в детском инфекционном стационаре: возможности и проблемы. *Инфекция и иммунитет.* 2016; 6 (3): 225–231. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-225-231.
22. Методические указания по диагностике заболеваний птиц с использованием полимеразной цепной реакции: пособие для работников ветеринарных лабораторий. Владимир: ФГБУ «ВНИИЗЖ»; 2015. 193 с.
23. Tang Z., Tang N., Wang X., Ren H., Zhang C., Zou L., et al. Characterization of a lytic *Escherichia coli* phage CE1 and its potential use in therapy against avian pathogenic *Escherichia coli* infections. *Front. Microbiol.* 2023; 14:1091442. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1091442.
24. Новикова О. Б., Терлецкий В. П., Ладанова М. А. Генотипирование методом ДРИМ *Escherichia coli* с целью контроля эпизоотической ситуации в отношении колибактериоза в птицеводстве. *Механизмы адаптации микроорганизмов к различным условиям среды обитания: тезисы докладов Второй Всероссийской научной конференции с международным участием (Иркутск, Байкал, 28 февраля – 06 марта 2022 г.).* Иркутск: ИГУ; 2022; 157–160. EDN: KCWBFR.
25. Temmerman R., Ghanbari M., Antonissen G., Schatzmayr G., Duchateau L., Haesebrouck F., et al. Dose-dependent impact of enrofloxacin on broiler chicken gut resistome is mitigated by synbiotic application. *Front. Microbiol.* 2022; 13:869538. DOI: 10.3389/fmicb.2022.869538.
26. Lozica L., Morteza Gholi C. S., Kela A., Lošić I., Horvatek Tomić D., Gottstein Z. Autogenous *Escherichia coli* vaccine application as an innovative antimicrobial therapy in poultry farming—a case report. *Vaccines.* 2022; 10 (9):1567. DOI: 10.3390/vaccines10091567.
27. Chodkowska K. A., Iwiński H., Wódz K., Nowak T., Rózański H. *In vitro* assessment of antimicrobial activity of phytobiotics composition towards avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) and other *E. coli* strains isolated from broiler chickens. *Antibiotics (Basel).* 2022; 11 (12):1818. DOI: 10.3390/antibiotics11121818.
28. Abbas R. Z., Alsayeqh A. F., Aqib A. I. Role of bacteriophages for optimized health and production of poultry. *Animals (Basel).* 2022; 12 (23):3378. DOI: 10.3390/ani12233378.
29. Lewies A., Du Plessis L. H., Wentzel J. F. Antimicrobial peptides: the Achilles' heel of antibiotic resistance? *Probiotics Antimicrob. Proteins.* 2019; 11 (2): 370–381. DOI: 10.1007/s12602-018-9465-0.
30. Baltzer S. A., Brown M. H. Antimicrobial peptides: promising alternatives to conventional antibiotics. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 20 (4): 228–235. DOI: 10.1159/000331009.
31. Mahlapuu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6:194. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00194.
32. Kathayat D., Closs G. Jr., Helmy Y. A., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Peptides affecting the outer membrane lipid asymmetry system (MlaA-OmpC/F) reduce avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) colonization in chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021; 87 (17):e0056721. DOI: 10.1128/AEM.00567-21.
33. Хайтович А. Б., Мурейко Е. А. Чувство кворума микроорганизмов как фактор патогенности. *Таврический медико-биологический вестник.* 2018; 21 (1): 214–220. EDN: XSZOKL.
34. Абатуров А. Е., Крючко Т. А. Ингибирование бактериального кворум сенсинга (общие представления). *Здоровье ребенка.* 2019; 14 (1): 54–59. DOI: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157881.
35. Peng L. Y., Yuan M., Wu Z. M., Song K., Zhang C. L., An Q., et al. Anti-bacterial activity of baicalin against APEC through inhibition of quorum sensing and inflammatory responses. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1):4063. DOI: 10.1038/s41598-019-40684-6.
36. Sattar S., Bailie M., Yaqoob A., Khanum S., Fatima K., Altaf A. U. R. B., et al. Characterization of two novel lytic bacteriophages having lysis potential against MDR avian pathogenic *Escherichia coli* strains of zoonotic potential. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1):10043. DOI: 10.1038/s41598-023-37176-z.
37. Yao L., Bao Y., Hu J., Zhang B., Wang Z., Wang X., et al. A lytic phage to control multidrug-resistant avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:253815. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1253815.
38. Abdelrahman F., Rezk N., Fayed M. S., Abdelmoteleb M., Atteya R., Elhadidy M., El-Shibiny A. Isolation, characterization, and genomic analysis of three novel *E. coli* bacteriophages that effectively infect *E. coli* O18. *Microorganisms.* 2022; 10 (3):589. DOI: 10.3390/microorganisms10030589.
39. Tsonos J., Oosterik L. H., Tuntufye H. N., Klumpp J., Butaye P., De Greve H., et al. A cocktail of *in vitro* efficient phages is not a guarantee for *in vivo* therapeutic results against avian colibacillosis. *Vet. Microbiol.* 2014; 171 (3–4): 470–479. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.10.021.
40. Sørensen P. E., Baig S., Stegger M., Ingmer H., Garmyn A., Butaye P. Spontaneous phage resistance in avian pathogenic *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2021; 12:782757. DOI: 10.3389/fmicb.2021.782757.
41. Mak P. H. W., Rehman M. A., Kiarie E. G., Topp E., Diarra M. S. Production systems and important antimicrobial resistant-pathogenic bacteria in poultry: a review. *J. Animal Sci. Biotechnol.* 2022; 13 (1):148. DOI: 10.1186/s40104-022-00786-0.
42. Бессарабов Б. Ф., Вашутин А. А., Воронин Е. С. и др. Инфекционные болезни животных. М.: КолосС; 2007. 671 с.
43. Щепёткина С. В. Лечебно-профилактические мероприятия при болезнях птиц бактериальной этиологии с использованием биоконплексов пробиотических микроорганизмов. *Farm Animals.* 2015; 2 (9): 78–83. EDN: UCCBCR.
44. Li T., Castañeda C. D., Miotto J., McDaniel C., Kiess A. S., Zhang L. Effects of *in ovo* probiotic administration on the incidence of avian pathogenic *Escherichia coli* in broilers and an evaluation on its virulence and antimicrobial resistance properties. *Poult. Sci.* 2021; 100 (3):100903. DOI: 10.1016/j.psj.2020.11.072.
45. Nicolas M., Faurie A., Girault M., Lavillatte S., Menanteau P., Chau-meil T., et al. *In ovo* administration of a phage cocktail partially prevents colibacillosis in chicks. *Poult. Sci.* 2023; 102 (11):102967. DOI: 10.1016/j.psj.2023.102967.
46. Новикова О. Б., Павлова М. А., Крюкова В. В. Вакцина против колибактериоза птиц и способ профилактики колибактериоза цыплят раннего возраста. *Международный вестник ветеринарии.* 2018; 4: 23–27. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2018.4.23.
47. Uotani Y., Kitahara R., Imai T., Tsutsumi N., Sasakawa C., Nagai S., Nagano T. Efficacy of an avian colibacillosis live vaccine for layer breeder in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2017; 79 (7): 1215–1219. DOI: 10.1292/jvms.17-0189.

48. Nagano T., Kitahara R., Nagai S. An attenuated mutant of avian pathogenic *Escherichia coli* serovar O78: a possible live vaccine strain for prevention of avian colibacillosis. *Microbiol. Immunol.* 2012; 56 (9): 605–612. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00482.x.

49. Hu R., Li J., Zhao Y., Lin H., Liang L., Wang M., et al. Exploiting bacterial outer membrane vesicles as a cross-protective vaccine candidate against avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Microb. Cell. Fact.* 2020; 19 (1): 119. DOI: 10.1186/s12934-020-01372-7.

50. Hu R., Liu H., Wang M., Li J., Lin H., Liang M., et al. An OMV-based nanovaccine confers safety and protection against pathogenic *Escherichia coli* via both humoral and predominantly Th1 immune responses in poultry. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10 (11): 2293. DOI: 10.3390/nano10112293.

51. Soleymani S., Tavassoli A., Hashemi Tabar G., Kalidari G. A., Dehghani H. Design, development, and evaluation of the efficacy of a nucleic acid-free version of a bacterial ghost candidate vaccine against avian pathogenic *E. coli* (APEC) O78:K80 serotype. *Vet. Res.* 2020; 51 (1): 144. DOI: 10.1186/s13567-020-00867-w.

52. Ebrahimi-Nik H., Bassami M. R., Mohri M., Rad M., Khan M. I. Bacterial ghost of avian pathogenic *E. coli* (APEC) serotype O78:K80 as a homologous vaccine against avian colibacillosis. *PLoS ONE*. 2018; 13 (3): e0194888. DOI: 10.1371/journal.pone.0194888.

REFERENCES

1. Zuev N. P., Tsuchkov N. S. The problem of colibacteriosis in poultry farming. *Molodye uchenye – nauke i praktike APK: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii aspirantov i molodyh uchenykh (Vitebsk, 27–28 aprelya 2023 g.) = Early-career scientists' input to agro-industrial science and practice: proceedings of the Scientific and Practical Conference of Postgraduates and Early-Career Scientists (Vitebsk, 27–28 April, 2023)*. Vitebsk: EE "VSAMV"; 2023; 77–81. EDN: WLOGCX. (in Russ.)

2. Novikova O. B., Barteney A. A. Problema kolibakterioza v pticevodstve = The problem of colibacteriosis in poultry farming. *Modern trends in science and technologies*. 2015; 8–4: 35–37. EDN: VBPOVR. (in Russ.)

3. Yarygina N. A. Poultry colibacillosis epizootic situation monitoring in the Leningrad region in 2019–2020. *Molodye uchenye – nauke i praktike APK: materialy nauchno-prakticheskoy konferencii aspirantov i molodyh uchenykh (Vitebsk, 27–28 aprelya 2023 g.) = Early-career scientists' input to agro-industrial science and practice: proceedings of the Scientific and Practical Conference of Postgraduates and Early-Career Scientists (Vitebsk, 27–28 April, 2023)*. Vitebsk: EE "VSAMV"; 2023; 241–243. EDN: FPIOIB. (in Russ.)

4. Vinokhodov V. V., Vinokhodov V. O., Lysenco S. N. To a question about etiology of colibacteriosis of birds. *International Bulletin of Veterinary Medicine*. 2009; 3: 17–25. EDN: LLZGXD. (in Russ.)

5. Isakova M. N., Sokolova O. V., Bezborodova N. A., Krivonogova A. S., Isaeva A. G., Zubareva V. D. Antimicrobial resistance in clinical *Escherichia coli* isolates obtained from animals. *Veterinary Science Today*. 2022; 11 (1): 14–19. DOI: 10.29326/2304-196X-2022-11-1-14-19.

6. Khong M. J., Snyder A. M., Magnaterra A. K., Young M. M., Barbieri N. L., Weimer S. L. Antimicrobial resistance profile of *Escherichia coli* isolated from poultry litter. *Poul. Sci.* 2022; 102 (1): 102305. DOI: 10.1016/j.psj.2022.102305.

7. Helmy Y. A., Kathayat D., Deblais L., Srivastava V., Closs G. Jr., Tokarski R. J. 2nd, et al. Evaluation of novel quorum sensing inhibitors targeting auto-inducer 2 (AI-2) for the control of avian pathogenic *Escherichia coli* infections in chickens. *Microbiol. Spectr.* 2022; 10 (3): 286–322. DOI: 10.1128/spectrum.00286-22.

8. Kathayat D., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC): an overview of virulence and pathogenesis factors, zoonotic potential, and control strategies. *Pathogens*. 2021; 10 (4): 467. DOI: 10.3390/pathogens10040467.

9. World Health Organization. WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. Available at: <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (date of access: 20.06.2023).

10. Ruiz N., Silhavy T. J. How *Escherichia coli* became the flagship bacterium of molecular biology. *J. Bacteriol.* 2022; 204 (9): e0023022. DOI: 10.1128/jb.00230-22.

11. Methodical Guidelines for microbiological diagnosis of enterobacterial diseases: approved by the USSR Ministry of Health of 17.12.1984. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200112237>. (in Russ.)

12. Shepelin A. P. Nutrient media: current status & trends in design, production and application. *Bacteriology*. 2016; 1 (1): 42–47. DOI: 10.20953/2500-1027-2016-1-42-47. (in Russ.)

13. Gigani O. B., Gigani O. O. Plasmids: monograph. Moscow: Ru-science; 2017. 154 p. (in Russ.)

14. Krasilnikov N. A. Manual for identification of bacteria and actinomycetes. Moscow; Saint Petersburg: USSR Academy of Sciences; 1949. 838 p. (in Russ.)

15. Tarabai H., Wyrsh E. R., Bitar I., Dolejska M., Djordjevic S. P. Epidemic H12 plasmids mobilising the carbapenemase gene *blaIMP-4* in Australian

clinical samples identified in multiple sublineages of *Escherichia coli* ST216 colonising silver gulls. *Microorganisms*. 2021; 9 (3): 567. DOI: 10.3390/microorganisms9030567.

16. Shchepetkina S. V., Novikova O. B., Zbrovskaya A. V., Terletskiy V. P., Tyshchenko V. I. Modern principles of antibiotic therapy in poultry farming. Saint Petersburg: Saint-Petersburg State Academy of Veterinary Medicine; 2015. 148 p. (in Russ.)

17. Gromov I. N. Pathomorphological and differential diagnostics of poultry diseases affecting primarily intestines. *Animal Agriculture and Veterinary Medicine*. 2020; 2 (37): 27–31. EDN: OFNXLX. (in Russ.)

18. Shonazar J. M., Mamadatokhonova G. N., Rahimov A. A., Mirakov A., Abdulkosimi A. Laboratory diagnostics escherichiosis coli of poultry. *Reports of the Tajik Academy of Agricultural Sciences*. 2021; 2 (68): 50–54. EDN: HBOFRS. (in Russ.)

19. Lutful Kabir S. M. Avian colibacillosis and salmonellosis: a closer look at epidemiology, pathogenesis, diagnosis, control and public health concerns. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2010; 7 (1): 89–114. DOI: 10.3390/ijerph7010089.

20. Schouler C., Schaeffer B., Brée A., Mora A., Dahbi G., Biet F., et al. Diagnostic strategy for identifying avian pathogenic *Escherichia coli* based on four patterns of virulence genes. *J. Clin. Microbiol.* 2012; 50 (5): 1673–1678. DOI: 10.1128/JCM.05057-11.

21. Sokolova E. D., Galtaeva A. M., Zamurei O. U., Didichenko O. V., Sokolova U. V., Muratova V. A., et al. Acute enteric infections polymerase chain reaction assay in pediatric practice: opportunities and challenges. *Infection and Immunity*. 2016; 6 (3): 225–231. DOI: 10.15789/2220-7619-2016-3-225-231. (in Russ.)

22. Methodical Guidelines for avian disease diagnosis with polymerase chain reaction: handbook for technicians of veterinary laboratories. Vladimir: FGBI "ARRIAH"; 2015. 193 p. (in Russ.)

23. Tang Z., Tang N., Wang X., Ren H., Zhang C., Zou L., et al. Characterization of a lytic *Escherichia coli* phage CE1 and its potential use in therapy against avian pathogenic *Escherichia coli* infections. *Front. Microbiol.* 2023; 14: 1091442. DOI: 10.3389/fmicb.2023.1091442.

24. Novikova O. B., Terletskiy V. P., Ladanova M. A. Genotipirovanie metodom DRIM *Escherichia coli* s tsel'yu kontrolya epizooticheskoi situatsii v otnoshenii kolibakterioza v ptitsevodstve = DRIM genotyping of *Escherichia coli* for colibacillosis situation control in poultry industry. *Mechanisms of microorganisms adaptation to different habitat condition: Proceedings of All-Russian Scientific Conference with International Participation (Irkutsk, Baikal, February 28 – March 6, 2022)*. Irkutsk: Irkutsk State University; 2022; 157–160. EDN: KCWBFR. (in Russ.)

25. Temmerman R., Ghanbari M., Antonissen G., Schatzmayr G., Duchateau L., Haesebrouck F., et al. Dose-dependent impact of enrofloxacin on broiler chicken gut resistome is mitigated by synbiotic application. *Front. Microbiol.* 2022; 13: 869538. DOI: 10.3389/fmicb.2022.869538.

26. Lozica L., Morteza Gholi C. S., Kela A., Lošić I., Horvatek Tomić D., Gottstein Z. Autogenous *Escherichia coli* vaccine application as an innovative antimicrobial therapy in poultry farming—a case report. *Vaccines*. 2022; 10 (9): 1567. DOI: 10.3390/vaccines10091567.

27. Chodkowska K. A., Iwiński H., Wódcz K., Nowak T., Róžański H. *In vitro* assessment of antimicrobial activity of phytochemicals composition towards avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) and other *E. coli* strains isolated from broiler chickens. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (12): 1818. DOI: 10.3390/antibiotics11121818.

28. Abbas R. Z., Alsayeqh A. F., Aqib A. I. Role of bacteriophages for optimized health and production of poultry. *Animals (Basel)*. 2022; 12 (23): 3378. DOI: 10.3390/ani12233378.

29. Lewies A., Du Plessis L. H., Wentzel J. F. Antimicrobial peptides: the Achilles' heel of antibiotic resistance? *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2019; 11 (2): 370–381. DOI: 10.1007/s12602-018-9465-0.

30. Baltzer S. A., Brown M. H. Antimicrobial peptides: promising alternatives to conventional antibiotics. *J. Mol. Microbiol. Biotechnol.* 2011; 20 (4): 228–235. DOI: 10.1159/000331009.

31. Mahlapuu M., Håkansson J., Ringstad L., Björn C. Antimicrobial peptides: an emerging category of therapeutic agents. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2016; 6: 194. DOI: 10.3389/fcimb.2016.00194.

32. Kathayat D., Closs G. Jr., Helmy Y. A., Lokesh D., Ranjit S., Rajashekara G. Peptides affecting the outer membrane lipid asymmetry system (MlaA-OmpC/F) reduce avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) colonization in chickens. *Appl. Environ. Microbiol.* 2021; 87 (17): e0056721. DOI: 10.1128/AEM.00567-21.

33. Khaitovich A. B., Mureiko E. A. Quorum sensing of microorganisms as a factor of pathogenicity. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2018; 21 (1): 214–220. EDN: XSZOKL. (in Russ.)

34. Abaturov A. E., Kryuchko T. A. Inhibition of bacterial quorum sensing (general concept). *Zdorov'e rebenka*. 2019; 14 (1): 54–59. DOI: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157881. (in Russ.)

35. Peng L. Y., Yuan M., Wu Z. M., Song K., Zhang C. L., An Q., et al. Anti-bacterial activity of baicalin against APEC through inhibition of

quorum sensing and inflammatory responses. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1):4063. DOI: 10.1038/s41598-019-40684-6.

36. Sattar S., Bailie M., Yaqoob A., Khanum S., Fatima K., Al-taf A. U. R. B., et al. Characterization of two novel lytic bacteriophages having lysis potential against MDR avian pathogenic *Escherichia coli* strains of zoonotic potential. *Sci. Rep.* 2023; 13 (1):10043. DOI: 10.1038/s41598-023-37176-z.

37. Yao L., Bao Y., Hu J., Zhang B., Wang Z., Wang X., et al. A lytic phage to control multidrug-resistant avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC) infection. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2023; 13:253815. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1253815.

38. Abdelrahman F., Rezk N., Fayed M. S., Abdelmoteleb M., Attaya R., Elhadidy M., El-Shibiny A. Isolation, characterization, and genomic analysis of three novel *E. coli* bacteriophages that effectively infect *E. coli* O18. *Microorganisms.* 2022; 10 (3):589. DOI: 10.3390/microorganisms10030589.

39. Tsonos J., Oosterik L. H., Tuntufye H. N., Klumpp J., Butaye P., De Greve H., et al. A cocktail of *in vitro* efficient phages is not a guarantee for *in vivo* therapeutic results against avian colibacillosis. *Vet. Microbiol.* 2014; 171 (3–4): 470–479. DOI: 10.1016/j.vetmic.2013.10.021.

40. Sørensen P. E., Baig S., Stegger M., Ingmer H., Garmyn A., Butaye P. Spontaneous phage resistance in avian pathogenic *Escherichia coli*. *Front. Microbiol.* 2021; 12:782757. DOI: 10.3389/fmicb.2021.782757.

41. Mak P. H. W., Rehman M. A., Kiarie E. G., Topp E., Diarra M. S. Production systems and important antimicrobial resistant-pathogenic bacteria in poultry: a review. *J. Animal Sci. Biotechnol.* 2022; 13 (1):148. DOI: 10.1186/s40104-022-00786-0.

42. Bessarabov B. F., Vashutin A. A., Voronih E. S., et al. Infectious diseases of animals. Moscow: KolosS; 2007. 671 p. (in Russ.).

43. Schepetkina S. V. Therapeutic measures in avian diseases bacterial etiology with use of biocomplexes of probiotic microorganisms. *Farm Animals.* 2015; 2 (9): 78–83. EDN: UCCBCR. (in Russ.).

44. Li T., Castañeda C. D., Miotto J., McDaniel C., Kiess A. S., Zhang L. Effects of *in ovo* probiotic administration on the incidence of avian pathogenic *Escherichia coli* in broilers and an evaluation on its virulence and antimicrobial resistance properties. *Poult. Sci.* 2021; 100 (3):100903. DOI: 10.1016/j.psj.2020.11.072.

45. Nicolas M., Faurie A., Girault M., Lavillatte S., Menanteau P., Chau-meil T., et al. *In ovo* administration of a phage cocktail partially prevents colibacillosis in chicks. *Poult. Sci.* 2023; 102 (11):102967. DOI: 10.1016/j.psj.2023.102967.

46. Novikova O., Pavlova M., Kryukova V. Vaccine against colibacteriosis of birds and the preventive method of colibacillosis of early age chickens. *International Bulletin of Veterinary Medicine.* 2018; 4: 23–27. DOI: 10.17238/issn2072-2419.2018.4.23. (in Russ.).

47. Uotani Y., Kitahara R., Imai T., Tsutsumi N., Sasakawa C., Nagai S., Nagano T. Efficacy of an avian colibacillosis live vaccine for layer breeder in Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2017; 79 (7): 1215–1219. DOI: 10.1292/jvms.17-0189.

48. Nagano T., Kitahara R., Nagai S. An attenuated mutant of avian pathogenic *Escherichia coli* serovar O78: a possible live vaccine strain for prevention of avian colibacillosis. *Microbiol. Immunol.* 2012; 56 (9): 605–612. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2012.00482.x.

49. Hu R., Li J., Zhao Y., Lin H., Liang L., Wang M., et al. Exploiting bacterial outer membrane vesicles as a cross-protective vaccine candidate against avian pathogenic *Escherichia coli* (APEC). *Microb. Cell. Fact.* 2020; 19 (1):119. DOI: 10.1186/s12934-020-01372-7.

50. Hu R., Liu H., Wang M., Li J., Lin H., Liang M., et al. An OMV-based nanovaccine confers safety and protection against pathogenic *Escherichia coli* via both humoral and predominantly Th1 immune responses in poultry. *Nanomaterials (Basel).* 2020; 10 (11):2293. DOI: 10.3390/nano10112293.

51. Soleymani S., Tavassoli A., Hashemi Tabar G., Kalidari G. A., Dehghani H. Design, development, and evaluation of the efficacy of a nucleic acid-free version of a bacterial ghost candidate vaccine against avian pathogenic *E. coli* (APEC) O78:K80 serotype. *Vet. Res.* 2020; 51 (1):144. DOI: 10.1186/s13567-020-00867-w.

52. Ebrahimi-Nik H., Bassami M. R., Mohri M., Rad M., Khan M. I. Bacterial ghost of avian pathogenic *E. coli* (APEC) serotype O78:K80 as a homologous vaccine against avian colibacillosis. *PLoS ONE.* 2018; 13 (3):e0194888. DOI: 10.1371/journal.pone.0194888.

Поступила в редакцию / Received 23.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 07.11.2023

Принята к публикации / Accepted 15.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Герасимова Алина Олеговна, аспирант отдела микробиологии ВНИВИП – филиала ФНЦ «ВНИТИП» РАН, г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, Россия; <https://orcid.org/0009-0003-0503-113X>, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

Новикова Оксана Борисовна, доктор ветеринарных наук, профессор, кафедра птицеводства и мелкого животноводства ФГБОУ ВО СПбГАУ; доцент кафедры эпизоотологии ФГБОУ ВО СПбГУВМ, г. Санкт-Петербург, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0046-625X>, e-mail: ksuvet@mail.ru.

Савичева Алеся Анисовна, аспирант, младший научный сотрудник отдела микробиологии ВНИВИП – филиала ФНЦ «ВНИТИП» РАН, г. Санкт-Петербург, г. Ломоносов, Россия; <https://orcid.org/0009-0007-9125-8005>.

Alina O. Gerasimova, Postgraduate Student, Department of Microbiology, ARRIVIPS – FSC ARRTPI RAS, Saint Petersburg, Lomonosov, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0503-113X>, e-mail: gerasimova.alina.20@yandex.ru.

Oksana B. Novikova, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Department of Poultry and Small Animal Husbandry, FSBEI HE SPb SAU; Associate Professor, Department of Epizootology, FSBEI HE St. Petersburg SUVM, Saint Petersburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0046-625X>, e-mail: ksuvet@mail.ru.

Alesya A. Savicheva, Postgraduate Student, Junior Researcher, Department of Microbiology, ARRIVIPS – FSC ARRTPI RAS, Saint Petersburg, Lomonosov, Russia; <https://orcid.org/0009-0007-9125-8005>.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-293-302
УДК 619:616.98:578.832.1:598.2:599-036.22



Эпизоотическая ситуация в мире по гриппу птиц (2019–2022 гг.). Расширение спектра хозяев как проявление эволюции вируса высокопатогенного гриппа птиц

М. В. Жильцова, Т. П. Акимова, А. В. Варкентин, М. Н. Митрофанова, А. В. Мазнева, В. П. Семакина, Е. С. Выставкина
ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, Россия

РЕЗЮМЕ

Высокопатогенный грипп птиц оказывает значительное негативное влияние на птицеводство, международную торговлю и здоровье популяций диких птиц, вследствие чего данная инфекция требует самого пристального внимания всего международного сообщества. В статье рассмотрены эволюционные и эпизоотические процессы, наблюдаемые в последние годы при возникновении вспышек гриппа птиц во многих странах мира, описаны пути распространения инфекции, превалентность типов вируса в течение нескольких лет, а также вопросы расширения спектра восприимчивых животных, в том числе среди представителей класса *Mammalia*. Показано изменение соотношения типов вируса с 2020 г., когда подавляющее количество обнаруженных вспышек заболевания приходилось на вирус гриппа подтипа H5N8, до 2022 г., когда было выявлено явное преобладание подтипа H5N1. Отмечено заметное расширение ареала заболевания в Центральной и Южной Америке, влияние миграционных, антропогенных и иных факторов на распространение гриппа. Указаны предпосылки к формированию очагов инфекции с участием млекопитающих: как диких, так и сельскохозяйственных, зоопарковых и животных-компаньонов. Случаи инфицирования млекопитающих на Северо-Американском континенте и в Евразии на территориях зоопарков, природных парков, в домохозяйствах и на зверофермах, как правило, совпадают по времени со вспышками инфекции в популяции водоплавающих птиц. Проведен анализ данных WAHIS и показана высокая способность вируса передаваться от птиц в популяцию млекопитающих, таких как куньи (норки, выдры, хорьки, барсуки), кошачьи (домашние кошки, пумы, леопарды, рыси), ластоногие (обыкновенные тюлени, длинномордые тюлени), медведи (бурые, гризли, американские черные), афалины, сунусы, лисы, опоссумы, еноты. Изменение ареалов обитания как перелетных птиц, так и млекопитающих, в том числе вследствие особенностей хозяйственной деятельности человека, добавляет эколого-урбанистическую составляющую к сложному вопросу борьбы с распространением и предотвращением возникновения эпизоотии, представляющей угрозу в том числе и для человека.

Ключевые слова: обзор, грипп птиц, млекопитающие, эпизоотическая ситуация, расширение спектра хозяев

Благодарности: Исследование выполнено в рамках государственного задания по теме «Сбор и анализ эпизоотологических данных для оценки статусов благополучия субъектов Российской Федерации и страны в целом, в том числе для получения и поддержания статусов в соответствии с требованиями Кодекса наземных животных МЭБ».

Для цитирования: Жильцова М. В., Акимова Т. П., Варкентин А. В., Митрофанова М. Н., Мазнева А. В., Семакина В. П., Выставкина Е. С. Эпизоотическая ситуация в мире по гриппу птиц (2019–2022 гг.). Расширение спектра хозяев как проявление эволюции вируса высокопатогенного гриппа птиц. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 293–302. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-293-302.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Жильцова Милена Владимировна, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьевец, e-mail: zhiltsova@arriah.ru.

Global avian influenza situation (2019–2022). Host range expansion as evidence of high pathogenicity avian influenza virus evolution

M. V. Zhiltsova, T. P. Akimova, A. V. Varkentin, M. N. Mitrofanova, A. V. Mazneva, V. P. Semakina, E. S. Vystavkina
FGBI "Federal Centre for Animal Health" (FGBI "ARRIAH"), Vladimir, Russia

SUMMARY

High pathogenicity avian influenza has a significant negative impact on poultry farming, international trade and health of wild bird populations, therefore the infection requires the utmost attention of the entire international community. The article investigates the evolutionary and epidemic processes observed in recent years in many countries of the world where avian influenza outbreaks occur; describes the ways of the infection spread; the prevalence of the virus types for the

last several years, as well as the expansion of the host range, including among representatives of the *Mammalia* class. The change in the ratio between the virus types starting from 2020, when H5N8 subtype was responsible for the overwhelming number of the disease outbreaks reported, until 2022, when an obvious predominance of H5N1 subtype was detected is demonstrated. A noticeable expansion of the disease-affected areas in Central and South America, the influence of migration, anthropogenic and other factors on influenza spread are highlighted. The conditions facilitating the occurrence of the infection outbreaks affecting mammals, wild animals and livestock, zoo and companion animals are described. Cases of mammals' infection on the North American and Eurasian continents in zoos, nature parks, backyards and fur farms, as a rule, coincide in time with the infection outbreaks in waterfowl populations. The WAHIS data were analyzed and the high ability of the virus to spillover from birds to mammals, such as martens (minks, otters, ferrets, badgers), cats (domestic cats, cougars, leopards, lynxes), pinnipeds (common seals, grey seals), bears (brown, grizzly, American black), bottlenose dolphins, skunks, foxes, opossums, raccoons was demonstrated. Changes in the habitats of both migratory birds and mammals, including due to some human economic activities, add an ecological and urban component to the complex task of the control and prevention of the epidemic, also posing a potential threat to humans.

Keywords: review, avian influenza, mammals, disease situation, expansion of the host range

Acknowledgements: The study was conducted within the governmental task "Collection and analysis of epidemiological data to evaluate the animal disease freedom statuses of the Russian Federation Subjects and the whole country, including for the purposes of gaining and maintenance of statuses pursuant to the WOA Terrestrial Animal Health Code".

For citation: Zhiltsova M. V., Akimova T. P., Varkentin A. V., Mitrofanova M. N., Mazneva A. V., Semakina V. P., Vystavkina E. S. Global avian influenza situation (2019–2022). Host range expansion as evidence of high pathogenicity avian influenza virus evolution. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 293–302. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-293-302.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Milena V. Zhiltsova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", 600901, Russia, Vladimir, Yur'evets, e-mail: zhiltsova@arriah.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Высокопатогенный грипп птиц (ГП) способен оказывать значительное негативное влияние на птицеводство, международную торговлю и здоровье популяций диких птиц, вследствие чего данная инфекция требует самого пристального внимания всего международного сообщества.

Это заболевание вызывается вирусами, разделенными на несколько подтипов, генетические характеристики которых способны быстро изменяться с течением времени [1, 2].

Вирусы гриппа птиц (ВГП) разделяют на 16 подтипов по гемагглюнину (H1–H16) и 9 подтипов – по нейраминидазе (N1–N9) [3]. Кроме того, признано существование новых подтипов ВГП типа А – H17N10 и H18N11, выделенных от рукокрылых в Гватемале [4, 5].

Основным резервуаром ГП в природе являются дикие птицы, при этом персистенция возбудителя в популяции существенно не отражается на общем состоянии хозяев [6, 7]. Однако занос вируса в неадаптированные группы сельскохозяйственных птиц приводит к тяжелым эпизоотиям с колоссальным экономическим ущербом. Прежде всего, это относится к ВГП подтипов H5, H7 и H9 [8, 9, 10].

Существование подобного резервуара инфекции представляет определенный риск, который должен учитываться при планировании и осуществлении ветеринарно-санитарных мероприятий [7, 11].

Возбудитель ГП весьма устойчив во внешней среде, может сохраняться в течение длительного времени при низких температурах и легко распространяется между фермами, внутри экосистем, в том числе с фомитами (контаминированными предметами ухода, оборудованием). Вирус может преодолевать видовой барьер и инфицировать, хотя и реже, таких животных,

как крысы, мыши, ласки, хорьки, свиньи, кошки, тигры, собаки и лошади. Известны случаи выделения ВГП от различных видов млекопитающих, в том числе человека [3, 12, 13].

Целью исследования был анализ эволюционных и эпизоотических процессов по гриппу птиц в мире в 2019–2022 годах, результаты которого позволят получить более объективную картину и будут являться основанием для расширения сфер мониторинга ГП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась в информационно-аналитическом центре Управления ветнадзора при ФГБУ «ВНИИЗЖ» (г. Владимир). Сбор сведений о случаях заболевания гриппом птиц (например, дата, локализация) проводился на основе статистического материала базы данных WAHID/WAHIS Всемирной организации здравоохранения животных (ВОЗЖ). Также использовалась подборка научных публикаций зарубежных и отечественных авторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распространение заболевания. Инфицированная птица выделяет ВГП с фекалиями и через дыхательные пути. Инфекция передается при прямом контакте с выделениями птиц, через корма и воду. Заболевание имеет выраженную сезонность и является трансграничным. Вирусы гриппа распространяются с мигрирующими птицами, создавая природные резервуары инфекции в местах гнездований [14, 15, 16].

Сельскохозяйственная птица особенно уязвима к инфекции. За счет скученности, породных характеристик, технологических особенностей интенсивного птицеводства ГП может быстро вызывать эпизоотии среди птиц. Кроме того, генетическая вариабельность

Таблица 1
Регистрация различных подтипов вируса гриппа птиц в мире с 2019 по 2022 г.

Table 1
Various subtypes of avian influenza virus reported in the world in 2019–2022

Год	Страны	Выделенные подтипы ВГП	Год	Страны	Выделенные подтипы ВГП
2019	Бутан, Вьетнам, Гана, Египет, Индия, Индонезия, Китай, Непал	H5N1	2021	Сербия, Тайвань	H5N2
	Египет, Тайвань	H5N2		Великобритания, Германия, Дания, Ирландия, Нидерланды	H5N3
	Тайвань	H5N5		Германия, Нидерланды, Швеция, Швейцария	H5N4
	Вьетнам, Камбоджа, Китай	H5N6		Венгрия, Германия, Иран, Румыния, Россия, Тайвань, Швеция	H5N5
	Болгария, Египет, Иран, Израиль, Кувейт, Намибия, Нигерия, Пакистан, Польша, ЮАР	H5N8		Австрия, Бельгия, Вьетнам, Дания, Китай, Чехия	H5N6
	Мексика	H7N3		Австрия, Алжир, Афганистан, Великобритания, Венгрия, Вьетнам, Германия, Гонконг, Дания, Индия, Иран, Ирак, Испания, Израиль, Ирландия, Италия, Китай, Латвия, Литва, Нидерланды, Норвегия, Польша, Румыния, Сербия, Словакия, Украина, Финляндия, Франция, Хорватия, Чехия, Швеция, Эстония, Южная Корея, Япония	H5N8
	Китай	H7N9		Мексика	H7N3
2020	Бангладеш, Болгария, Дания, Россия	H5 (либо не типирован)	2022	Литва	H7N7
	Великобритания, Вьетнам, Египет, Индия, Италия, Китай, Лаос, Нигерия, Нидерланды, Сенегал	H5N1		Австрия, Бельгия, Гана, Германия, Казахстан, Лаос, Лесото, Пакистан, Румыния, Россия, Украина, Швеция, ЮАР	H5 (либо не типирован)
	Тайвань	H5N2		Албания, Австрия, Алжир, Бельгия, Венгрия, Великобритания, Вьетнам, Германия, Греция, Гренландия, Габон, Гвинея, Гонконг, Гондурас, Дания, Израиль, Индия, Италия, Исландия, Ирландия, Испания, Камерун, Канада, Кипр, Колумбия, Литва, Латвия, Люксембург, Македония, Мали, Мексика, Молдова, Непал, Нигер, Намибия, Нигерия, Нидерланды, Норвегия, Португалия, Польша, Румыния, Россия, Сербия, Словакия, Словения, США, Тайвань, Того, Фарерские острова, Филиппины, Финляндия, Франция, Хорватия, Чехия, Черногория, Чили, Швеция, Швейцария, Эквадор, ЮАР, Южная Корея, Япония	H5N1
	Германия	H5N3		Германия, Польша, Тайвань, ЮАР, Япония	H5N2
	Бельгия, Великобритания, Германия, Дания, Италия, Нидерланды, Россия, Словения, Тайвань, Швеция	H5N5		США	H5N4
	Вьетнам, Китай, Филиппины	H5N6		Норвегия, Финляндия	H5N5
	Болгария, Великобритания, Венгрия, Германия, Дания, Египет, Испания, Италия, Ирландия, Ирак, Иран, Израиль, Кувейт, Литва, Нидерланды, Норвегия, Польша, Россия, Румыния, Саудовская Аравия, Словакия, Словения, Украина, Франция, Хорватия, Чехия, Швеция, ЮАР, Южная Корея, Япония	H5N8		Албания, Ирак, Израиль, Филиппины	H5N8
2021	Палестина	H5N9		Мексика	H7N3
	Мексика, США	H7N3		Австрия, Бельгия, Канада, Казахстан, Перу, Япония	H5 (либо не типирован)
	Австралия	H7N7			
	Бельгия, Германия, Казахстан, Украина	H5 (либо не типирован)			
	Австрия, Бельгия, Бенин, Босния и Герцеговина, Гонконг, Великобритания, Венгрия, Вьетнам, Германия, Дания, Израиль, Ирландия, Испания, Италия, Индия, Камбоджа, Канада, Латвия, Люксембург, Мавритания, Мали, Нигер, Нигерия, Нидерланды, Норвегия, Польша, Португалия, Россия, Румыния, Сенегал, Сербия, Словакия, Словения, Тайвань, Того, Фарерские острова, Финляндия, Франция, Хорватия, Чехия, Швеция, Эстония, ЮАР, Южная Корея, Япония	H5N1			

вируса способствует широкому распространению инфекции и появлению вариантов, способных преодолевать межвидовой барьер.

Ежегодно наблюдаются изменения спектра выделяемых ВГП. И если в 2020 г. подавляющее количество зарегистрированных вспышек заболевания приходилось на вирус гриппа подтипа H5N8, то в 2022-м заметно явное преобладание подтипа H5N1 (табл. 1, рис. 1). Кроме

того, расширяется список стран, заявивших о вспышках высокопатогенного ГП.

В течение 2022 г. о новых вспышках ГП сообщили Мали, Исландия, Реюньон (Франция). Впервые в периоде наблюдений (до января 2023 г. включительно) заявили о вспышках высокопатогенного ГП Колумбия, Эквадор, Перу, Венесуэла, Панама, Чили и Боливия [3].

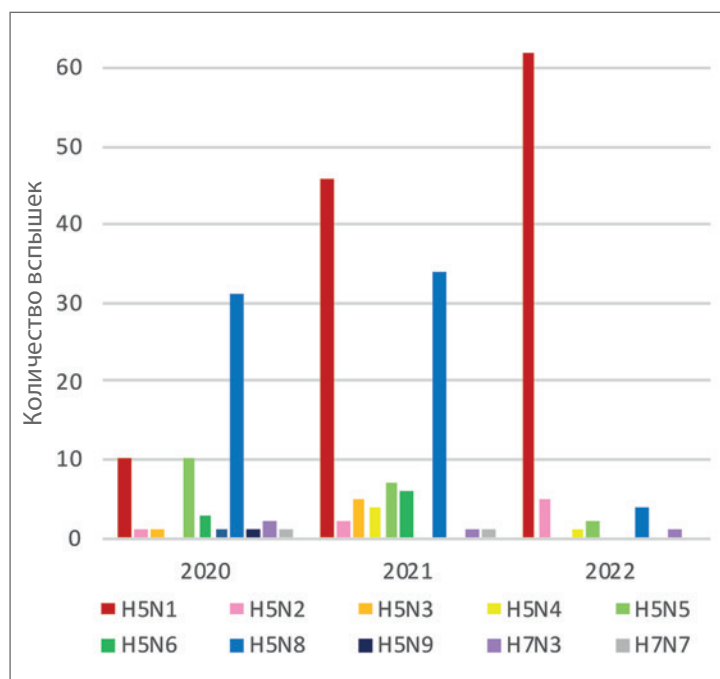


Рис. 1. Превалентность подтипов вируса гриппа по годам

Fig. 1. Prevalence of influenza virus subtypes by year

Таким образом, в настоящее время наблюдается расширение ареала заболевания в Центральной и Южной Америке.

Влияние миграционных факторов на распространение высокопатогенного гриппа птиц. На сегодняшний день общепризнано наличие 14 глобальных миграционных путей перелетной птицы, из которых 8 в той или иной мере имеют отношение к территории России [17].

Наиболее важными в плане возможного распространения ГП в Евразии представляются два миграционных пути: центральноазиатский (место локализации подтипа H9 – Пакистан) и восточноазиатский (место локализации подтипа H5 – Юго-Восточная Азия), поскольку пересекают эндемичные по заболеванию районы [6].

Преодолевая значительные расстояния, перелетные птицы способны заносить ВГП на новые территории, места остановок, кормления и гнездования. Контактная с местной фауной, перелетные птицы распространяют вирус в новые популяции, поддерживая циркуляцию патогена и формируя новые миграционные очаги [18].

Следует отметить, что миграционные маршруты не всегда четко определены, однако молекулярно-генетические исследования образцов фекальных или клоакальных смывов, полученных от перелетных водоплавающих птиц, позволяют не только выявить ВГП, но и определить принадлежность выделенного изолята к той или иной генетической линии [19].

Синантропные виды птиц являются своеобразным вектором передачи вируса между резервуаром инфекции в дикой авифауне, восприимчивой домашней птицей и млекопитающими в условиях антропогенной среды. Сочетание описанных факторов в последнее время приводит к регистрации спорадических случаев заболевания у нетипичных для данной инфекции представителей фауны.

Предпосылки инфицирования млекопитающих возбудителем высокопатогенного гриппа птиц. Контакт с зараженными домашними и дикими водоплавающими птицами, в частности поедание инфицированных птиц, является одним из путей заражения млекопитающих и создает условия, способствующие межвидовой передаче ВГП [20].

В дикой природе риск заражения млекопитающих животных вирусами гриппа типа А обусловлен прежде всего особенностями питания: охотой на птиц или поеданием мертвых птиц. Роль диких млекопитающих, рацион которых включает водоплавающих птиц и их трупы, пока недостаточно изучена в ракурсе изучения эпизоотий ГП. Контакт с синантропными водоплавающими птицами в городах также может послужить причиной заражения млекопитающих животных, в частности кошек и собак [21, 22].

Случаи заражения ВГП подтипа H5N1 домашних собак зафиксированы в литературных источниках. Один из первых случаев задокументирован в 2004 г. в Таиланде и, предположительно, связан с кормлением собаки зараженными тушками уток из неблагополучных по ГП районов [23]. В 2009 г. в Египте изоляты ВГП подтипа H5N1 были выделены из назальных мазков, отобранных у ослов, контактировавших с инфицированной домашней птицей [24]. Исследования показывают восприимчивость к заражению возбудителем ГП подтипа H5N1 лис, куниц и циветт [3, 25, 26, 27].

Восприимчивость представителей семейства Felidae (кошачьи) к высокопатогенному гриппу птиц. Представители семейства *Felidae* показывают довольно высокую восприимчивость к заражению ВГП подтипа H5N1 [21, 28, 29, 30]. В 2003 и 2004 гг. в зоопарках Таиланда зарегистрирована гибель тигров (*Panthera tigris*) и леопардов (*Panthera pardus*) из-за инфицирования возбудителем ГП подтипа H5N1. В результате произошедшей в зоопарке города Шрирача вспышки заболевания в октябре 2004 г. погибли или были подвержены эвтаназии 147 тигров [31]. Исследователи связывают заражение больших кошек с предшествующей вспышкой высокопатогенного ГП среди домашних птиц [32, 33, 34].

Изучение выделенных от тигров изолятов показало, что вирус подтипа H5N1 более патогенен для кошачьих, чем другие подтипы возбудителя гриппа, кроме того, изменения в структуре гемагглютинаина данных изолятов могут способствовать повышению инфекционности вируса для хозяев-млекопитающих [32, 33].

Впервые сообщения о заражении домашних кошек (*Felis catus*) ГП подтипа H5N1 появились в Таиланде в 2004 г. и по времени совпали со вспышками заболевания среди домашней птицы [34, 35].

В 2004 г. вспышка высокопатогенного ГП подтипа H5N1 в Центре спасения дикой природы «Пном Тамао» в Камбодже привела к заражению диких кошек 5 видов: львов (*Panthera leo*), кошек Темминка (*Catopuma temminckii*), дымчатого леопарда (*Neofelis nebulosa*), тигров (*Panthera tigris*) и леопардов (*Panthera pardus*) [36].

Случаи заражения домашних кошек высокопатогенным ВГП подтипа H5N1 с летальным исходом были зарегистрированы в Ираке в начале 2006 г., отмечается, что инфицирование животных произошло во время вспышки заболевания среди домашних птиц [37].

Один из первых случаев заражения высокопатогенным ВГП подтипа H5N1 домашних кошек в Европе зарегистрирован во время вспышки гриппа среди диких птиц на немецком острове Рюген в Балтийском море в феврале 2006 г., где были найдены мертвыми три безнадзорные кошки [38]. Примерно в этот же период были получены изоляты ВГП подтипа H5N1 от трех кошек из приюта для домашних животных в Граце (Австрия) после контакта в том же приюте с инфицированным лебедем. При этом клинических признаков заболевания у кошек не было обнаружено [39]. В 2006 г. был выделен изолят ВГП из внутренних органов павшего коота в Республике Дагестан (Россия) [40].

В начале 2013 г. зарегистрирован случай заражения высокопатогенным ВГП подтипа H5N1 четырехмесячного котенка бенгальского тигра в зоопарке провинции Цзянсу (Китай), закончившийся летальным исходом [41].

Специалисты Медицинского центра Университета имени Эразма Роттердамского (Нидерланды) провели экспериментальное заражение европейских короткошерстных кошек ВГП подтипа H5N1 различными способами. При интратрахеальной инокуляции трем кошкам ВГП подтипа H5N1, выделенного от погибшего после заражения человека, у животных развились тяжелые клинические признаки болезни. Также в данном эксперименте была установлена возможность горизонтальной передачи возбудителя инфекции от кошки к кошке [34]. Данные результаты были примечательны, поскольку в более ранних исследованиях у домашних кошек не отмечали явных клинических признаков заболевания, вызванного инфицированием ВГП [42, 43, 44].

Более поздние исследования продемонстрировали, что домашние кошки могут заражаться несколькими путями и выделять вирус аэрозольно и с фекалиями, что может способствовать реализации горизонтального пути передачи инфекции [45, 46].

В 2010–2012 гг. в Китае были проведены исследования образцов сыворотки крови и смывов из полости носа, отобранных у сотен уличных кошек, живущих в непосредственной близости от птицеводческих ферм или птичьих рынков. В результате определили, что часть животных была инфицирована ВГП подтипа H5N1 [47, 48]. В декабре 2016 г. высокопатогенный ВГП был выявлен у кошек в Южной Корее. Генетический анализ выделенных от зараженных животных изолятов показал их сходство со штаммами ВГП подтипа H5N6, обнаруженными на расположенных поблизости птицефермах [49].

Выделение возбудителя высокопатогенного гриппа птиц от млекопитающих в последние годы. В 2015 г. в ВОЗ поступило сообщение об обнаружении ВГП подтипа H5N1 у тигров в зоопарке Гуанси (Китай) [3].

Первый задокументированный случай заболевания гриппом птиц подтипа H5N1 с характерными клиническими признаками у льва произошел также в Китае в зоопарке Эчжоу провинции Хубэй в 2016 г. [50].

О спорадических случаях инфицирования ВГП морских млекопитающих сообщило Агентство по охране здоровья Великобритании (UK Health Security Agency). Так, по данным агентства, в 2017 г. от серого тюленя (*Halichoerus grypus*) был выделен ВГП подтипа H3N8, а в 2020 г. от серого тюленя и двух обыкновенных тюленей (*Phoca vitulina*) изолировали ВГП подтипа H5N8 [51].

В ноябре 2020 г. на территории графства Суррей в Англии были найдены туши четырех обыкновенных тюленей, одного серого тюленя и одной рыжей лисицы, которые направили в лабораторию для диагностики. При проведении гистопатологического исследования тканей органов лисицы и одного из тюленей выявили поражения, указывающие на острую системную вирусную инфекцию. С помощью вирусологических и молекулярно-биологических методов тестирования образцов установлено инфицирование животных ВГП подтипа H5N8. Две туши тюленей подверглись автолизу, поэтому их утилизировали без проведения диагностики. Поскольку исследования на сопутствующие заболевания не проводились, на тяжесть заболевания, возможно, могли повлиять иные факторы. Ранее подтвержденных случаев заражения лисиц высокопатогенным ВГП подтипа H5N8 зафиксировано не было [3, 52].

Исследователи из Нидерландов при проведении филогенетического анализа изолятов ВГП подтипа H5N1, выделенных в период с декабря 2021 г. по февраль 2022 г. от трех рыжих лисиц, установили их принадлежность к генетической кладе 2.3.4.4b высокопатогенного ВГП, циркулирующего среди диких птиц. Эти изоляты не имели между собой близкого генетического родства, что свидетельствовало о том, что в данном случае вирус не передавался между лисицами [53]. Тем не менее важно отслеживать случаи инфицирования ВГП млекопитающих, чтобы быстро обнаруживать мутации, которые могут увеличить зоонозный потенциал вирусов ГП.

Данные по выявлению инфицирования вирусом гриппа птиц нетипичных хозяев (млекопитающих), представленные в таблице 2 в разделе Дополнительные материалы по адресу <https://doi.org/10.29326/2304-196X-2023-12-4-293-302>, показывают, что в последнее время возбудитель ГП приобрел способность передаваться от птиц в популяцию млекопитающих, таких как куницеобразные (норки, выдры, хорьки, барсуки), кошачьи (домашние кошки, пумы, леопарды, рыси), ластоногие (обыкновенные тюлени, длиннордые тюлени), медведи (бурые, гризли, американские черные), скунсы, афалины, лисы, опоссумы, еноты (рис. 2).

Как правило, случаи заболевания высокопатогенным ГП среди млекопитающих совпадают по времени

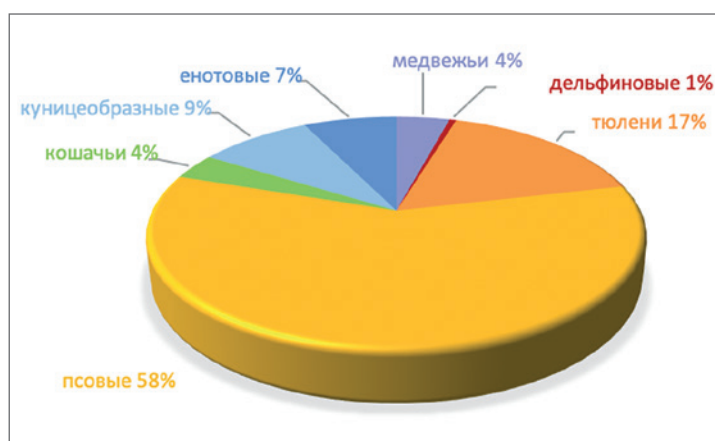


Рис. 2. Доля зараженных вирусом гриппа животных (по семействам)
Fig. 2. Ratio of influenza virus infected animals (by families)

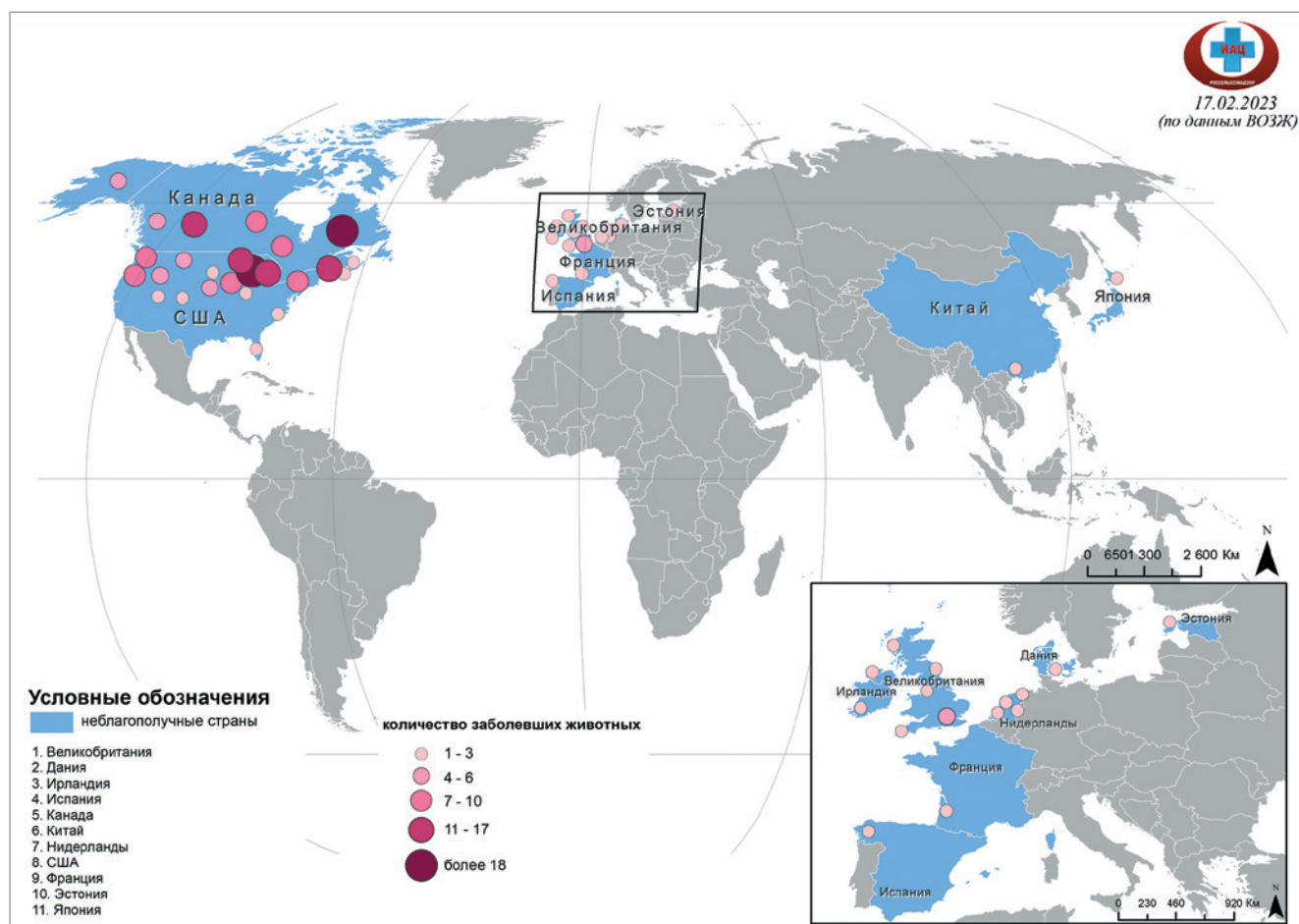


Рис. 3. Распространенность случаев инфицирования млекопитающих вирусом высокопатогенного гриппа птиц (по данным ВОЗЖ)

Fig. 3. Occurrence of HPAI infections in mammals (according to the WOAHA data)

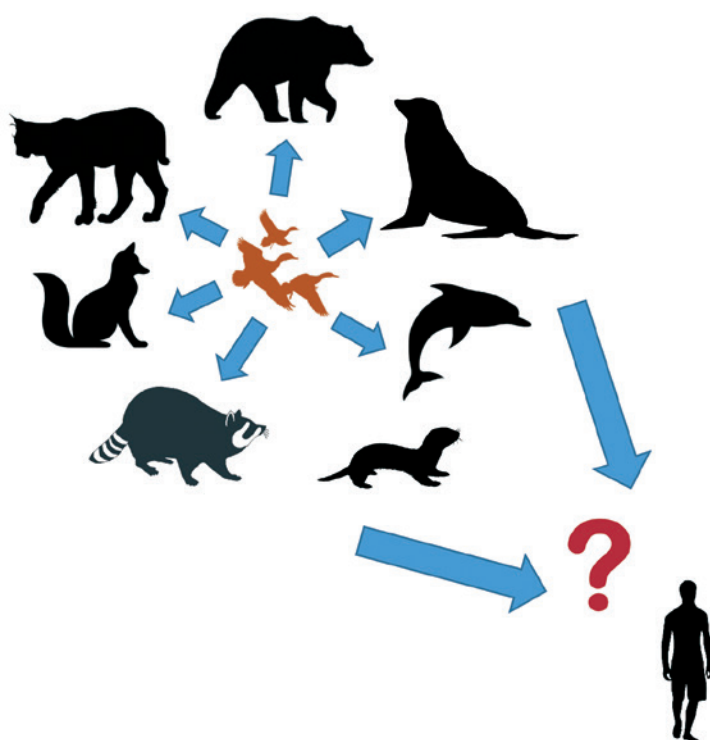


Рис. 4. Риски межвидовой передачи вируса гриппа птиц

Fig. 4. AIV spillover risks

со вспышками инфекции в популяции водоплавающих птиц. Количество зарегистрированных случаев заболевания среди нетипичных хозяев заметно увеличилось: от единичных случаев в 2021 г. до ста с лишним – в 2022-м. Наибольшее количество подобных случаев было зафиксировано в США и Канаде. Об инфицировании млекопитающих ВГП сообщали Франция, Великобритания, Нидерланды, Дания и другие страны (рис. 3).

Мониторинг распространения вируса гриппа у водоплавающих птиц, особенно вне вспышек, – один из способов получения эпизоотологически важной информации.

Передача ГП от птиц к млекопитающим может сыграть важную роль в эволюции новых штаммов вирусов млекопитающих [57, 58]. Расширение ареала распространения высокопатогенного ГП в последние годы, увеличение зарегистрированных случаев заражения млекопитающих вирусами ГП, как показано в таблице 2, значительное увеличение видов, у которых инфекция протекает с выраженной клинической симптоматикой, свидетельствуют о растущем зоонозном потенциале высокопатогенного ВГП подтипа H5N1. Однако исследователи склонны считать, что, для того чтобы спровоцировать серьезную пандемию в человеческой популяции, наличия межвидовой передачи вирусов гриппа как таковой недостаточно [59].

В современных условиях урбанизации количество контактов перелетных птиц с синантропными, домаш-

ними животными и человеком увеличивается многократно, что создает, в свою очередь, провокационные условия как для передачи вируса нетипичным хозяевам, так и для возникновения мутаций, несущих антропоозонозные риски (рис. 4).

Поэтому в настоящее время Научно-консультативная группа по происхождению новых патогенов (SAGO) Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) изучает новые и возвращающиеся особо опасные инфекции, в том числе и ГП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целесообразность проведения всестороннего мониторинга как домашних, так и диких животных, если есть вероятность контакта последних с птицей как дикой, так и домашней (особенно водоплавающей), определяется необходимостью своевременного принятия мер, предотвращающих или снижающих риск циркуляции вируса у нетипичных хозяев. Появление подобного природного резервуара, включающего в себя как типичных хозяев, так и млекопитающих, может создать условия возникновения весьма сложной для мониторинга схемы циркуляции вируса гриппа птиц.

В настоящее время высокопатогенный ГП затрагивает широкий спектр птиц и млекопитающих. Заболевание поражает в том числе редкие, исчезающие виды, что ведет к невосполнимым потерям видового разнообразия.

Изменение (сокращение) ареалов обитания как перелетных птиц, так и млекопитающих вследствие расширения хозяйственной деятельности человека, особенно в Евразии, добавляет экологическо-урбанистическую составляющую в вопрос борьбы с распространением ГП и делает более сложным процесс контроля и профилактики инфекции.

Непростая эпизоотическая ситуация по высокопатогенному ГП, сложившаяся в последние годы, требует разработки и внедрения в практику модернизированных мер с учетом последних тенденций в эпизоотологии болезни.

В настоящее время доказательная база в отношении заболевания человека после контакта с инфицированными млекопитающими недостаточна. Тем не менее, поражая широкий круг видов птиц и демонстрируя способность инфицировать млекопитающих, вирус ГП представляет потенциальный риск и для человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Онищенко Г. Г., Киселев О. И., Соминина А. А. Усиление надзора и контроля за гриппом как важнейший элемент подготовки к сезонным эпидемиям и очередной пандемии: сборник методических рекомендаций. М.: СПб.; 2004. 77 с.
- Webster R. G., Hulse-Post D. J., Sturm-Ramirez K. M., Guan Y., Peiris M., Smith G., Chen H. Changing epidemiology and ecology of highly pathogenic avian H5N1 influenza viruses. *Avian Dis.* 2007; 51 (1 Suppl.): 269–272. DOI: 10.1637/7641-050206R.1.
- World Organisation for Animal Health. Режим доступа: <https://www.woah.org>.
- Tong S., Li Y., Rivallier P., Conrardy C., Castillo D. A., Chen L. M., et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012; 109 (11): 4269–4274. DOI: 10.1073/pnas.1116200109.
- Tong S., Zhu X., Li Y., Shi M., Zhag J., Bourgeois M., et al. New World bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (10): e1003657. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003657.
- Дудников С. А., Гуленкин В. М. Концепция природной очаговости и грипп птиц. *Труды Федерального центра охраны здоровья животных.* 2006; 4: 144–162. EDN: MEHSWB.

- Руководство по вирусологии. Вирусы и вирусные инфекции человека и животных. Под ред. Д. К. Львова. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. 1200 с.
- Атлас вспышек высокопатогенного гриппа птиц на территории Российской Федерации. Сост. В. М. Гуленкин, В. Н. Ирза, А. В. Фролов, А. Е. Пичуев, К. П. Николаева, О. Н. Петрова и др. Владимир: ФГУ «ВНИИЗЖ»; 2009. 553 с.
- Власов Н. А. Эпизоотическое состояние, стратегия и тактика борьбы с гриппом птиц в РФ. *Материалы II Международного ветеринарного конгресса по птицеводству.* М.; 2006; 23–29.
- Власов Н. А., Ирза В. Н., Варкентин А. В., Пичуев А. Е., Волков М. С., Фролов А. В. и др. Высокопатогенный грипп птиц. Текущая ситуация и меры контроля. *Ветеринария.* 2010; 1: 3–7. EDN: KZKOWX.
- Дудникова Н. С., Дрыгин В. В., Щербакова Л. О., Андриясов А. В. Грипп: обзор литературы. Владимир: ФГУ «ВНИИЗЖ»; 2005. 59 с.
- Шаршов К. А., Марченко В. Ю., Юрлов А. К., Шестопалов А. М. Экология и эволюция высокопатогенного вируса гриппа H5N1 в России (2005–2012 гг.). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН.* 2012; 5-1 (87): 393–396. EDN: PIWESR.
- Львов Д. К., Щелканов М. Ю., Дерябин П. Г., Прилипов А. Г., Фролов А. В., Федякина И. Т. и др. Эпизоотия среди диких и домашних птиц, вызванная высоковирулентным вирусом гриппа A/H5N1 генотипа 2.2 (Цинхай-сибирский), на пути осенних миграций в северо-восточной части бассейна Азовского моря (Краснодарский край). *Вопросы вирусологии.* 2008; 53 (2): 14–19. EDN: ISFJDL.
- Бондарев А. Ю. Мониторинг инфекционных болезней диких птиц в лесостепной области Алтайского края: автореф. дис. ... канд. вет. наук. Барнаул; 2010. 23 с.
- Alexander D. J., Brown I. H. History of highly pathogenic avian influenza. *Rev. Sci. Tech.* 2009; 28 (1): 19–38. DOI: 10.20506/rst.28.1.1856.
- Webster R. G., Peiris M., Chen H., Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (1): 3–8. DOI: 10.3201/eid1201.051024.
- Карри-Линдал К. Птицы над сушей и морем: глобальный обзор миграций птиц. М.: Мысль; 1984. 204 с.
- Львов Д. К., Ильичев В. Д. Миграция птиц и перенос возбудителей инфекции (эколого-географические связи птиц с возбудителями инфекции). М.: Наука; 1979. 270 с.
- Bui V. N., Ogawa H., Karibe K., Matsuo K., Nguyen T. H., Awad S. S., et al. Surveillance of avian influenza virus in migratory water birds in eastern Hokkaido, Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2011; 73 (2): 209–215. DOI: 10.1292/jvms.10-0356.
- Kaplan B. S., Webby R. J. The avian and mammalian host range of highly pathogenic avian H5N1 influenza. *Virus Res.* 2013; 178 (1): 3–11. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.09.004.
- Soilemetzidou E. S., De Bruin E., Franz M., Aschenborn O. H. K., Rimmelzwaan G. F., van Beek R., et al. Diet may drive influenza A virus exposure in African mammals. *J. Infect. Dis.* 2020; 221 (2): 175–182. DOI: 10.1093/infdis/jiz032.
- Тимофеева Т. А., Руднева И. А., Ломакина Н. Ф., Тимофеева Е. Б., Куприянова И. М., Ляшко А. В. и др. Мутации в геноме вирусов гриппа птиц подтипов H1 и H5, ответственные за адаптацию к млекопитающим. *MIR J.* 2021; 8 (1): 50–61. DOI: 10.18527/2500-2236-2021-8-1-50-61.
- Songserm T., Amonsin A., Jam-on R., Sae-Heng N., Pariyothorn N., Payungporn S., et al. Fatal avian influenza A H5N1 in a dog. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (11): 1744–1747. DOI: 10.3201/eid1211.060542.
- Abdel-Moneim A. S., Abdel-Ghany A. E., Shany S. A. Isolation and characterization of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 from donkeys. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17 (1): 25. DOI: 10.1186/1423-0127-17-25.
- Robertson S. I., Bell D. J., Smith G. J., Nicholls J. M., Chan K. N., Nguyen D. N., et al. Avian influenza H5N1 in viverrids: implications for wildlife health and conservation. *Proc. Biol. Sci.* 2006; 273 (1595): 1729–1732. DOI: 10.1098/rspb.2006.3549.
- Klopfleisch R., Wolf P. U., Wolf C., Harder T., Starick E., Niebuhr M., et al. Encephalitis in a stone marten (*Martes foina*) after natural infection with highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1. *J. Comp. Pathol.* 2007; 137 (2–3): 155–159. DOI: 10.1016/j.jcpa.2007.06.001.
- Rijks J. M., Hesselink H., Lollinga P., Wesselman R., Prins P., Weesendorp E., et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus in wild red foxes, the Netherlands, 2021. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (11): 2960–2962. DOI: 10.3201/eid2711.211281.
- Marschall J., Hartmann K. Avian influenza A H5N1 infections in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2008; 10 (4): 359–365. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.03.005.
- Frymurt T., Belák S., Egberink H., Hofmann-Lehmann R., Marsilio F., Addie D. D., et al. Influenza virus infections in cats. *Viruses.* 2021; 13 (8): 1435. DOI: 10.3390/v13081435.
- Kim H. M., Park E. H., Yum J., Kim H. S., Seo S. H. Greater virulence of highly pathogenic H5N1 influenza virus in cats than in dogs. *Arch. Virol.* 2015; 160 (1): 305–313. DOI: 10.1007/s00705-014-2284-z.

31. Thanawongnuwech R., Amonsin A., Tantilertcharoen R., Damrongwatanapokin S., Theamboonlers A., Payungporn S., et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (5): 699–701. DOI: 10.3201/eid1105.050007.
32. Keawcharoen J., Oraveerakul K., Kuiken T., Fouchier R. A., Amonsin A., Payungporn S., et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10 (12): 2189–2191. DOI: 10.3201/eid1012.040759.
33. Amonsin A., Payungporn S., Theamboonlers A., Thanawongnuwech R., Suradhat S., Pariyothorn N., et al. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology*. 2006; 344 (2): 480–491. DOI: 10.1016/j.virol.2005.08.032.
34. Kuiken T., Rimmelzwaan G., van Riel D., van Amerongen G., Baars M., Fouchier R., et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science*. 2004; 306 (5694): 241. DOI: 10.1126/science.1102287.
35. Thiry E., Zicola A., Addie D., Egberink H., Hartmann K., Lutz H., et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in cats and other carnivores. *Vet. Microbiol.* 2007; 122 (1–2): 25–31. DOI: 10.1016/j.vetmic.2006.12.021.
36. Desvaux S., Marx N., Ong S., Gaidet N., Hunt M., Manuguerre J. C., et al. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) outbreak in captive wild birds and cats, Cambodia. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (3): 475–478. DOI: 10.3201/eid1503.071410.
37. Yingst S. L., Saad M. D., Felt S. A. Qinghai-like H5N1 from domestic cats, northern Iraq. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (8): 1295–1297. DOI: 10.3201/eid1208.060264.
38. Klopfeisch R., Wolf P. U., Uhl W., Gerst S., Harder T., Starick E., et al. Distribution of lesions and antigen of highly pathogenic avian influenza virus A/Swan/Germany/R65/06 (H5N1) in domestic cats after presumptive infection by wild birds. *Vet. Pathol.* 2007; 44 (3): 261–268. DOI: 10.1354/vp.44-3-261.
39. Leschnik M., Weikel J., Möstl K., Revilla-Fernández S., Wodak E., Bagó Z., et al. Subclinical infection with avian influenza A (H5N1) virus in cats. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (2): 243–247. DOI: 10.3201/eid1302.060608.
40. Чвала И. А., Манин Т. Б., Дрыгин В. В., Белик Е. В. Биологические свойства вируса гриппа птиц подтипа H5N1, выделенного в Российской Федерации в 2006 году. *Ветеринарная патология*. 2007; 4 (23): 118–121. EDN: OFAAGJ.
41. He S., Shi J., Qi X., Huang G., Chen H., Lu C. Lethal infection by a novel reassortant H5N1 avian influenza A virus in a zoo-housed tiger. *Microbes Infect.* 2015; 17 (1): 54–61. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.10.004.
42. Paniker C. K., Nair C. M. Infection with A2 Hong Kong influenza virus in domestic cats. *Bull. World Health Organ.* 1970; 43 (6): 859–862. PMID: 5314017.
43. Paniker C. K., Nair C. M. Experimental infection of animals with influenza virus types A and B. *Bull. World Health Organ.* 1972; 47 (4): 461–463. PMID: 4196340.
44. Hinshaw V. S., Webster R. G., Easterday B. C., Bean W. J. Jr. Replication of avian influenza A viruses in mammals. *Infect. Immun.* 1981; 34 (2): 354–361. DOI: 10.1128/iai.34.2.354-361.1981.
45. Rimmelzwaan G. F., van Riel D., Baars M., Bestebroer T. M., van Amerongen G., Fouchier R. A., et al. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (1): 176–183. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050466.
46. Vahlenkamp T. W., Harder T. C. Influenza virus infections in mammals. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2006; 119 (3–4): 123–131. PMID: 16573202.
47. Zhou H., He S. Y., Sun L., He H., Ji F., Sun Y., et al. Serological evidence of avian influenza virus and canine influenza virus infections among stray cats in live poultry markets, China. *Vet. Microbiol.* 2015; 175 (2–4): 369–373. DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.12.018.
48. Zhao F. R., Zhou D. H., Zhang Y. G., Shao J. J., Lin T., Li Y. F., et al. Detection prevalence of H5N1 avian influenza virus among stray cats in eastern China. *J. Med. Virol.* 2015; 87 (8): 1436–1440. DOI: 10.1002/jmv.24216.
49. Lee K., Lee E. K., Lee H., Heo G. B., Lee Y. N., Jung J. Y., et al. Highly pathogenic avian influenza A (H5N6) in domestic cats, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24 (12): 2343–2347. DOI: 10.3201/eid2412.180290.
50. Chen Q., Wang H., Zhao L., Ma L., Wang R., Lei Y., et al. First documented case of avian influenza (H5N1) virus infection in a lion. *Emerg. Microbes Infect.* 2016; 5 (12): e125. DOI: 10.1038/emi.2016.127.
51. Influenza of avian origin in UK seal populations: qualitative assessment of the risk to the UK human population: research and analysis. *UK Health Security Agency*. July 19, 2022. Режим доступа: <https://www.gov.uk/government/publications/avian-influenza-in-uk-seal-populations-hairs-risk-assessment/influenza-of-avian-origin-in-uk-seal-populations-qualitative-assessment-of-the-risk-to-the-uk-human-population>.
52. Floyd T., Banyard A. C., Lean F. Z. X., Byrne A. M., Fullick E., Whitard E., et al. Encephalitis and death in wild mammals at a rehabilitation center after infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (11): 2856–2863. DOI: 10.3201/eid2711.211225.
53. Bordes L., Vreman S., Heutink R., Roose M., Venema S., Pritz-Verschuren S. B. E., et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infections in wild red foxes (*Vulpes vulpes*) show neurotropism and adaptive virus mutations. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11 (1): e0286722. DOI: 10.1128/spectrum.02867-22.
54. Confirmed findings of influenza of avian origin in non-avian wildlife: research and analysis. *Animal & Plant Health Agency; Department for Environment Food & Rural Affairs*. March 15, 2023. Режим доступа: <https://www.gov.uk/government/publications/bird-flu-avian-influenza-findings-in-non-avian-wildlife/confirmed-findings-of-influenza-of-avian-origin-in-non-avian-wildlife>.
55. HPAI confirmed in 3 baby red foxes in Michigan. *PoultryMed: Infectious Diseases*. May 12, 2022. Режим доступа: <https://www.poultrymed.com/Poultrymed/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=4985&PID=0&IID=82484>.
56. Spain: Avian influenza H5N1 in a mink farm. *PoultryMed: Infectious Diseases*. October 21, 2022. Режим доступа: <https://www.poultrymed.com/Poultrymed/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=4985&PID=0&IID=82869>.
57. Karlsson E. A., Ip H. S., Hall J. S., Yoon S. W., Johnson J., Beck M. A., et al. Respiratory transmission of an avian H3N8 influenza virus isolated from a harbour seal. *Nat. Commun.* 2014; 5:4791. DOI: 10.1038/ncomms5791.
58. Reperant L. A., Rimmelzwaan G. F., Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals. *Rev. Sci. Tech.* 2009; 28 (1): 137–159. DOI: 10.20506/rst.28.1.1876.
59. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet. Res.* 2007; 38 (2): 243–260. DOI: 10.1051/vetres:2006062.

REFERENCES

1. Onishchenko G. G., Kiselev O. I., Sominina A. A. Enhancement of influenza surveillance and control as the most important factor in preparation to seasonal epidemics and another pandemic: guideline. Moscow; Saint Petersburg; 2004. 77 p. (in Russ.)
2. Webster R. G., Hulse-Post D. J., Sturm-Ramirez K. M., Guan Y., Peiris M., Smith G., Chen H. Changing epidemiology and ecology of highly pathogenic avian H5N1 influenza viruses. *Avian Dis.* 2007; 51 (1 Suppl.): 269–272. DOI: 10.1637/7641-050206R.1.
3. World Organisation for Animal Health. Available at: <https://www.woah.org>.
4. Tong S., Li Y., Rivallier P., Conrardy C., Castillo D. A., Chen L. M., et al. A distinct lineage of influenza A virus from bats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2012; 109 (11): 4269–4274. DOI: 10.1073/pnas.1116200109.
5. Tong S., Zhu X., Li Y., Shi M., Zhag J., Bourgeois M., et al. New world bats harbor diverse influenza A viruses. *PLoS Pathog.* 2013; 9 (10): e1003657. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003657.
6. Doudnikov S. A., Gulyonkin V. M. Wildlife reservoir and avian influenza. *Proceedings of the Federal Centre for Animal Health*. 2006; 4: 144–162. EDN: MEHSWB. (in Russ.)
7. Guidance on Virology. Human and Animal Viruses and Viral Infections. Ed. by D. K. Lvov. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo; 2013. 1200 p. (in Russ.)
8. The atlas of highly pathogenic avian influenza outbreaks in the territory of the Russian Federation. Compiled by V. M. Gulenkin, V. N. Irza, A. V. Frolov, A. Ye. Pichuyev, K. P. Nikolaeva, O. N. Petrova, et al. Vladimir: FGI“ARRIAH”; 2009. 553 p. (in Russ.)
9. Vlasov N. A. Epizooticheskoe sostoyanie, strategiya i taktika bor'by s grippom ptits v RF = Avian influenza situation, control strategy and tactics in the RF. *Materialy II Mezhdunarodnogo veterinarnogo kongressa po ptitsevodstvu = Proceedings of the II International Veterinary Congress on Poultry Farming*. Moscow; 2006; 23–29. (in Russ.)
10. Vlasov N. A., Irza V. N., Varkentin A. V., Pichuyev A. Ye., Volkov M. S., Frolov A. V., et al. Highly pathogenic avian influenza. Current situation and control measures. *Veterinariya*. 2010; 1: 3–7. EDN: KZKOWX. (in Russ.)
11. Dudnikova H. S., Drygin V. V., Scherbakova L. O., Andriyasov A. V. Influenza: Review of literature. Vladimir: FGI“ARRIAH”; 2005. 59 p. (in Russ.)
12. Sharshov K. A., Marchenko V. Yu., Yurlov A. K., Shestopalov A. M. Ecology and evolution of highly pathogenic avian influenza H5N1 in Russia (2005–2012). *Bulletin of ESSC SB RAMS*. 2012; 5-1 (87): 393–396. EDN: PIWESR. (in Russ.)
13. Lvov D. K., Shchelkanov M. Yu., Deryabin P. G., Prilipov A. G., Frolov A. V., Fedyakina I. T., et al. Epizooty caused by high-virulent influenza virus A/H5N1 of genotype 2.2 (Tzinkhai-Siberian) among wild and domestic birds on the paths of fall migrations to the north-western part of the Azov Sea basin (Krasnodar Territory). *Problems of Virology*. 2008; 53 (2): 14–19. EDN: ISFJDL. (in Russ.)

14. Bondarev A. Yu. Monitoring of infectious diseases in wild birds of forest-steppe areas of the Altay Krai: Author's Abstract of Thesis for degree of Candidate of Science (Veterinary Medicine). Barnaul; 2010. 23 p. (in Russ.)
15. Alexander D. J., Brown I. H. History of highly pathogenic avian influenza. *Rev. Sci. Tech.* 2009; 28 (1): 19–38. DOI: 10.20506/rst.28.1.1856.
16. Webster R. G., Peiris M., Chen H., Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (1): 3–8. DOI: 10.3201/eid1201.051024.
17. Curry-Lindahl K. Fåglar över land och hav: En global översikt av fåglarsnas flyttning. Stockholm: Albert Bonniers Förlag; 1975. 243 p. (in Swedish)
18. Lvov D. K., Ilyichev V. D. Migrations of birds and spread of infection agents (ecological and geographical links between birds and infectious agents). Moscow: Nauka; 1979. 270 p. (in Russ.)
19. Bui V. N., Ogawa H., Karibe K., Matsuo K., Nguyen T. H., Awad S. S., et al. Surveillance of avian influenza virus in migratory water birds in eastern Hokkaido, Japan. *J. Vet. Med. Sci.* 2011; 73 (2): 209–215. DOI: 10.1292/jvms.10-0356.
20. Kaplan B. S., Webby R. J. The avian and mammalian host range of highly pathogenic avian H5N1 influenza. *Virus Res.* 2013; 178 (1): 3–11. DOI: 10.1016/j.virusres.2013.09.004.
21. Soilemetzidou E. S., De Bruin E., Franz M., Aschenborn O. H. K., Rimmelzwaan G. F., van Beek R., et al. Diet may drive influenza A virus exposure in African mammals. *J. Infect. Dis.* 2020; 221 (2): 175–182. DOI: 10.1093/infdis/jiz032.
22. Timofeeva T. A., Rudneva I. A., Lomakina N. F., Timofeeva E. B., Kupriyanova I. M., Lyashko A. V., et al. Mutations in the genome of avian influenza viruses of H1 and H5 subtypes responsible for adaptation to mammals. *MIR J.* 2021; 8 (1): 50–61. DOI: 10.18527/2500-2236-2021-8-1-50-61. (in Russ.)
23. Songserm T., Amonsin A., Jam-on R., Sae-Heng N., Pariyothorn N., Payungporn S., et al. Fatal avian influenza A H5N1 in a dog. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (11): 1744–1747. DOI: 10.3201/eid1211.060542.
24. Abdel-Moneim A. S., Abdel-Ghany A. E., Shany S. A. Isolation and characterization of highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1 from donkeys. *J. Biomed. Sci.* 2010; 17 (1): 25. DOI: 10.1186/1423-0127-17-25.
25. Robertson S. I., Bell D. J., Smith G. J., Nicholls J. M., Chan K. N., Nguyen D. N., et al. Avian influenza H5N1 in viverrids: implications for wildlife health and conservation. *Proc. Biol. Sci.* 2006; 273 (1595): 1729–1732. DOI: 10.1098/rspb.2006.3549.
26. Klopfeisch R., Wolf P. U., Wolf C., Harder T., Starick E., Niebuhr M., et al. Encephalitis in a stone marten (*Martes foina*) after natural infection with highly pathogenic avian influenza virus subtype H5N1. *J. Comp. Pathol.* 2007; 137 (2–3): 155–159. DOI: 10.1016/j.jcpa.2007.06.001.
27. Rijks J. M., Hesselink H., Lollinga P., Wesselman R., Prins P., Weesendorp E., et al. Highly pathogenic avian influenza A(H5N1) virus in wild red foxes, the Netherlands, 2021. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (11): 2960–2962. DOI: 10.3201/eid2711.211281.
28. Marschall J., Hartmann K. Avian influenza A H5N1 infections in cats. *J. Feline Med. Surg.* 2008; 10 (4): 359–365. DOI: 10.1016/j.jfms.2008.03.005.
29. Frymus T., Belák S., Egberink H., Hofmann-Lehmann R., Marsilio F., Addie D. D., et al. Influenza virus infections in cats. *Viruses.* 2021; 13 (8): 1435. DOI: 10.3390/v13081435.
30. Kim H. M., Park E. H., Yum J., Kim H. S., Seo S. H. Greater virulence of highly pathogenic H5N1 influenza virus in cats than in dogs. *Arch. Virol.* 2015; 160 (1): 305–313. DOI: 10.1007/s00705-014-2284-z.
31. Thanawongnuwech R., Amonsin A., Tantilertcharoen R., Damrongwatanapokin S., Theamboonlers A., Payungporn S., et al. Probable tiger-to-tiger transmission of avian influenza H5N1. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11 (5): 699–701. DOI: 10.3201/eid1105.050007.
32. Keawcharoen J., Oraveerakul K., Kuiken T., Fouchier R. A., Amonsin A., Payungporn S., et al. Avian influenza H5N1 in tigers and leopards. *Emerg. Infect. Dis.* 2004; 10 (12): 2189–2191. DOI: 10.3201/eid1012.040759.
33. Amonsin A., Payungporn S., Theamboonlers A., Thanawongnuwech R., Suradhat S., Pariyothorn N., et al. Genetic characterization of H5N1 influenza A viruses isolated from zoo tigers in Thailand. *Virology.* 2006; 344 (2): 480–491. DOI: 10.1016/j.virol.2005.08.032.
34. Kuiken T., Rimmelzwaan G., van Riel D., van Amerongen G., Baars M., Fouchier R., et al. Avian H5N1 influenza in cats. *Science.* 2004; 306 (5694): 241. DOI: 10.1126/science.1102287.
35. Thiry E., Zicola A., Addie D., Egberink H., Hartmann K., Lutz H., et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus in cats and other carnivores. *Vet. Microbiol.* 2007; 122 (1–2): 25–31. DOI: 10.1016/j.vetmic.2006.12.021.
36. Desvaux S., Marx N., Ong S., Gaidet N., Hunt M., Manuquer J. C., et al. Highly pathogenic avian influenza virus (H5N1) outbreak in captive wild birds and cats, Cambodia. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15 (3): 475–478. DOI: 10.3201/eid1503.071410.
37. Yingst S. L., Saad M. D., Felt S. A. Qinghai-like H5N1 from domestic cats, northern Iraq. *Emerg. Infect. Dis.* 2006; 12 (8): 1295–1297. DOI: 10.3201/eid1208.060264.
38. Klopfeisch R., Wolf P. U., Uhl W., Gerst S., Harder T., Starick E., et al. Distribution of lesions and antigen of highly pathogenic avian influenza virus A/Swan/Germany/R65/06 (H5N1) in domestic cats after presumptive infection by wild birds. *Vet. Pathol.* 2007; 44 (3): 261–268. DOI: 10.1354/vp.44-3-261.
39. Leschnik M., Weikel J., Möstl K., Revilla-Fernández S., Wodak E., Bagó Z., et al. Subclinical infection with avian influenza A (H5N1) virus in cats. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13 (2): 243–247. DOI: 10.3201/eid1302.060608.
40. Chvala I. A., Manin T. B., Drygin V. V., Belik Ye. V. Biological characteristics of avian influenza subtype H5N1 virus isolated in the Russian Federation in 2006. *Veterinary Pathology.* 2007; 4 (23): 118–121. EDN: OFAAGJ. (in Russ.)
41. He S., Shi J., Qi X., Huang G., Chen H., Lu C. Lethal infection by a novel reassortant H5N1 avian influenza A virus in a zoo-housed tiger. *Microbes Infect.* 2015; 17 (1): 54–61. DOI: 10.1016/j.micinf.2014.10.004.
42. Paniker C. K., Nair C. M. Infection with A2 Hong Kong influenza virus in domestic cats. *Bull. World Health Organ.* 1970; 43 (6): 859–862. PMID: 5314017.
43. Paniker C. K., Nair C. M. Experimental infection of animals with influenza virus types A and B. *Bull. World Health Organ.* 1972; 47 (4): 461–463. PMID: 4196340.
44. Hinshaw V. S., Webster R. G., Easterday B. C., Bean W. J. Jr. Replication of avian influenza A viruses in mammals. *Infect. Immun.* 1981; 34 (2): 354–361. DOI: 10.1128/iai.34.2.354-361.1981.
45. Rimmelzwaan G. F., van Riel D., Baars M., Bestebroer T. M., van Amerongen G., Fouchier R. A., et al. Influenza A virus (H5N1) infection in cats causes systemic disease with potential novel routes of virus spread within and between hosts. *Am. J. Pathol.* 2006; 168 (1): 176–183. DOI: 10.2353/ajpath.2006.050466.
46. Vahlenkamp T. W., Harder T. C. Influenza virus infections in mammals. *Berl. Munch. Tierarztl. Wochenschr.* 2006; 119 (3–4): 123–131. PMID: 16573202.
47. Zhou H., He S. Y., Sun L., He H., Ji F., Sun Y., et al. Serological evidence of avian influenza virus and canine influenza virus infections among stray cats in live poultry markets, China. *Vet. Microbiol.* 2015; 175 (2–4): 369–373. DOI: 10.1016/j.vetmic.2014.12.018.
48. Zhao F. R., Zhou D. H., Zhang Y. G., Shao J. J., Lin T., Li Y. F., et al. Detection prevalence of H5N1 avian influenza virus among stray cats in eastern China. *J. Med. Virol.* 2015; 87 (8): 1436–1440. DOI: 10.1002/jmv.24216.
49. Lee K., Lee E. K., Lee H., Heo G. B., Lee Y. N., Jung J. Y., et al. Highly pathogenic avian influenza A (H5N6) in domestic cats, South Korea. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24 (12): 2343–2347. DOI: 10.3201/eid2412.180290.
50. Chen Q., Wang H., Zhao L., Ma L., Wang R., Lei Y., et al. First documented case of avian influenza (H5N1) virus infection in a lion. *Emerg. Microbes Infect.* 2016; 5 (12): e125. DOI: 10.1038/emi.2016.127.
51. Influenza of avian origin in UK seal populations: qualitative assessment of the risk to the UK human population: research and analysis. *UK Health Security Agency.* July 19, 2022. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/avian-influenza-in-uk-seal-populations-hairs-risk-assessment/influenza-of-avian-origin-in-uk-seal-populations-qualitative-assessment-of-the-risk-to-the-uk-human-population>.
52. Floyd T., Banyard A. C., Lean F. Z. X., Byrne A. M., Fullick E., Whitard E., et al. Encephalitis and death in wild mammals at a rehabilitation center after infection with highly pathogenic avian influenza A (H5N8) virus, United Kingdom. *Emerg. Infect. Dis.* 2021; 27 (11): 2856–2863. DOI: 10.3201/eid2711.211225.
53. Bordes L., Vreman S., Heutink R., Roose M., Venema S., Pritz-Verschuren S. B. E., et al. Highly pathogenic avian influenza H5N1 virus infections in wild red foxes (*Vulpes vulpes*) show neurotropism and adaptive virus mutations. *Microbiol. Spectr.* 2023; 11 (1): e0286722. DOI: 10.1128/spectrum.02867-22.
54. Confirmed findings of influenza of avian origin in non-avian wildlife: research and analysis. *Animal & Plant Health Agency; Department for Environment Food & Rural Affairs.* March 15, 2023. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/bird-flu-avian-influenza-findings-in-non-avian-wildlife/confirmed-findings-of-influenza-of-avian-origin-in-non-avian-wildlife>.
55. HPAI confirmed in 3 baby red foxes in Michigan. *PoultryMed: Infectious Diseases.* May 12, 2022. Available at: <https://www.poultrymed.com/Poultrymed/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=4985&PID=0&IID=82484>.
56. Spain: Avian influenza H5N1 in a mink farm. *PoultryMed: Infectious Diseases.* October 21, 2022. Available at: <https://www.poultrymed.com/Poultrymed/Templates/showpage.asp?DBID=1&LNGID=1&TMID=178&FID=4985&PID=0&IID=82869>.
57. Karlsson E. A., Ip H. S., Hall J. S., Yoon S. W., Johnson J., Beck M. A., et al. Respiratory transmission of an avian H3N8 influenza virus isolated from a harbour seal. *Nat. Commun.* 2014; 5:4791. DOI: 10.1038/ncomms5791.

58. Reperant L. A., Rimmelzwaan G. F., Kuiken T. Avian influenza viruses in mammals. *Rev. Sci. Tech.* 2009; 28 (1): 137–159. DOI: 10.20506/rst.28.1.1876.

59. Van Reeth K. Avian and swine influenza viruses: our current understanding of the zoonotic risk. *Vet. Res.* 2007; 38 (2): 243–260. DOI: 10.1051/vetres:2006062.

Поступила в редакцию / Received 25.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.08.2023

Принята к публикации / Accepted 09.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Жильцова Милена Владимировна, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0264-9351>, e-mail: zhiltsova@arriah.ru.

Акимова Татьяна Петровна, ведущий ветеринарный врач информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3502-1146>, e-mail: akimova@arriah.ru.

Варкентин Андрей Владимирович, кандидат ветеринарных наук, заведующий сектором информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9732-1083>, e-mail: varkentin@arriah.ru.

Митрофанова Мария Николаевна, кандидат ветеринарных наук, младший научный сотрудник информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-0126-9653>, e-mail: mitrofanova@arriah.ru.

Мазнева Анастасия Владимировна, аспирант ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3442-2004>, e-mail: a.v.mazneva@gmail.com.

Семакина Валентина Петровна, заведующий сектором информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4078-4458>, e-mail: semakina@arriah.ru.

Выставкина Евгения Сергеевна, ведущий специалист информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; e-mail: vistavkina@arriah.ru.

Milena V. Zhiltsova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0264-9351>, e-mail: zhiltsova@arriah.ru.

Tatyana P. Akimova, Leading Veterinarian, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3502-1146>, e-mail: akimova@arriah.ru.

Andrey V. Varkentin, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Sector, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9732-1083>, e-mail: varkentin@arriah.ru.

Mariya N. Mitrofanova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Junior Researcher, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0126-9653>, e-mail: mitrofanova@arriah.ru.

Anastasia V. Mazneva, Postgraduate Student, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3442-2004>, e-mail: a.v.mazneva@gmail.com.

Valentina P. Semakina, Head of Sector, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4078-4458>, e-mail: semakina@arriah.ru.

Evgeniya S. Vystavkina, Leading Specialist, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; e-mail: vistavkina@arriah.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-303-307
УДК 619:616.155.394:636.8:616.9-084(048)



Панлейкопения кошек (обзор)

А. М. Киселев, С. В. Щербинин, Т. С. Галкина

ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, Россия

РЕЗЮМЕ

Панлейкопения кошек – болезнь, известная в мире с начала прошлого века и первоначально отнесенная к чуме плотоядных, – с момента обнаружения расширила круг своих хозяев в результате успешных заражений (как в естественных условиях, так и искусственных) кунных, енотовых и даже приматов. Эволюционно возбудитель заболевания дал начало новому инфекционному агенту – парвовирусу собак, который, несмотря на ДНК-архитектуру, демонстрирует сравнительно высокую скорость мутаций и появление новых вариантов. Болезнь в большинстве случаев смертельна для новорожденных котят и вызывает сильные страдания взрослых кошек, тяжело поражая жизненно важные системы организма. Исход часто (до 50%) неблагоприятный, причем возраст кошки играет одну из ключевых ролей. Существующие меры профилактики способны защитить животных, однако вакцинные препараты используются при отсутствии адекватных испытаний на кошках и собаках (по этическим соображениям) и имеют ряд ограничений в применении. Устойчивость инфекционного агента в окружающей среде и растущее число безнадзорных животных позволяют беспрепятственно циркулировать возбудителю инфекции в данных популяциях, угрожая благополучию домашних кошек, а также вымирающих кошачьих в заповедниках и зоопарках. Послабления в законодательстве, регуляция численности безнадзорных животных, адекватная профилактика среди целевых групп в приютах, питомниках и зоопарках могут способствовать значительному снижению циркуляции возбудителей не только данной болезни, но и большинства других опасных инфекций, например бешенства, ринотрахеита кошек, чумы плотоядных и других, в подверженных риску популяциях животных.

Ключевые слова: обзор, панлейкопения кошек, парвовирусы, кошачьи

Благодарности: Работа выполнена на счет средств ФГБУ «ВНИИЗЖ» в рамках тематики научно-исследовательских работ «Ветеринарное благополучие».

Для цитирования: Киселев А. М., Щербинин С. В., Галкина Т. С. Панлейкопения кошек (обзор). *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 303–307. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-303-307.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Киселев Алексей Максимович, аспирант, ветеринарный врач лаборатории профилактики болезней мелких домашних животных ФГБУ «ВНИИЗЖ», 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьевец, e-mail: kiselev_am@arriah.ru.

Feline panleukopenia (review)

A. M. Kiselev, S. V. Shcherbinin, T. S. Galkina

FGBI “Federal Centre for Animal Health” (FGBI “ARRIAH”), Vladimir, Russia

SUMMARY

Feline panleukopenia, a disease globally known since the beginning of the last century and originally attributed to canine distemper, has expanded its range of hosts since its discovery as a result of successful infections (both natural and experimental) in mustelids, raccoons and even primates. Evolutionarily, the disease pathogen gave rise to a new infectious agent – canine parvovirus, which, despite its DNA structure, demonstrates a relatively high mutation rate and the emergence of new variants. The disease is in most cases fatal to newborn kittens and causes severe manifestations in adult cats, severely affecting the vital systems of the body. The prognosis is often (up to 50%) unfavorable, while the animal's age plays a key role. Current preventive measures can ensure protection, however, vaccines are used in the absence of adequate testing on cats and dogs (for ethical reasons) and have a number of limitations in use. The persistence of the infectious agent in the environment and the growing number of stray animals allow the infectious agent to circulate unhindered in these populations, threatening the health of domestic cats and endangered felines in nature reserves and zoos. Easing of legislation for leading research centers, regulation of the number of stray animals, adequate prevention measures for target groups in animal shelters, nurseries and zoos can contribute to a significant reduction in the circulation in susceptible populations of pathogens not only of this disease, but also of the majority of other dangerous infections, such as rabies, feline rhinotracheitis, canine distemper and others.

Keywords: review, feline panleukopenia, parvoviruses, *Felidae*

Acknowledgements: The study was funded by the FGBI “ARRIAH” within the framework of “Veterinary Welfare” research work.

For citation: Kiselev A. M., Shcherbinin S. V., Galkina T. S. Feline panleukopenia (review). *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 303–307. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-4-39-303-307.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

© Киселев А. М., Щербинин С. В., Галкина Т. С., 2023

For correspondence: Alexey M. Kiselev, Postgraduate Student, Veterinarian, Laboratory for Pets Disease Prevention, FGBI "ARRIAH", 600901, Russia, Vladimir, Yur'evets, e-mail: kiselev_am@arriah.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Панлейкопения кошек (ПЛК), также известная как чумка, – высококонтагиозная болезнь кошачьих (*Canivora, Felidae*), характеризующаяся высокой смертностью у новорожденных котят (> 90%) со сверхострым течением и неврологическими расстройствами, такими как атаксия и слепота. У более старших котят развиваются панлейкопения, нейтропения из-за инфекции костного мозга, лимфатической ткани, а также диарея из-за повреждения энтероцитов. Клиническая форма болезни чаще всего диагностируется у животных в возрасте от 2 до 5 месяцев, а у кошек более старшего возраста преобладают субклиническая или легкая формы болезни [1, 2]. Панлейкопению у кошек вызывают такие подвиды *Protoparvovirus carnivoran 1*, как вирус панлейкопении кошек (90–95% случаев) и некоторые штаммы парвовируса собак (< 10% случаев) [3].

Вирус панлейкопении кошек (*Feline panleukopenia virus* – FPV, ВПЛК) может поражать также енотовых (*Procyonidae*) и куньих (*Mustelidae*). Как отдельная нозоединица ПЛК известна с 1920-х годов, однако парвовирус собак (*Canine parvovirus* – CPV) как инфекционный агент появился только в конце 1970-х [2, 4]. Интересно, что ВПЛК мутирует медленно в результате случайного генетического дрейфа, в то время как CPV демонстрирует скорость геномных замен, аналогичную таковой у РНК-вирусов, со значениями около 10^{-4} замен на сайт в год [5].

Болезнь распространена на всех континентах и в большинстве стран. Вакцины против ПЛК, как правило, создают на основе авирулентных, способных к репликации штаммов вируса (аттенуированные живые вакцины) [6].

Данный обзор посвящен болезни, являющейся причиной высокой смертности домашних кошек (*Felis catus*), что представляет большой интерес к аспектам улучшения качества жизни животных-компаньонов в условиях значительных экономических издержек на содержание и лечение домашних животных, а также в рамках породного разведения, сохранения популяции вымирающих кошачьих. Кроме того, существующая межвидовая передача возбудителя диким восприимчивым животным и некоторым представителям пушных зверей подвергает уязвимости данные популяции, создавая угрозу заноса патогена на звероводческие хозяйства или создания резервуаров вируса в дикой фауне.

Возбудитель панлейкопении кошек представляет собой безоболочечный вирус с одноцепочечной ДНК (ssDNA) и икосаэдрическим капсидом [7, 8]. Относится к роду *Protoparvovirus* – одному из одиннадцати родов вирусов позвоночных в подсемействе *Parvovirinae* семейства *Parvoviridae*. В совокупности ВПЛК и парвовирус собак, наряду с ассоциированными вариантами, обнаруженными у различных видов плотоядных, таких как норки и еноты, составляют вид *Protoparvovirus carnivoran 1* [9].

Геном вируса состоит из 5,1 тыс. пар нуклеотидов, в котором содержатся 2 открытые рамки считывания: гены неструктурных (NS) и структурных (VP) белков. Ген NS кодирует белки NS1 и NS2, участвующие в репликации ДНК,

сборке капсида и внутриклеточном транспорте, ген VP – капсидные белки VP1 и VP2. Капсид вируса состоит из 60 молекул белковых субъединиц, примерно 10% VP1 и 90% VP2, последняя из которых позволяет вирусу связываться с трансферриновым рецептором (TfR) клетки-хозяина [10, 11]. Причем изменения в видоспецифичном связывании капсидных белков с рецептором хозяина определяют восприимчивость к парвовирусу кошек или парвовирусу собак [12]. Данный феномен отражается в адаптации капсидного белка к рецепторам других хозяев, что обеспечивает эффективное межвидовое распространение, как это видно на примере заражения кошек новыми штаммами парвовируса собак второго типа (CPV-2) [13]. Имеются данные, свидетельствующие о том, что первоначальный CPV-2 произошел от ВПЛК, поразившего кошек в 1978 г., и дал начало антигенному варианту CPV-2a посредством 5–6 несинонимичных мутаций в гене VP, приведших к изменению аминокислотного состава VP2 в 1979–1981 гг. [14].

Диапазон хозяев включает в себя домашних и диких кошек, енотов, норок, лисиц [13, 15, 16]. Домашние собаки не восприимчивы к возбудителю панлейкопении кошек, поскольку вирус не может связаться с TfR клеток – мишеней хозяина. Однако существуют исследования, где показано, что при экспериментальном заражении собак ВПЛК реплицировался в лимфоидных тканях (тимус, костный мозг), но этого оказалось недостаточно для успешного инфицирования *in vivo* [17, 18]. В конце XX века вирусная ДНК была выделена из фекалий и фиксированных формалином тонких кишок содержащихся в неволе гепардов (*Acinonyx jubatus*), свободноживущих африканской дикой кошки (*Felis lybica*) и медоеда (*Mellivora capensis*) [15]. В 2008 г. в Центре экспериментальных животных Китая от 500 макаков с признаками геморрагического энтерита выделили ВПЛК. Вирус был идентифицирован морфологически, генетически, при постановке биопробы на кошачьих получен положительный результат [19]. В 2022 г. в Центре спасения дикой природы Индии была диагностирована панлейкопения у 9-месячного леопарда (*Panthera pardus*) – исчезающего вида кошачьих, который был доставлен из Центра лечения транзитных животных, который является, по сути, приютом для передержки и лечения диких животных. Последовательность генома выделенного вируса была на 99,14% схожа с последовательностью нуклеотидов вируса, изолированного от представителя енотовых [20]. Интересный случай выделения ВПЛК от полосатого линганга (*Prionodon linsang*) в Таиланде описан в 2019 г. N. Inthong et al. Аминокислотный анализ белка VP2 выявил высокий уровень гомологии (более 98%) с вирусом панлейкопении кошек. Изолят был тесно связан со штаммами ВПЛК из Японии, Южной Кореи и Китая [21].

Возбудитель распространяется посредством прямого контакта с секретами зараженных животных, включая фекалии, кровь, мочу. Кроме того, существует вертикальный путь передачи, при этом инфицирование может привести к аборт, мумификации и мертворождению [22].

Парвовирусы чрезвычайно стабильны в окружающей среде, и не прямая передача, вероятно, игра-

ет важную роль в распространении и поддержании циркуляции возбудителей в популяции, особенно в популяциях диких плотоядных. Предполагается, что передача между домашними и дикими плотоядными происходит легко, и фомиты, возможно, являются факторами передачи инфекции на большие расстояния. По-видимому, это обуславливает высокую смертность в интактных популяциях [23].

В популяциях, где парвовирусы циркулируют постоянно, новые случаи возникают в основном среди молодых животных, заражающихся после снижения титров колостральных антител, а у сезонных заводчиков динамика инфицирования может сильно зависеть от пополнения молодняком, что часто приводит к цикличности заболеваемости [23].

После проникновения ВПЛК в клетку посредством клатрин-опосредованного эндоцитоза эндосома с вироном сливаются с ядерной мембраной. В ядре после высвобождения из капсида вирус для осуществления репликации использует ДНК-полимеразу клетки-хозяина [24, 25]. Поскольку вирус может реплицироваться только в активно делящихся клетках (находящихся в S-фазе митоза), он обладает тропизмом к лимфоидной ткани, костному мозгу, эпителию кишечных крипт и другим активно делящимся клеткам новорожденных котят. Возбудитель ПЛК может реплицироваться в клетках Пуркинье мозжечка котят в возрасте менее 10 сут [26]. Тропность к тканям обуславливает клинические признаки и патолого-анатомическую картину.

Инкубационный период составляет 4–5 дней, и клиническое течение может быстро прогрессировать до летального исхода. Воратами инфекции выступают небно-глотовые миндалины, после заражения быстро развивается виремия. Первичный патологический участок репликации вируса находится в кишечных криптах из-за высокой митотической активности последних, что приводит к тяжелому энтериту и диарее. Лимфоидная ткань также является мишенью вируса, что приводит к панцитопении (менее 4000 кл/мкл). На более поздних стадиях болезни можно наблюдать восстановление числа лейкоцитов. В некоторых случаях также может отмечаться иктеричность [22].

Клинические признаки болезни демонстрируют патологию нервной системы (угнетение, атаксия, анорексия), лихорадку, патологию пищеварительного тракта (рвота, диарея), гиперсаливацию [19, 27, 28, 29]. Развитие клинической картины напрямую зависит от возраста животного. Так, у новорожденных животных вирус реплицируется в большом количестве тканей и часто вызывает гипоплазию мозжечка, а следовательно, нервные нарушения. У животных более старшего возраста репликация вируса ограничивается лимфоидными клетками и клетками тонкой кишки, вызывая временную панлейкопению и диарею [30]. Интересно, что у новорожденных животных признаков диареи не наблюдается, вероятно, из-за более низкой скорости репродукции клеток эпителия кишечника в начале жизни, но инфицирование плодов и новорожденных обычно приводит к летальному исходу или к инвалидизирующим необратимым повреждениям систем органов [31].

При вскрытии у котят и взрослых кошек обычной является следующая патолого-анатомическая картина: локальный мелко- и крупноочаговый энтерит с точечными и/или петехиальными кровоизлияниями в серозной оболочке. Поражения наиболее выражены

в тощей и подвздошной кишке. Часто встречаются утолщение стенок кишечника на фоне отека и геморрагический лимфаденит мезентериальных лимфатических узлов [32, 33]. Гистологические изменения в тонкой кишке включают многоочаговый некроз и потерю архитектуры крипт. Также обнаруживаются последствия вторичной бактериальной инфекции. При внутриутробных инфекциях ВПЛК оказывает тератогенное действие. На последних стадиях беременности вирус нацелен на митотически активные ткани головного мозга и глаз. Это приводит к гипоплазии мозжечка, гидроцефалии и дисплазии сетчатки [34, 35].

Молекула ДНК *Protoparvovirus carnivoran 1* сохраняется в течение длительного времени в тканях животных-реконвалесцентов, оставляя после себя молекулярный след [16]. Вирус может оставаться в латентном состоянии в моноцитах периферической крови, о чем свидетельствует успешное культивирование ВПЛК из моноцитов здоровых кошек с высокими титрами вируснейтрализующих антител [36, 37, 38]. Гуморальный иммунный ответ в виде продукции вируснейтрализующих антител является преобладающим при инфекции, вызванной ВПЛК. Важную роль в защите новорожденных животных играет колостральный иммунитет. Инфекция возникает преимущественно у молодняка в возрасте от 2 до 4 месяцев. Клеточный иммунитет также играет важную роль в выздоровлении от болезни [31].

Лечение больных панлейкопенией животных представляет собой в первую очередь трансфузионную терапию с восполнением электролитов. Поскольку нарушенная архитектура крипт кишечника способствует бактериемии, а нарастающая нейтропения усугубляет данный процесс зачастую до сепсиса, необходима антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия, в особенности против грамотрицательных и анаэробных бактерий. Предпочтительна легкоусвояемая диета, кормление не должно быть прекращено. Важно понимать, что многие кошки с панлейкопенией также имеют паразитарную инвазию, особенно те, которые находятся в приютах, поэтому копролярво-, копроовоскопия и при необходимости соответствующее лечение антигельминтиками являются важными действиями, поскольку кишечные паразитозы являются распространенным сопутствующим заболеванием [10, 22, 39].

Как уже сообщалось ранее, ВПЛК обладает высокой устойчивостью к влиянию факторов окружающей среды, а также ко многим детергентам [39, 40, 41]. В приютах персонал может выступать механическим переносчиком и, следовательно, представлять опасность для невакцинированных кошек [42]. Больные плотоядные выделяют возбудитель в высоких титрах (до 10^9 TCID₅₀ на грамм фекалий), и вирус быстро накапливается в питомниках и приютах, поскольку для последних характерны исходные популяции животных с неизвестной историей вакцинации и частая сменяемость персонала. По причине высокой контагиозности ВПЛК восприимчивые животные могут заразиться даже после тщательной дезинфекции помещений [40]. Проблема высокой смертности кошек от ПЛК в приютах остро стоит в странах Европы, США и Австралии [10, 43, 44]. Поэтому рекомендуется, чтобы в такую среду попадали котята и кошки только после успешно прошедшей вакцинации [40].

Разработаны живые и инаktivированные вакцины против ПЛК, которые обеспечивают стойкий иммунитет

у животных. У иммунокомпетентных кошек живые вакцины обычно способствуют более быстрой выработке защитных антител [45]. Однако даже одна доза инактивированной вакцины против ВПЛК может вызвать достаточный гуморальный ответ у ранее неинфицированных кошек в течение короткого промежутка времени [46]. Несмотря на это, существуют некоторые ограничения по применению живой аттенуированной вакцины: 1) вакцинацию не следует проводить беременным самкам из-за риска проникновения вируса к плоду и последующего повреждения развивающегося мозжечка; 2) вакцину никогда не следует вводить котятм в возрасте до 4 недель по той же причине (чтобы избежать повреждения мозжечка, который находится у новорожденных котят в процессе развития). На данный момент отсутствуют исследования о большей эффективности вакцины какого-либо определенного вида или производителя. Ввиду высокой устойчивости вируса в окружающей среде и широкого распространения болезни в мире каждая кошка подвержена риску заражения. Животные, ведущие исключительно домашний образ жизни, могут заражаться при контакте с фомитами. Поэтому вакцинация рекомендована каждой кошке, не имеющей адекватного иммунитета [47].

Как правило, титры колостральных антител у котят снижаются до порогового уровня к 12-недельному возрасту, поэтому первая вакцинация проводится в возрасте 8–9 недель, затем через 3–4 недели – ревакцинация. Стратегия иммунизации при ПЛК должна основываться на предварительном определении титров материнских антител, так как их высокая концентрация в крови животных может приводить к нейтрализации вакцинных штаммов вируса, входящих в состав живых вакцин [6, 47, 48]. В связи с этим подчеркивается достоинство инактивированных вакцин, поскольку на иммунный ответ после их введения не влияет уровень колостральных антител.

Недавние изменения в законодательстве России [49], имеющие этическую подоплеку, могут существенно ограничивать испытание профилактических и терапевтических препаратов на целевых животных. Подобное состояние дел вынуждает получать неполную и не всегда достоверную информацию об эффективности применения таких средств, а значит, ставит в уязвимое положение популяции животных, которых необходимо защитить от инфекции.

Прогноз. Возбудитель ПЛК может вызывать серьезную и потенциально смертельную болезнь у кошек. Несмотря на интенсивное лечение, 30–50% заболевших животных погибают [50, 51].

По данным F. Porporato et al. [52] и F. Ferri et al. [53], высокий процент выживаемости имели либо иммунокомпетентные в отношении ВПЛК кошки, либо кошки без признаков угнетения, с более высокой массой тела при поступлении в клинику. Даже при адекватном лечении при лейкопении на третий день госпитализации или позже велика вероятность неблагоприятного исхода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Панлейкопения кошек, известная уже более ста лет, до сих пор остается серьезной проблемой кошачьих, которой в мире уделяется недостаточно внимания. Существование жестких этических норм в отношении животных-компаньонов может ограничивать адекватное проведение профилактических мероприятий. Высокая

степень устойчивости возбудителя в окружающей среде создает угрозу заноса его в звероводческие хозяйства и зоопарки, создания резервуаров в дикой фауне. Ветеринарным службам большинства стран мира необходимо обратить более пристальное внимание на данную инфекцию кошачьих в эпоху значительных материальных затрат на благополучное сосуществование животных-компаньонов и человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Horlacher K. Die feline Panleukopenie – Eine retrospektive Studie: Thesis for degree of Doctor of Science (Veterinary Medicine). München; 2004. 157 p. (in German)
2. Greene C. E. Feline parvovirus infection. In: *Infectious Diseases of the Dog and Cat*. Ed. by C. E. Greene. 4th ed. St. Louis: Elsevier; 2011; 80–88.
3. Horiuchi M., Yamaguchi Y., Gojobori T., Mochizuki M., Nagasawa H., Toyoda Y., et al. Differences in the evolutionary pattern of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Virology*. 1998; 249 (2): 440–452. DOI: 10.1006/viro.1998.9335.
4. Appel M. J., Scott F. W., Carmichael L. E. Isolation and immunisation studies of a canine parvo-like virus from dogs with haemorrhagic enteritis. *Vet. Rec.* 1979; 105 (8): 156–159. DOI: 10.1136/vr.105.8.156.
5. Hoelzer K., Shackleton L. A., Parrish C. R., Holmes E. C. Phylogenetic analysis reveals the emergence, evolution and dispersal of carnivore parvoviruses. *J. Gen. Virol.* 2008; 89 (Pt 9): 2280–2289. DOI: 10.1099/vir.0.2008/002055-0.
6. Jakel V., Cussler K., Hanschmann K. M., Truyen U., König M., Kamphuis E., Duchow K. Vaccination against feline panleukopenia: implications from a field study in kittens. *BMC Vet. Res.* 2012; 8:62. DOI: 10.1186/1746-6148-8-62.
7. Truyen U. Panleukopenie der Katze. In: *Tiermedizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenlehre*. Ed. by H. J. Selbitz, U. Truyen, P. Valentin-Weigand. 10th ed. Stuttgart: Enke-Verlag; 2015; 460–462. (in German)
8. Leisewitz A. L. Canine and feline parvovirus infection. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Ed. by S. J. Ettinger, E. C. Feldman, E. Côté. 8th ed. St. Louis: Elsevier; 2017; 991–996.
9. Cotmore S. F., Agbandje-McKenna M., Chiorini J. A., Mukha D. V., Pintel D. J., Qiu J., et al. The family Parvoviridae. *Arch. Virol.* 2014; 159: 1239–1247. DOI: 10.1007/s00705-013-1914-1.
10. Barrs V. R. Feline panleukopenia: A re-emergent disease. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2019; 49 (4): 651–670. DOI: 10.1016/j.cvsm.2019.02.006.
11. Cotmore S. F., Tattersall P. Parvoviral host range and cell entry mechanisms. *Adv. Virus Res.* 2007; 70: 183–232. DOI: 10.1016/S0065-3527(07)70005-2.
12. Govindasamy L., Hueffer K., Parrish C. R., Agbandje-McKenna M. Structures of host-range controlling regions of the capsids of canine and feline parvoviruses and mutants. *J. Virol.* 2003; 77 (22): 12211–12221. DOI: 10.1128/jvi.77.22.12211-12221.2003.
13. Hueffer K., Parrish C. R. Parvovirus host range, cell tropism, and evolution. *Curr. Opin. Microbiol.* 2003; 6 (4): 392–398. DOI: 10.1016/s1369-5274(03)00083-3.
14. Parrish C. R., Burtonboy G., Carmichael L. E. Characterization of a nonhemagglutinating mutant of canine parvovirus. *Virology*. 1988; 163 (1): 230–232. DOI: 10.1016/0042-6822(88)90255-3.
15. Steinel A., Munson L., van Vuuren M., Truyen U. Genetic characterization of feline parvovirus sequences from various carnivores. *J. Gen. Virol.* 2000; 81 (Pt. 2): 345–350. DOI: 10.1099/0022-1317-81-2-345.
16. Allison A. B., Kohler D. J., Ortega A., Hoover E. A., Grove D. M., Holmes E. C., Parrish C. R. Host-specific parvovirus evolution in nature is recapitulated by *in vitro* adaptation to different carnivore species. *PLoS Pathog.* 2014; 10 (11): e1004475. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004475.
17. Truyen U., Parrish C. R. Canine and feline host ranges of canine parvovirus and feline panleukopenia virus: distinct host cell tropisms of each virus *in vitro* and *in vivo*. *J. Virol.* 1992; 66 (9): 5399–5408. DOI: 10.1128/JVI.66.9.5399-5408.1992.
18. Hueffer K., Parker J. S., Weichert W. S., Geisel R. E., Sgro J. Y., Parrish C. R. The natural host range shift and subsequent evolution of canine parvovirus resulted from virus-specific binding to the canine transferrin receptor. *J. Virol.* 2003; 77 (3): 1718–1726. DOI: 10.1128/jvi.77.3.1718-1726.2003.
19. Yang S., Wang S., Feng H., Zeng L., Xia Z., Zhang R., et al. Isolation and characterization of feline panleukopenia virus from a diarrheic monkey. *Vet. Microbiol.* 2010; 143 (2–4): 155–159. DOI: 10.1016/j.vetmic.2009.11.023.
20. Kolangath S. M., Upadhye S. V., Dhoot V. M., Pawshe M. D., Bhadane B. K., Gawande A. P., Kolangath R. M. Molecular investigation of feline panleukopenia in an endangered leopard (*Panthera pardus*) – a case report. *BMC Vet. Res.* 2023; 19 (1):56. DOI: 10.1186/s12917-023-03612-5.
21. Inthong N., Sutacha K., Kaewmongkol S., Sinsiri R., Sribuarod K., Sirinarumit K., Sirinarumit T. Feline panleukopenia virus as the cause of diarrhea in a banded linsang (*Prionodon linsang*) in Thailand. *J. Vet. Med. Sci.* 2019; 81 (12): 1763–1768. DOI: 10.1292/jvms.19-0238.

22. Lamm C. G., Rezabek G. B. Parvovirus infection in domestic companion animals. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* 2008; 38 (4): 837–850. DOI: 10.1016/j.cvsm.2008.03.008.
23. Barker I. K., Parrish C. R. Parvovirus infections. In: *Infectious Diseases of Wild Mammals*. Ed. by E. S. Williams, I. K. Barker. 3rd ed. Ames: Iowa State University Press; 2001; 131–146. DOI: 10.1002/9780470344880.ch6.
24. Uttenthal A., Lund E., Hansen M. Mink enteritis parvovirus. Stability of virus kept under outdoor conditions. *APMIS*. 1999; 107 (3): 353–358. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1999.tb01564.x.
25. Hueffer K., Palermo L. M., Parrish C. R. Parvovirus infection of cells by using variants of the feline transferrin receptor altering clathrin-mediated endocytosis, membrane domain localization, and capsid-binding domains. *J. Virol.* 2004; 78 (11): 5601–5611. DOI: 10.1128/JVI.78.11.5601-5611.2004.
26. Csiza C. K., Scott F. W., De Lahunta A., Gillespie J. H. Pathogenesis of feline panleukopenia virus in susceptible newborn kittens I. Clinical signs, hematology, serology, and virology. *Infect. Immun.* 1971; 3 (6): 833–837. DOI: 10.1128/iai.3.6.833-837.1971.
27. Li S., Chen X., Hao Y., Zhang G., Lyu Y., Wang J., et al. Characterization of the VP2 and NS1 genes from canine parvovirus type 2 (CPV-2) and feline panleukopenia virus (FPV) in Northern China. *Front Vet. Sci.* 2022; 9:934849. DOI: 10.3389/fvets.2022.934849.
28. Litster A., Benjanirut C. Case series of feline panleukopenia virus in an animal shelter. *J. Feline Med. Surg.* 2014; 16 (4): 346–353. DOI: 10.1177/1098612X13497738.
29. Kruse B. D., Unterer S., Horlacher K., Sauter-Louis C., Hartmann K. Feline Panleukopenie – differierender Krankheitsverlauf bei Katzen im Alter von unter bzw. über 6 Monaten? = Feline panleukopenia – different course of disease in cats younger versus older than 6 months of age? *Tierarztl. Prax. Ausg. K. Kleintiere Heimtiere*. 2011; 39 (4): 237–242. PMID: 22143661. (in German).
30. Parrish C. R. Pathogenesis of feline panleukopenia virus and canine parvovirus. *Baillieres Clin. Haematol.* 1995; 8 (1): 57–71. DOI: 10.1016/s0950-3536(05)80232-x.
31. Hoelzer K., Parrish C. R. The emergence of parvoviruses of carnivores. *Vet. Res.* 2010; 41 (6):39. DOI: 10.1051/vetres/2010011.
32. Dalling T. Distemper of the cat. Madison: National Veterinary Medical Association of Great Britain and Ireland; 1934. 6 p.
33. Csiza C. K., De Lahunta A., Scott F. W., Gillespie J. H. Pathogenesis of feline panleukopenia virus in susceptible newborn kittens II. Pathology and immunofluorescence. *Infect. Immun.* 1971; 3 (6): 838–846. DOI: 10.1128/iai.3.6.838-846.1971.
34. Brown C. C., Baker D. C., Barker I. K. Alimentary system. In: *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals*. Vol. 2. Ed. by M. G. Maxie. 5th ed. Edinburgh: Elsevier Saunders; 2007; 1–2.
35. August J. R. Feline viral diseases. In: *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. Vol. 1. Ed. by S. J. Ettinger. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 1989; 314–317.
36. Ikeda Y., Miyazawa T., Nakamura K., Naito R., Inoshima Y., Tung K. C., et al. Sero-survey for selected virus infections of wild carnivores in Taiwan and Vietnam. *J. Wildl. Dis.* 1999; 35 (3): 578–581. DOI: 10.7589/0090-3558-35.3.578.
37. Miyazawa T., Ikeda Y., Nakamura K., Naito R., Mochizuki M., Tohya Y., et al. Isolation of feline parvovirus from peripheral blood mononuclear cells of cats in northern Vietnam. *Microbiol. Immunol.* 1999; 43 (6): 609–612. DOI: 10.1111/j.1348-0421.1999.tb02447.x.
38. Nakamura K., Ikeda Y., Miyazawa T., Nguyen N. T., Duong D. D., Le K. H., et al. Comparison of prevalence of feline herpesvirus type 1, calicivirus and parvovirus infections in domestic and leopard cats in Vietnam. *J. Vet. Med. Sci.* 1999; 61 (12): 1313–1315. DOI: 10.1292/jvms.61.1313.
39. Truyen U., Addie D., Belák S., Boucraut-Baralon C., Egberink H., Frymus T., et al. Feline panleukopenia: ABCD guidelines on prevention and management. *J. Feline Med. Surg.* 2009; 11 (7): 538–546. DOI: 10.1016/j.jfms.2009.05.002.
40. Lane E. P., Bretschneider H., Caldwell P., Oosthuizen A., Dalton D. L., du Plessis L., et al. Feline panleukopenia virus in captive non-domestic felids in South Africa. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 2016; 83 (1):a1099. DOI: 10.4102/ojvr.v83i1.1099.
41. Terio K. A., McAloose D., Mitchell E. Felidae. In: *Pathology of Wildlife and Zoo Animals*. Ed. by K. A. Terio, D. McAloose, J. St. Leger. Academic Press; 2018; 263–285. DOI: 10.1016/B978-0-12-805306-5.00010-9.
42. Tuzio H. Feline Panleukopenia. In: *Infectious Disease Management in Animal Shelters*. Ed. by L. A. Miller, K. Hurley. 1st ed. Ames: Wiley-Blackwell; 2009; 183–196.
43. Jenkins E., Davis C., Carrai M., Ward M. P., O'Keefe S., van Boeijen M., et al. Feline parvovirus seroprevalence is high in domestic cats from disease outbreak and non-outbreak regions in Australia. *Viruses*. 2020; 12 (3):320. DOI: 10.3390/v12030320.
44. Van Brussel K., Carrai M., Lin C., Kelman M., Setyo L., Aberdein D., et al. Distinct lineages of feline parvovirus associated with epizootic outbreaks in Australia, New Zealand and the United Arab Emirates. *Viruses*. 2019; 11 (12):1155. DOI: 10.3390/v11121155.
45. Patterson E. V., Reese M. J., Tucker S. J., Dubovi E. J., Crawford P. C., Levy J. K. Effect of vaccination on parvovirus antigen testing in kittens. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007; 230 (3): 359–363. DOI: 10.2460/javma.230.3.359.
46. Fischer S. M., Quest C. M., Dubovi E. J., Davis R. D., Tucker S. J., Friary J. A., et al. Response of feral cats to vaccination at the time of neutering. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2007; 230 (1): 52–58. DOI: 10.2460/javma.230.1.52.
47. Pollock R. V. H., Postorino N. C. Feline panleukopenia and other enteric viral diseases. In: *The Cat: Diseases and Clinical Management*. Ed. by R. G. Sherding. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1994; 479–487.
48. Dawson S., Willoughby K., Gaskell R. M., Wood G., Chalmers W. S. A field trial to assess the effect of vaccination against feline herpesvirus, feline calicivirus and feline panleukopenia virus in 6-week-old kittens. *J. Feline Med. Surg.* 2001; 3 (1): 17–22. DOI: 10.1053/jfms.2000.0154.
49. Об ответственном обращении с животными и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации: федеральный закон от 27.12.2018 № 498-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314646 (дата обращения: 20.04.2023).
- Ob otvetstvennom obrashchenii s zhivotnymi i o vnesenii izmenenii v ot del'nye zakonodatel'nye akty Rossiiskoi Federatsii: federal'nyi zakon ot 27.12.2018 № 498-FZ = On responsible handling of animals and on amendments to certain law and regulations of the Russian Federation: Federal Law No. 498-FZ of December 27, 2018. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_314646 (date of access: 20.04.2023).
50. Kruse B. D., Unterer S., Horlacher K., Sauter-Louis C., Hartmann K. Prognostic factors in cats with feline panleukopenia. *J. Vet. Intern. Med.* 2010; 24 (6): 1271–1276. DOI: 10.1111/j.1939-1676.2010.0604.x.
51. Petini M., Drigo M., Zoia A. Prognostic value of systemic inflammatory response syndrome and serum concentrations of acute phase proteins, cholesterol, and total thyroxine in cats with panleukopenia. *J. Vet. Intern. Med.* 2020; 34 (2): 719–724. DOI: 10.1111/jvim.15704.
52. Porporato F., Horzinek M. C., Hofmann-Lehmann R., Ferri F., Gerardi G., Contiero B., et al. Survival estimates and outcome predictors for shelter cats with feline panleukopenia virus infection. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2018; 253 (2): 188–195. DOI: 10.2460/javma.253.2.188.
53. Ferri F., Porporato F., Rossi F., Enache D., Callegari C., Gerardi G., et al. Treatment with class A CpG oligodeoxynucleotides in cats with naturally occurring feline parvovirus infection: a prospective study. *Viruses*. 2020; 12 (6):640. DOI: 10.3390/v12060640.

Поступила в редакцию / Received 26.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 23.08.2023

Принята к публикации / Accepted 30.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Киселев Алексей Максимович, аспирант, ветеринарный врач лаборатории профилактики болезней мелких домашних животных ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3921-8050>, e-mail: kiselev_am@arriah.ru.

Щербинин Сергей Владимирович, кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-6434-0683>, e-mail: sherbinin@arriah.ru.

Галкина Татьяна Сергеевна, кандидат ветеринарных наук, заведующий лабораторией профилактики болезней мелких домашних животных ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9494-8537>, e-mail: galkina_ts@arriah.ru.

Alexey M. Kiselev, Postgraduate Student, Veterinarian, Laboratory for Pets Disease Prevention, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3921-8050>, e-mail: kiselev_am@arriah.ru.

Sergey V. Shcherbinin, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Researcher, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6434-0683>, e-mail: sherbinin@arriah.ru.

Tatyana S. Galkina, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Laboratory for Pets Disease Prevention, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9494-8537>, e-mail: galkina_ts@arriah.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-308-314
УДК 619:616.98:578.828.11:613-036.22(470.67)



Ретроспективный анализ распространения лейкоза крупного рогатого скота в Республике Дагестан с учетом природно-климатических условий

А. Р. Мустафаев, М. О. Баратов

Прикаспийский зональный научно-исследовательский ветеринарный институт – филиал ФГБНУ «Федеральный аграрный научный центр Республики Дагестан» (Прикаспийский зональный НИВИ – филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД»), г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведен ретроспективный анализ эпизоотологических данных по лейкозу крупного рогатого скота ГБУ «Республиканская ветеринарная лаборатория» и Комитета по ветеринарии Республики Дагестан. С 1988 по 2022 г. в ветеринарных лабораториях республики серологическим методом были проведены исследования 3 205 118 проб крови животных с целью выявления антител к антигену вируса лейкоза крупного рогатого скота, из них 76 133 (2,4%) дали положительный результат. Высокий уровень инфицированности животных вирусом лейкоза крупного рогатого скота выявлен в 1988 (32,2%), 1989 (21,3%), 1991 (23,3%), 1993 (23,0%), 2005 (24,2%), 2010 (23,0%) годах, а наименьший установлен в последние годы: в 2020 г. – 1,0%, в 2021 г. – 1,0%, в 2022 г. – 0,5%. В 2022 г. проведены диагностические исследования 875 312 проб сыворотки крови, из которых 476 493 были отобраны от крупного рогатого скота из высокогорных и горных районов Дагестана. В равнинной части республики на лейкоз было исследовано 255 312 гол. крупного рогатого скота, в предгорных районах – 122 967 гол. Инфицированность животных вирусом лейкоза крупного рогатого скота в данных природно-климатических зонах составила: в высокогорных и горных – 0,5% (2313 гол.), в равнинной зоне – 0,8% (1925 гол.), в предгорной – 0,1% (109 гол.). Еще 20 540 проб сыворотки крови были исследованы в лабораториях ветеринарных станций отгонного животноводства, в результате выявили 170 (0,83%) животных, сероположительных к вирусу лейкоза крупного рогатого скота. В лабораториях Дербентской, Кочубейской, Уланхольской, Бакресской ветеринарных станций лейкоз у крупного рогатого скота не диагностирован, а в других четырех выявлен высокий уровень серопозитивности животных к ВЛКРС (Кизлярская – 14,6%, Бабаюртовская – 3,6%, Тарумовская – 3,0%, Кизилюртовская – 1,06%). Таким образом, лейкоз крупного рогатого скота имеет повсеместное распространение среди животных, особенно на территории равнинной зоны Республики Дагестан.

Ключевые слова: лейкоз крупного рогатого скота, эпизоотическая карта, природно-климатические зоны, динамика распространения вируса лейкоза крупного рогатого скота, Республика Дагестан

Для цитирования: Мустафаев А. Р., Баратов М. О. Ретроспективный анализ распространения лейкоза крупного рогатого скота в Республике Дагестан с учетом природно-климатических условий. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 308–314. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-308-314.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Мустафаев Аркиф Рамазанович, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии сельскохозяйственных животных, Прикаспийский зональный НИВИ – филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД», 367000, Россия, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Дахадаева, д. 88, e-mail: mustafayev_arkif@mail.ru.

Retrospective analysis of enzootic bovine leucosis spread in Republic of Dagestan considering natural and climatic conditions

A. R. Mustafayev, M. O. Baratov

Caspian Regional Research Veterinary Institute – Branch of Dagestan Agriculture Science Center, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia

SUMMARY

Retrospective analysis of enzootic bovine leucosis (EBL) data received by the Republic of Dagestan Veterinary Laboratory and Veterinary Department of the Republic of Dagestan was made. From 1988 to 2022, the Republican veterinary laboratories serologically tested 3,205,118 animal sera for the antibodies to bovine leukaemia virus (BLV) antigen, and 76,133 (2.4%) of them were positive. High BLV infection levels were detected in 1988 (32.2%), 1989 (21.3%), 1991 (23.3%), 1993 (23.0%), 2005 (24.2%), 2010 (23.0%), and the lowest ones were reported in the recent years: 2020 – 1.0%, 2021 – 1.0%, 2022 – 0.5%. In 2022, diagnostic testing of 875,312 serum samples was carried out, which included 476,493 sera collected from bovines in high-altitude and mountainous areas of Dagestan. In the plain areas, 255,312 bovine animals were tested for leucosis, and 122,967 animals were tested in the sub-mountain areas. The animal infection with BLV in these natural and climatic conditions was reported as follows: high-altitude and mountainous areas – 0.5% (2,313 animals), plain areas – 0.8% (1,925 animals), sub-mountain areas – 0.1% (109 animals). Additional 20,540 serum samples were tested in the laboratories at the transhumance pasture veterinary units, and

170 BLV seropositive animals (0.83%) were detected. No EBL was diagnosed in the laboratories of the Derbent, Kochubeysk, Ulankholsk, Bakressk veterinary units, but other four laboratories detected high level of BLV seropositive animals (Kizlyarsk – 14.6%, Babayurt – 3.6%, Tarumovsk – 3.0%, Kyzlyyurt – 1.06%). Thus, EBL is widespread in animals, especially in the plain areas of the Republic of Dagestan.

Keywords: enzootic bovine leucosis (EBL), epizootic map, natural and climatic zones, dynamics of EBL spread, Republic of Dagestan

For citation: Mustafayev A. R., Baratov M. O. Retrospective analysis of enzootic bovine leucosis spread in Republic of Dagestan considering natural and climatic conditions. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 308–314. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-308-314.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Arkif R. Mustafayev, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Infectious Pathology of Farm Animals, Caspian Regional Research Veterinary Institute – Branch of Dagestan Agriculture Science Center, 367000, Russia, Republic of Dagestan, Makhachkala, ul. Dakhadaeva, 88, e-mail: mustafaev_arkif@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Лейкоз крупного рогатого скота – это заболевание, имеющее широкое распространение во многих странах мира и регионах Российской Федерации [1, 2, 3, 4], вызывается вирусом лейкоза крупного рогатого скота (ВЛКРС) и на ранних стадиях развития характеризуется длительным бессимптомным течением. В основном лейкоз крупного рогатого скота протекает в хронической форме и в редких случаях – в острой [5, 6, 7, 8]. Для перехода заболевания из стадии бессимптомного течения в стадию гематологическую или клиническую необходимо определенное время (3–5 лет и более). Это всецело зависит от иммунологического и физиологического состояния организма животного. Причинами или негативными факторами, влияющими на иммунный статус организма животного, инфицированного ВЛКРС, могут быть сопутствующие заболевания (бруцеллез, туберкулез и т. д.), некачественное кормление, стрессы (ветеринарные манипуляции, укусы насекомых, травмы и т. д.), не исключается влияние радиоактивных элементов, а также природно-климатических условий (температура, влажность, разреженный воздух и т. д.) [9, 10, 11, 12, 13, 14].

В Республике Дагестан в 2020 г. насчитывалось более миллиона голов крупного рогатого скота, количество коров из этого числа составляло 481 тыс.; в 2021 г. – 951 тыс. гол., из них 462 тыс. коров. В 2022 г. в ветеринарных лабораториях серологическим методом на лейкоз были исследованы 875 312 проб крови крупного рогатого скота, что составило 92% от общего поголовья скота в республике. Если учесть телят до 5–6-месячного возраста, полученных от коров, которые не подвергались исследованию на лейкоз крупного рогатого скота, то охват поголовья, подвергнувшегося серологическому исследованию, может достигать до 100% по республике.

Целью исследования было проведение ретроспективного анализа эпизоотической обстановки по лейкозу крупного рогатого скота с учетом природно-климатических зон в Республике Дагестан.

Исходя из поставленной цели, были определены следующие задачи:

1. Провести ретроспективный анализ ситуации по лейкозу крупного рогатого скота за последние 35 лет.

2. Изучить распространение ВЛКРС среди животных в различных природно-климатических зонах республики.

3. Составить эпизоотическую карту по лейкозу крупного рогатого скота в муниципальных районах и городских округах на территории республики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью проведения эпизоотологического мониторинга лейкоза крупного рогатого скота в муниципальных районах и городских округах были использованы официальные статистические данные ГБУ РД «Республиканская ветеринарная лаборатория» и Комитета по ветеринарии Республики Дагестан. Эпизоотическую обстановку по лейкозу крупного рогатого скота на территории республики за последние 35 лет изучали в форме ретроспективного анализа с учетом влияния природно-климатических условий на распространение ВЛКРС среди животных. Эпизоотическая карта распространения лейкоза крупного рогатого скота в республике составлена с учетом территориальных границ районов и городских округов.

Серологические и гематологические исследования крови животных на лейкоз крупного рогатого скота были проведены согласно «Методическим указаниям по диагностике лейкоза крупного рогатого скота» [15], а эпизоотическую обстановку по распространению ВЛКРС изучали соответственно «Методическим рекомендациям по эпизоотологическому исследованию при лейкозе крупного рогатого скота» [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 1988 по 2022 г. серологическим методом было исследовано 3 205 118 проб крови животных на выявление антител к антигену ВЛКРС, из которых 76 133 (2,4%) оказались положительными. Высокая доля инфицированности животных ВЛКРС выявлена в 1988 (32,2%), 1989 (21,3%), 1991 (23,3%), 1993 (23,0%), 2005 (24,2%), 2010 (23,0%) годах. Наименьший уровень инфицированности установлен в последние годы: в 2020 г. – 1,0%, в 2021 г. – 1,0%, в 2022 г. – 0,5% (табл. 1). На наш взгляд, низкий уровень инфицированности животных ВЛКРС связан с высоким охватом поголовья крупного рогатого скота диагностическими исследованиями, а наибольший процент серопозитивного

Таблица 1
Ретроспективный анализ динамики распространения лейкоза крупного рогатого скота в Республике Дагестан

Table 1
Retrospective analysis of EBL spread in the Republic of Dagestan

Год	Исследовано в РИД			Гематологические исследования		
	всего исследовано, гол.	РИД-положительные	серо-положительные, %	всего исследовано, гол.	персис-тентный лейкоцитоз	%
1988	9248	2977	32,2	9451	888	9,4
1989	31 823	6783	21,3	9127	1031	11,3
1990	18 592	3678	19,8	4657	512	11,0
1991	8613	2006	23,3	1277	168	13,2
1992	8777	1161	13,2	755	26	3,4
1993	5157	1186	23,0	1039	21	2,0
1994	11 413	1538	13,5	401	16	4,0
1995	9575	1219	12,7	733	8	1,1
1996	6773	979	14,5	145	–	0
1997	6041	462	7,6	18	–	0
1998	5162	384	7,4	128	–	0
1999	4112	151	3,7	72	–	0
2000	2553	48	1,9	511	–	0
2001	2300	68	3,0	49	–	0
2002	2610	197	7,5	60	13	21,7
2003	2133	23	1,1	20	–	0
2004	3287	60	1,8	72	–	0
2005	3127	758	24,2	286	53	18,5
2006	2658	335	12,6	–	–	–
2007	–	–	–	–	–	–
2008	20 007	581	2,9	–	–	–
2009	10 109	1822	18,0	281	103	36,7
2010	9328	2148	23,0	451	193	42,8
2011	7417	1214	16,4	136	61	44,9
2012	5977	172	2,9	81	22	27,2
2013	7210	1220	16,9	447	135	30,2
2014	5504	295	5,4	233	39	16,7
2015	7310	1016	13,9	79	14	17,7
2016	10 842	1433	13,2	296	86	29,1
2017	7466	577	7,7	188	45	23,9
2018	223 293	8998	4,0	1202	292	24,3
2019	625 970	15 578	2,5	6070	1482	24,4
2020	524 930	5361	1,0	1265	251	19,8
2021	720 489	7188	1,0	527	153	29,0
2022	875 312	4517	0,5	–	–	–
Всего	3 205 118	76 133	2,4	40 057	5612	14,0

РИД – реакция иммунодиффузии (immunodiffusion assay).

поголовья – с выборкой животных, находящихся в равнинной зоне в общественных животноводческих хозяйствах республики. За то же время в ветеринарных лабораториях среди сероположительных к ВЛКРС животных были проведены гематологические исследования на выявление персистентного лейкоцитоза. Всего гематологически было исследовано 40 057 проб, в результате у 5612 (14,0%) животных диагностировали развитие персистентного лейкоцитоза. За последние 35 лет наибольшее количество проб крови крупного рогатого скота было подвергнуто гематологическому исследованию в 1988 (9451), 1989 (9127), 1990 (4657), 2019 (6070) годах. Доля гемобольных животных в эти годы составила соответственно 9,4% (888), 11,3% (1031), 11,0% (512), 24,4% (1482). В 2006, 2007, 2008, 2022 годах гематологические исследования крови животных на территории республики не проводились, а количество анализируемых в другие годы проб было незначительным и не отражало истинной картины заболеваемости лейкозом крупного рогатого скота. Тем не менее высокий процент заболеваемости лейкозом от числа гематологически исследованных животных был отмечен в 2009 (36,7%), 2010 (42,8%), 2011 (44,9%), 2013 (30,2%), 2016 (29,1%), 2021 (29,0%) годах.

В 2007 г. диагностические исследования крови животных на лейкоз крупного рогатого скота не проводили, а количество исследованных серологическим методом до 2018 г. не превышало 32 тыс. гол. в год. Широкомасштабные серологические исследования на лейкоз крупного рогатого скота были начаты в 2019 г. Тогда проанализировали 625 970 проб сыворотки крови животных, в 2020 г. – 524 930, в 2021 г. – 720 489, в 2022 г. – 875 312, из которых сероположительными оказались 15 578 (2,5%), 5361 (1,0%), 7188 (1,0%), 4517 (0,5%) проб соответственно.

Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод: количество диагностических исследований с каждым годом увеличивается, а показатели инфицированности животных ВЛКРС уменьшаются.

В 2022 г. проведены диагностические исследования на лейкоз 875 312 проб сыворотки крови, из которых 476 493 были отобраны от крупного рогатого скота из высокогорных и горных районов Дагестана. В равнинной части республики на лейкоз было исследовано 255 312 гол. крупного рогатого скота, в предгорных районах – 122 967 гол. (табл. 2). Серопозитивность крупного рогатого скота к ВЛКРС в природно-климатических условиях республики находилась на следующем уровне: в равнинной зоне – 0,8% (1925 гол.), в высокогорных и горных зонах – 0,5% (2313 гол.), в предгорной зоне – 0,1% (109 гол.). Высокая степень инфицированности животных ВЛКРС в основном отмечена в районах, находящихся на равнине, а также в горных районах, где на равнинной части расположены прикутаные хозяйства. Наибольшее эпизоотическое распространение ВЛКРС установлено в следующих районах и городских округах: в г. Кизляре (16,9%), Кумторкалинском (5,0%), Кизлярском (3,0%), Гунибском (2,3%), Чародинском (1,9%) районах, в г. Махачкале (1,7%), Тарумовском районе (1,1%). В других районах и городских округах уровень серопозитивности животных к ВЛКРС не превышал 1,0%. В ветеринарных лабораториях республики в 2022 г. диагностическими методами не были выявлены антитела в крови животных к антигену ВЛКРС

Таблица 2

Эпизоотологический анализ распространения лейкоза крупного рогатого скота в 2022 г. с учетом природно-климатических зон Республики Дагестан

Table 2

Epizootic analysis of EBL spread in 2022 considering the natural and climatic zones of the Republic of Dagestan

Районы и городские округа	Всего исследовано в РИД животных, гол.	РИД-положительные животные, гол.	Серопозитивные животные, %	Районы и городские округа	Всего исследовано в РИД животных, гол.	РИД-положительные животные, гол.	Серопозитивные животные, %
Равнинная зона				Сулейман-Стальский	19 609	0	–
Бабаюртовский	17 944	91	0,51	Итого	122 967	109	0,1
Кизилюртовский	15 589	2	0,013	Высокогорная и горная зоны			
Кизлярский	24 022	721	3,0	Агульский	7967	0	–
Тарумовский	29 956	334	1,1	Акушинский	58 933	65	0,1
Хасавюртовский	56 744	52	0,09	Ахтынский	10 706	0	–
Карабудахентский	15 414	75	0,5	Курахский	11 492	0	–
Кумторкалинский	6188	308	5,0	Гергебильский	21 018	107	0,51
Магарамкентский	25 693	0	–	Гунибский	33 855	762	2,3
Ногайский	18 163	3	0,02	Кулинский	25 131	4	0,02
Каякентский	10 534	18	0,17	Лакский	25 471	37	0,15
Дербентский	12 479	5	0,04	Левашинский	24 612	2	0,008
г. Каспийск	576	0	–	Рутульский	14 673	13	0,09
г. Махачкала	15 397	260	1,7	Унцукульский	15 817	114	0,7
г. Хасавюрт	5222	3	0,06	Хунзахский	21 669	20	0,09
г. Дербент	571	0	–	Шамильский	30 780	263	0,9
г. Дагестанские Огни	507	0	–	Ботлихский	36 994	208	0,6
г. Кизляр	313	53	16,9	Гумбетовский	18 513	0	–
Итого	255 312	1925	0,8	Дахадаевский	20 241	96	0,5
Предгорная зона				Тляратинский	13 892	76	0,5
Казбековский	18 306	0	–	Чародинский	20 014	385	1,9
Кайтагский	8559	0	–	Цумадинский	17 247	72	0,4
Сергокалинский	7468	50	0,67	Цунтинский (Бежтинский участок)	14 680	0	–
Табасаранский	20 743	1	0,005	Ахвахский	22 264	89	0,4
Хивский	8790	0	–	Докузпаринский	10 524	0	–
Буйнакский	29 327	24	0,08	Итого	476 493	2313	0,5
Новолакский	10 165	34	0,33	РИД – реакция иммунодиффузии (immunodiffusion assay).			

в 11 районах (Магарамкентском, Казбековском, Кайтагском, Хивском, Сулейман-Стальском, Агульском, Ахтынском, Курахском, Гумбетовском, Цунтинском (Бежтинский участок), Докузпаринском) и в 3 городских округах (Каспийск, Дербент, Дагестанские Огни).

Анализируя данные таблицы 2, можно отметить, что наименьшее распространение (0,1%) среди животных ВЛКРС получил в районах, которые расположены в предгорной зоне республики. Это связано с тем, что поголовье скота в данных районах имеет ограниченный контакт с инфицированными животными, находящимися в равнинной части республики. Однако многие животноводческие хозяйства, расположенные в горной и высокогорной зонах республики, пасут свой крупный и мелкий рогатый скот на горных лугах летом, а в зимнее время – в зонах отгонного

животноводства на низменной равнине, где, на наш взгляд, и происходит контакт с инфицированными ВЛКРС животными.

Таким образом, основными причинами распространения ВЛКРС в горной части республики являются: совместная пастба на равнине в зонах отгонно-пастбищного животноводства местных животных с горным скотом, ветеринарные манипуляции (мечение скотины, взятие крови, родовспоможение и др.) на ветеринарных станциях отгонного животноводства и т. д. Как отмечалось ранее [9], высокий уровень распространения лейкоза крупного рогатого скота в равнинной зоне республики связан с историческим завозом инфицированных ВЛКРС животных из неблагополучных хозяйств северо-западных и центральных регионов, а также из Прибалтийских республик и с Украины

Таблица 3

Эпизоотологический мониторинг лейкоза крупного рогатого скота, проведенный ветеринарными станциями отгонного животноводства в Республике Дагестан в 2022 г.

Table 3

EBL monitoring performed by the transhumance pasture veterinary units in the Republic of Dagestan in 2022

Ветеринарные станции отгонного животноводства	Всего исследовано, гол.	РИД-положительные животные, гол.	Серопозитивные животные, %
Тарумовская	4310	129	3,0
Кизлярская	82	12	14,6
Бакресская	3515	0	–
Кизилюртовская	1228	13	1,06
Бабаюртовская	446	16	3,6
Кочубейская	5888	0	–
Уланхольская	3892	0	–
Дербентская	1179	0	–
Всего	20 540	170	0,83

РИД – реакция иммунодиффузии (immunodiffusion assay).

еще в советский период. Немаловажным фактором распространения инфекции на территории низменной равнины Республики Дагестан является также высокая концентрация и интенсификация воспроизводства животных в общественных хозяйствах [17, 18, 19].

В республике в местах отгонно-пастбищного содержания мелкого и крупного рогатого скота на равнин-

ной плоскости расположены ветеринарные станции отгонного животноводства, где проводятся диагностические исследования крови животных на различные заболевания, в том числе и на лейкоз крупного рогатого скота. В 2022 г. специалистами данных ветеринарных станций были проведены серологические исследования 20 540 проб крови животных на лейкоз крупного рогатого скота, из которых 170 (0,83%) показали положительный результат (табл. 3). В лабораториях четырех из восьми ветеринарных станций отгонного животноводства (Дербентской, Кочубейской, Уланхольской, Бакресской) серологическим методом лейкоз не диагностирован, а в других четырех выявлен высокий уровень серопозитивности животных к ВЛКРС (Кизлярская – 14,6%, Бабаюртовская – 3,6%, Тарумовская – 3,0%, Кизилюртовская – 1,06%).

При сравнительном анализе эпизоотологических данных по лейкозу крупного рогатого скота в городских округах, районах и относящихся к ним зонах отгонного животноводства (Кизлярский район – 3,0%, городской округ Кизляр – 16,9%, Кизлярская ветеринарная станция отгонного животноводства – 14,6% и т. д.) прослеживается взаимообусловленность (связанность) показателей распространения ВЛКРС среди животных. Это связано с тем, что инфицированное ВЛКРС поголовье на равнине контактирует со здоровым скотом в местах отгонного животноводства.

На основе официальных статистических данных за 2022 г., полученных в ГБУ РД «Республиканская ветеринарная лаборатория», была составлена эпизоотическая карта распространения лейкоза крупного рогатого скота в муниципальных районах и городских округах республики (рис.).

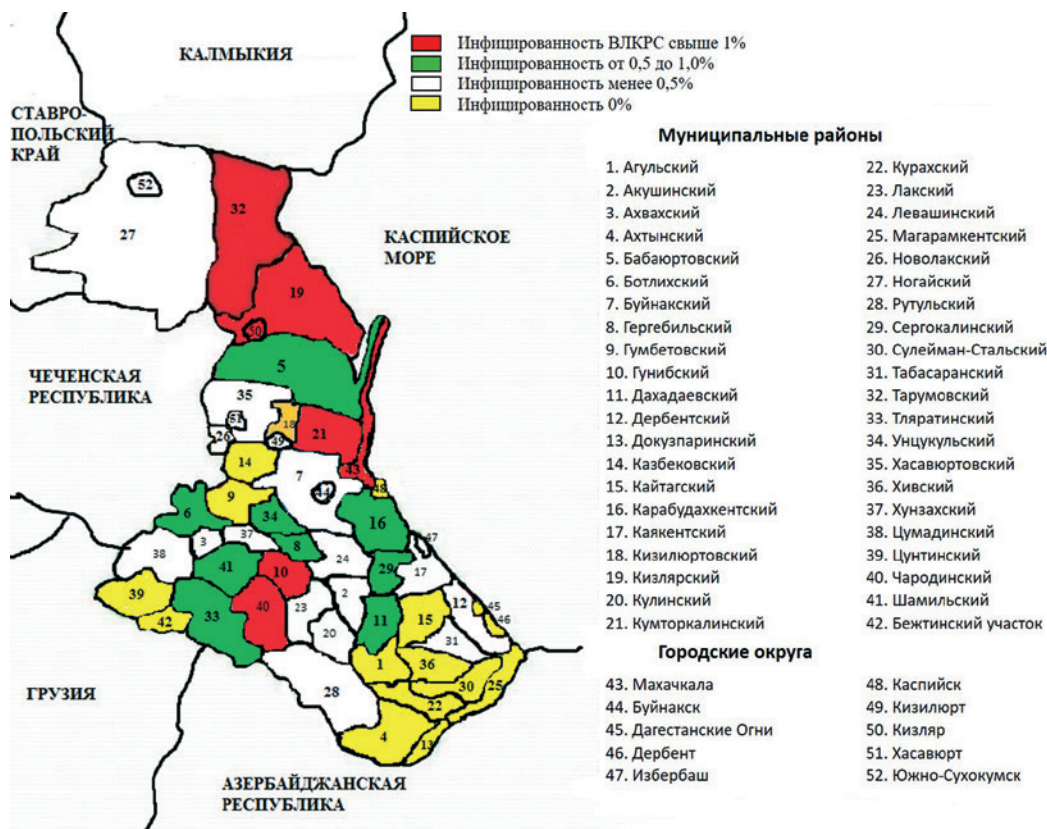


Рис. Эпизоотическая карта распространения лейкоза крупного рогатого скота в Республике Дагестан в 2022 г.

Fig. Epizootic map of EBL spread in the Republic of Dagestan in 2022

Как видим, лейкоз крупного рогатого скота имеет широкое распространение в средней и северной частях республики, где в равнинных зонах сконцентрировано наибольшее количество общественных (фермерских) хозяйств. Наиболее благополучной по лейкозу крупного рогатого скота остается южная часть Дагестана, за исключением нескольких районов (Дахадаевского и др.). Горные и высокогорные районы, отмеченные красным и зеленым цветом на карте, имеют прикутаные хозяйства на равнинных территориях, чем и объясняется распространение ВЛКРС в этих климатических зонах.

Таким образом, лейкоз крупного рогатого скота регистрируется во всех природно-климатических зонах Республики Дагестан, но высокую степень распространения получил на территориях низменных равнин.

ВЫВОДЫ

В результате проведенной работы по изучению эпизоотической обстановки по лейкозу крупного рогатого скота в 1988–2022 гг. можно сделать следующие выводы.

1. Количество серологических исследований проб крови животных увеличивается с каждым годом (с 9248 в 1988 г. до 875 312 в 2022 г.), при этом доля инфицированного поголовья ВЛКРС снижается (с 32,2% в 1988 г. до 0,5% в 2022 г.).

2. Распространение инфекции наблюдается во всех природно-климатических зонах республики, но наибольшее – в равнинной зоне и зонах отгонного животноводства, расположенных на низменных равнинах.

3. На эпизоотической карте, составленной на основе официальных статистических данных за 2022 г., показана высокая степень распространения лейкоза крупного рогатого скота во многих муниципальных районах и городских округах Республики Дагестан.

В заключение можно сделать общий вывод: на начало 2023 г. Республика Дагестан оставалась неблагополучным регионом Российской Федерации по заболеваемости лейкозом крупного рогатого скота.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Донник И. М., Гулюкин М. И., Бусол В. А., Коваленко Л. В., Коваленко А. М. Лейкоз крупного рогатого скота – диагностика, оздоровление, антропоонозный потенциал (история вопроса) (обзор). *Сельскохозяйственная биология*. 2021; 56 (2): 230–244. DOI: 10.15389/agrobiology.2021.2.230rus.
- Гулюкин М. И., Барабанов И. И., Иванова Л. А., Степанова Т. В., Козырева Н. Г., Симонян Г. А. и др. Мониторинг эпизоотической ситуации по лейкозу крупного рогатого скота в товарных и племенных хозяйствах Российской Федерации за 2014–2015 годы. *Ветеринария и кормление*. 2016; 4: 5–41. EDN: WFIZOZ.
- Донник И. М., Пономарева О. И., Кривонос Р. А., Лысенко А. А., Кощаев А. Г., Черных О. Ю. и др. Ликвидация лейкоза крупного рогатого скота в условиях промышленного производства. *Ветеринария Кубани*. 2021; 2: 3–8. DOI: 10.33861/2071-8020-2021-2-3-8.
- Gillet N., Florins A., Boxus M., Burteau C., Nigro A., Vandermeers F., et al. Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. *Retrovirology*. 2007; 4: 18. DOI: 10.1186/1742-4690-4-18.
- Trono K. G., Perez-Filgueira D. M., Duffy S., Borca M. V., Carrillo C. Seroprevalence of bovine leukemia virus in dairy cattle in Argentina: comparison of sensitivity and specificity of different detection methods. *Vet. Microbiol.* 2001; 83 (3): 235–248. DOI: 10.1016/S0378-1135(01)00420-5.
- Meas S., Seto J., Sugimoto C., Bakhsh M., Riaz M., Sato T., et al. Infection of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in water buffalo and cattle populations in Pakistan. *J. Vet. Med. Sci.* 2000; 62 (3): 329–331. DOI: 10.1292/jvms.62.329.
- Zamora-Avila D. E., Zapata-Benavides P., Cedillo-Rosales S., Avalos-Ramirez R., Zarate-Ramos J. J., Riojas-Valdes V., et al. Serological detection

of bovine leukemia virus in slaughterhouse workers from San Nicolás de los Garza, Nuevo León, México. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2013; 7 (24): 3042–3048. DOI: 10.5897/AJMR12.424.

8. Макаров В. В., Лозовой Д. А. Эпизоотологические особенности современного лейкоза крупного рогатого скота. *Вестник российской сельскохозяйственной науки*. 2020; (1): 53–58. DOI: 10.30850/vrsn/2020/1/53-58.

9. Мустафаев А. Р. Эпизоотическая обстановка по энзоотическому лейкозу крупного рогатого скота в общественных и индивидуальных хозяйствах Республики Дагестан. *Ветеринария сегодня*. 2021; (2): 144–150. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-2-37-144-150.

10. Мустафаев А. Р. Специфичность вируса лейкоза крупного рогатого скота в зависимости от породы, возраста и вида животного. *Ветеринария и кормление*. 2020; 4: 42–44. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2020-4-15.

11. Abdessemed D., Krasnikova E. S., Agoltsov V. A., Krasnikov A. V. Population and biological preconditions for the cattle retroviruses' expansion. *Теоретическая и прикладная экология*. 2018; 3: 116–124. DOI: 10.25750/1995-4301-2018-3-116-124.

12. Rodríguez S. M., Florins A., Gillet N., De Brogniez A., Sánchez-Alcaraz M. T., Boxus M., et al. Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV. *Viruses*. 2011; 3 (7): 1210–1248. DOI: 10.3390/v3071210.

13. Nekoei S., Hafshejani T. T., Doosti A., Khamesipour F. Molecular detection of bovine leukemia virus in peripheral blood of Iranian cattle, camel and sheep. *Pol. J. Vet. Sci.* 2015; 18 (4): 703–707. DOI: 10.1515/pjvs-2015-0091.

14. Двоеглазов Н. Г., Храмцов В. В., Агаркова Т. А., Осипова Н. А. Оценка факторов риска распространения лейкоза крупного рогатого скота в хозяйствах Новосибирской области. *Сибирский вестник сельскохозяйственной науки*. 2018; 48 (3): 43–49. DOI: 10.26898/0370-8799-2018-3-6.

15. Методические указания по диагностике лейкоза крупного рогатого скота: утв. Департаментом ветеринарии МСХ РФ от 23.08.2000 № 13-7-2/2130. Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200118749>.

16. Гулюкин М. И., Симонян Г. А., Иванова Л. А., Замараева Н. В., Баркова И. В., Крикун В. А. и др. Методические рекомендации по эпизоотологическому исследованию при лейкозе крупного рогатого скота. М.: ООО «Ревик-К»; 2001. 26 с. EDN: UCVZWI.

17. Yu C., Wang X., Zhou Y., Wang Y., Zhang X., Zheng Y. Genotyping bovine leukemia virus in dairy cattle of Heilongjiang, northeastern China. *BMC Vet. Res.* 2019; 15 (1): 179. DOI: 10.1186/s12917-019-1863-3.

18. Мустафаев А. Р., Баратов М. О. Сравнительные аспекты диагностики лейкоза крупного рогатого скота при применении реакции иммунодиффузии и иммуноферментного анализа. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (1): 52–56. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-1-52-56.

19. Мустафаев А. Р., Будулов Н. Р., Шихрагимов Э. М., Салихов Ю. С., Гайдарбекова Х. М. Оздоровительные мероприятия против лейкоза крупного рогатого скота в хозяйствах Республики Дагестан. *Ветеринария*. 2015; 1: 23–26. EDN: TKOSHV.

REFERENCES

- Donnik I. M., Gulyukin M. I., Busol V. A., Kovalenko L. V., Kovalenko A. M. Bovine leukemia virus infection – diagnostics, eradication, and anthropozoonotic potential (background) (review). *Agricultural Biology*. 2021; 56 (2): 230–244. DOI: 10.15389/agrobiology.2021.2.230eng.
- Gulyukin M. I., Barabanov I. I., Ivanova L. A., Stepanova T. V., Kozireva N. G., Simonian G. A., et al. Monitoring of epidemiologic situation with Bovine leukemia in production and breeding herds of Russian Federation in 2014–2015. *Veterinaria i kormlenie*. 2016; 4: 5–41. EDN: WFIZOZ. (in Russ.)
- Donnik I. M., Ponomareva O. I., Krivonos R. A., Lysenko A. A., Koshchayev A. G., Chernykh O. Yu., et al. Elimination of bovine leukemia in industrial production conditions. *Veterinaria Kubani*. 2021; 2: 3–8. DOI: 10.33861/2071-8020-2021-2-3-8. (in Russ.)
- Gillet N., Florins A., Boxus M., Burteau C., Nigro A., Vandermeers F., et al. Mechanisms of leukemogenesis induced by bovine leukemia virus: prospects for novel anti-retroviral therapies in human. *Retrovirology*. 2007; 4: 18. DOI: 10.1186/1742-4690-4-18.
- Trono K. G., Perez-Filgueira D. M., Duffy S., Borca M. V., Carrillo C. Seroprevalence of bovine leukemia virus in dairy cattle in Argentina: comparison of sensitivity and specificity of different detection methods. *Vet. Microbiol.* 2001; 83 (3): 235–248. DOI: 10.1016/S0378-1135(01)00420-5.
- Meas S., Seto J., Sugimoto C., Bakhsh M., Riaz M., Sato T., et al. Infection of bovine immunodeficiency virus and bovine leukemia virus in water buffalo and cattle populations in Pakistan. *J. Vet. Med. Sci.* 2000; 62 (3): 329–331. DOI: 10.1292/jvms.62.329.
- Zamora-Avila D. E., Zapata-Benavides P., Cedillo-Rosales S., Avalos-Ramirez R., Zarate-Ramos J. J., Riojas-Valdes V., et al. Serological detection of bovine leukemia virus in slaughterhouse workers from San Nicolás de

los Garza, Nuevo León, México. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2013; 7 (24): 3042–3048. DOI: 10.5897/AJMR12.424.

8. Makarov V. V., Lozovoy D. A. Epizootological features of modern cattle leukemia. *Vestnik of the Russian agricultural science.* 2020; (1): 53–58. DOI: 10.30850/vrsn/2020/1/53-58. (in Russ.)

9. Mustafayev A. R. Epidemic situation on enzootic bovine leukosis in public and individual farms in the Republic of Dagestan. *Veterinary Science Today.* 2021; (2): 144–150. DOI: 10.29326/2304-196X-2021-2-37-144-150.

10. Mustafayev A. R. Specificity of bovine leukemia virus depending on the breed, age and type of animal. *Veterinaria i kormlenie.* 2020; 4: 42–44. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2020-4-15. (in Russ.)

11. Abdessemed D., Krasnikova E. S., Agoltsov V. A., Krasnikov A. V. Population and biological preconditions for the cattle retroviruses' expansion. *Theoretical and applied ecology.* 2018; 3: 116–124. DOI: 10.25750/1995-4301-2018-3-116-124.

12. Rodríguez S. M., Florins A., Gillet N., De Brogniez A., Sánchez-Alcaraz M. T., Boxus M., et al. Preventive and therapeutic strategies for bovine leukemia virus: lessons for HTLV. *Viruses.* 2011; 3 (7): 1210–1248. DOI: 10.3390/v3071210.

13. Nekoei S., Hafshejani T. T., Doosti A., Khamesipour F. Molecular detection of bovine leukemia virus in peripheral blood of Iranian cattle, camel and sheep. *Pol. J. Vet. Sci.* 2015; 18 (4): 703–707. DOI: 10.1515/pjvs-2015-0091.

14. Dvoeglazov N. G., Khramtsov V. V., Agarkova T. A., Osipova N. A. Analysis of risk factors for the leukemia prevalence in cattle in the farms

of Novosibirsk Region. *Siberian Herald of Agricultural Science.* 2018; 48 (3): 43–49. DOI: 10.26898/0370-8799-2018-3-6. (in Russ.)

15. Methodical guidelines for bovine leukosis diagnosis: approved by the Veterinary Department of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 13-7-2/2130 of 23 August 2000. Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200118749>. (in Russ.)

16. Guljukin M. I., Simonjan G. A., Ivanova L. A., Zamaraeva N. V., Barkova I. V., Krikun V. A., et al. Methodical guidelines for bovine leukosis epidemiological study. Moscow: OOO "Revik-K"; 2001. 26 p. EDN: UCVZJWJ. (in Russ.)

17. Yu C., Wang X., Zhou Y., Wang Y., Zhang X., Zheng Y. Genotyping bovine leukemia virus in dairy cattle of Heilongjiang, northeastern China. *BMC Vet. Res.* 2019; 15 (1): 179. DOI: 10.1186/s12917-019-1863-3.

18. Mustafayev A. R., Baratov M. O. Comparative assessment of immunodiffusion and enzyme-linked immunosorbent assay used for bovine leukosis diagnosis. *Veterinary Science Today.* 2023; 12 (1): 52–56. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-1-52-56.

19. Mustafayev A. R., Budulov N. R., Shikhragimov E. M., Salihov U. S., Gaidarbekova Kh. M. Improving measures against bovine leukemia on the sample of farms of the Dagestan Republic. *Veterinarya.* 2015; 1: 23–26. EDN: TKOSHV. (in Russ.)

Поступила в редакцию / Received 02.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 26.07.2023

Принята к публикации / Accepted 04.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Мустафаев Аркиф Рамазанович, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии сельскохозяйственных животных, Прикаспийский зональный НИВИ – филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД», г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия;
<https://orcid.org/0000-0002-5142-8360>,
e-mail: mustafaev_arkif@mail.ru.

Баратов Магомед Омарович, доктор ветеринарных наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией инфекционной патологии сельскохозяйственных животных, Прикаспийский зональный НИВИ – филиал ФГБНУ «ФАНЦ РД», г. Махачкала, Республика Дагестан, Россия;
<https://orcid.org/0000-0002-8261-5038>,
e-mail: alama500@rambler.ru.

Arkif R. Mustafayev, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Laboratory of Infectious Pathology of Farm Animals, Caspian Regional Research Veterinary Institute – Branch of Dagestan Agriculture Science Center, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5142-8360>,
e-mail: mustafaev_arkif@mail.ru.

Magomed O. Baratov, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Chief Researcher, Head of Laboratory for Infectious Pathology of Farm Animals, Caspian Regional Research Veterinary Institute – Branch of Dagestan Agriculture Science Center, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia;
<https://orcid.org/0000-0002-8261-5038>,
e-mail: alama500@rambler.ru.

DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-315-321
УДК 619:616.98:578.833.3:578.5.001

Изучение и идентификация изолятов вируса вирусной диареи крупного рогатого скота, выделенных на территории России с 2019 по 2022 г.

Р. И. Бубякин, С. В. Кононова, И. Н. Шумилова, О. П. Бьядовская, А. О. Кротова, А. В. Кононов
ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение возбудителей вирусной диареи крупного рогатого скота является важной задачей в связи с высокой вероятностью заноса новых изолятов на территорию Российской Федерации, а также необходимостью учитывать генотиповую и субгенотиповую принадлежность циркулирующего в стаде вируса при разработке вакцин и средств диагностики инфекции. В ходе проделанной работы было получено и идентифицировано 6 изолятов возбудителя вирусной диареи крупного рогатого скота. При выделении данных изолятов в субкультуре клеток тестикул ягненка установили, что изоляты Bashkiria/2019, Kirov/2020 и Samara/2020 относятся к нецитопатогенным биотипам вируса вирусной диареи крупного рогатого скота, изолят Chelyabinsk/2021 проявлял характерное цитопатическое действие в монослое и был отнесен к цитопатогенному варианту вируса, а изоляты Belgorod/2021 и Udmurtiya/2020 не удалось адаптировать к данной клеточной системе. Также при проведении исследования была определена видовая принадлежность полученных изолятов. При анализе нуклеотидной последовательности фрагмента 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) генома данные изоляты отнесены к трем генотипам вируса. Филогенетический анализ показал, что изоляты Chelyabinsk/2021 и Udmurtiya/2020 принадлежат к генотипу 2 и имеют соответственно 98%-ю и 99%-ю гомологию с референтным штаммом 890 возбудителя вирусной диареи крупного рогатого скота. Выделенные изоляты Bashkiria/2019, Samara/2020, Kirov/2020 были отнесены к субтипам 1i, 1f и 1b генотипа 1, а изолят Belgorod/2021 является представителем генотипа 3 вируса. Данные исследования подтверждают присутствие всех трех генотипов вируса вирусной диареи крупного рогатого скота на территории Российской Федерации и необходимость разработки средств специфической профилактики и диагностики против данного заболевания.

Ключевые слова: вирусная диарея крупного рогатого скота, пестивирусы, генотип 2, изолят, полимеразная цепная реакция, секвенирование

Благодарности: Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Выявление возбудителей трансграничных заболеваний животных, изучение их биологических свойств, особенностей заноса и распространения болезней, вызываемых данными возбудителями, возможных факторов передачи». Авторы выражают благодарность Н. Г. Зинякову, А. А. Козлову, А. В. Спрыгину за консультативную и техническую поддержку при проведении секвенирования и составлении филогенетического древа.

Для цитирования: Бубякин Р. И., Кононова С. В., Шумилова И. Н., Бьядовская О. П., Кротова А. О., Кононов А. В. Изучение и идентификация изолятов вируса вирусной диареи крупного рогатого скота, выделенных на территории России с 2019 по 2022 г. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 315–321. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-315-321.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Бубякин Роман Игоревич, аспирант, ведущий биолог лаборатории биотехнологий и конструирования вирусных препаратов ФГБУ «ВНИИЗЖ», 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьевец, e-mail: bubyakin@arriah.ru.

Testing and identification of bovine viral diarrhea virus isolates recovered in Russia between 2019 and 2022

R. I. Bubyakin, S. V. Kononova, I. N. Shumilova, O. P. Byadovskaya, A. O. Krotova, A. V. Kononov
FGBI "Federal Centre for Animal Health" (FGBI "ARRIAH"), Vladimir, Russia

SUMMARY

Studying the agents of bovine viral diarrhea (BVD) is an important task given the high probability of new isolate introduction into the Russian Federation, as well as the need to take into account the genotype and subgenotype of the virus circulating in a herd when developing vaccines and diagnostic kits for the infection. During the work performed, 6 BVD virus isolates were recovered and identified. The recovery of these isolates in the lamb testicle cell subculture revealed that Bashkiria/2019, Kirov/2020 and Samara/2020 isolates belong to non-cytopathic bovine viral diarrhea virus biotypes, Chelyabinsk/2021 isolate demonstrated the characteristic cytopathic effect in the monolayer and was classified as a cytopathic variant of the virus, the adaptation of Belgorod/2021 and Udmurtiya/2020 isolates to this cell system was not possible. The study also identified the species of the recovered isolates. Based on the analysis of the nucleotide sequence of genome 5'-untranslated region (5'-UTR) fragment, these isolates were classified as belonging to three genotypes of the virus. The phylogenetic analysis showed that Chelyabinsk/2021 and Udmurtiya/2020 isolates belong to genotype 2 and demonstrate, respectively, 98% and 99% homology with reference 890 strain of BVD virus. The recovered Bashkiria/2019, Samara/2020, Kirov/2020 isolates were classified as belonging to subtypes 1i, 1f and 1b of genotype 1, and Belgorod/2021

© Бубякин Р. И., Кононова С. В., Шумилова И. Н., Бьядовская О. П., Кротова А. О., Кононов А. В., 2023

isolate represents genotype 3 of the virus. The findings from the study confirm the presence of all three genotypes of bovine viral diarrhea virus in the Russian Federation and reiterate the need for the development of specific prevention and diagnosis tools for the disease.

Keywords: bovine viral diarrhea, pestiviruses, genotype 2, isolate, polymerase chain reaction, sequencing

Acknowledgements: The study was conducted under the governmental programme "Detection of transboundary animal disease agents, studies of their biological properties, introduction and spread patterns of diseases caused by these agents, potential transmission factors". The authors are grateful to N. G. Zinyakov, A. A. Kozlov, A. V. Sprygin for advisory and technical support during sequencing and phylogenetic tree construction.

For citation: Bubyakin R. I., Kononova S. V., Shumilova I. N., Byadovskaya O. P., Krotova A. O., Kononov A. V. Testing and identification of bovine viral diarrhea virus isolates recovered in Russia between 2019 and 2022. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 315–321. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-315-321.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Roman I. Bubyakin, Postgraduate Student, Leading Biologist, Laboratory for Biotechnologies and Viral Product Construction, FGBI "ARRIAH", 600901, Russia, Vladimir, Yur'evets, e-mail: bubyakin@arriah.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Вирус вирусной диареи крупного рогатого скота (ВД КРС) принадлежит к роду *Pestivirus*, семейству *Flaviviridae* и представлен различными генотипами: генотипом 1 (пестивирус А, *Pestivirus bovis*, ВД-1), генотипом 2 (пестивирус В, *Pestivirus tauri*, ВД-2), генотипом 3 (пестивирус Н, НоВи-подобный пестивирус, *Pestivirus brazilense*, ВД-3), а также двумя фенотипами – цитопатогенным (ЦП) и нецитопатогенным (НЦП). Одновременно генотипы подразделяются на субтипы: известно о 21 субтипе генотипа 1 (1a–1u), шести субтипах генотипа 2 (2a–2f) и четырех – генотипа 3 [1, 2].

Вирус вызывает многообразные клинические формы заболевания, приводя к значительным экономическим потерям в мясном и молочном животноводстве во всем мире. Инфекция сопровождается патологией воспроизводства, болезнями респираторного тракта, дисфункцией иммунной системы, эрозивно-язвенным воспалением слизистых оболочек пищеварительного тракта, хроническими заболеваниями с предрасположенностью к развитию вторичной бактериальной и другой вирусной инфекции. Отличительной особенностью вируса является его способность преодолевать плацентарный барьер и, в зависимости от сроков стельности коровы, инфицировать плод, что приводит к развитию персистентной инфекции [3]. В результате рождаются иммунотолерантные телята, которые служат постоянными источниками патогена для неиммунных животных.

Главной особенностью вируса ВД КРС является генотипическое и фенотипическое разнообразие, лежащее в основе полиморфизма клинического проявления болезни и изменения вирулентности и антигенности вируса. Его геном представлен одонитевой РНК положительной полярности размером около 12,3 тыс. нуклеотидов. Имеет одну открытую рамку считывания (ORF) длиной около 4000 кодонов, кодирующую 12 структурных и неструктурных белков (Npro-C-Erns-E1-E2-p7-NS2/NS3-NS4A-NS4B-NS5A-NS5B), фланкированную с 5'- и 3'-концов нетранслируемыми областями (5'-UTR и 3'-UTR), р80-125, и основной белок gp53, ответственный за выработку вируснейтрализующих антител [4].

Особенность вируса, заключающаяся в антигенной изменчивости и различиях в вирулентности и показа-

телях репродукции, может быть связана с геномными реорганизациями, мутациями или рекомбинациями.

Распространение видов и субтипов вируса имеет региональные особенности и зависит от характера ведения животноводства, плотности размещения животных, их продуктивности, частоты ввода новых особей и других факторов. Вирус генотипа 1 распространен повсеместно, но чаще очаги возникают в странах Европы. Наибольшее количество субтипов (до 21) выявлено у КРС в Италии и Китае. О выделении пестивируса генотипа 2 от КРС сообщали в США, Канаде, Бразилии, Уругвае, Германии, Словакии, Италии, Южной Корее, Японии, Монголии и России [5].

Болезнь слизистых оболочек как одна из форм проявления многообразной клинической картины заболевания является продолжением персистентного инфицирования, сопровождается гибелью животного в возрасте от 6 мес. до 2 лет. Она возникает, когда животное, персистентно инфицированное НЦП вирусом, суперинфицируется гомологичным ЦП вариантом вируса [6]. Также могут происходить вспышки, вызванные НЦП вирусом генотипа 2 без сопровождения ЦП вируса [6, 7].

Изоляты возбудителя ВД КРС генотипа 2 встречаются реже, чем изоляты вируса генотипа 1, они вызывают острое и сверхострое течение болезни с высокой смертностью, тромбоцитопенией и геморагиями [8, 9, 10, 11]. Изучение возбудителей ВД КРС является важным в связи с высокой вероятностью заноса новых изолятов на территорию Российской Федерации. Также необходимо учитывать генотиповую и субгенотиповую принадлежность циркулирующего вируса в стаде при разработке средств специфической профилактики и диагностики данной инфекции [6, 7].

Специфический иммунитет играет важную роль в борьбе с ВД КРС. Ликвидация инфекции без вакцинопрофилактики – труднодостижимая и даже невозможная задача из-за широкой инфицированности, длительного латентного носительства и выделения вируса, высокой численности и плотности поголовья в хозяйствах. Иммунизация должна защитить животных от виремии и распространения вируса, предотвратить заражение клеток-мишеней репродуктивной и лимфатической систем с целью недопущения инфицирования плода и развития

иммуносупрессии. Несколько десятилетий назад большинство вакцин содержали штаммы вируса генотипа 1. Однако в связи с антигенной вариабельностью возбудителя ВД КРС началось внедрение и производство как аттенуированных, так и инактивированных препаратов, изготовленных на основе штаммов двух генотипов вируса. В США насчитывается более 180 лицензированных вакцин против ВД КРС [9]. В России зарегистрированных иммунологических препаратов, содержащих в своем составе вирус ВД КРС генотипа 2, нет.

Цель данной работы – провести исследование выделенного от КРС с респираторной и репродуктивной патологиями материала, отобранного на территории хозяйств Российской Федерации в 2019–2022 гг., а также дать филогенетическую характеристику выделенных изолятов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пробы биоматериала поступали в референтную лабораторию болезней КРС с целью проведения исследований на наличие РНК вируса ВД КРС. Подготовку проб перед выделением проводили в условиях лаборатории. Для исследования использовали стабилизированную кровь, назальные смывы и/или 5–10%-ю суспензию патологического материала. Для получения суспензии образец материала гомогенизировали до кашецеобразного состояния с использованием стерильной фарфоровой ступки и пестика. Затем в ступку добавляли воду, свободную от нуклеаз, для получения 10%-й

суспензии и перемешивали с гомогенатом. Суммарную РНК выделяли из 0,1 мл исследуемого биологического материала с помощью набора реагентов «РИБО-сорб» (ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Россия), или набора Viral RNA kit (QIAGEN, Германия), или аналогов согласно инструкции производителя.

Для выявления генома возбудителя ВД КРС генотипа 2 применяли олигонуклеотидные праймеры: BD1 5'-GTAGTCGTCAAGTGGTTCG-3' (позиции 188–205 н. по штамму NADL), BD4 5'-GCCATGTACAGCAGAGAT-3' (позиции 383–366 н. по штамму NADL), BD2 5'-CGACACTC-CATTAGTTGAGG-3' (позиции 204–223 н. по штамму 890), BD3 5'-GTCCATAACGCCACGAATAG-3' (позиции 320–301 н. по штамму 890), фланкирующие консервативный регион вирусного генома размером 261 пара оснований, и методику выявления и штаммовой дифференциации возбудителя по участку 5'-UTR генома [12] в программируемом амплификаторе Rotor-Gene™ 6000 (Corbett Research Pty Ltd., Австралия).

Секвенирование образцов осуществляли на автоматическом секвенаторе ABI Prism® 3100 (Applied Biosystems, США) согласно инструкции изготовителя.

Нуклеотидные последовательности синтезируемых фрагментов анализировали методами выравнивания с последовательностями ВД-1, ВД-2 и ВД-3, полученными из международной базы данных GenBank и базы генетических данных ФГБУ «ВНИИЗЖ».

Полученные нуклеотидные последовательности анализировали при помощи пакета программы

Таблица 1
ПЦР-исследования проб патологического материала в 2019–2022 гг.

Table 1
PCR tests of pathological material samples, 2019–2022

Регион	Количество исследуемых хозяйств	Количество проб	Результаты исследования (ПЦР)	
			положительные	отрицательные
Курская область	1	6	0	6
Ивановская область	1	10	0	10
Республика Башкортостан	1	11	5	6
Краснодарский край	2	10	0	10
Тамбовская область	1	33	0	33
Белгородская область	2	24	3	21
Ставропольский край	1	9	0	9
Республика Мордовия	1	17	0	17
Республика Марий Эл	1	2	0	2
Новосибирская область	1	10	0	10
Кировская область	3	40	5	35
Удмуртская Республика	1	12	3	9
Камчатский край	1	4	0	4
Вологодская область	1	7	0	7
Костромская область	1	10	0	10
Челябинская область	1	6	1	5
Красноярский край	1	10	0	10
Самарская область	1	40	1	39
Ростовская область	1	2	0	2
Итого	23	263	18	245

Таблица 2

Результаты исследований методом ОТ-ПЦР проб культуральной жидкости, отобранных при культивировании изолятов вируса ВД КРС в культуре клеток тестикул ягненка

Table 2

Results of RT-PCR tests of culture fluid samples collected during cultivation of BVD virus isolates in lamb testicle cell culture

Изолят вируса ВД КРС	Значение Ct		Наличие ЦПД
	2-й пассаж	5-й пассаж	
Bashkiria/2019	25,75	21,93	–
Kirov/2020	26,56	19,63	–
Samara/2020	25,64	18,25	–
Belgorod/2021	30,86	33,22	–
Udmurtiya/2020	29,59	34,51	–
Chelyabinsk/2021	25,26	17,02	+

BioEdit 7.0. Филогенетическую дендрограмму строили в программе Mega 11, используя метод максимальной вероятности. Топология ветвей подтверждалась бутстреп-анализом.

Для выделения вируса в культуре клеток использовали пробы, при исследовании которых методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) был получен положительный результат на наличие РНК вируса ВД КРС. Исключая контаминацию НЦП вирусом ВД КРС, процесс выделения вируса осуществляли в субкультивируемых клеточных линиях тестикул ягненка (ТЯ). Инфицированный монослой культивировали при температуре $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$. Поддерживающей была среда ПСП, приготовленная по прописи ФГБУ «ВНИИЗЖ», без сыворотки, с добавлением 10%-го раствора Байтрила. Идентификацию изолятов проводили после 5 последовательных пассажей в культуре клеток ТЯ, исследуя культуральную жидкость в ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В период с 2019 по 2022 г. методом ПЦР было исследовано 263 пробы смывов с носовых входов, соскобов с эрозий пораженных губ, патологического материала, поступивших в лабораторию из 23 хозяйств 19 субъектов РФ.

Все пробы были исследованы в ОТ-ПЦР на наличие генома вируса ВД КРС. Для 18 образцов был получен положительный результат, что составило 6,8% от общего числа исследуемых проб.

Положительными оказались пробы носовых истечений, отобранные от телят месячного возраста с респираторной дисфункцией в одном из хозяйств Челябинской области. Также геном вируса ВД КРС был выявлен в образцах эмбриональной сыворотки КРС (Белгородская область), слизистых оболочек кишечника телят с клинической картиной, характерной для ВД КРС с воспалением слизистых (Республика Башкортостан, Самарская и Кировская области), абортированного плода первотелки, недавно завезенной на территорию России (Удмуртская Республика). Наблюдаемые различия в клинической картине течения заболевания у животных подтверждает информацию о полиморфизме клинического проявления болезни.

Для получения изолятов вируса ВД КРС проводили серию последовательных пассажей в субкультуре клеток ТЯ. Репродукцию вируса оценивали по характерной картине цитопатического действия (ЦПД), а также при исследовании проб культуральной жидкости в ОТ-ПЦР, исходя из того, что самые высокие значения порогового цикла (Ct) соответствуют минимальному уровню накопления вируса ВД КРС. Всего было выделено 6 изолятов возбудителя ВД КРС, которые в дальнейшем были использованы в работе (табл. 2).

Изоляты Bashkiria/2019, Kirov/2020 и Samara/2020 после 5 последовательных пассажей в культуре клеток ТЯ не проявили ЦПД, однако существенное снижение значений Ct свидетельствовало о положительной динамике активности вируса.

Проанализировав значения Ct для изолятов Belgorod/2021 и Udmurtiya/2020, был сделан вывод, что использование культуры клеток ТЯ для накопления вируса неэффективно, поэтому необходимо проводить поиск более чувствительных клеточных систем.

При выделении изолята Chelyabinsk/2021 на 1-м и 2-м пассажах видимых изменений в монослое клеток не наблюдали. На 3-м пассаже отмечали отслаивание отдельных клеток с измененной морфологией от поверхности монослоя. Также ЦПД характеризовалось появлением округлившихся клеток, которые постепенно собирались в отдельные скопления. Низкие значения Ct в ОТ-ПЦР для изолята Chelyabinsk/2021 к 5-му пассажиру указывали на накопление возбудителя в культуре клеток ТЯ [13].

Видовую принадлежность полученных изолятов определяли секвенированием ПЦР-продуктов. Были определены нуклеотидные последовательности фрагментов 5'-UTR и проведен их сравнительный анализ с последовательностями, представленными в международной базе данных GenBank и базе генетических данных ФГБУ «ВНИИЗЖ». Полученное филогенетическое древо показано на рисунке.

Как видно из дендрограммы, выделенные изоляты вируса относятся к различным генотипам возбудителя ВД КРС, гомология между генотипами составляет 70%.

Из 6 исследуемых изолятов к генотипу 2 были отнесены два. При секвенировании генома изолята Chelyabinsk/2021 установили его 98%-ю идентичность с референтным штаммом 890 вируса ВД КРС генотипа 2 (последовательность U18059.1). Впервые данный штамм был выделен в 1990-х гг. при вспышке инфекции на территории США [7]. Изолят Udmurtiya/2020 был на 99% гомологичен референтному штамму 890 возбудителя ВД КРС генотипа 2 (последовательность FJ795044.1), выделенному из пробы эмбриональной сыворотки КРС [14].

Вирус ВД КРС генотипа 1 отличается высокой распространенностью как в России, так и во всем мире. В результате исследования установлено, что изолят Kirov/2020 идентичен референтному штамму Osloss вируса ВД КРС субтипа 1b; изолят Samara/2020 оказался на 98% гомологичным изоляту вируса ВД КРС субтипа 1f. Изолят Bashkiria/2019 продемонстрировал 98%-ю идентичность со штаммом 23-13, отнесенным к субтипу 1i возбудителя ВД КРС (последовательность FJ493484.1) [15].

Проведенный генетический анализ изолята Belgorod/2021 показал его близкое родство с двумя изолятами вируса ВД КРС генотипа 3 (последовательности

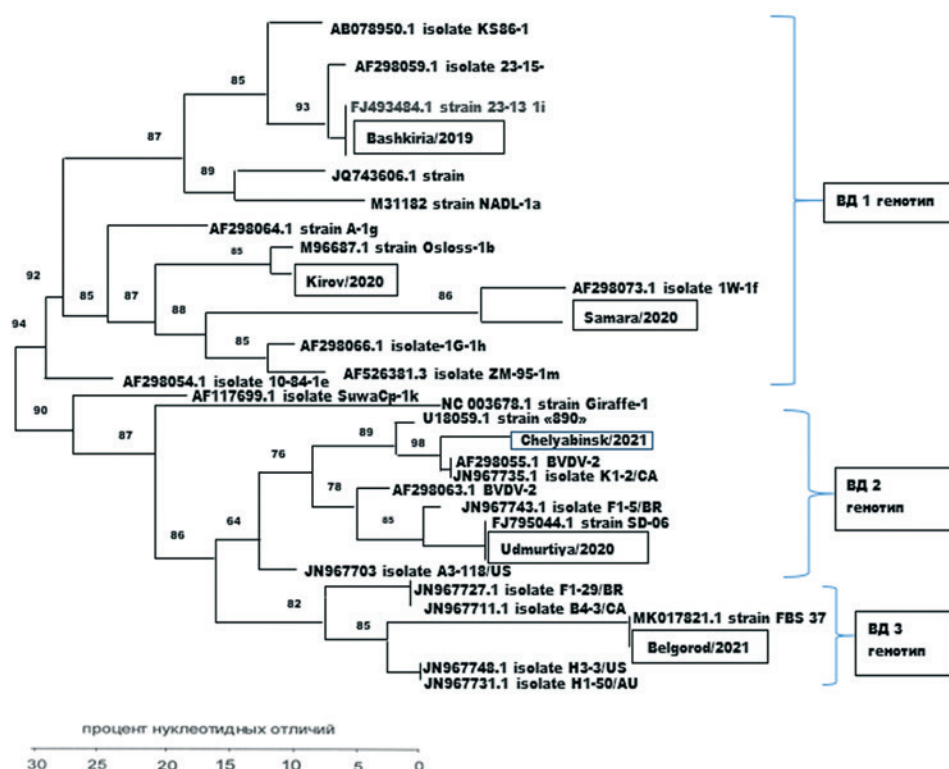


Рис. Дендрограмма, построенная по результатам секвенирования участка 5'-нетранслируемой области (5'-UTR) генома вируса вирусной диареи КРС. Полученные изоляты обведены в прямоугольники

Fig. Dendrogram constructed based on BVDV genome 5'-untranslated (5'-UTR) region fragment sequencing results. The recovered isolates are shown in squares

JN967748.1 и JN967731.1) и штаммом FBS 37 (последовательность MK017821.1), ранее выделенными из проб фекальных сывороток КРС [16].

Таким образом, результаты исследования подтверждают информацию о том, что вирус ВД КРС генотипа 1 является преобладающим на территории России и распространен не только в центральной части страны, но и в Приволжье (субтипы 1b, 1f и 1i).

За последние 15 лет на отдельных территориях РФ зарегистрированы вспышки ВД КРС, спровоцированные вирусом генотипа 2. Нарушения респираторного характера, вызванные возбудителем данного генотипа, выявлены у телят на Урале и в Сибири [1, 4]. Котеневой С. В. и соавт. [17] вирус генотипа 2 был обнаружен в пробах внутренних органов абортированного плода и мертворожденного теленка местной породы (Новосибирская и Тюменская области). В Сибири у животных импортного и отечественного происхождения исследователями выявлены 3 субтипа ВД-2: 2a, 2b и 2c. Из проведенных ранее исследований было установлено, что субтип 2a признан одним из основных этиологических агентов, вызывающих патологии воспроизводства у коров [17, 18, 19, 20]. В данном исследовании возбудитель генотипа 2 зафиксирован в европейской части России (Удмуртская Республика и районы Челябинской области, расположенные на территории Европы). В соответствии с международной классификацией (ICTV) пестивирусов, оба изолята (Udmurtiya/2020 и Chelyabinsk/2021) являются представителями субтипа 2a вируса ВД КРС.

Вирус генотипа 3 ранее был обнаружен в животноводческих хозяйствах на территории России [1, 3, 21, 22]. В данном исследовании сообщается

о выявлении вируса ВД КРС генотипа 3 на территории Центрального федерального округа страны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При исследовании поступившего в референтную лабораторию болезней КРС из животноводческих хозяйств биоматериала методом ОТ-ПЦР в 6,1% проб выявлен геном вируса ВД КРС. В ходе проделанной работы в клеточной системе выделено и идентифицировано 6 вирусных изолятов. Была установлена их принадлежность к различным биотипам возбудителя ВД КРС: изоляты Bashkiria/2019, Kirov/2020 и Samara/2020 отнесены к нецитопатогенным фенотипам, изолят Chelyabinsk/2021 проявлял характерное цитопатическое действие в моно-слое культуры ТЯ и был отнесен к цитопатогенному варианту вируса, а изоляты Belgorod/2021 и Udmurtiya/2020 не удалось адаптировать к данной клеточной системе.

Также была проведена генетическая идентификация вируса ВД КРС по консервативному участку 5'-UTR. Проведенный филогенетический анализ показал, что изоляты Chelyabinsk/2021 и Udmurtiya/2020 принадлежат к генотипу 2 и имеют 98%-ю и 99%-ю гомологию соответственно с референтным штаммом 890 вируса ВД КРС субтипа 2a. Полученные изоляты Bashkiria/2019, Samara/2020 и Kirov/2020 были отнесены соответственно к субтипам 1i, 1f и 1b. Изолят Belgorod/2021 является представителем генотипа 3 вируса ВД КРС.

Результаты исследования подтверждают присутствие трех генотипов возбудителя ВД КРС на территории России.

Полученный изолят Chelyabinsk/2021 будет использован для дальнейшего изучения культуральных свойств вируса второго генотипа.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глотов А. Г., Глотова Т. И., Котенева С. В., Нефедченко А. В., Семенова О. В. Вспышка заболевания крупного рогатого скота, вызванная вирусом диареи второго вида. *Ветеринария*. 2019; 3: 3–8. DOI: 10.30896/0042-4846.2019.22.3.03-08.
2. Walz P. H., Chamorro M. F., Falkenberg M. S., Passler T., van der Meer F., Woolums A. R. Bovine viral diarrhoea virus: An updated American College of Veterinary Internal Medicine consensus statement with focus on virus biology, hosts, immunosuppression, and vaccination. *J. Vet. Intern. Med.* 2020; 34 (5): 1690–1706. DOI: 10.1111/jvim.15816.
3. Глотов А. Г., Глотова Т. И., Нефедченко А. В., Котенева С. В. Генетический полиморфизм и распространение пестивирусов (*Flaviviridae: Pestivirus*) крупного рогатого скота в мире и в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2022; 67 (1): 18–26. DOI: 10.36233/0507-4088-96.
4. Глотов А. Г., Глотова Т. И. Атипичные пестивирусы крупного рогатого скота (обзор). *Сельскохозяйственная биология*. 2015; 50 (4): 399–408. DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.399rus.
5. Бубякин Р. И., Кононова С. В., Бядовская О. П., Бирюченков Д. А., Кононов А. В. Вирусная диарея крупного рогатого скота: распространение, характеристика, профилактика, диагностика и меры борьбы с заболеванием. *Труды Федерального центра охраны здоровья животных*. 2022; 18: 99–121. DOI: 10.29326/9785907612136_2022_18_99.
6. Гулюкин М. И., Юров К. П., Глотов А. Г., Донченко Н. А. Стратегия борьбы с вирусной диареей – болезнью слизистых крупного рогатого скота в животноводческих хозяйствах Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58 (6): 13–18. EDN: RPBQUP.
7. De Oliveira P. S. B., Silva Junior J. V. J., Weiblen R., Flores E. F. Subtyping bovine viral diarrhoea virus (BVDV): Which viral gene to choose? *Infect. Genet. Evol.* 2021; 92: 104891. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104891.
8. Семенова О. В., Глотова Т. И., Глотов А. Г., Нефедченко А. В. Частота выявления посредством ОТ-ПЦР и выделения в культуре клеток вируса диареи крупного рогатого скота в Сибири. *Российский ветеринарный журнал*. 2017; 1: 24–27. EDN: XXYQWB.
9. Верховская А. Е., Сергеев В. А., Алипер Т. И., Иванов Е. В. Особенности диагностики и профилактики вирусной диареи крупного рогатого скота. *Ветеринария*. 2009; 8: 3–7. EDN: KWZEEJ.
10. Урываев Л. В., Ионова К. С., Дедова А. В., Дедова Л. В., Селиванова Т. К., Парасюк Н. А. и др. Анализ контаминации клеточных культур пестивирусом BVDV и микоплазмами. *Вопросы вирусологии*. 2012; 57 (5): 15–21. EDN: PUIXHV.
11. Xia H., Liu L., Wahlberg N., Baule C., Belák S. Molecular phylogenetic analysis of bovine viral diarrhoea virus: a Bayesian approach. *Virus Res.* 2007; 130 (1–2): 53–62. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.05.017.
12. Шулпин М. И., Мищенко В. А., Аянот П. К. Методика выявления и штаммовая дифференциация вируса диареи КРС с помощью амплификации и секвенирования фрагмента 5'-нетранслируемой области генома. *Владимир: ФГУ «ВНИИЗЖ»*; 2004. 10 с.
13. Бубякин Р. И., Кононова С. В. Получение изолята вируса диареи крупного рогатого скота второго генотипа в чувствительных клеточных культурах. *Prospects and Key Tendencies of Science in Contemporary World: Proceedings of the XXI International Multidisciplinary Conference (Madrid, Spain, 25 July 2022 г.)*. М: ООО «Интернаука»; 2022; 18–24. DOI: 10.32743/SpainConf.2022.7.21.343928.
14. Глотов А. Г., Глотова Т. И., Котенева С. В. О контаминации импортируемой фетальной сыворотки крови крупного рогатого скота пестивирусами как факторе распространения вирусной диареи в условиях глобализации: мини-обзор. *Сельскохозяйственная биология*. 2018; 53 (2): 248–257. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.2.248rus.
15. Zhu L., Lu H., Cao Y., Gai X., Guo C., Liu Y., et al. Molecular characterization of a novel bovine viral diarrhoea virus isolate SD-15. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0165044. DOI: 10.1371/journal.pone.0165044.
16. Merten O.-W. Virus contaminations of cell cultures – A biotechnological view. *Cytotechnology*. 2002; 39 (2): 91–116. DOI: 10.1023/A:1022969101804.
17. Котенева С. В., Нефедченко А. В., Глотова Т. И., Глотов А. Г. Генетический полиморфизм возбудителя вирусной диареи (болезни слизистых оболочек) крупного рогатого скота на молочных комплексах Сибири. *Сельскохозяйственная биология*. 2018; 53 (6): 1238–1246. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.6.1238rus.
18. Ridpath J. F. Bovine viral diarrhoea virus: global status. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2010; 26 (1): 105–121. DOI: 10.1016/j.cvfa.2009.10.007.
19. Muñoz-Zanzi C. A., Thurmond M. C., Hietala S. K. Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on fertility of dairy heifers. *Theriogenology*. 2004; 61 (6): 1085–1099. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2003.06.003.
20. Черных О. Ю., Мищенко А. В., Мищенко В. А., Шевкопляс В. Н., Джаилиди Г. А., Лысенко А. А. Экологические особенности возбудителя вирусной диареи крупного рогатого скота 1 и 2 генотипов. *Труды Кубанского государственного аграрного университета*. 2016; 61: 149–156. DOI: 10.21515/1999-1703-61-149-154.
21. Акимова О. А., Южаков А. Г., Корицкая М. А., Иванов Е. В., Джавадова Г. А., Глотов А. Г. и др. Выделение и идентификация вируса вирусной диареи крупного рогатого скота 3-го типа в животноводческом хозяйстве Российской Федерации. *Ветеринария*. 2021; 7: 17–22. DOI: 10.30896/0042-4846.2021.24.7.17-22.
22. Глотов А. Г., Нефедченко А. В., Котенева С. В., Глотова Т. И. Инфекция крупного рогатого скота, вызванная пестивирусом Н в молочных хозяйствах. *Ветеринария*. 2021; 8: 17–23. DOI: 10.30896/0042-4846.2021.24.8.17-23.

REFERENCES

1. Glotov A. G., Glotova T. I., Koteneva S. V., Nefedchenko A. V., Semenova O. V. An outbreak of disease caused by BVDV2 in cattle on the big dairy farm. *Veterinariya*. 2019; 3: 3–8. DOI: 10.30896/0042-4846.2019.22.3.03-08. (in Russ.)
2. Walz P. H., Chamorro M. F., Falkenberg M. S., Passler T., van der Meer F., Woolums A. R. Bovine viral diarrhoea virus: An updated American College of Veterinary Internal Medicine consensus statement with focus on virus biology, hosts, immunosuppression, and vaccination. *J. Vet. Intern. Med.* 2020; 34 (5): 1690–1706. DOI: 10.1111/jvim.15816.
3. Glotov A. G., Glotova T. I., Nefedchenko A. V., Koteneva S. V. Genetic diversity and distribution of bovine pestiviruses (*Flaviviridae: Pestivirus*) in the world and in the Russian Federation. *Problems of Virology*. 2022; 67 (1): 18–26. DOI: 10.36233/0507-4088-96. (in Russ.)
4. Glotov A. G., Glotova T. I. Atypical bovine pestiviruses (review). *Agricultural Biology*. 2015; 50 (4): 399–408. DOI: 10.15389/agrobiology.2015.4.399eng.
5. Bubyakin R. I., Kononova S. V., Byadovskaya O. P., Biryuchenkov D. A., Kononov A. V. Bovine viral diarrhoea: spread, features, prevention, diagnosis and control. *Proceedings of the Federal Centre for Animal Health*. 2022; 18: 99–121. DOI: 10.29326/9785907612136_2022_18_99. (in Russ.)
6. Gulyukin M. I., Yurov K. P., Glotov A. G., Donchenko N. A. Bovine viral diarrhoea control in Russian Federation. *Problems of Virology*. 2013; 58 (6): 13–18. EDN: RPBQUP. (in Russ.)
7. De Oliveira P. S. B., Silva Junior J. V. J., Weiblen R., Flores E. F. Subtyping bovine viral diarrhoea virus (BVDV): Which viral gene to choose? *Infect. Genet. Evol.* 2021; 92: 104891. DOI: 10.1016/j.meegid.2021.104891.
8. Semenova O. V., Glotova T. I., Glotov A. G., Nefedchenko A. V. Frequency detection by RT-PCR and BVDV isolation in cell culture in Siberia. *Russian veterinary journal*. 2017; 1: 24–27. EDN: XXYQWB. (in Russ.)
9. Verkhovskaya A. E., Sergeev V. A., Aliper T. I., Ivanov E. V. Osobennosti diagnostiki i profilaktiki virusnoi diarei krupnogo rogatogo skota = Specific features of bovine viral diarrhoea diagnosis and prevention. *Veterinariya*. 2009; 8: 3–7. EDN: KWZEEJ. (in Russ.)
10. Uryaev L. V., Ionova K. S., Dedova A. V., Dedova L. V., Selivanova T. K., Parasjuk N. A., et al. Analysis of the cell tissue culture contamination with the bovine viral diarrhoea virus and mycoplasmas. *Problems of Virology*. 2012; 57 (5): 15–21. EDN: PUIXHV. (in Russ.)
11. Xia H., Liu L., Wahlberg N., Baule C., Belák S. Molecular phylogenetic analysis of bovine viral diarrhoea virus: a Bayesian approach. *Virus Res.* 2007; 130 (1–2): 53–62. DOI: 10.1016/j.virusres.2007.05.017.
12. Shulpin M. I., Mischenko V. A., Ayanot P. K. Bovine viral diarrhoea virus detection method and strain differentiation by genome 5'-untranslated region fragment amplification and sequencing. *Vladimir: FGI "ARRIAH"*; 2004. 10 p. (in Russ.)
13. Bubyakin R. V., Kononova S. V. Isolation of bovine viral diarrhoea virus type two in sensitive cell cultures. *Prospects and Key Tendencies of Science in Contemporary World: Proceedings of the XXI International Multidisciplinary Conference (Madrid, Spain, 25 July 2022)*. Madrid: Bubok Publishing S. L.; 2022; 18–24. DOI: 10.32743/SpainConf.2022.7.21.343928. (in Russ.)
14. Glotov A. G., Glotova T. I., Koteneva S. V. Pestiviruses, which contaminate imported fetal bovine serum, may be a cause of the global spreading of viral diarrhoea in cattle – a mini review. *Agricultural Biology*. 2018; 53 (2): 248–257. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.2.248eng.
15. Zhu L., Lu H., Cao Y., Gai X., Guo C., Liu Y., et al. Molecular characterization of a novel bovine viral diarrhoea virus isolate SD-15. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0165044. DOI: 10.1371/journal.pone.0165044.
16. Merten O.-W. Virus contaminations of cell cultures – A biotechnological view. *Cytotechnology*. 2002; 39 (2): 91–116. DOI: 10.1023/A:1022969101804.
17. Koteneva S. V., Nefedchenko A. V., Glotova T. I., Glotov A. G. Genetic polymorphism of the bovine viral diarrhoea viruses in big dairy farms in Siberia. *Agricultural Biology*. 2018; 53 (6): 1238–1246. DOI: 10.15389/agrobiology.2018.6.1238eng.
18. Ridpath J. F. Bovine viral diarrhoea virus: global status. *Vet. Clin. North Am. Food Anim. Pract.* 2010; 26 (1): 105–121. DOI: 10.1016/j.cvfa.2009.10.007.
19. Muñoz-Zanzi C. A., Thurmond M. C., Hietala S. K. Effect of bovine viral diarrhoea virus infection on fertility of dairy heifers. *The-*

riogenology. 2004; 61 (6): 1085–1099. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2003.06.003.

20. Chernykh O. Yu., Mishchenko A. V., Mishchenko V. A., Shevkoplyas V. N., Dzhalidz G. A., Lysenko A. A. Ecological characteristics of bovine viral diarrhea agent of 1 and 2 genotypes. *Proceedings of the Kuban State Agrarian University*. 2016; 61: 149–156. DOI: 10.21515/1999-1703-61-149-154. (in Russ.)

21. Akimova O. A., Yuzhakov A. G., Koritskaya M. A., Ivanov E. V., Dzhadvadova G. A., Glotov A. G., et al. Isolation and identification of bovine viral

diarrhea virus type 3 at a farm in Russian Federation. *Veterinariya*. 2021; 7: 17–22. DOI: 10.30896/0042-4846.2021.24.7.17-22. (in Russ.)

22. Glotov A. G., Nefedchenko A. V., Koteneva S. V., Glotova T. I. An infection caused by pestivirus H in dairy farms. *Veterinariya*. 2021; 8: 17–23. DOI: 10.30896/0042-4846.2021.24.8.17-23. (in Russ.)

Поступила в редакцию / Received 10.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 30.10.2023

Принята к публикации / Accepted 23.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Бубякин Роман Игоревич, аспирант, ведущий биолог лаборатории биотехнологий и конструирования вирусных препаратов ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5178-9465>, e-mail: bubyakin@arriah.ru.

Кононова Светлана Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник референтной лаборатории болезней крупного рогатого скота ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3932-2416>, e-mail: kononova@arriah.ru.

Шумилова Ирина Николаевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник референтной лаборатории болезней крупного рогатого скота ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6132-5771>, e-mail: shumilova@arriah.ru.

Бядовская Ольга Петровна, кандидат биологических наук, заведующий референтной лабораторией болезней крупного рогатого скота ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8326-7151>, e-mail: bjadovskaya@arriah.ru.

Кротова Алена Олеговна, аспирант, ведущий биолог референтной лаборатории болезней крупного рогатого скота ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8311-4681>, e-mail: krotova@arriah.ru.

Кононов Александр Владимирович, доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией биотехнологий и конструирования вирусных препаратов ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5523-3261>, e-mail: kononov@arriah.ru.

Roman I. Bubyakin, Postgraduate Student, Leading Biologist, Laboratory for Biotechnologies and Viral Product Construction, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5178-9465>, e-mail: bubyakin@arriah.ru.

Svetlana V. Kononova, Candidate of Science (Biology), Leading Researcher, Reference Laboratory for Bovine Diseases, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3932-2416>, e-mail: kononova@arriah.ru.

Irina N. Shumilova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Reference Laboratory for Bovine Diseases, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6132-5771>, e-mail: shumilova@arriah.ru.

Olga P. Byadovskaya, Candidate of Science (Biology), Head of Reference Laboratory for Bovine Diseases, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8326-7151>, e-mail: bjadovskaya@arriah.ru.

Alena O. Krotova, Postgraduate Student, Leading Biologist, Reference Laboratory for Bovine Diseases, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8311-4681>, e-mail: krotova@arriah.ru.

Aleksandr V. Kononov, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Head of Laboratory for Biotechnologies and Viral Product Construction, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5523-3261>, e-mail: kononov@arriah.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-322-330
УДК 619:618.19:636.22/.28:54-3



Оценка ранозаживляющего эффекта кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля и влияние его на молочную железу высокопродуктивных коров

Л. И. Дроздова¹, А. С. Баркова², М. Н. Исакова³, Л. П. Ларионов⁴, В. В. Пермикин⁵, Н. М. Стариков³, Т. Г. Хонина^{1,5}

¹ ФГБОУ ВО «Уральский государственный аграрный университет» (ФГБОУ ВО Уральский ГАУ), г. Екатеринбург, Россия

² ФГБОУ ВО «Калининградский государственный технический университет» (ФГБОУ ВО «КТГУ»), г. Калининград, Россия

³ ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук»

(ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН), г. Екатеринбург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России), г. Екатеринбург, Россия

⁵ ФГБНУ Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (ИОС УрО РАН), г. Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Качество получаемого коровьего молока, снижающееся прежде всего за счет наличия у животных воспалительных процессов в молочной железе, остается одной из важных проблем молочного животноводства, что требует разработки высокоэффективных, безопасных и доступных терапевтических средств. Большим потенциалом для решения данного вопроса обладает нанокмппозитный кремнийцинкборсодержащий глицерогидрогель (Si-Zn-B-гель). В работе представлены данные, подтверждающие наличие ранозаживляющей активности глицерогидрогеля и эффективность его использования в схемах лечения гиперкератоза сосков молочной железы коров. Результаты исследования, проведенного на экспериментальной модели термического ожога кожи крыс, свидетельствуют о том, что Si-Zn-B-гель является перспективным ранозаживляющим средством для местного применения. Так, на 9-е сут была зафиксирована полная эпителизация ожоговой поверхности, при этом в грануляционной ткани дермального слоя кожи преобладали волокнистые структуры, к 19-м сут формировался зрелый рубец с продольно ориентированными коллагеновыми волокнами. Проведенные производственные исследования на высокопродуктивных коровах показали терапевтическую эффективность применения Si-Zn-B-геля в лечении гиперкератоза сосков у коров и наличие пролонгированного действия, что увеличивает сроки результативности проведенной терапии. Через 7 дней лечения установлено увеличение количества сосков с физиологической структурой до 27,8%, на 14-е сут после опытного периода зафиксировали отсутствие поражений сосков тяжелой формой гиперкератоза, при этом количество сосков, соответствующих физиологической норме, составило 72,2%. Анализ данных, полученных в результате исследований, показывает, что применение Si-Zn-B-геля позволяет производить эффективное лечение гиперкератоза сосков молочной железы, тем самым обеспечивать профилактику мастита у животных и повышать качество получаемого молока.

Ключевые слова: кремнийцинкборсодержащий глицерогидрогель, 10%-я метилурациловая мазь, ранозаживляющая активность, пролонгированное действие, высокопродуктивные коровы, молочная железа, мастит, гиперкератоз сосков, качество молока

Благодарности: Работа выполнена в соответствии с планами НИР и государственным заданием (№ AAAA-A19-19011790130-3).

Для цитирования: Дроздова Л. И., Баркова А. С., Исакова М. Н., Ларионов Л. П., Пермикин В. В., Стариков Н. М., Хонина Т. Г. Оценка ранозаживляющего эффекта кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля и влияние его на молочную железу высокопродуктивных коров. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 322–330. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-322-330.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Исакова Мария Николаевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник отдела репродуктивной биологии и неонатологии ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, 620142, Россия, г. Екатеринбург, ул. Белинского, 112а, e-mail: tmarya105@yandex.ru.

Evaluating wound-healing effect of silicon-zinc-boron-containing glycerohydrogel and its effect on mammary glands of high producing dairy cows

L. I. Drozdova¹, A. S. Barkova², M. N. Isakova³, L. P. Larionov⁴, V. V. Permikin⁵, N. M. Starikov³, T. G. Khonina^{1,5}

¹ FSBEI HE "Ural State Agrarian University" (FSBEI HE Ural SAU), Ekaterinburg, Russia

² FSBEI HE "Kaliningrad State Technical University" (FSBEI HE "KSTU"), Kaliningrad, Russia

³ FSBSI "Ural Federal Agrarian Scientific Research Centre, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences" (FSBSI UrFASRC, UrB of RAS), Ekaterinburg, Russia

⁴ FSBI HPE "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (FSBI HPE "USMU" MOH Russia), Ekaterinburg, Russia

⁵ I. Ya. Postovsky Institute of Organic Synthesis of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences (IOS UB RAS), Ekaterinburg, Russia

© Дроздова Л. И., Баркова А. С., Исакова М. Н., Ларионов Л. П., Пермикин В. В., Стариков Н. М., Хонина Т. Г., 2023

SUMMARY

Cow's milk quality, which may deteriorate due to inflammatory processes in the mammary glands, remains one of the important problems of dairy farming and requires effective, safe and affordable therapeutic agents. Nanocomposite silicon-zinc-boron-containing glycerohydrogel (Si-Zn-B-gel) may become a very good solution to the issue. The paper demonstrates wound-healing effect of the glycerohydrogel and confirms its effectiveness for teat hyperkeratosis treatment in dairy cows. Results of a rat burn model – based experiment suggest that Si-Zn-B-gel is a promising wound healing agent for topical use. Thus, on Day 9 complete re-epithelialization of the burn surface was observed, with fibrous structures prevailing in the granulation tissue of the dermal layer, on Day 19 a mature scar was formed with a longitudinal alignment of collagen fibers. The production tests conducted in high producing dairy cows have demonstrated good therapeutic effect of the Si-Zn-B gel for teat-end hyperkeratosis and confirmed its long-term effect that helps to longer maintain the results achieved during treatment. After a 7-day treatment physiological structure of up to 27.8% teats improved, on Day 14 of the experiment no severe hyperkeratotic lesions were observed and the number of teats that correspond to the physiological norm was 72.2%. Analysis of the data collected shows that the Si-Zn-B-gel is effective for teat-end hyperkeratosis treatment, thus, it prevents mastitis in animals and improves the milk quality.

Keywords: silicon-zinc-boron-containing glycerohydrogel, 10% methyluracil ointment, wound healing effect, long-term effect, high producing dairy cows, mammary glands, mastitis, teat-end hyperkeratosis, milk quality

Acknowledgments: The work was conducted within the scope of the Research and Development Plans and the State Assignment (No. AAAA-A19-19011790130-3).

For citation: Drozdova L. I., Barkova A. S., Isakova M. N., Larionov L. P., Permikin V. V., Starikov N. M., Khonina T. G. Evaluating wound-healing effect of silicon-zinc-boron-containing glycerohydrogel and its effect on mammary glands of high producing dairy cows. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 322–330. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-322-330.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Mariya N. Isakova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Department of Reproductive Biology and Neonatology, FSBSI UrFASRC, UrB of RAS, 620142, Russia, Ekaterinburg, ul. Belinsky, 112a, e-mail: tmarya105@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Производство качественной и конкурентоспособной молочной продукции является высокоприоритетной задачей Российской Федерации, решение которой имеет комплексный характер для экономики страны в целом, приводит к повышению качества жизни за счет укрепления здоровья нации, обеспечению национальной продовольственной безопасности, наращиванию конкурентных преимуществ предприятия и регионов [1, 2, 3, 4]. На сегодняшний день наша страна является одним из крупнейших в мире производителей молока и молочной продукции – 4-е место в мировом рейтинге, при этом повышение качества остается одной из первоочередных задач отечественной отрасли животноводства [3, 5]. Молочная железа высокопродуктивных коров в период лактации функционирует достаточно интенсивно, что способствует возникновению заболеваний, среди которых особое место занимает мастит, обуславливающий ухудшение санитарно-гигиенических и технологических показателей молока [1, 3, 6, 7, 8].

Предрасполагающим фактором развития мастита у коров является наличие гиперкератоза сосков, при котором нарушается барьерная функция соскового канала и значительно возрастает риск проникновения условно-патогенной и патогенной микрофлоры в молочную железу, вызывая ее повреждение и развитие воспалительного процесса [5, 9, 10, 11, 12, 13, 14]. В схемах лечения и профилактики заболеваний сосков молочной железы животных в мировой практике предложено значительное количество средств, содержащих косметические, антисептические, пробиотические и смягчающие компоненты, однако на сегодняшний день в сельскохозяйственных организациях с молочной продуктивностью коров более 8000 кг не удается

получить стойкий и длительный положительный эффект от лечебных мероприятий [7, 11, 15]. В связи с этим современной науке и практике необходимо осуществлять поиск и разработку новых, более эффективных средств лечения гиперкератоза сосков и, как следствие, реализовывать профилактику мастита у коров [7, 11]. Одним из возможных решений может быть использование нанокompозитного кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля (Si-Zn-B-геля), разработанного в ФГБУН Институт органического синтеза им. И. Я. Попова УрО РАН [16].

В химическом отношении его состав соответствует формуле:



Разработанное вещество на молекулярном уровне содержит атомы кремния, цинка и бора, имеет гелеобразную структуру и обладает выраженной ранозаживляющей, регенерирующей, антибактериальной и фунгицидной активностью [16, 17]. Исходя из этого, проведение исследований его лечебной эффективности при гиперкератозе сосков молочной железы коров и выявление наличия пролонгированного действия является актуальной задачей.

Цель работы – изучить эффективность использования Si-Zn-B-геля при лечении гиперкератоза сосков молочной железы у высокопродуктивных коров.

Для реализации данной цели было сформулировано несколько задач.

1. Оценить специфический ранозаживляющий эффект Si-Zn-B-геля в сравнительном аспекте с действием 10%-й метилурациловой мази на экспериментальной модели термического ожога кожи крыс.

2. Изучить клиническую эффективность разрабатываемого глицерогидрогеля в сравнении

с использованием 10%-й метилурациловой мази на опытных группах коров с гиперкератозом сосков молочной железы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объект исследования: белые беспородные крысы в возрасте 10 недель; высокопродуктивные коровы черно-пестрой породы в возрасте 4–6 лактаций со среднегодовой молочной продуктивностью более 8000 кг.

Доклинические экспериментальные исследования с целью оценки специфического ранозаживляющего эффекта Si-Zn-B-геля в сравнительном аспекте с действием 10%-й метилурациловой мази были проведены на экспериментальной модели термического ожога кожи крыс. Термический ожог II–IIIa степени тяжести создавали путем прикосновения металлического шпателя, разогретого до температуры 98–100 °C, к коже особи в течение 40 с [18]. Курс лечения был определен по окончательному результату излечения и формирования рубца первичного натяжения на фоне применения Si-Zn-B-геля (19 дней). За этот период регистрировали площадь заживления у трех групп особей: контрольная – с ожогом без лечения; опытная группа 1 – с ожогом на фоне лечения 10%-й метилурациловой мазью; опытная группа 2 – с ожогом при использовании Si-Zn-B-геля. Количество животных в каждой группе составляло 10 особей.

Все эксперименты на животных проводились в строгом соответствии с межгосударственными стандартами по содержанию и уходу за лабораторными животными, принятыми Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации, а также согласно требованиям Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22.09.2010 по охране животных, используемых в научных целях.

Гистоморфологические исследования проведены для подтверждения ранозаживляющего эффекта. Биоматериалом служили кусочки пораженной ожогом кожи экспериментальных крыс. На первом этапе была произведена фиксация материала в 10%-м буферном растворе формалина. Затем проводили обезвоживание и пропитку заливочной средой. С использованием парафиновой среды «Гистомикс» (ООО «БиоВитрум», Россия) производили трехразовое пропитывание, после чего осуществляли заливку в парафиновую среду «Гистомикс» (ООО «БиоВитрум», Россия). Далее на ротационном микротоме Leica RM 2255 (Leica Microsystems, Германия) изготавливали срезы толщиной 6 мкм. Окраску микропрепаратов осуществляли гематоксилином

и эозином, а также по методу Ван-Гизона и Вейгерта. Регистрировали гистологические исследования путем фотографирования на микроскопе Micros (Австрия).

Производственные экспериментальные исследования. Оценку клинической эффективности глицерогидрогеля осуществляли на территории сельскохозяйственной организации Сысертского района Свердловской области. Для этого были скомплектованы две группы коров по 9 гол. в каждой, у которых диагностирован гиперкератоз сосков молочной железы различной степени. Для лечения животных опытной группы применяли Si-Zn-B-гель 2 раза в день в течение 7 дней путем нанесения на соски, контрольной группы – 10%-ю метилурациловую мазь по той же схеме.

Клиническое исследование сосков молочной железы проводили общепринятыми методами [19]. Степень поражения сосков вымени гиперкератозом оценивали с помощью модернизированной версии диагностической шкалы поражений сосков, представленной панелью из 18 фотоснимков [9]. Молочную железу исследовали на наличие клинической формы мастита путем осмотра, пальпации, пробного сдаивания, субклинический мастит диагностировали с использованием экспресс-метода Keno™test (CID LINES, Бельгия).

Ультразвуковое сканирование молочной железы коров проводили при помощи ветеринарного ультразвукового аппарата Ecoson 900V (West Medica Produktions- und Handels-GmbH, Австрия). В ходе исследования паренхимы молочной железы использовали два вида мультисекторных датчиков: конвексный и линейный. Сосковую часть молочной цистерны оценивали линейным датчиком с частотой 7,5 МГц. Использовали сканирование в сегментарной и фронтальной плоскостях. Область верхушки соска оценивали с применением пластикового стаканчика с водным буфером (вода 38 °C) и закрепленного на нем мультисекторного датчика. Полученные эхограммы обрабатывали с использованием программного обеспечения, предусмотренного ультразвуковым сканером [5, 20].

Исследование молока проводили центрифужным методом с целью выявления примеси крови. Для этого сборную пробу остаточного молока объемом 40–50 мл отбирали в пластиковый контейнер, затем доводили до температуры 20–22 °C, после чего в пробирку наливали 5–7 мл молока и производили центрифугирование в течение 10 мин при 1000 об/мин. По визуализации осадка в виде красного кольца на дне пробирки устанавливали наличие крови. Исследование качества молока производили на анализаторе «Лактан 1-4 М» (ООО ВПК «СибАгроПРИБОР», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении доклинических исследований с целью оценки специфического ранозаживляющего эффекта на экспериментальной модели термического ожога кожи крыс установлено, что процент неполного заживления на фоне применения Si-Zn-B-геля и 10%-й метилурациловой мази составил 0,12 и 3% соответственно, что подтверждает перспективность использования геля. Параллельно с ускоренным заживлением поврежденной кожи на травмированном участке при внешнем осмотре у особей на фоне применяемых мягких лекарственных форм на 3-и сут лечения сформировались тканевые корочки, которые на 9-е сут полностью отслоились, а к концу эксперимен-

Таблица 1
Динамика регенерации кожи крыс после термического ожога

Table 1
Dynamics of rat skin regeneration in a thermal burn

Группа животных	2-е сут	9-е сут	19-е сут	% неполного заживления
Контрольная	40 × 20 мм (800 мм ²)	35 × 18 мм (630 мм ²)	20 × 10 мм (200 мм ²)	25
Опытная 1	40 × 20 мм (800 мм ²)	25 × 12 мм (300 мм ²)	7 × 3 мм (21 мм ²)	3
Опытная 2	40 × 20 мм (800 мм ²)	13 × 6 мм (78 мм ²)	3 × 0,3 мм (0,9 мм ²)	0,12

та на новой ткани зарегистрировано преимущественное прорастание шерстистого покрова при лечении Si-Zn-B-гелем с формированием рубца первичного натяжения (табл. 1).

Дополнительно для исследования ранозаживляющего эффекта были проведены гистоморфологические исследования, результаты которых представлены на рисунках 1–5. Установлено, что в контрольной группе без лечения на 9-е сут после термического ожога определяется некротизированный эпидермис кожи с инфильтрацией лимфоцитами. В подлежащей дерме образуется грануляционная ткань, представленная функционально активными фибробластами, формирующимися капиллярами синусоидального типа. Ткань диффузно инфильтрирована лимфоидными элементами (рис. 1).

При окраске по Ван-Гизону и Вейгерту наблюдали, как в области рубца формируются коллагеновые волокна разной степени зрелости с различными по диаметру размерами, при этом эластические волокна идентичны (рис. 2a). На 19-е сут эксперимента отмечается эпителизация дефекта наибольшего участка поврежденной поверхности. В дерме рубец представлен функционально активными фибробластами, сформированными коллагеновыми волокнами с хаотичной ориентацией. Сосуды единичны, лимфоидная инфильтрация минимальна (рис. 2b).

В первой опытной группе на 9-е сут эксперимента на фоне местного лечения метилурацилом отмечали полную эпителизацию дефекта. В дермальном слое формируется рубец, представленный преимущественно клетками фибробластического ряда, формируемыми коллагеновыми волокнами и сосудами синусоидального типа. Лимфоидная инфильтрация минимальна (рис. 3a). При окрашивании по Ван-Гизону и Вейгерту видно, что рубец представлен коллагеновыми волокнами, разными по диаметру и степени зрелости. Эластические волокна единичны (рис. 3b).

На 19-е сут после воздействия на фоне лечения 10%-й метилурациловой мазью отмечали полную эпителизацию дефекта, регистрировали фокусы акантоза с одновременным образованием роговых кист в эпидермисе. В дермальном слое формируется рубец с образованием коллагеновых волокон. Очаги ангиоматоза единичны, сосуды – со спавшимися стенками. Лимфоидные элементы в области рубца единичны (рис. 4a). При окраске по Ван-Гизону и Вейгерту в области рубца в дермальном слое определяются зрелые коллагеновые волокна, одинаковые по диаметру, с плотным расположением (рис. 4b).

Во второй опытной группе на фоне лечения Si-Zn-B-гелем на 9-е сут эксперимента в области ожога отмечали полную эпителизацию дефекта. В дермальном слое формируется грануляционная ткань из функционально активных фибробластов, синусоидальных капилляров, инфильтрованная лимфоидными элементами (рис. 5a). На 19-е сут эксперимента у животных формируется зрелый рубец с продольно ориентированными коллагеновыми волокнами, происходит полная эпителизация дефекта с развитием фиброзного рубца в дермальном слое кожи (рис. 5b).

Таким образом, в контрольной группе без лечения заживление термического ожога происходило в более поздние сроки, признаки экссудативного воспаления были выражены на 9-е сут эксперимента, а на 19-е сут

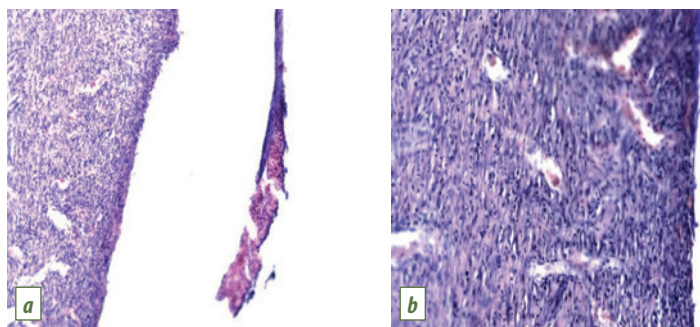


Рис. 1. Состояние эпидермиса на 9-е сут эксперимента (без лечения): а) область термического ожога кожи крысы; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 100х; б) формирующаяся после ожога грануляционная ткань; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 200х

Fig. 1. Epidermis on Day 9 of the experiment (without treatment): а) thermal burn on rat skin; stained with hematoxylin and eosin, magnification 100x; б) granulation tissue formed after the burn; stained with hematoxylin and eosin, magnification 200x

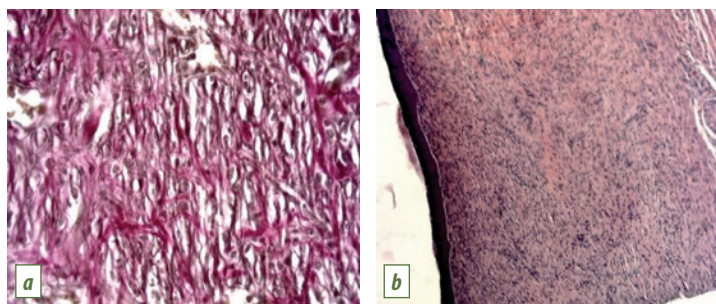


Рис. 2. Контрольная группа (без лечения): а) формирующиеся коллагеновые волокна в грануляционной ткани на 9-е сут эксперимента; окрашивание по Ван-Гизону и Вейгерту, увеличение 400х; б) формирующийся рубец дермы в проекции термического ожога на 19-е сут эксперимента; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 100х

Fig. 2. Control group (without treatment): а) collagen fibers formed in granulation tissue on Day 9 of the experiment; Weigert and Van Gieson stain, magnification 400x; б) forming dermal scar in the projection of the thermal burn on Day 19 of the experiment; stained with hematoxylin and eosin, magnification 100x

фаза экссудации сменялась пролиферацией, для чего характерно проявление процессов восстановления и замещения поврежденных тканей с выходом из сосудов молекул фибриногена и образования фибрина. При этом функционально активные фибробласты и сформированные коллагеновые волокна с хаотичной ориентацией создают рубцовую ткань, представленную к 19-м сут эксперимента рубцом в дермальном слое кожи.

В первой опытной группе на фоне местного лечения 10%-й метилурациловой мазью на 9-е сут эксперимента отмечали полную эпителизацию и развитие рубца в дермальном слое, представленного преимущественно грануляционной тканью, инфильтрированной лимфоцитами и гранулоцитами. К 19-м сут эпидермис в области дефекта был утолщен, рубец состоял преимущественно из коллагеновых волокон и фокусов грануляционной ткани.

Во второй опытной группе на фоне лечения Si-Zn-B-гелем на 9-е сут эксперимента также отмечали

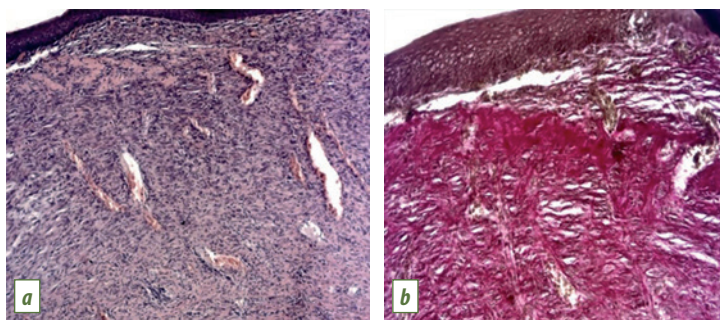


Рис. 3. Первая опытная группа (с применением 10%-й метилурациловой мази для лечения) на 9-е сут эксперимента: а) формирующийся рубец в дермальном слое кожи в проекции термического ожога; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 100х; б) рубец дермального слоя в проекции термического ожога; окрашивание по Ван-Гизону и Вейгерту, увеличение 100х

Fig. 3. Experimental Group 1 (10% methyluracil ointment used for treatment) on Day 9 of the experiment: a) a scar forming in the dermal layer in the projection of a thermal burn; stained with hematoxylin and eosin, magnification of 100x; b) scar of the dermal layer in the projection of a thermal burn; Weigert and Van Gieson staining, magnification 100x

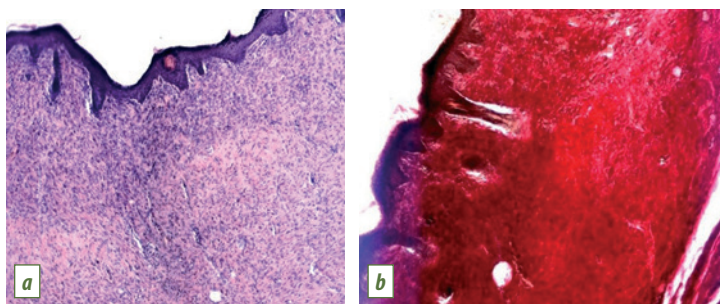


Рис. 4. Первая опытная группа (с применением 10%-й метилурациловой мази для лечения) на 19-е сут эксперимента: а) рубец дермального слоя в проекции термического ожога; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 100х; б) рубец дермального слоя; окрашивание по Ван-Гизону и Вейгерту, увеличение 100х

Fig. 4. Experimental group 1 (10% methyluracil ointment used for treatment) on Day 19 of the experiment: a) scar of the dermal layer in the projection of the thermal burn; staining with hematoxylin and eosin, magnification of 100x; b) scar of the dermal layer; Weigert and Van Gieson staining, magnification 100x

полную эпителизацию ожоговой поверхности, при этом в грануляционной ткани дермального слоя кожи преобладали волокнистые структуры, и к 19-м сут формировался зрелый рубец с продольно ориентированными коллагеновыми волокнами. При сравнении результатов лечения ожога 10%-й метилурациловой мазью (рис. 3а) и Si-Zn-B-гелем (рис. 5а) на 9-е сут можно сделать вывод об эффективности разрабатываемого гидрогеля, который запускает процесс грануляции, в результате чего образуется молодая соединительная ткань, обуславливающая процесс заживления тканей, тогда как применение метилурацила сразу приводит к образованию рубцовой ткани.

Проведение экспериментальных исследований на высокопродуктивных коровах с целью изучения эффективности использования Si-Zn-B-геля в терапии гиперкератоза сосков вымени показало уменьшение

количества четвертей, имеющих выраженные изменения в области верхушки соска. По окончании опытного периода (через 7 дней) в группе животных, где использовался гидрогель, установлена регенерация эпидермы сосков, количество сосков с физиологической структурой увеличилось до 27,8%. Через 14 дней с момента применения Si-Zn-B-геля зафиксировали значительное снижение поражений сосков тяжелой формой гиперкератоза, при этом количество сосков, соответствующих физиологической норме, составило 72,2%. По истечении 21 дня после окончания опытного периода проведенной диагностики на наличие гиперкератоза установили, что состояние сосков молочной железы остается на достигнутом уровне с тенденцией к улучшению параметров (рис. 6а).

Результаты исследования показали, что у животных контрольной группы после лечения с использованием 10%-й метилурациловой мази количество сосков с радиальными трещинами уменьшилось в 2,7 раза, а количество сосков вымени, соответствующих физиологической норме, составило 38,9%. По прошествии 14 дней после применения схемы лечения гиперкератоза 10%-й метилурациловой мазью у животных не выявили осложненную форму, а количество сосков, соответствующих физиологическим параметрам, составило 84,1%. Исследование, выполненное после завершения курса лечения (через 21 день), показало склонность к ухудшению состояния сосков молочной железы, что, скорее всего, связано с воздействием негативных факторов технологии доения и содержания животных. Так, установлено уменьшение количества здоровых сосков молочной железы на 15,5%, увеличение количества сосков с гиперкератозом в 2 раза – до 31,4% (рис. 6б). В то время как в опытной группе у животных, содержащихся в тех же условиях, установлено улучшение состояния верхушки сосков: количество сосков с гиперкератозом сократилось до 13,9%, а количество сосков, соответствующих физиологическим параметрам, составило 86,1%. Данные изменения могут свидетельствовать о наличии пролонгированного действия и более эффективном применении Si-Zn-B-геля в сравнении с 10%-й метилурациловой мазью.

В период экспериментального исследования проводились измерения диаметра круговых мозолей, которые позволили установить, что под действием обоих средств происходит постепенное сокращение размеров поражений. В опытной и контрольной группах коров средний диаметр мозоли уменьшился в 1,6 раза. Так, на начало и конец опыта у животных опытной группы размер составил 7,8 и 4,8 мм соответственно, в контрольной группе в начале исследования средний диаметр находился на уровне 7,9 мм, к концу опыта он уменьшился до 4,9 мм.

Ультразвуковое исследование позволило установить изменения в сосковых каналах в виде уменьшения объемов пораженной ткани в области наружного отверстия соскового канала, что представлено на снимке гиперэхогенной тканью с окончательным восстановлением к 14-му дню после завершения терапии (рис. 7).

Состояние молочной железы коров оценивали путем исследования каждой четверти вымени на наличие клинической и субклинической форм мастита. В результате у коров опытной группы установлено присутствие

скрытого воспаления (резко положительная и положительная реакции) в 61,1% четвертей. По истечении опытного периода количество долей с сомнительной и отрицательной реакциями на субклинический мастит увеличилось на 8,3 и 12,3% соответственно. Наблюдали снижение на 16,7% случаев положительной реакции на скрытый мастит, в то же время у животных выявлено незначительное повышение проявления клинической формы мастита – на 2,7%, что, скорее всего, связано с имеющимися погрешностями в технологии машинного доения, а не с эффективностью применения разработанного глицерогидрогеля (рис. 8а). В контрольной группе доля диагностируемого клинического мастита до начала применения терапии и по окончании составила 5,6%, однако наблюдалось снижение количества долей вымени с сомнительной и отрицательной реакциями на субклинический мастит на 5,6 и 11,1% соответственно (рис. 8б).

В начале исследований в опытной группе животных 33% проб молока имели слабоположительную реакцию на наличие примеси крови, в то время как в контрольной группе все пробы молока дали отрицательный результат. По истечении экспериментального

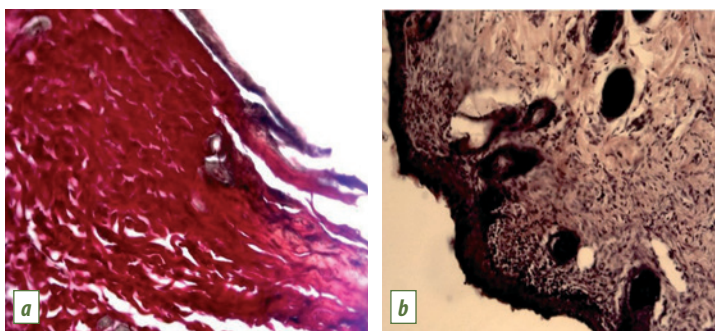


Рис. 5. Вторая опытная группа (лечение с применением Si-Zn-B-геля): а) область ожога на 9-е сут эксперимента; окрашивание гематоксилином и эозином, увеличение 100х; б) фиброзный рубец в дермальном слое кожи на 19-е сут эксперимента; окрашивание по Ван-Гизону и Вейгерту, увеличение 200х

Fig. 5. Experimental Group 2 (treatment with Si-Zn-B-gel): а) burn area on Day 9 of the experiment; staining with hematoxylin and eosin, magnification 100x; б) fibrous scar in the dermal layer on Day 19 of the experiment; Weigert and Van Gieson staining, magnification of 200x

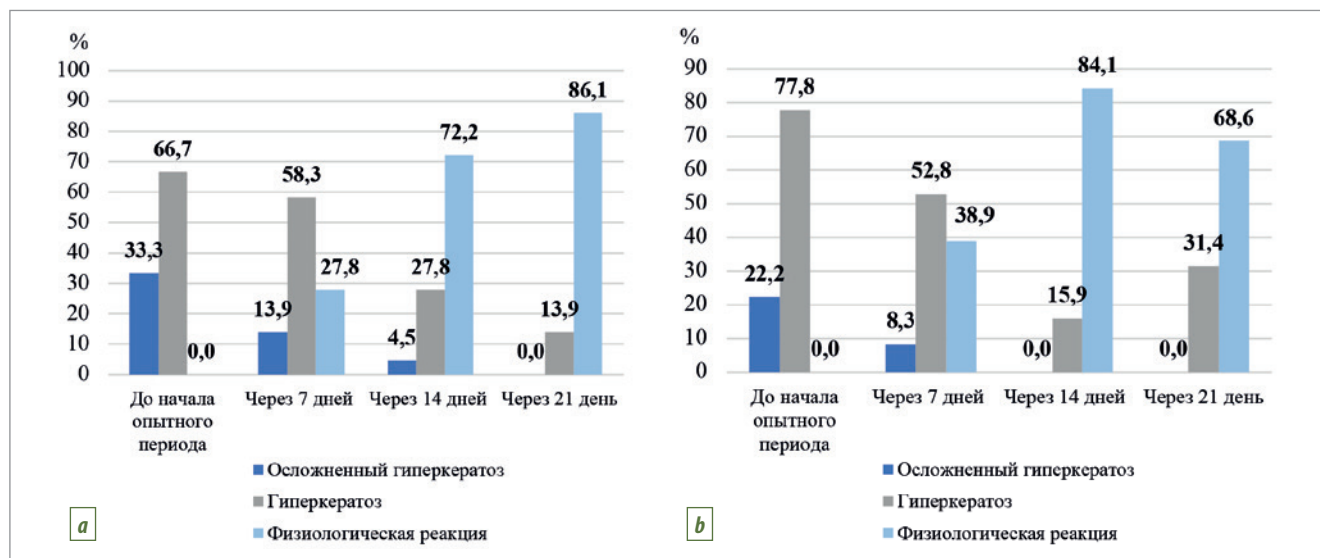


Рис. 6. Результаты исследования сосков молочной железы коров на фоне терапии:

а) опытная группа – использование Si-Zn-B-геля; б) контрольная группа – использование 10%-й метилурациловой мази

Fig. 6. Results of the cows' teats examination during the treatment process: а) experimental group – use of Si-Zn-B-gel;

б) control group – use of 10% methyluracil ointment

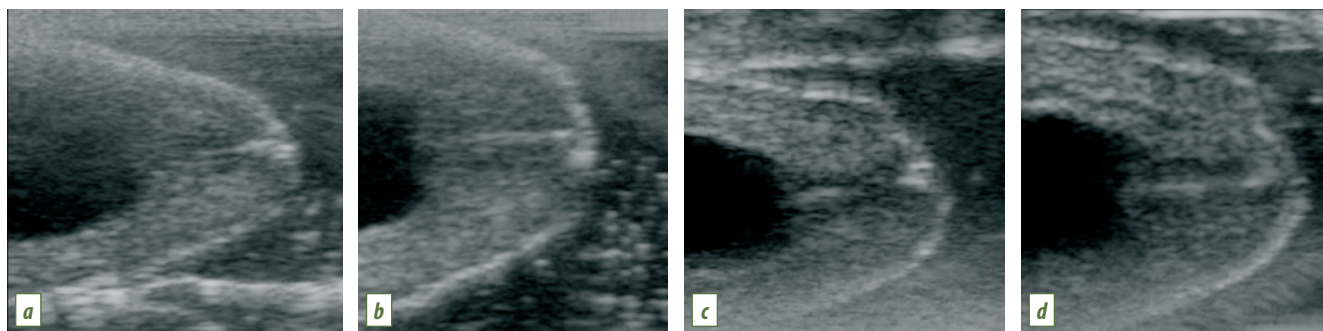


Рис. 7. Ультразвуковая картина соскового канала: а) до применения Si-Zn-B-геля;

б) после применения Si-Zn-B-геля; в) через 7 дней после терапии; д) через 14 дней после терапии

Fig. 7. Ultrasound examination of the teat canal: а) before the use of Si-Zn-B-gel;

б) after the use of Si-Zn-B-gel; в) on Day 7 after the use; д) on Day 14 after the use

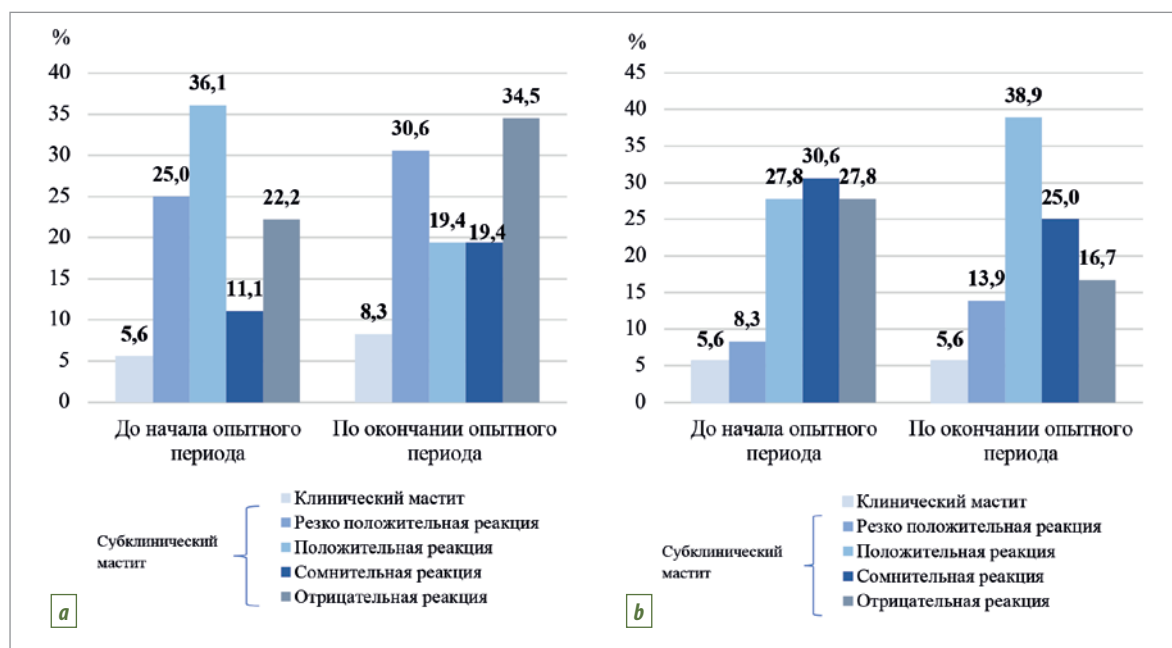


Рис. 8. Распространение мастита на фоне терапии:

a) опытная группа – применение Si-Zn-B-геля;

b) контрольная группа – применение 10%-й метилурациловой мази

Fig. 8. Mastitis incidence rate during the treatment:

a) experimental group – use of Si-Zn-B-gel; b) control group – use of 10% methyluracil ointment

периода пробы молока от коров опытной группы показали отрицательный результат, в контрольной группе выявлен один положительный результат.

Исследование молока от животных обеих групп по таким показателям, как жир, белок, сухой обезжиренный молочный остаток (СОМО) и плотность, показало отсутствие значительных различий между группами (табл. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оценка специфического ранозаживляющего эффекта терапевтических средств показала, что к концу опытного периода на фоне лечения термического ожога Si-Zn-B-гелем у крыс формировался зрелый рубец с продольно ориентированными коллагеновыми волокнами, а в группе животных, получавших местное лечение 10%-й метилурациловой мазью, наблюдалось утолщение эпидермиса, в состав рубцовой ткани входили коллагеновые волокна и фокусы грануляционной ткани. Сроки лечения в опытных группах составили одинаковое количество дней, однако применение Si-Zn-B-геля способствовало улучшению морфоструктурных показателей, что свидетельствует о перспективности его использования.

Полученные при применении Si-Zn-B-геля в лечении коров данные подтверждают его терапевтическую эффективность. Так, увеличивается количество не пораженных воспалительным процессом четвертей вымени; повышается количество сосков молочной железы, не имеющих гиперкератоза; регистрируется уменьшение диаметра мозоли в области верхушки соска. Определили положительное влияние разработанного средства на ткани сосков вымени коров, подтвержденное ультразвуковым исследованием, в процессе которого отметили сокращение объемов пораженных тканей в области наружного отверстия соскового канала.

Сравнительная оценка применения Si-Zn-B-геля и 10%-й метилурациловой мази позволила выявить наличие пролонгированного действия у первого, что обусловлено более длительным терапевтическим действием. Так, в опытной группе на протяжении всего периода наблюдений происходило снижение диагностируемого гиперкератоза сосков, в то время как в контрольной группе сначала отмечалось сокращение количества животных с гиперкератозом сосков, а затем – увеличение. Похожие данные наблюдали и при диагностике скрытых воспалительных заболеваний в молочной железе коров. Полученные результаты показывают эффективность разработанного Si-Zn-B-геля в связи с его выраженной ранозаживляющей, регенерирующей, антибактериальной, фунгицидной активностью и наличием пролонгированного действия, что дает возможность рекомендовать его к использованию в схемах лечения заболеваний сосков вымени у лактирующих коров.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Донник И. М., Шкуратова И. А., Исаева А. Г., Бейкин Я. Б., Якубенко Е. В. Оценка иммунного статуса коров в зависимости от продуктив-

Таблица 2

Анализ качества молока коров опытной и контрольной групп

Table 2

Milk quality assessment in experimental and control groups

Группа животных	Жир, %	Белок, %	СОМО, %	Плотность, °А
Контрольная	4,68 ± 3,10	3,02 ± 0,49	7,90 ± 1,23	26,25 ± 6,03
Опытная	3,95 ± 3,14	3,05 ± 0,40	7,99 ± 0,83	27,16 ± 5,03

P ≤ 0,05.

ности, сезона года, физиологического состояния и генотипа. *Ветеринария Кубани*. 2013; 1: 5–7. EDN: PVOQET.

2. Конопельцев И. Г. Заболеваемость коров маститом в условиях сельхозпредприятий Кировской области. *Инновации и достижения в сельском хозяйстве: материалы II Всероссийской (национальной) научно-практической конференции (22 декабря 2020 г.)*. Киров: ФГБОУ ВО Вятская ГСХА; 2020; 30–36. EDN: CZYYRT.

3. Тарасенко М. Н. Совершенствование методов профилактики маститов у высокопродуктивных коров: дис. ... канд. вет. наук. Екатеринбург; 2016. 172 с. EDN: WOQLYH.

4. Ушвицкий Л. И., Диденко Е. С. Проблемы обеспечения продовольственной независимости России в сфере молочной промышленности. *Вестник Северо-Кавказского федерального университета*. 2023; (3): 171–177. DOI: 10.37493/2307-907X.2023.3.19.

5. Барашкин М. И., Лоретц О. Г., Баркова А. С., Елесин А. В., Шурманова Е. И., Мильштейн И. М. Гиперкератоз сосков вымени коров при промышленном производстве молока. *Ветеринария и кормление*. 2018; 2: 13–16. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-2-3.

6. Климов Н. Т., Зимников В. И., Сашнина Л. Ю., Моргунова В. И., Адодина М. И. Содержание провоспалительных цитокинов в крови и показатели иммунного статуса больных субклиническим маститом коров. *Ветеринарный фармакологический вестник*. 2020; 1 (10): 181–189. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2020.1.181.

7. Pantoja J. C. F., Correia L. B. N., Rossi R. S., Latosinski G. S. Association between teat-end hyperkeratosis and mastitis in dairy cows: A systematic review. *J. Dairy Sci.* 2020; 103 (2): 1843–1855. DOI: 10.3168/jds.2019-16811.

8. Vierbauch T., Peinhopf-Petz W., Wittek T. Effects of milking, over-milking and vacuum levels on front and rear quarter teats in dairy cows. *J. Dairy Res.* 2021; 88 (4): 396–400. DOI: 10.1017/S0022029921000807.

9. Елесин А. В., Баркова А. С. Заболевания сосков вымени. *Животноводство России*. 2008; 8: 47–48. EDN: JUOFOR.

10. Манжурина О. А., Климов Н. Т., Пархоменко Ю. С., Зимников В. И., Перепелкина И. С., Семенова Е. В. Микрофлора молока клинически здоровых и больных маститом коров. *Ветеринария*. 2020; 3: 38–40. DOI: 10.30896/0042-4846.2020.23.3.38-40.

11. Demba S., Hoffmann G., Ammon C., Rose-Meierhöfer S. Sensor-based detection of the severity of hyperkeratosis in the teats of dairy cows. *Sensors (Basel)*. 2018; 18 (11): 3925. DOI: 10.3390/s18113925.

12. Leitner G., Lavon Y., Merin U., Jacoby S., Blum S., Krifucks O., Silanikove N. Milk quality and milk transformation parameters from infected mammary glands depends on the infecting bacteria species. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0213817. DOI: 10.1371/journal.pone.0213817.

13. Loretts O. G., Barkova A. S., Elesin A. V., Khonina T. G., Shurmanova E. I., Barashkin M. I., Milstein I. M. Dissemination, etiology, pathogenesis and treatment of cattle teat diseases in agricultural organizations of the Sverdlovsk Region of Russian Federation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018; 9 (5): 1867–1882. EDN: WWTXXX.

14. Stauffer C., Van der Vekens E., Stoffel M. H., Schweizer D., Bruckmaier R. M. Increased teat wall thickness in response to machine milking. *J. Dairy Sci.* 2021; 104 (8): 9082–9092. DOI: 10.3168/jds.2021-20294.

15. Wieland M., Scholbach T. M., Shirky S., Virkler P. D., Nydam D. V., Cheong S. H., Porter I. R. Technical note: Development and evaluation of a standardized technique to assess blood perfusion in teats of dairy cows using power Doppler ultrasonography. *J. Dairy Sci.* 2019; 102 (10): 9488–9494. DOI: 10.3168/jds.2019-16670.

16. Хонина Т. Г., Чупахин О. Н., Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Евстигнеева Н. П., Кохан М. М. и др. Синтез и фармакологическая активность кремнийцинкборсодержащего глицерогидрогеля. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2019; (8): 1621–1628. EDN: BNZPLL.

17. Khonina T. G., Kungurov N. V., Zilberberg N. V., Evstigneeva N. P., Kokhan M. M., Polishchuk A. I., et al. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol–gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2020; 95 (3): 682–692. DOI: 10.1007/s10971-020-05328-6.

18. Чупахин О. Н., Хонина Т. Г., Кунгуров Н. В., Зильберберг Н. В., Евстигнеева Н. П., Кохан М. М. и др. Кремнийборсодержащий глицерогидрогель обладающий ранозаживляющей, регенерирующей и антимикробной активностью. *Известия Академии наук. Серия химическая*. 2017; (3): 558–563. EDN: YHPPZN.

19. Париков В. А., Нежданов А. Г., Слободяник В. И., Юрков В. М. Мастит коров. В кн.: *Комплексная экологически безопасная система ветеринарной защиты здоровья животных: методические рекомендации*. М.: Росинформагротех; 2000; 111–132. EDN: VTKZWR.

20. Wieland M., Melvin J. M., Virkler P. D., Nydam D. V., Heuwieser W. Technical note: Development and evaluation of a standard operating procedure for ultrasound-based measurements of teat canal dimensions in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2018; 101 (2): 1518–1523. DOI: 10.3168/jds.2017-13326.

REFERENCES

1. Donnik I. M., Shkuratova I. A., Isaeva A. G., Beykin Ya. B., Yakubenko E. V. Evaluation of immunestatus of cows depending on productivity, season, physiological state and genotype. *Veterinaria Kubani*. 2013; 1: 5–7. EDN: PVOQET. (in Russ.)

2. Konopeltsev I. G. Zabolevaemost' korov mastitom v usloviyakh sel'khozpredpriatii Kirovskoi oblasti = Incidence rate of mastitis in cows in agricultural holdings of Kirov Oblast. *Innovatsii i dostizheniya v sel'skom khozyaistve: materialy II Vserossiiskoi (natsional'noi) nauchno-prakticheskoi konferentsii (22 dekabrya 2020 g.)* = *Innovations and achievements in agriculture: Materials of the II All-Russian (national) Scientific and Practical Conference (December 22, 2020)*. Kirov: FSBEI HE Vятка SAA; 2020; 30–36. EDN: CZYYRT. (in Russ.)

3. Tarasenko M. N. Improving methods of mastitis prevention in high producing dairy cows: Thesis for degree of Candidate of Science (Veterinary Medicine). Ekaterinburg; 2016. 172 p. EDN: WOQLYH. (in Russ.)

4. Ushvitskiy L. I., Didenko E. S. Problems of food independence of Russia in the dairy industry. *Newsletter of North-Caucasus Federal University*. 2023; (3): 171–177. DOI: 10.37493/2307-907X.2023.3.19. (in Russ.)

5. Barashkin M. I., Loretz O. G., Barkova A. S., Elesin A. V., Shurmanova E. I., Milstein I. M. Hyperkeratosis of nipples in dairy cows: a systematic review. *Veterinaria i kormlenie*. 2018; 2: 13–16. DOI: 10.30917/ATT-VK-1814-9588-2018-2-3. (in Russ.)

6. Klimov N. T., Zimnikov V. I., Sashnina L. Yu., Morgunova V. I., Adodina M. I. Blood content of proinflammatory cytokines and indicators of the immune status of cows with subclinical mastitis. *Bulletin of veterinary pharmacology*. 2020; 1 (10): 181–189. DOI: 10.17238/issn2541-8203.2020.1.181.

7. Pantoja J. C. F., Correia L. B. N., Rossi R. S., Latosinski G. S. Association between teat-end hyperkeratosis and mastitis in dairy cows: a systematic review. *J. Dairy Sci.* 2020; 103 (2): 1843–1855. DOI: 10.3168/jds.2019-16811.

8. Vierbauch T., Peinhopf-Petz W., Wittek T. Effects of milking, over-milking and vacuum levels on front and rear quarter teats in dairy cows. *J. Dairy Res.* 2021; 88 (4): 396–400. DOI: 10.1017/S0022029921000807.

9. Elesin A. V., Barkova A. S. Diseases of udder nipples. *Animal Husbandry of Russia*. 2008; 8: 47–48. EDN: JUOFOR. (in Russ.)

10. Manzhurina O. A., Klimov N. T., Parkhomenko Yu. S., Zimnikov V. I., Perepelkina I. S., Semenova E. V. Milk microflora of clinically healthy and mastitis diseased cows. *Veterinariya*. 2020; 3: 38–40. DOI: 10.30896/0042-4846.2020.23.3.38-40. (in Russ.)

11. Demba S., Hoffmann G., Ammon C., Rose-Meierhöfer S. Sensor-based detection of the severity of hyperkeratosis in the teats of dairy cows. *Sensors (Basel)*. 2018; 18 (11): 3925. DOI: 10.3390/s18113925.

12. Leitner G., Lavon Y., Merin U., Jacoby S., Blum S., Krifucks O., Silanikove N. Milk quality and milk transformation parameters from infected mammary glands depends on the infecting bacteria species. *PLoS One*. 2019; 14 (7): e0213817. DOI: 10.1371/journal.pone.0213817.

13. Loretts O. G., Barkova A. S., Elesin A. V., Khonina T. G., Shurmanova E. I., Barashkin M. I., Milstein I. M. Dissemination, etiology, pathogenesis and treatment of cattle teat diseases in agricultural organizations of the Sverdlovsk Region of Russian Federation. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 2018; 9 (5): 1867–1882. EDN: WWTXXX.

14. Stauffer C., Van der Vekens E., Stoffel M. H., Schweizer D., Bruckmaier R. M. Increased teat wall thickness in response to machine milking. *J. Dairy Sci.* 2021; 104 (8): 9082–9092. DOI: 10.3168/jds.2021-20294.

15. Wieland M., Scholbach T. M., Shirky S., Virkler P. D., Nydam D. V., Cheong S. H., Porter I. R. Technical note: Development and evaluation of a standardized technique to assess blood perfusion in teats of dairy cows using power Doppler ultrasonography. *J. Dairy Sci.* 2019; 102 (10): 9488–9494. DOI: 10.3168/jds.2019-16670.

16. Khonina T. G., Chupakhin O. N., Kungurov N. V., Zilberberg N. V., Evstigneeva N. P., Kokhan M. M., et al. Synthesis and pharmacological activity of a silicon-zinc-boron-containing glycerohydrogel. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2019; 68 (8): 1621–1628. DOI: 10.1007/s11172-019-2601-5.

17. Khonina T. G., Kungurov N. V., Zilberberg N. V., Evstigneeva N. P., Kokhan M. M., Polishchuk A. I., et al. Structural features and antimicrobial activity of hydrogels obtained by the sol–gel method from silicon, zinc, and boron glycerolates. *J. Sol-Gel Sci. Technol.* 2020; 95 (3): 682–692. DOI: 10.1007/s10971-020-05328-6.

18. Chupakhin O. N., Khonina T. G., Kungurov N. V., Zilberberg N. V., Evstigneeva N. P., Kokhan M. M., et al. Silicon-boron-containing glycerohydrogel having wound healing, regenerative, and antimicrobial activity. *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 2017; 66 (3): 558–563. DOI: 10.1007/s11172-017-1771-2.

19. Parikov V. A., Nezhdanov A. G., Slobodyanik V. I., Yurkov V. M. Mastitis of cows. In: *Integrated environmentally safe animal health system: methodological recommendations*. Moscow: Rosinformagrotech; 2000; 111–132. EDN: VTKZWR. (in Russ.)

20. Wieland M., Melvin J. M., Virkler P. D., Nydam D. V., Heuwieser W. Technical note: Development and evaluation of a standard operating procedure for ultrasound-based measurements of teat canal dimensions in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 2018; 101 (2): 1518–1523. DOI: 10.3168/jds.2017-13326.

Поступила в редакцию / Received 11.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 26.09.2023
Принята к публикации / Accepted 11.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дроздова Людмила Ивановна, доктор ветеринарных наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии и экспертизы ФГБОУ ВО Уральский ГАУ, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-9689-1781>, e-mail: drozdova43@mail.ru.

Баркова Анна Сергеевна, доктор ветеринарных наук, доцент, заведующий кафедрой производства и экспертизы качества сельскохозяйственной продукции ФГБОУ ВО «КТГУ», г. Калининград, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2602-6810>, e-mail: barkova.as@mail.ru.

Исакова Мария Николаевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник отдела репродуктивной биологии и неонатологии ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-7130-5627>, e-mail: tmarya105@yandex.ru.

Ларионов Леонид Петрович, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия; e-mail: leonid-larionov@mail.ru.

Пермикин Василий Викторович, младший научный сотрудник технологической лаборатории ИОС УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8821-0920>, e-mail: vasilyy_permikin@mail.ru.

Стариков Никита Михайлович, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии и патобиохимии ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия; e-mail: info@urnivi.ru.

Хонина Татьяна Григорьевна, доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории органических материалов ИОС УрО РАН; профессор кафедры почвоведения, агроэкологии и химии имени профессора Н. А. Иванова ФГБОУ ВО Уральский ГАУ, г. Екатеринбург, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8746-7046>, e-mail: khonina@mail.ru.

Lyudmila I. Drozdova, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Head of the Department of Morphology and Expertise, FSBEI HE Ural SAU, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9689-1781>, e-mail: drozdova43@mail.ru.

Anna S. Barkova, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Associate Professor, Head of Department of Production and Quality Expertise of Agricultural Products, FSBEI HE "KSTU", Kaliningrad, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2602-6810>, e-mail: barkova.as@mail.ru.

Mariya N. Isakova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Department of Reproductive Biology and Neonatology, FSBSI UrFASRC, UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7130-5627>, e-mail: tmarya105@yandex.ru.

Leonid P. Larionov, Professor, Doctor of Science (Medicine), Professor of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, FSBI HPE "USMU" MOH Russia, Ekaterinburg, Russia; e-mail: leonid-larionov@mail.ru.

Vasily V. Permikin, Junior Researcher, Technological Laboratory, IOS UB RAS, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8821-0920>, e-mail: vasilyy_permikin@mail.ru.

Nikita M. Starikov, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Immunology and Pathobiochemistry, FSBSI UrFASRC, UrB of RAS, Ekaterinburg, Russia; e-mail: info@urnivi.ru.

Tat'yana G. Khonina, Doctor of Science (Chemistry), Leading Researcher, Laboratory of Organic Materials, IOS UB RAS; Professor of the Department of Soil Science, Agroecology and Chemistry named after professor N. A. Ivanov, FSBEI HE Ural SAU, Ekaterinburg, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8746-7046>, e-mail: khonina@mail.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-331-336
УДК 619:616.98:578.835.2:616-076



Биологические свойства штамма А 2205/G-IV вируса ящура

М. В. Сидоровская, С. Н. Фомина, В. В. Никифоров, Т. А. Комарова, М. А. Шевченко, Н. А. Колчанов, С. Р. Кременчугская

ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, Россия

РЕЗЮМЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения животных (ВОЖ), в странах Африки регулярно регистрируют ящур среди домашних и диких парнокопытных животных. Наиболее распространенными на Африканском континенте считаются генетические линии G-I, G-IV, G-VI, G-VII, ASIA/Iran-05 вируса ящура серотипа А. Поскольку Российская Федерация поддерживает тесные торгово-экономические отношения со странами Северной Африки, для нас особый интерес представляет изучение вируса ящура серотипа А генетической линии G-IV, который начиная с 2012 г. ежегодно является причиной вспышек инфекции в популяции естественно восприимчивых животных данного региона, при этом существует риск заноса вируса данного генотипа на территорию Российской Федерации. В связи с этим вопросы оценки риска заноса и своевременной диагностики ящура являются актуальными для ветеринарной службы России. В ходе исследований по изучению биологических и антигенных свойств штамма А 2205/G-IV вируса ящура в культурах клеток и организме естественно восприимчивых животных (крупный рогатый скот и свиньи) вирус адаптировали к репродукции в первично трипсинизированной культуре клеток свиной почки (СП), перевиваемых монотельных культурах клеток (IB-RS-2, ПСК-30, ЯДК-04, ВНК-21) в течение пяти последовательных пассажей. При наступлении 90–95%-го цитопатического действия в течение 14–19 ч после инфицирования культуры клеток вирус ящура считали адаптированным. Инфекционную активность адаптированного к культурам клеток вируса изучали титрованием микрометодом в культуре клеток IB-RS-2. Оценка антигенного соответствия в реакции микронейтрализации показала значительное отличие изучаемого штамма от производственных вакцинных штаммов А/Турция/06, А₂₂ № 550/Азербайджан/64, А₂₂/Ирак/64, А/Иран/97, А № 2155/Забайкальский/2013, А № 2166/Краснодарский/2013, А № 2269/ВНИИЗЖ/2015 вируса ящура.

Ключевые слова: вирус ящура, генотип, культура клеток, антигенное соответствие штаммов, Африка

Благодарности: Работа выполнена в рамках государственного задания по теме «Выявление возбудителей трансграничных заболеваний животных, изучение их биологических свойств, особенностей заноса и распространения болезней, вызываемых данными возбудителями, возможных факторов передачи».

Для цитирования: Сидоровская М. В., Фомина С. Н., Никифоров В. В., Комарова Т. А., Шевченко М. А., Колчанов Н. А., Кременчугская С. Р. Биологические свойства штамма А 2205/G-IV вируса ящура. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 331–336. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-331-336.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Фомина Светлана Николаевна, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник референтной лаборатории диагностики ящура ФГБУ «ВНИИЗЖ», 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьевец, e-mail: fomina@arriah.ru.

Biological properties of foot-and-mouth disease virus A 2205/G-IV strain

М. V. Sidorovskaya, S. N. Fomina, V. V. Nikiforov, T. A. Komarova, M. A. Shevchenko, N. A. Kolchanov, S. R. Kremenchugskaya

FGBI "Federal Centre for Animal Health" (FGBI "ARRIAH"), Vladimir, Russia

SUMMARY

According to the World Organisation for Animal Health, foot-and-mouth disease (FMD) is regularly reported in domestic and wild cloven-hoofed animals in Africa. G-I, G-IV, G-VI, G-VII, ASIA/Iran-05 genetic lineages of serotype A FMD virus are considered to be the most widespread on the African continent. Given the close economic and trade relations maintained by the Russian Federation with the countries of North Africa, of particular interest for us is studying the FMD virus of serotype A G-IV genetic lineage, which has been responsible for the infection outbreaks in the naturally susceptible animal population of the said region every year since 2012, and there is a risk of introduction of this virus genotype into the Russian Federation. Therefore, the issues of FMD introduction risk assessment and timely diagnosis are relevant for the Veterinary Service of Russia. FMD virus A 2205/G-IV strain tested for its biological and antigenic properties in cell cultures and naturally susceptible animals (cattle and pigs) was adapted for its reproduction in initially trypsinized porcine kidney (PK) cell culture, continuous monolayer cell cultures (IB-RS-2, PSGK-30, YaDK-04, BHK-21) by five serial passages. The virus was considered to be adapted when 90–95% cytopathic effect developed within 14–19 hours after the cell culture infection. The virus adapted to the cell cultures was tested for its infectivity with microtitration in IB-RS-2 cell culture. The virus strain tested for vaccine matching with microneutralization test (MNT) demonstrated significant difference from production A/Turkey/06, A₂₂ No. 550/Azerbaijan/64, A₂₂/Iraq/64, A/Iran/97, A No. 2155/Zabaikalsky/2013, A No. 2166/Krasnodarsky/2013, A No. 2269/ARRIAH/2015 strains of FMD virus.

Keywords: foot-and-mouth disease virus, genotype, cell culture, vaccine matching, Africa

© Сидоровская М. В., Фомина С. Н., Никифоров В. В., Комарова Т. А., Шевченко М. А., Колчанов Н. А., Кременчугская С. Р., 2023

Acknowledgements: The study was conducted under the governmental programme “Detection of transboundary animal disease agents, studies of their biological properties, introduction and spread patterns of diseases caused by these agents, potential transmission factors”.

For citation: Sidorovskaya M. V., Fomina S. N., Nikiforov V. V., Komarova T. A., Shevchenko M. A., Kolchanov N. A., Kremenchugskaya S. R. Biological properties of foot-and-mouth disease virus A 2205/G-IV strain. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 331–336. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-331-336.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Svetlana N. Fomina, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Reference Laboratory for FMD Diagnosis, FGBI “ARRIAH”, 600901, Russia, Vladimir, Yur’evets, e-mail: fomina@arriah.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Ящур (*Aphthae epizooticae* – лат., Foot and mouth disease – англ.) – острая высококонтагиозная инфекционная болезнь парнокопытных животных, вызываемая эпителиотропным РНК-содержащим вирусом семейства *Picornaviridae* рода *Aphthovirus*, которая характеризуется лихорадкой, гиперсаливацией, афтозным поражением слизистых оболочек ротовой полости, носового зеркала, кожи свода межкопытцевой щели и венчика, снижением молочной и мясной продуктивности скота [1, 2, 3]. Болезнь впервые была описана в середине XVI века, но и по сей день негативно влияет на развитие мировой торговли и экономики, обеспечение продовольственной безопасности стран, поскольку сопровождается колоссальными убытками в животноводческой отрасли сельского хозяйства [4, 5]. По современной классификации Всемирной организации здравоохранения животных (ВОЗЖ) ящур относится к группе трансграничных инфекций [6].

Вирус ящура имеет 7 значительно отличающихся друг от друга серологических типов (серотипы): А, О, С (не встречается с 2004 г.), SAT-1 (South Africa Territories-1), SAT-2, SAT-3, Asia-1 [7, 8]. Генетическое разнообразие эпизоотических изолятов и отсутствие перекрестной устойчивости у животных к разным серотипам вируса ящура обуславливают его широкое распространение по всему миру. Однако строгое соблюдение ограничительных мер по недопущению ввоза восприимчивого к ящуру скота из неблагополучных регионов на территорию стран, свободных от инфекции, а также использование средств своевременной диагностики и профилактики помогает предупреждать возникновение новых эпизоотий ящура. Тем не менее дикие парнокопытные животные, которые также восприимчивы к вирусу, могут мигрировать на большие расстояния, поддерживая при этом в течение длительного времени постоянную персистенцию возбудителя ящура в стаде [9, 10, 11, 12]. При нахождении на одной территории вместе с домашним скотом дикие парнокопытные выступают источником инфекции, что является одной из причин появления большого количества новых вспышек ящура [13, 14, 15].

От заноса возбудителя данного заболевания не застрахована ни одна страна, даже с высоким уровнем ветеринарного обеспечения, а экономический ущерб для сельского хозяйства при возникновении ящура и дальнейшем распространении инфекции может быть огромным [16]. Данные ВОЗЖ о неблагополучии стран мира по ящуру свидетельствуют о присутствии вируса в популяции восприимчивых животных трех континентов, при этом наибольшее количество эндемичных по ящуру стран регистрируется в Африке [17, 18, 19, 20].

В связи с тем, что Российская Федерация поддерживает тесное торгово-экономическое партнерство с государствами этого географического региона, изучение вируса ящура, циркулирующего на территории Африки, остается актуальным.

Цель исследований – изучение биологических, антигенных и репродуктивных свойств штамма вируса ящура А 2205/G-IV.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изолят вируса ящура А 2205/G-IV, принадлежащий к топотипу AFRICA генетической линии G-IV, поступил из Всемирной референтной лаборатории по ящуру (Пирбрайт, Великобритания) в ФГБУ «ВНИИЗЖ» для проведения научных исследований. Патологический материал, из которого был выделен вирус ящура, отобрали от крупного рогатого скота (КРС) на территории Арабской Республики Египет во время вспышек ящура в феврале 2018 г. В ходе работы вирус адаптировали к репродукции в первично трипсинизированной и перевиваемых монослойных культурах клеток.

Культура клеток. Для адаптации штамма А 2205/G-IV вируса ящура к клеточным культурам в работе использовали следующие клеточные линии: СП (первично трипсинизированная культура клеток почки свиньи), IB-RS-2 (перевиваемая культура клеток почки свиньи), ПСГК-30 (перевиваемая линия клеток свиного происхождения), ВНК-21 (перевиваемая культура клеток новорожденного сирийского хомячка) и ЯДК-04 (перевиваемая культура клеток гонады домашней козы). Чувствительность клеточных культур к штамму А 2205/G-IV вируса ящура исследовали в серии последовательных пассажей в культуральных пластиковых флаконах объемом 25 см³ с полностью сформированным монослоем и внесенной поддерживающей питательной средой. Инфицированный монослой клеток инкубировали при температуре (37,0 ± 0,2) °С до появления видимого цитопатического действия (ЦПД). Временные интервалы последующих пассажей, необходимые для развития 90–95%-го ЦПД, постепенно сокращались.

Определение биологической активности штамма на культуре клеток. Биологическую активность адаптированного к культурам клеток вируса исследовали в процессе титрования микрометодом в культуральных 96-луночных планшетах. Для этого на стерильной питательной среде Игла с pH 7,6 с содержанием антибиотика канамицина в концентрации 20 ЕД/см³ готовили ряд последовательных разведений вируса с четырехкратным шагом в двух повторностях. В качестве индикатора биологической активности использовали свежеприготовленную, без признаков контаминации посторонними микроорганизмами, суспензию клеток линии IB-RS-2

с концентрацией $(0,8-1,0) \times 10^6$ кл/см³. Закрытые планшеты с внесенными компонентами реакции помещали в СО₂-инкубатор с уровнем углекислого газа 5% при температуре $(37,0 \pm 0,2)$ °C на 48 ч. Учет результатов проводили по специфическому ЦПД вируса в культуре клеток с использованием инвертированного микроскопа. Расчет титра биологической активности вируса производили по методу Кербера и выражали Ig ТЦД/см³.

Животные. Адаптацию штамма вируса ящура А 2205/G-IV и определение титра инфекционной активности на естественно восприимчивых животных проводили на шести телятах черно-пестрой породы в возрасте 8–10 мес. массой 260–295 кг и шести подсвинках породы крупная белая в возрасте 4 мес. с массой тела 35–40 кг. Животные были получены из благополучных по инфекционным заболеваниям хозяйств Владимирской области.

Эксперименты на животных, проводимые при изучении биологических свойств штамма вируса ящура, осуществлялись в соответствии с межгосударственным стандартом ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными», принятым Межгосударственным советом по стандартизации, метрологии и сертификации (протокол от 22 декабря 2014 г. № 73-П).

Адаптация вируса ящура на КРС. Для адаптации вируса животным интрадермально инкулировали культуральную вирусную суспензию в 4 точки в объеме 0,1 см³. Во 2-м пассаже вводили 10%-ю вирусную суспензию, полученную из афтозного материала 1-го пассажа. Проявление клинических признаков ящура учитывали каждые 12 ч по наличию афтозных поражений.

Определение инфекционной активности вируса на КРС. Титр инфекционной активности изучаемого штамма вируса ящура определяли по методу Гендерсона. Для этого готовили десятикратные разведения 10%-й афтозной суспензии вируса ящура 2-го пассажа на фосфатно-буферном растворе (ФБР). Двум телятам интрадермально вводили подготовленные разведения вируса. Учет титрования производили через 24 ч по наличию афт на месте введения вирусосодержащего материала. Титр инфекционной активности вируса на КРС выражали в Ig ИД₅₀/0,1 см³.

Адаптацию вируса ящура на свиньях проводили заражением культуральной вирусной суспензией 4-месячных поросят (2 гол. на пассаж) внутрикожно в венчики копыт. Для получения 2-го пассажа использовали 10%-ю суспензию, приготовленную на ФБР из афтозного материала 1-го пассажа. Клинические признаки ящура в виде афтозных поражений регистрировали каждые 12 ч.

Определение инфекционной активности вируса ящура на свиньях проводили путем введения вирусной суспензии в виде десятикратных разведений на ФБР 10%-й суспензии афт 2-го пассажа двум подсвинкам внутрикожно в венчики копыт по методу Грейвса и Канлиффа. Учет титрования вируса на свиньях производили через 24 ч по наличию афт на месте введения разведений вирусосодержащего материала. Титр инфекционной активности вируса на свиньях выражали в Ig ИД₅₀/0,1 см³.

Определение антигенных свойств изолята в реакции нейтрализации микрометодом (РМН). Для изучения антигенного соответствия (r_1) штамма А 2205/G-IV

с производственными штаммами вируса ящура серотипа А в РМН использовали референтные сыворотки крови КРС, полученные при иммунизации моновалентными вакцинами, изготовленными из следующих штаммов вируса ящура: А/Турция/06, А₂₂ № 550/Азербайджан/64, А₂₂/Ирак/64, А/Иран/97, А № 2155/Забайкальский/2013, А № 2166/Краснодарский/2013, А № 2269/ВНИИЗЖ/2015. Реакцию проводили в соответствии с «Методическими указаниями по определению антигенного соответствия между эпизоотическими изолятами и производственными штаммами вируса ящура в перекрестной реакции микронейтрализации»¹, результаты интерпретировали согласно М. Rweyemamu [21].

Титр референтных сывороток крови против 100 ТЦД₅₀ гомологичного и гетерологичного вируса определяли в РМН при перекрестном титровании сыворотки с пятью дозами вируса, рассчитывали с использованием уравнения линейной регрессии и выражали в Ig. Показатель антигенного родства (значение r_1) находили как антилогарифм разности Ig титров сыворотки против гетерологичного и гомологичного вируса.

Полученные результаты интерпретировали следующим образом: при $r_1 \geq 0,3$ полевой изолят и производственный штамм вируса ящура являются антигенно родственными и вакцина из производственного штамма должна защищать от эпизоотического вируса; если $r_1 < 0,3$ – полевой изолят отличается от производственного штамма и вакцина из данного штамма вируса ящура не способна защищать от эпизоотического вируса.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Адаптация штамма А 2205/G-IV вируса ящура к клеточным культурам. Штамм А 2205/G-IV вируса ящура адаптировали в культурах клеток IB-RS-2, ПСГК-30, ВНК-21, ЯДК-04 и СП на протяжении пяти последовательных пассажей. Результаты исследований представлены в таблице 1.

Культура клеток отрицательного контроля на протяжении 72 ч наблюдения сохранялась неизменной (рис. 1, 4). За специфическое ЦПД, характерное для вируса ящура, принимали образование групп округляющихся вакуолизированных клеток (рис. 2, 5), у которых в дальнейшем отмечалась дегенерация ядер: кариолизис и кариопексис (рис. 3, 6). Вслед за этим клетки сморщивались и уменьшались в объеме, что в конечном счете приводило к деструкции монослоя. Перечисленные выше изменения, происходившие в клетках, свидетельствовали об активной репликации вируса.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что возбудитель ящура успешно адаптировался к культурам клеток ПСГК-30 и ВНК-21. Наиболее стабильный титр инфекционной активности вируса, находившийся в пределах от $7,03 \pm 0,25$ до $7,28 \pm 0,24$ Ig ТЦД₅₀/см³, отмечали при адаптации в клеточной культуре ВНК-21. Максимальная инфекционная активность штамма А 2205/G-IV вируса ящура составила $7,70 \pm 0,24$ Ig ТЦД₅₀/см³ на 4-м пассаже в монослое культуры клеток ПСГК-30. В культуре клеток IB-RS-2 титр инфекционной активности вируса нарастал постепенно от пассажа

¹ МУ 76-12 Методические указания по определению антигенного соответствия между эпизоотическими изолятами и производственными штаммами вируса ящура в перекрестной реакции микронейтрализации: утв. Россельхознадзором 13.09.2017. Владимир: ФГБУ «ВНИИЗЖ»; 2017. 24 с.

Таблица 1
Результаты адаптации штамма А 2205/G-IV вируса ящура в клеточных культурах ($n = 3$)

Table 1
Results of FMDV A 2205/G-IV strain adaptation in cell cultures ($n = 3$)

Наименование культуры клеток	Номер пассажа	Время наступления ЦПД, ч	Титр вируса, $\lg \text{TCID}_{50}/\text{cm}^3$
IB-RS-2	1	18	$5,50 \pm 0,13$
	2	15	$6,73 \pm 0,22$
	3	15	$7,03 \pm 0,07$
	4	11	$7,60 \pm 0,07$
	5	7	$6,59 \pm 0,30$
ПСГК-30	1	20	$6,80 \pm 0,12$
	2	15	$7,25 \pm 0,15$
	3	15	$6,81 \pm 0,23$
	4	9	$7,70 \pm 0,24$
	5	9	$7,28 \pm 0,16$
ВНК-21	1	22	$7,28 \pm 0,24$
	2	23	$7,03 \pm 0,25$
	3	20	$7,13 \pm 0,37$
	4	15	$7,25 \pm 0,25$
	5	11	$7,22 \pm 0,22$
ЯДК-04	1	12	$6,64 \pm 0,11$
	2	11	$7,01 \pm 0,40$
	3	10	$6,69 \pm 0,02$
	4	10	$7,60 \pm 0,07$
	5	11	$7,27 \pm 0,37$
СП	1	10	$7,28 \pm 0,17$
	2	7	$6,88 \pm 0,12$
	3	10	$6,85 \pm 0,03$
	4	9	$7,00 \pm 0,05$
	5	7	$6,94 \pm 0,80$

к пассажу: с $5,50 \pm 0,13 \lg \text{TCID}_{50}/\text{cm}^3$ в 1-м пассаже и до $7,60 \pm 0,07 \lg \text{TCID}_{50}/\text{cm}^3$ в 4-м пассаже, но на 5-м начал снижаться. В клеточной культуре СП титр вируса, наоборот, снижался при последовательном пассировании. В культуре клеток ЯДК-04 стабильно отмечали ЦПД. В среднем через 11 ч с момента инокуляции вируса. Титр инфекционной активности нарастал волнообразно от $6,64 \pm 0,11 \lg \text{TCID}_{50}/\text{cm}^3$ в 1-м пассаже до $7,27 \pm 0,37 \lg \text{TCID}_{50}/\text{cm}^3$ в 5-м пассаже.

Адаптация штамма А2205/G-IV вируса ящура к естественно восприимчивым животным. Для адаптации штамма А 2205/G-IV вируса ящура к естественно восприимчивым животным использовали вирусосодержащий материал с активностью $6,81 \pm 0,23 \lg \text{TCID}_{50}/\text{cm}^3$, полученный в 3-м пассаже в культуре клеток ПСГК-30.

Во время проведения эксперимента за животными было установлено ежедневное наблюдение. Прежде всего, оценивали общее состояние животных, учитывали появление хромоты у поросят и слюнотечения у телят, степень развития и количество возникающих афтозных поражений в местах инокуляции вирусной суспензии, проводили термометрию.

При проведении 1-го пассажа видимые и хорошо сформированные первичные афты, характерные для ящура, наблюдали через 28 ч после заражения: у КРС – в ротовой полости, у свиней – на венчиках копыт. На основании появления ярко выраженных клинических признаков ящура адаптацию на естественно восприимчивых животных считали успешной. Из полученного афтозного материала готовили 10%-ю суспензию для определения инфекционной активности вируса на КРС и свиньях, а также в первично трипсинизированной культуре клеток СП. Результаты титрования вируса на животных и в культуре клеток СП представлены в таблице 2.

Установлено, что 10%-е афтозные суспензии вируса, полученные из материала от КРС и свиней, на 1-м пассаже на животных имели титр инфекционной активности $4,00$ и $3,25 \lg \text{ID}_{50}/0,1 \text{ cm}^3$; на 2-м пассаже – $5,50$ и $5,00 \lg \text{ID}_{50}/0,1 \text{ cm}^3$ соответственно. В первично трипсинизированной культуре СП титр инфекционной активности 10%-й суспензии вируса, приготовленной из афт КРС и свиней, на этапе 1-го пассажа составил $4,67 \pm 0,30$ и $4,33 \pm 0,17 \lg \text{TCID}_{50}/0,1 \text{ cm}^3$; на 2-м пассаже – $6,00 \pm 0,14$ и $5,92 \pm 0,22 \lg \text{TCID}_{50}/0,1 \text{ cm}^3$ соответственно, что говорит об адаптации штамма А 2205G-IV вируса ящура к естественно восприимчивым животным.

Определение антигенных свойств штамма в РМН. Высокая изменчивость вируса ящура в пределах одного серотипа приводит к возникновению новых изолятов, которые могут отличаться по степени вирулентности, иммуногенности и антигенным свойствам от ранее выделенных штаммов вируса. Среди серотипов возбудителя данного заболевания антигенная изменчивость наиболее выражена у вируса ящура серотипа А, что может привести к проблемам в штаммоспецифической диагностике. В связи с этим особый интерес при изучении вируса ящура представляет определение антигенного родства вновь выделенных изолятов вируса ящура с ранее изученными и производственными штаммами гетерологичных генотипов. Результаты определения антигенного соответствия штамма А 2205/G-IV вируса ящура представлены в таблице 3.

Установлено, что штамм вируса ящура А 2205/G-IV антигенно отличается от производственных штаммов вируса ящура: А/Турция/06, А₂₂ № 550/Азербайджан/64, А₂₂/Ирак/64, А/Иран/97, А № 2155/Забайкальский/2013, А № 2166/Краснодарский/2013, А № 2269/ВНИИЗЖ/2015 – и не является для них родственными. Полученные результаты согласуются с данными Всемирной референтной лаборатории по ящуру (Пирбайт, Великобритания) [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования биологических и инфекционных свойств штамма А 2205/G-IV вируса ящура свидетельствуют о его высокой инерционности в отношении КРС и свиней, что может представлять значительную угрозу при заносе возбудителя генотипа А/AFRICA/G-IV в свободные от ящура страны.

Изучение антигенных свойств штамма вируса ящура А 2205/G-IV показало его значительное отличие от производственных штаммов вируса серотипа А (показатель r_1 от 0,06 до 0,25), включенных в состав вакцин, применяемых для профилактической иммунизации естественно восприимчивых животных на территории Российской Федерации и соседних стран. Полученные результаты свидетельствуют о том, что для мер экс-

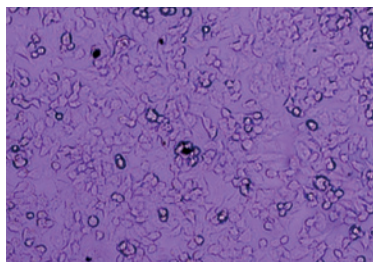


Рис. 1. Отрицательный контроль клеточной культуры ВНК-21 спустя 72 ч от начала культивирования (увеличение 200х)

Fig. 1. Negative control BHK-21 cell culture 72 hours after the start of cultivation (200× magnification)

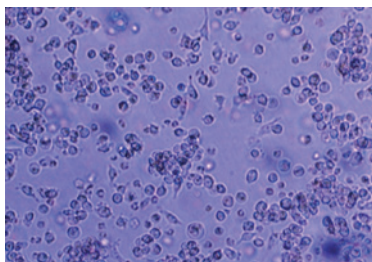


Рис. 2. ЦПД штамма А 2205/Г-IV вируса ящура в культуре клеток ВНК-21 спустя 20 ч с момента инокуляции (увеличение 200х)

Fig. 2. FMDV A 2205/G-IV strain CPE in BHK-21 cell culture 20 hours after inoculation (200× magnification)

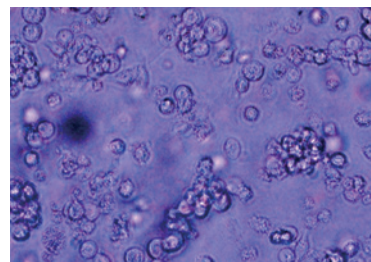


Рис. 3. Дегенеративные изменения в клетках линии ВНК-21 вследствие репликации штамма А 2205/Г-IV вируса ящура (увеличение 400х)

Fig. 3. Degenerative changes in BHK-21 cells as a result of FMDV A 2205/G-IV strain replication (400× magnification)

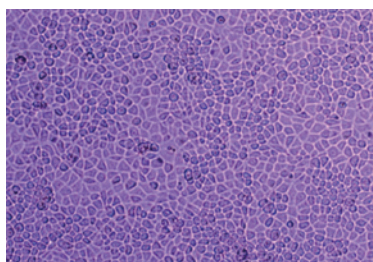


Рис. 4. Отрицательный контроль клеточной культуры IB-RS-2 спустя 72 ч от начала культивирования (увеличение 200х)

Fig. 4. Negative control IB-RS-2 cell culture 72 hours after the start of cultivation (200× magnification)

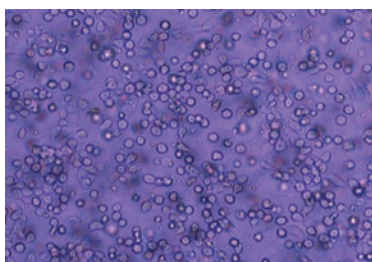


Рис. 5. ЦПД штамма А 2205/Г-IV вируса ящура в культуре клеток IB-RS-2 спустя 15 ч с момента инокуляции (увеличение 200х)

Fig. 5. FMDV A 2205/G-IV strain CPE in IB-RS-2 cell culture 15 hours after inoculation (200× magnification)

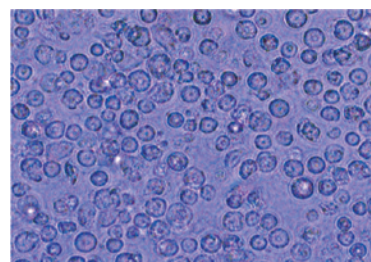


Рис. 6. Дегенеративные изменения в клетках линии IB-RS-2 вследствие репликации штамма А 2205/Г-IV вируса ящура (увеличение 400х)

Fig. 6. Degenerative changes in IB-RS-2 cells as a result of FMDV A 2205/G-IV strain replication (400× magnification)

Таблица 2

Результаты определения титра инфекционной активности 10%-й афтозной суспензии при адаптации штамма А 2205/Г-IV вируса ящура

Table 2

Results of infectivity titre determination for 10% aphthous suspension during FMDV A 2205/G-IV strain adaptation

Характеристика материала	Титр инфекционной активности вируса ящура в биологических системах		
	на КРС, Ig ИД ₅₀ /0,1 см ³ (n = 1)	на свиньях, Ig ИД ₅₀ /0,1 см ³ (n = 1)	в культуре клеток СП, Ig ТЦД ₅₀ /0,1 см ³ (n = 3, p < 0,01)
10%-я афтозная суспензия 1-й пассаж на КРС	4,00	—	4,67 ± 0,30
10%-я афтозная суспензия 1-й пассаж на свиньях	—	3,25	4,33 ± 0,17
10%-я афтозная суспензия 2-й пассаж на КРС	5,50	—	6,00 ± 0,14
10%-я афтозная суспензия 2-й пассаж на свиньях	—	5,00	5,92 ± 0,22

тренного реагирования при возникновении ящура, вызванного вирусом генетической линии A/AFRICA/G-IV, необходимы разработка и производство диагностических и вакцинных средств из гомологичных или близкородственных данному генотипу вируса ящура штаммов.

Для обеспечения экономической стабильности и продовольственной безопасности Российской Федерации, эпизоотического благополучия государства,

Таблица 3

Антигенное соответствие (r_1) в РМН штамма А 2205/Г-IV вируса ящура с производственными штаммами возбудителя серотипа А (n = 3)

Table 3

Antigenic relationship (r_1) between A 2205/G-IV strain and production strains of serotype A FMD virus (n = 3) in MNT

Наименование штаммов (генотипов) вируса ящура	Показатель r_1
A22 № 550/Азербайджан/64 (A/ASIA/Iraq-64)	0,22
A22/Ирак/64 (A/ASIA/Iraq-64)	0,15
A/Иран/97 (A/ASIA/Iran-97)	0,21
A/Турция/06 (A/ASIA/Iran-05)	0,08
A № 2155/Забайкальский/2013 (A/ASIA/Sea-97)	0,06
A № 2166/Краснодарский/2013 (A/ASIA/Iran-05SIS-10)	0,19
A № 2269/ВНИИЗЖ/2015 (A/ASIA/G-VII)	0,25

минимизации экономического ущерба при возможном возникновении вспышек ящура считаем целесообразным непрерывное проведение мониторинга эпизоотической ситуации по ящуру в мире с целью оценки риска заноса возбудителя на территорию России, разработки средств своевременной диагностики ящура на основе гетерогенных, нетипичных для нашего географического региона эпизоотических изолятов вируса ящура.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Бурдов А. Н., Дудников А. И., Малярец П. В., Иванющенко В. Н., Рахманов А. М., Шажко Ж. А. Ящур. Под ред. А. Н. Бурдова. М.: Агропромиздат; 1990. 320 с.
- Burdov A. N., Dudnikov A. I., Malyarets P. V., Ivanyushenkov V. N., Rakhmanov A. M., Shazhko Zh. A. Foot-and-mouth disease. Ed. by A. N. Burdov. Moscow: Agropromizdat; 1990. 320 p. (in Russ.)
- Жаров А. В. Патологическая анатомия животных: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Лань; 2013. 608 с.
- Zharov A. V. Pathological anatomy of animals: textbook. 2nd ed., revised and supplemented. Saint Petersburg: Lan'; 2013. 608 p. (in Russ.)
- Grubman M. J., Baxt B. Foot-and-mouth disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004; 17 (2): 465–493. DOI: 10.1128/CMR.17.2.465-493.2004.
- Knight-Jones T. J. D., Rushton J. The economic impacts of foot and mouth disease – what are they, how big are they and where do they occur? *Prev. Vet. Med.* 2013; 112 (3–4): 161–173. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2013.07.013.
- James A. D., Rushton J. The economics of foot and mouth disease. *Rev. Sci. Tech.* 2002; 21 (3): 637–644. DOI: 10.20506/rst.21.3.1356.
- WOAH. Terrestrial Animal Health Code. Режим доступа: <https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access>.
- Brooksby J. B. The virus of foot-and-mouth disease. *Adv. Virus Res.* 1958; 5: 1–37. DOI: 10.1016/s0065-3527(08)60670-3.
- Carrillo C., Tulman E. R., Delhon G., Lu Z., Carreno A., Vagnozzi A., et al. Comparative genomics of foot-and-mouth disease virus. *J. Virol.* 2005; 79 (10): 6487–6504. DOI: 10.1128/JVI.79.10.6487-6504.2005.
- Duchatel F., Bronsvoort B. M. de C., Lycett S. Phylogeographic analysis and identification of factors impacting the diffusion of foot-and-mouth disease virus in Africa. *Front. Ecol. Evol.* 2019; 7:371. DOI: 10.3389/fevo.2019.00371.
- Jamal S. M., Belsham G. J. Foot-and-mouth disease: past, present and future. *Vet. Res.* 2013; 44 (1):116. DOI: 10.1186/1297-9716-44-116.
- Jori F., Caron A., Thompson P. N., Dwarka R., Foggin C., de Garine-Wichatitsky M., et al. Characteristics of foot-and-mouth disease viral strains circulating at the wildlife/livestock interface of the Great Limpopo Transfrontier Conservation Area. *Transbound. Emerg. Dis.* 2016; 63 (1): e58–e70. DOI: 10.1111/tbed.12231.
- Teklehiorghis T., Moormann R. J. M., Weerdmeester K., Dekker A. Foot-and-mouth disease transmission in Africa: Implications for control, a review. *Transbound. Emerg. Dis.* 2016; 63 (2): 136–151. DOI: 10.1111/tbed.12248.
- Maree F. F., Kasanga C. J., Scott K. A., Opperman P. A., Chitray M., Sangula A. K., et al. Challenges and prospects for the control of foot-and-mouth disease: an African perspective. *Vet. Med. (Auckl.)*. 2014; 5: 119–138. DOI: 10.2147/VMRR.S62607.
- Bouguedour R., Ripani A. Review of the foot and mouth disease situation in North Africa and the risk of introducing the disease into Europe. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 2016; 35 (3): 757–768. DOI: 10.20506/rst.35.3.2566.
- McLachlan I., Marion G., McKendrick I. J., Porphyre T., Handel I. G., Bronsvoort B. M. Endemic foot and mouth disease: pastoral in-herd disease dynamics in sub-Saharan Africa. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1):17349. DOI: 10.1038/s41589-019-53658-5.
- Valarcher J. F., Leforban Y., Rweyemamu M., Roeder P. L., Gerbier G., Mackay D. K., et al. Incursions of foot-and-mouth disease virus into Europe between 1985 and 2006. *Transbound. Emerg. Dis.* 2008; 55 (1): 14–34. DOI: 10.1111/j.1865-1682.2007.01010.x.
- Pezzone G., Bregoli A., Grazioli S., Barbieri I., Madani H., Omani A., et al. Foot-and-mouth disease outbreaks due to an exotic virus serotype A lineage (A/AFRICA/G-IV) in Algeria in 2017. *Transbound. Emerg. Dis.* 2019; 66 (1): 7–13. DOI: 10.1111/tbed.13017.
- Ehizibolo D. O., De Vleeschauwer A. R., Haegeman A., Lefebvre D., Nwosuh C. I., Umoh J. U., et al. Serological and molecular epidemiology of foot-and-mouth disease viruses in agro-pastoralist livestock herds in the kachia grazing reserve, Nigeria. *Transbound. Emerg. Dis.* 2019; 66 (4): 1575–1586. DOI: 10.1111/tbed.13182.
- Gizaw D., Tesfaye Y., Wood B. A., Di Nardo A., Shegu D., Muluken A., et al. Molecular characterisation of foot-and-mouth disease viruses circulating in Ethiopia between 2008 and 2019. *Transbound. Emerg. Dis.* 2020; 67 (6): 2983–2992. DOI: 10.1111/tbed.13675.
- Lycett S., Tanya V. N., Hall M., King D. P., Mazeri S., Mioulet V., et al. The evolution and phylodynamics of serotype A and SAT2 foot-and-mouth disease viruses in endemic regions of Africa. *Sci. Rep.* 2019; 9 (1):5614. DOI: 10.1038/S41598-019-41995-4.
- Rweyemamu M. M. Antigenic variation in foot-and-mouth disease: studies based on the virus neutralization reaction. *J. Biol. Stand.* 1984; 12 (3): 323–337. DOI: 10.1016/s0092-1157(84)80013-x.
- WRLFMD Quarterly Report. Foot-and-mouth disease: April to June 2019. Режим доступа: https://www.wrlfmd.org/sites/world/files/quick_media/OIE-FAO%20FMD%20Ref%20Lab%20Report%20Apr%20-%20Jun%202019.pdf.

Поступила в редакцию / Received 11.09.2023

Поступила после рецензирования / Revised 18.10.2023

Принята к публикации / Accepted 06.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Сидоровская Мирослава Владимировна, аспирант, референтная лаборатория диагностики ящура ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6218-5846>, e-mail: miroslava_vet@icloud.com.

Фомина Светлана Николаевна, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник референтной лаборатории диагностики ящура ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-2122-9096>, e-mail: fomina@arriah.ru.

Никифоров Виктор Викторович, кандидат ветеринарных наук, заведующий референтной лабораторией диагностики ящура ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3390-3209>, e-mail: nikiforov@arriah.ru.

Комарова Татьяна Александровна, ведущий ветеринарный врач референтной лаборатории диагностики ящура ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; e-mail: komarova@arriah.ru.

Шевченко Максим Александрович, ведущий ветеринарный врач лаборатории профилактики ящура ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0009-0006-5874-8363>, e-mail: shevchenko_ma@arriah.ru.

Колчанов Николай Александрович, аспирант, ведущий ветеринарный врач отдела культуры клеток ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-3651-8517>, e-mail: kolchanov@arriah.ru.

Кременчугская Светлана Ревдиковна, доктор ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник референтной лаборатории диагностики ящура ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-8634-8205>, e-mail: kremenchugskaya@arriah.ru.

Miroslava V. Sidorovskaya, Postgraduate Student, Reference Laboratory for FMD Diagnosis, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6218-5846>, e-mail: miroslava_vet@icloud.com.

Svetlana N. Fomina, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Reference Laboratory for FMD Diagnosis, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2122-9096>, e-mail: fomina@arriah.ru.

Viktor V. Nikiforov, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Reference Laboratory for FMD Diagnosis, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3390-3209>, e-mail: nikiforov@arriah.ru.

Tatyana A. Komarova, Leading Veterinarian, Reference Laboratory for FMD Diagnosis, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; e-mail: komarova@arriah.ru.

Maxim A. Shevchenko, Leading Veterinarian, Laboratory for FMD Prevention, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0009-0006-5874-8363>, e-mail: shevchenko_ma@arriah.ru.

Nikolay A. Kolchanov, Postgraduate Student, Leading Veterinarian, Cell Cultivation Unit, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3651-8517>, e-mail: kolchanov@arriah.ru.

Svetlana R. Kremenchugskaya, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, Reference Laboratory for FMD Diagnosis, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8634-8205>, e-mail: kremenchugskaya@arriah.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-337-344
УДК 619:616.98:579.852.13-036.22(574)



Динамика эпизоотического процесса эмфизематозного карбункула животных на территории Республики Казахстан

А. Абуталип¹, Б. Д. Айтжанов¹, А. К. Мусаева¹, В. Ю. Сушич¹, Н. Н. Егорова¹, Е. К. Оспанов¹, М. А. Бердикулов², К. А. Калкабаев², Н. Матихан³

¹ ТОО «Казахский научно-исследовательский ветеринарный институт» (ТОО «КазНИВИ») г. Алматы, Республика Казахстан

² РГП «Национальный референтный центр по ветеринарии» Комитета ветеринарного контроля и надзора Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан (РГП «НРЦВ»), г. Астана, Республика Казахстан

³ НАО «Казахский национальный аграрный исследовательский университет» (КазНАИУ), г. Алматы, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

В 2012–2021 гг. на территории Республики Казахстан было зарегистрировано 2030 очагов острых инфекционных болезней животных, доля эмфизематозного карбункула животных из их числа составила 20,7% (421 очаг), что указывает на важное эпизоотологическое значение данной нозоединицы в инфекционной патологии животных в стране. Результаты анализа количества зарегистрированных очагов эмкара за 10 лет свидетельствуют о ежегодном значительном распространении заболевания (от 19 до 81 очага) на территории Республики Казахстан и о его стационарности. За этот период показатель очаговости по эмкару составил в среднем от 1 до 3 животных на один очаг, что свидетельствует о неконтагиозности эмкарной инфекции. Результаты исследований указывают на то, что эмкар в Республике Казахстан имеет сезонный характер с подъемом заболеваемости в осенние месяцы года, анализ данных за 2012–2022 гг. периодичности эпизоотий не выявил. Проведенное эпизоотологическое зонирование позволило установить, что в 6 областях, площадь которых составляет 42,8% площади всей территории республики, наблюдался высокий уровень напряженности эпизоотической ситуации по эмкару; в 5 областях, занимающих 35,7% территории страны, отмечена низкая степень напряженности эпизоотической ситуации; остальные 3 (21,5%) являются благополучными по заболеванию. Таким образом, зонирование территории республики по эмкару дает возможность дифференцированно планировать профилактические ветеринарные мероприятия и меры борьбы с ним по отдельным территориям (зонам) в зависимости от напряженности эпизоотической ситуации. Полученные результаты исследований позволяют усовершенствовать систему эпизоотологического надзора за эмкарной инфекцией, прогнозировать возможное территориальное расширение распространения заболеваемости животных и могут быть использованы при разработке противоэпизоотических мероприятий.

Ключевые слова: эмкар, эпизоотический очаг, напряженность эпизоотической ситуации

Благодарности: Исследование выполнено за счет средств, предоставленных Министерством сельского хозяйства Республики Казахстан в рамках научно-технической программы «Изучить эпизоотологическую характеристику территории страны по особо опасным болезням и разработать ветеринарно-санитарные мероприятия по повышению их эффективности» по бюджетной программе 267 «Повышение доступности знаний и научных исследований» Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан.

Для цитирования: Абуталип А., Айтжанов Б. Д., Мусаева А. К., Сушич В. Ю., Егорова Н. Н., Оспанов Е. К., Бердикулов М. А., Калкабаев К. А., Матихан Н. Динамика эпизоотического процесса эмфизематозного карбункула животных на территории Республики Казахстан. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 337–344. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-337-344.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Абуталип Аспен, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории бактериологии ТОО «КазНИВИ», A20C2E4 (050016), Республика Казахстан, г. Алматы, пр-т Райымбека, 223, e-mail: aspen_vet@mail.ru.

Dynamics of blackleg epizootic process in the Republic of Kazakhstan

A. Abutalip¹, B. D. Aitzhanov¹, A. K. Mussayeva¹, V. Yu. Sushchikh¹, N. N. Yegorova¹, Ye. K. Ospanov¹, M. A. Berdikulov², K. A. Kalkabayev², N. Matikhan³

¹ Kazakh Scientific Research Veterinary Institute (LLP "KazNIVI"), Almaty, Republic of Kazakhstan

² RSE "National Reference Center for Veterinary Medicine" of the Committee for Veterinary Control and Supervision of the Ministry of Agriculture of the Republic of Kazakhstan (RSE "NRTSV"), Astana, Republic of Kazakhstan

³ Kazakh National Agrarian Research University (KazNARU), Almaty, Republic of Kazakhstan

SUMMARY

In 2012–2021, 2,030 outbreaks of acute infectious animal diseases were registered in the Republic of Kazakhstan. Among all the diseases blackleg accounted for 20.7% (421 outbreaks), which suggests that the nosological unit is of high epizootological significance among other infectious animal diseases in the country.

© Абуталип А., Айтжанов Б. Д., Мусаева А. К., Сушич В. Ю., Егорова Н. Н., Оспанов Е. К., Бердикулов М. А., Калкабаев К. А., Матихан Н., 2023

Analysis of the blackleg outbreaks registered over the recent 10 years demonstrates a significant annual growth in the number of outbreaks (from 19 to 81 outbreaks) in the Republic of Kazakhstan and the disease persistence in the territory. Within the mentioned period, the average number of blackleg-infected animals per one outbreak ranged between 1 and 3 animals, which proves that blackleg is a non-contagious disease. The research indicates that blackleg is a seasonal disease in the Republic of Kazakhstan with an incidence rise in autumn. The data analysis for 2012–2022 did not reveal any regular blackleg epizootics. The epizootological zoning made it possible to conclude that the blackleg situation in 6 Oblasts (which account for 42.8% of the total territory) was rather tense; in 5 Oblasts (35.7% of the country's territory) the epizootic situation was less tense and the remaining 3 Oblasts (21.5%) are disease-free. Therefore, blackleg zoning in the Republic makes it possible to use a differential approach to planning preventive veterinary and control measures, depending on the intensity of the epizootic situation. The research results will help to improve the system of blackleg surveillance, to predict the disease spread in animals and can be used to develop anti-epizootic measures.

Keywords: blackleg, outbreak, intensity of the epizootic situation

Acknowledgements: The study was carried out with the funds provided by the Ministry of Agriculture of the Republic of Kazakhstan within the framework of the scientific and technical program "Studying epizootological environment in the country on highly dangerous diseases and developing veterinary and sanitary measures to improve it" (under Budget Program 267 "Improving access to knowledge and research" of the Ministry of Agriculture of the Republic of Kazakhstan).

For citation: Abutalip A., Aitzhanov B. D., Mussayeva A. K., Sushchikh V. Yu., Yegorova N. N., Ospanov Ye. K., Berdikulov M. A., Kalkabayev K. A., Matikhan N. Dynamics of blackleg epizootic process in the Republic of Kazakhstan. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 337–344. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-337-344.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Aspen Abutalip, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Chief Researcher, Laboratory of Bacteriology, LLP "KazNIVI", A20C2E4 (050016), Republic of Kazakhstan, Almaty, Raiymbek av., 223, e-mail: aspen_vet@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Эмфизематозный карбункул (эмкар) – остро протекающая неконтагиозная токсико-инфекционная болезнь крупного рогатого скота, характеризующаяся образованием быстро увеличивающихся крепитирующих припухлостей в мышцах тела и хромотой. К эмкару восприимчив крупный рогатый скот, в том числе буйволы. У овец возбудитель эмкара самостоятельного значения не имеет, чаще выделяется при злокачественном отеке. Отмечена более высокая восприимчивость к болезни крупного рогатого скота улучшенных, культурных, особенно мясных пород (с большой мышечной массой), более упитанных особей. Часто заболевают животные, привезенные в неблагополучную зону из других хозяйств или импортные. Болеет скот любого возраста, но наиболее чувствителен молодняк в возрасте от 3 мес. до 3–4 лет [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Возбудитель эмкара *Clostridium chauvoei* – анаэроб, представляющий собой прямые или слегка изогнутые, с закругленными концами палочки, располагающиеся одиночно, парами, реже короткими цепочками; в молодых культурах – грамположительные. Споры возбудителя очень устойчивы: несколько лет сохраняют жизнеспособность в почве, гниющих мышцах, навозе – до 6 мес., на дне водоемов – свыше 10 лет. При соответствующих условиях в почве возбудитель может вегетировать и размножаться. Биологические свойства возбудителя эмкара изучены многими исследователями [8, 9, 10, 11, 12]. Возбудитель эмфизематозного карбункула синтезирует и выделяет экзотоксин. В составе токсина обнаружены гемотоксический и некротизирующий компоненты. Другим диагностическим фактором данного микроба является способность продуцировать аггрессины [13, 14, 15, 16].

Эмкар распространен во всех странах мира независимо от географического положения и почвенно-климатических условий. В неблагополучных хозяйствах причиняет большой ущерб из-за гибели животных и затрат на проведение противоэпизоотических меро-

приятий [17, 18, 19, 20, 21]. В странах СНГ заболевание зарегистрировано во всех регионах [22, 23, 24].

Эмкар был известен с древних времен народностям, занимавшимся скотоводством. Казахи уже давно отличали это заболевание от сибирской язвы и называли его «карасан» (черное бедро, ягодица).

В инфекционной патологии животных в Казахстане эмфизематозный карбункул крупного рогатого скота занимает одно из ведущих мест, многие области республики независимо от географического положения и почвенно-климатических условий являются стационарно неблагополучными по этой болезни [25, 26, 27]. При позднем выявлении и несвоевременном принятии соответствующих мер заболевание способно нанести серьезный урон животноводству республики, включая гибель животных и затраты на проведение противоэпизоотических мероприятий. Даже несмотря на проводимые плановые профилактические прививки и мероприятия, направленные на предупреждение, обнаружение и ликвидацию очагов, в неблагополучных местностях болезнь остается серьезной проблемой, требующей изучения.

Исходя из актуальности проблемы, настоящие научные изыскания направлены на проведение мониторинговых исследований на эмкар и разработку карты зонирования территории Республики Казахстан по уровню напряженности эпизоотической ситуации по заболеванию.

Новизна работы заключается в изучении общих закономерностей распространения и механизмов проявления эпизоотического процесса эмкара животных, получении новых эпизоотологических данных, которые будут использованы при разработке эпизоотической карты зонирования территории Республики Казахстан, что позволит рационально спланировать и осуществить мероприятия по борьбе с эмкаром животных.

Цель работы – оценка эпизоотической ситуации по эмкару в 2012–2021 гг. и зонирование территории Республики Казахстан в зависимости от степени напряженности ситуации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При выполнении научно-исследовательской работы использованы официально регламентированные при диагностике эмкара животных методы исследований согласно ГОСТ 26503-85. Для проведения эпизоотологического мониторинга эмкара использовали методику исследований, описанную в соответствующих руководствах [28, 29].

Напряженность эпизоотической ситуации по эмкару вычисляли по формуле:

$$W = n / N \times t / T,$$

где W – коэффициент напряженности эпизоотической ситуации; n – количество очагов эмкара в 2012–2021 гг.; N – общее количество очагов острых инфекционных болезней в 2012–2021 гг.; t – число лет, в течение которых регистрировали болезнь; T – время наблюдения (лет).

С целью изучения проявления эпизоотического процесса и контроля эмкара животных собраны и проанализированы: статистические обзоры и официальные отчеты по ветеринарному благополучию по эмкару животных Комитета ветеринарного контроля и надзора Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан (КВКН МСХ РК) и РГП «Республиканская ветеринарная лаборатория»; результаты, полученные сотрудниками ветеринарных лабораторий и исполнителями проекта во время проведения серологических и бактериологических исследований и при осуществлении эпизоотологического и иммунологического мониторинга и контроля над эмкаром животных, а также материалы клинико-эпизоотологических обследований эпизоотических очагов эмкара животных в районах и областях республики.

Для зонирования территории использованы ретроспективные данные распространения эпизоотических очагов эмкара животных за ряд лет в разрезе отдельных областей, которые были проанализированы, и составлена эпизоотическая карта, где обозначены области с различной степенью риска распространения инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для определения эпизоотологической характеристики территории Республики Казахстан проведен анализ эпизоотической ситуации по эмфизематозному карбункулу животных за 10 лет.

В таблице 1 показано количество очагов острых инфекционных болезней животных и эмкара, зарегистрированных на территории Республики Казахстан в 2012–2021 гг.

Установлено, что за анализируемый период на территории республики было зарегистрировано 2030 очагов острых инфекционных болезней животных, из них очагов эмкара – 421, то есть доля данного заболевания в общем количестве очагов острых инфекционных болезней составляет 20,7%. В 2012–2021 гг. больше всего регистрировали эпизоотические очаги бешенства и эмкара. Далее в порядке убывания идут очаги пастереллеза, гриппа птиц, вирусной диареи и ринотрахеита крупного рогатого скота и др. В отдельные годы в некоторых областях доля эмкара в общем количестве очагов составляла от 68,8% (2021 г., Актыбинская область) до 86,2% (2019 г., Западно-Казахстанская область). Эти данные указывают на важное эпизоотологическое значение эмкара в инфекционной патологии животных на территории Республики Казахстан.

Таблица 1
Количество очагов острых инфекционных болезней животных и эмкара в 2012–2021 гг.

Table 1
Number of outbreaks of acute infectious animal diseases and blackleg in 2012–2021

Наименование области	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	За весь период
Западно-Казахстанская	14/7	45/15	64/23	57/31	23/8	10/3	31/10	29/25	61/47	14/7	348/176
Восточно-Казахстанская	47/5	28/0	32/8	55/5	18/3	24/12	29/13	25/13	38/12	24/12	320/83
Жамбылская	57/4	32/3	21/4	29/2	25/4	34/15	15/7	24/10	8/1	30/2	275/52
Алматинская	22/0	18/0	10/0	14/1	15/1	24/14	13/5	20/7	8/4	11/4	155/36
Актыбинская	8/2	15/0	8/1	10/2	11/1	9/2	12/3	9/3	15/8	16/11	113/33
Павлодарская	0/0	4/0	6/1	14/3	6/2	3/1	2/0	6/2	26/5	14/3	81/17
Костанайская	7/3	18/0	2/0	17/1	10/2	4/0	7/0	44/1	19//1	17/1	145/9
Карагандинская	2/0	10/1	8/2	19/0	8/0	7/0	11/1	5/1	15/1	8/2	93/8
Атырауская	4/0	6/0	9/0	9/0	16/0	7/0	14/1	6/1	7/1	0/0	78/3
Акмолинская	9/1	15/0	12/0	23/0	2/0	1/0	7/0	4/0	25/1	23/1	121/3
Северо-Казахстанская	1/0	8/0	3/0	3/0	2/0	2/0	2/0	2/0	56/0	47/1	126/1
Кызылординская	0/0	0/0	0/0	6/0	0/0	0/0	0/0	0/0	4/0	0/0	10/0
Мангистауская	4/0	4/0	4/0	3/0	0/0	0/0	15/0	1/0	6/0	0/0	37/0
Туркестанская	5/0	9/0	15/0	18/0	13/0	17/0	5/0	8/0	38/0	0/0	128/0
Итого	180/22	212/19	194/39	277/45	149/21	142/47	163/40	183/63	326/81	204/44	2030/421

* В числителе – общее количество очагов острых инфекционных болезней; в знаменателе – количество очагов эмкара.

* In the numerator – total number of outbreaks of acute infectious diseases; in the denominator – number of blackleg outbreaks.



Рис. 1. Динамика регистрации очагов эмкара и его доля в общем количестве очагов острых инфекционных болезней животных на территории Республики Казахстан (2012–2021 гг.)

Fig. 1. Registration of blackleg outbreaks and its share in the total number of acute infectious animal diseases in the Republic of Kazakhstan (2012–2021)

Об эпизоотологической характеристике территории страны по эмкару также можно судить по количеству зарегистрированных эпизоотических очагов болезни за определенный период времени. Так, средний годовой областной показатель количества эпизоотических очагов эмкара по республике можно рассчитать, разделив общее количество очагов эмкара за десятилетний период на количество территориальных единиц Казахстана: $421 / 14 = 30$.

Исходя из этого, области с количеством очагов выше 30 можно отнести к территориям с высоким уровнем распространения эмкара: Западно-Казахстанская область – 176 очагов, Восточно-Казахстанская область – 83, Жамбылская – 52, Алматинская – 36, Актюбинская – 33, а ниже 30 – со средним и низким уровнем: Павлодарская – 17, Костанайская – 9, Карагандинская – 8, Атырауская – 3, Акмолинская – 3, Северо-Казахстанская область – 1. Территории оставшихся трех областей (Кызылординской, Мангистауской, Туркестанской) считаются благополучными по этой инфекции.

На рисунке 1 представлена динамика регистрации очагов эмкара на территории Республики Казахстан и его удельный вес в общем количестве очагов острых инфекционных болезней животных в 2012–2021 гг.

Как видим, кривая, отражающая долю эмкара в общем количестве очагов острых инфекционных болезней животных, все эти годы идет почти параллельно с кривой, показывающей ежегодное количество очагов инфекции. Исключение составляет только 2020 г., когда зафиксировано наибольшее число очагов эмкара (81) за 10-летний период, а его доля в общем количестве очагов острых инфекционных болезней животных снизилась почти в полтора раза (24,8%) по сравнению с предыдущим годом (34,4%).

Таким образом, результаты анализа количества зарегистрированных на протяжении 10 лет (2012–2021 гг.) очагов эмкара свидетельствуют о ежегодном значительном распространении эмфизематозного карбункула на территории Республики Казахстан (от 19 до 81 очага) и о его стационарности.

Для характеристики эпизоотического процесса инфекционной болезни применяют показатель очаговости – среднее количество животных, заболевших в одном эпизоотическом очаге или неблагополучном пункте. В 2012–2021 гг. показатель очаговости по эм-

кару на территории Республики Казахстан составил в среднем от 1 до 3 животных на один очаг, что подтверждает неконтагиозность эмкарной инфекции. Эти данные согласуются с данными других исследователей [30].

Ранее нами изучена сезонность возникновения эмкара на территории Республики Казахстан в 2016–2020 гг. Было установлено, что максимальное количество зарегистрированных очагов в этот период приходилось на ноябрь. В этом месяце зафиксировано 69 очагов, что составляет 27,4% от общего количества (252) зарегистрированных очагов эмкара. Данный показатель в убывающем порядке был равен: 25,4% – в октябре, 11,9% – в сентябре, 10,3% – в августе, 7,9% – в июле, 4,7% – в июне, 2,7% – в марте, 2,4% – в декабре. На январь и февраль пришлось по 1,9%, на апрель и май – по 1,6% очагов от общего количества зарегистрированных очагов эмкара за 5-летний период [31].

Эти данные свидетельствуют о сезонном проявлении эмкара в Республике Казахстан (август, сентябрь, октябрь и ноябрь), что дает возможность исследователям и ветеринарным работникам конкретизировать причины и факторы этой закономерности и скорректировать проводимые профилактические и противоэпизоотические мероприятия.

Важным в ходе эпизоотологического исследования является установление периодичности эпизоотий – явления подъемов и спадов эпизоотического процесса, повторяющихся с интервалами, как правило, в несколько лет. Периодичность особенно характерна для эпизоотий тех инфекционных заболеваний, которые из-за высокой контагиозности возбудителей, их вызывающих, поражают большую часть восприимчивых животных, а также для стихийно развивающихся эпизоотий, когда не проводятся эффективные противоэпизоотические мероприятия. В результате наблюдения за эпизоотическими процессами эмкара на территории Республики Казахстан в 2012–2021 гг. периодичность эпизоотий не установлена.

Далее, используя основные показатели эпизоотического процесса эмкара за последние 10 лет, проведено зонирование территории Республики Казахстан по степени напряженности эпизоотической ситуации по заболеванию.

Напряженность эпизоотической ситуации – это сравнительная характеристика конкретных территорий по степени распространения эпизоотического процесса (интенсивности проявления) инфекционной болезни на основании анализа нескольких эпизоотологических показателей.

В таблице 2 представлены основные показатели эпизоотического процесса при эмкаре на территории Республики Казахстан за 2012–2021 гг., необходимые для определения напряженности эпизоотической ситуации.

Установили, что на территории Республики Казахстан в 2012–2021 гг. средний показатель напряженности эпизоотической ситуации по эмкару составил 0,15. Исходя из этого, области с показателями 0,15 и выше отнесли к территориям с высокой степенью напряженности эпизоотической ситуации, а ниже 0,15 – с низкой. Области с показателями $W = 0$ (Кызылординская, Мангистауская, Туркестанская) в этот период времени были благополучными по заболеванию.

На основании полученных результатов составлена карта зонирования территории Республики Казахстан

Таблица 2

Показатели эпизоотического процесса при эмкаре на территории Республики Казахстан за 2012–2021 гг.

Table 2

Indicators of the epizootic process in case of blackleg in the Republic of Kazakhstan for 2012–2021

Наименование областей	Показатели эпизоотического процесса						
	n	N	ДЭ, %	t	T	ИЭ	W
Западно-Казахстанская	176	348	50,5	10	10	1,0	0,51
Восточно-Казахстанская	83	320	25,9	9	10	0,9	0,23
Актюбинская	33	113	29,2	9	10	0,9	0,26
Жамбылская	52	275	18,9	10	10	1,0	0,19
Алматинская	36	155	23,2	7	10	0,7	0,16
Павлодарская	17	81	20,9	7	10	0,7	0,15
Костанайская	9	145	6,2	6	10	0,6	0,04
Карагандинская	8	93	8,6	6	10	0,6	0,05
Атырауская	3	78	3,8	3	10	0,3	0,01
Акмолинская	3	121	2,5	3	10	0,3	0,01
Северо-Казахстанская	1	126	0,8	1	10	0,1	0,001
Кызылординская	0	10	0	0	10	0	0
Мангистауская	0	37	0	0	10	0	0
Туркестанская	0	128	0	0	10	0	0
Итого	421	2030	20,7	7,1	10	0,71	0,15

n – количество очагов эмкара (number of blackleg outbreaks); N – общее количество очагов острых инфекционных болезней в 2012–2021 гг. (total number of outbreaks of acute infectious animal diseases in 2012–2021); ДЭ – доля эмкара в общем количестве очагов острых инфекционных болезней животных (blackleg share in the total number of outbreaks of acute infectious animal diseases); t – число лет, на протяжении которых регистрировали болезнь (number of years when the disease was reported); T – время наблюдения (time of observation); ИЭ – индекс эпизоотичности (epizootic index); W – коэффициент напряженности эпизоотической ситуации (intensity of epizootic situation).

по уровню напряженности эпизоотической ситуации по эмкару в 2012–2021 гг.

Как видно из рисунка 2, в эти годы в 6 областях (Западно-Казахстанской, Восточно-Казахстанской, Актюбинской, Жамбылской, Алматинской, Павлодарской), площадь которых составляет 42,8% площади всей территории республики, наблюдался высокий уровень напряженности эпизоотической ситуации по эмкару; в 5 областях (Костанайской, Карагандинской, Атырауской, Акмолинской, Северо-Казахстанской), занимающих 35,7% территории страны, отмечена низкая степень напряженности эпизоотической ситуации.

Таким образом, 78,5% территории Республики Казахстан в период с 2012 по 2021 г. оказались неблагополучными по эмкару животных, остальные три (21,5%): Кызылординская, Мангистауская, Туркестанская – являются благополучными по заболеванию.

Данные, полученные при эпизоотическом зонировании, позволяют дифференцированно планировать профилактические ветеринарные мероприятия и меры борьбы с эмкаром по отдельным территориям (зонам) в зависимости от напряженности эпизоотической ситуации.

В областях с высокой степенью напряженности эпизоотической ситуации по эмкару необходимо осуществлять комплекс профилактических мероприятий во всех хозяйствах области для всех восприимчивых сельскохозяйственных животных всех возрастных групп.

На территории областей с низкой степенью напряженности эпизоотической ситуации нужно проводить профилактическую вакцинацию восприимчивого поголовья животных в неблагополучных пунктах. На территории областей, где за весь период изучения болезнь не регистрировали, – ограничиться выполнением общих ветеринарно-санитарных мероприятий.

Полученные результаты исследований позволяют усовершенствовать систему эпизоотологического надзора за эмкарной инфекцией, прогнозировать возможное территориальное расширение распространения заболеваемости животных и могут быть использованы при разработке противоэпизоотических мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги выполненного исследования, следует отметить, что поставленная цель, состоявшая в оценке эпизоотической ситуации в 2012–2021 гг. и разработке карты зонирования территории Республики Казахстан по степени ее напряженности, была достигнута.

В ходе работы установлено, что в период с 2012 по 2021 г. (10 лет) на территории Республики Казахстан зарегистрировано 2030 очагов острых инфекционных болезней животных, из них 421 очаг эмкара, то есть доля данной нозоединицы в общем количестве очагов острых инфекционных болезней составила 20,7%, что указывает на важное эпизоотологическое значение эмкара в инфекционной патологии животных.



Рис. 2. Карта зонирования территории Республики Казахстан по уровню напряженности эпизоотической ситуации по эмкару в 2012–2021 гг. (ЗКО – Западно-Казахстанская область; ВКО – Восточно-Казахстанская область; СКО – Северо-Казахстанская область)

Fig. 2. Zoning the Republic of Kazakhstan according to the intensity of the blackleg epizootic situation in 2012–2021 (ЗКО – West Kazakhstan Oblast; ВКО – East Kazakhstan Oblast; СКО – North Kazakhstan Oblast)

Результаты анализа количества зарегистрированных очагов за этот период свидетельствуют о ежегодном значительном распространении эмкара (от 19 до 81 очага) на территории Республики Казахстан и о его стационарности.

Для характеристики эпизоотического процесса эмкара определен показатель очаговости на территории Республики Казахстан, который составил в среднем от 1 до 3 животных на один очаг, что говорит о неконтагиозности эмкарной инфекции.

Полученные при исследовании данные свидетельствуют о сезонном проявлении эмкара в Республике Казахстан (август, сентябрь, октябрь и ноябрь), а при наблюдении за эпизоотическими процессами болезни в 2012–2021 гг. периодичность эпизоотий не установлена.

Используя основные показатели эпизоотического процесса за последние 10 лет, составлена карта зонирования территории Республики Казахстан по степени напряженности эпизоотической ситуации по эмкару в 2012–2021 гг. Полученные результаты зонирования позволяют дифференцированно планировать противо-эпизоотические мероприятия по отдельным зонам в зависимости от напряженности эпизоотической ситуации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Данилюк А. В., Капустин А. В. Распространенность и видовое разнообразие клостридий – возбудителей анаэробных инфекций крупного рогатого скота. *Труды Всероссийского НИИ экспериментальной ветеринарии им. Я. П. Коваленко*. 2019; 81: 19–26. DOI: 10.30917/ATT-PRINT-2019-10.
2. Datta S., Karmakar U. K. Black quarter in a cow: A case report. *Explor. Anim. Med. Res.* 2017; 7 (1): 113–115. Режим доступа: https://animalmedicalresearch.org/Vol.7_Issue-1_June_2017/Sanjay%20Dutta.pdf.
3. Ziech R. E., Gressler L. T., Frey J., de Vargas A. C. Blackleg in cattle: current understanding and future research needs. *Ciênc. Rural.* 2018; 48:e20170939. DOI: 10.1590/0103-8478cr20170939.
4. Daly R. F., Miskimins D. W., Good R. G., Stenberg T. Blackleg (*Clostridium chauvoei* infection) in beef calves: a review and presentation of two cases with uncommon pathologic presentations. *Bov. Pract.* 2009; 43 (2): 153–158. DOI: 10.21423/bovine-vol43no2p153-158.
5. Harwood D. G., Higgins R. J., Aggett D. J. Outbreak of intestinal and lingual *Clostridium chauvoei* infection in two-year-old Friesian heifers. *Vet. Rec.* 2007; 161 (9): 307–308. DOI: 10.1136/vr.161.9.307.
6. Kriek N. P. J., Odendaal M. W. *Clostridium chauvoei* infections. In: *Infectious diseases of livestock*. Ed. by R. Coetzer, R. C. Tustin. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004; 1856–1862.
7. Useh N. M., Nok A. J., Esievo K. A. N. Blackleg in ruminants. *CABI Reviews.* 2006; 1 (040): 1–8. DOI: 10.1079/PAVSNNR20061040.
8. Minett F. C. Pathogenesis of black quarter; tissue damage and spore latency. *J. Comp. Pathol. Ther.* 1948; 58 (3): 201–209. DOI: 10.1016/s0368-1742(48)80020-2.
9. Pires P. S., Santos R. L., da Paixão T. A., de Oliveira Bernardes L. C., de Macêdo A. A., Gonçalves L. A., et al. Intracellular survival of *Clostridium chauvoei* in bovine macrophages. *Vet. Microbiol.* 2017; 199: 1–7. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.11.027.
10. Rychener L., In-Albon S., Djordjevic S. P., Chowdhury P. R., Nicholson P., Ziech R. E., et al. *Clostridium chauvoei*, an evolutionary dead-end pathogen. *Front. Microbiol.* 2017; 8:1054. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01054.
11. Schocken-Iturrino R. P., et al. Presence of viable spores of bacteria of the genus *Clostridium* in muscle and liver of bovine slaughtered for consumption. *ARS Veterinária*. 2000; 16: 109–111.
12. Колесникова Ю. Н., Пименов Н. В., Капустин А. В. Этиология анаэробных инфекций у крупного рогатого скота и сравнительная характеристика выделенных штаммов клостридий. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. 2016; 8 (56): 39–48. DOI: 10.18551/rjoas.2016-08-07.
13. Useh N. M., Nok A. J., Esievo K. A. N. Pathogenesis and pathology of blackleg in ruminants: the role of toxins and neuraminidase. A short review. *Vet. Q.* 2003; 25 (4): 155–159. DOI: 10.1080/01652176.2003.9695158.
14. Frey J., Johansson A., Bürki S., Vilei E. M., Redhead K. Cytotoxin CctA, a major virulence factor of *Clostridium chauvoei* conferring protec-

tive immunity against myonecrosis. *Vaccine*. 2012; 30 (37): 5500–5505. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.050.

15. Mudenda Hang'ombe B., Kohda T., Mukamoto M., Kozaki S. Purification and sensitivity of *Clostridium chauvoei* hemolysin to various erythrocytes. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 29 (4): 263–268. DOI: 10.1016/j.cimid.2006.06.002.

16. Cortiñas T. I., Mattar M. A., de Guzmán A. M. S. Alpha and beta toxin activities in local strains of *Clostridium chauvoei*. *Anaerobe*. 1999; 5: 297–299. DOI: 10.1006/anae.1999.0211.

17. Abreu C. C., Blanchard P. C., Adaska J. M., Moeller R. B., Anderson M., Navarro M. A., et al. Pathology of blackleg in cattle in California, 1991–2015. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2018; 30: 894–901. DOI: 10.1177/1040638718808567.

18. Heckler R. F., de Lemos R. A. A., Gomes D. C., Dutra I. S., Silva R. O. S., Lobato F. C. F., et al. Blackleg in cattle in the state Mato Grosso do Sul, Brazil: 59 cases. *Pesq. Vet. Bras.* 2018; 38 (1): 6–14. DOI: 10.1590/1678-5150-pvb-4964.

19. Hussain R., Ehtisham-ul-Haque S., Khan I., Jabeen G., Siddique A. B., Ghaffar A., et al. Clinico-hematological, patho-anatomical and molecular based investigation of blackleg disease in Cholistani cattle. *Pak. J. Agri. Sci.* 2021; 58 (3): 1017–1025. DOI: 10.21162/PAKJAS/21.1240.

20. Gacem F., Madadi M. A., Khecha N., Bakour R. Study of vaccinal properties of *Clostridium chauvoei* strains isolated during a blackleg outbreak in cattle in Algeria. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2015; 21 (6): 825–829. DOI: 10.9775/kvfd.2015.13616.

21. Wolf R., Hiesel J., Kuchling S., Deutz A., Kastelic J., Barkema H. W., Wagner P. Spatial-temporal cluster analysis of fatal *Clostridium chauvoei* cases among cattle in Styria, Austria between 1986 and 2013. *Prev. Vet. Med.* 2017; 138: 134–138. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2017.01.019.

22. Blokhin A. A., Toropova N. N., Burova O. A., Iashin I. V., Zakharova O. I. Blackleg in cattle in the Irkutsk Region. *Front. Vet. Sci.* 2022; 9:872386. DOI: 10.3389/fvets.2022.872386.

23. Капустин А. В., Алипер Т. И. Эпизоотология и профилактика клостридиозов крупного рогатого скота. *Единый мир – единое здоровье: материалы конгресса (Уфа, 19–21 апреля 2017 г.)*. Уфа: Российская ветеринарная ассоциация; 2017; 106–108. EDN: ZARMNR.

24. Максимович В. В., Багрецов В. Ф., Билецкий О. Р., Бублов А. В., Верbitskiy A. A., Гайсенко С. Л. и др. Эпизоотология и инфекционные болезни: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. Минск: ИВЦ Минфина; 2017; 106–108.

25. Кайырболат А. С. Эпизоотическая ситуация по эмфизематозному карбункулу в Казахстане. *Сейфуллинские чтения – 16: Молодежная наука новой формации – будущее Казахстана: материалы международной научно-теоретической конференции (24 апреля 2020 г.)*. Нур-Султан: Казахский агротехнический университет им. С. Сейфуллина; 2020; 1 (1): 278–280. Режим доступа: <https://kazatu.edu.kz/assets/i/science/sf16-animal-130.pdf>.

26. Одаренко К. И., Грязин В. И. Реакция агглютинации (РА) при эмфизематозном карбункуле. *Труды Казахского научно-исследовательского ветеринарного института*. 1976; 16: 180–184.

27. Айтжанов Б. Д. Эффективность метода иммунофлуоресценции при выявлении возбудителей и специфических антител эмфизематозного карбункула и злокачественного отека крупного рогатого скота и овец: дис. ... канд. вет. наук. Алма-Ата; 1986. 183 с.

28. Бакулов И. А., Книзе А. В., Котляров В. М. Методические рекомендации по ведению эпизоотологического мониторинга экзотических особо опасных и малоизученных болезней животных. Покров: ВНИИВМ; 2005; 26–50.

29. Макаров В. В., Святковский А. В., Кузьмин В. А., Сухарев О. И. Эпизоотологический метод исследования: учебное пособие. СПб.: Лань; 2009; 13–29.

30. Коваленко Я. Р. Анаэробные инфекции сельскохозяйственных животных. М.: Сельхозгиз; 1954. 360 с.

31. Abutalip A., Laskavy V., Aitghanov B., Baikadamova G., Abubekova A. Epizootic situation of animal emcar (blackleg) on the territory of the Republic of Kazakhstan for 2010–2020. *Вестник науки Казахского агротехнического университета им. С. Сейфуллина*. 2022; 3 (114): 167–180. DOI: 10.51452/kazatu.2022.3(114).1173.

REFERENCES

1. Danilyuk A. V., Kapustin A. V. The prevalence and species diversity of clostridia, the causative agents of anaerobic infections in cattle. *Proceedings of the All-Russian Research Institute of Experimental Veterinary Medicine*. Ya. R. Kovalenko. 2019; 81: 19–26. DOI: 10.30917/ATT-PRINT-2019-10. (in Russ.).

2. Datta S., Karmakar U. K. Black quarter in a cow: A case report. *Explor. Anim. Med. Res.* 2017; 7 (1): 113–115. Available at: https://animalmedicalresearch.org/Vol.7_Issue-1_June_2017/Sanjoy%20Dutta.pdf.

3. Ziech R. E., Gressler L. T., Frey J., de Vargas A. C. Blackleg in cattle: current understanding and future research needs. *Ciênc. Rural*. 2018; 48:e20170939. DOI: 10.1590/0103-8478cr20170939.

4. Daly R. F., Miskimins D. W., Good R. G., Stenberg T. Blackleg (*Clostridium chauvoei* infection) in beef calves: a review and presentation of two cases with uncommon pathologic presentations. *Bov. Pract.* 2009; 43 (2): 153–158. DOI: 10.21423/bovine-vol43no2p153-158.

5. Harwood D. G., Higgins R. J., Aggett D. J. Outbreak of intestinal and lingual *Clostridium chauvoei* infection in two-year-old Friesian heifers. *Vet. Rec.* 2007; 161 (9): 307–308. DOI: 10.1136/vr.161.9.307.

6. Kriek N. P. J., Odendaal M. W. *Clostridium chauvoei* infections. In: *Infectious diseases of livestock*. Ed. by R. Coetzer, R. C. Tustin. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2004; 1856–1862.

7. Useh N. M., Nok A. J., Esievo K. A. N. Blackleg in ruminants. *CABI Reviews*. 2006; 1 (040): 1–8. DOI: 10.1079/PAVSNNR20061040.

8. Minett F. C. Pathogenesis of black quarter; tissue damage and spore latency. *J. Comp. Pathol. Ther.* 1948; 58 (3): 201–209. DOI: 10.1016/s0368-1742(48)80020-2.

9. Pires P. S., Santos R. L., da Paixão T. A., de Oliveira Bernardes L. C., de Macêdo A. A., Gonçalves L. A., et al. Intracellular survival of *Clostridium chauvoei* in bovine macrophages. *Vet. Microbiol.* 2017; 199: 1–7. DOI: 10.1016/j.vetmic.2016.11.027.

10. Rychener L., In-Albon S., Djordjevic S. P., Chowdhury P. R., Nicholson P., Ziech R. E., et al. *Clostridium chauvoei*, an evolutionary dead-end pathogen. *Front. Microbiol.* 2017; 8:1054. DOI: 10.3389/fmicb.2017.01054.

11. Schocken-Iturrino R. P., et al. Presence of viable spores of bacteria of the genus *Clostridium* in muscle and liver of bovine slaughtered for consumption. *ARS Veterinária*. 2000; 16: 109–111. (in Portuguese)

12. Kolesnikova Y. N., Pimenov N. V., Kapustin A. V. The etiology of anaerobic infections of cattle and comparative characteristics of the isolated strains of clostridium. *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. 2016; 8 (56): 39–48. DOI: 10.18551/rjoas.2016-08.07. (in Russ.)

13. Useh N. M., Nok A. J., Esievo K. A. Pathogenesis and pathology of blackleg in ruminants: the role of toxins and neuraminidase. A short review. *Vet. Q.* 2003; 25 (4): 155–159. DOI: 10.1080/01652176.2003.9695158.

14. Frey J., Johansson A., Bürki S., Vilei E. M., Redhead K. Cytotoxin CctA, a major virulence factor of *Clostridium chauvoei* conferring protective immunity against myonecrosis. *Vaccine*. 2012; 30 (37): 5500–5505. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.06.050.

15. Mudenda Hang'ombe B., Kohda T., Mukamoto M., Kozaki S. Purification and sensitivity of *Clostridium chauvoei* hemolysin to various erythrocytes. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.* 2006; 29 (4): 263–268. DOI: 10.1016/j.cimid.2006.06.002.

16. Cortiñas T. I., Mattar M. A., de Guzmán A. M. S. Alpha and beta toxin activities in local strains of *Clostridium chauvoei*. *Anaerobe*. 1999; 5: 297–299. DOI: 10.1006/anae.1999.0211.

17. Abreu C. C., Blanchard P. C., Adaska J. M., Moeller R. B., Anderson M., Navarro M. A., et al. Pathology of blackleg in cattle in California, 1991–2015. *J. Vet. Diagn. Invest.* 2018; 30: 894–901. DOI: 10.1177/1040638718808567.

18. Heckler R. F., de Lemos R. A. A., Gomes D. C., Dutra I. S., Silva R. O. S., Lobato F. C. F., et al. Blackleg in cattle in the state Mato Grosso do Sul, Brazil: 59 cases. *Pesq. Vet. Bras.* 2018; 38 (1): 6–14. DOI: 10.1590/1678-5150-pvb-4964.

19. Hussain R., Ehtisham-ul-Haque S., Khan I., Jabeen G., Siddique A. B., Ghaffar A., et al. Clinico-hematological, patho-anatomical and molecular based investigation of blackleg disease in Cholistani cattle. *Pak. J. Agri. Sci.* 2021; 58 (3): 1017–1025. DOI: 10.21162/PAKJAS/21.1240.

20. Gacem F., Madadi M. A., Khecha N., Bakour R. Study of vaccinal properties of *Clostridium chauvoei* strains isolated during a blackleg outbreak in cattle in Algeria. *Kafkas Univ. Vet. Fak. Derg.* 2015; 21 (6): 825–829. DOI: 10.9775/kvfd.2015.13616.

21. Wolf R., Hiesel J., Kuchling S., Deutz A., Kastelic J., Barkema H. W., Wagner P. Spatial-temporal cluster analysis of fatal *Clostridium chauvoei* cases among cattle in Styria, Austria between 1986 and 2013. *Prev. Vet. Med.* 2017; 138: 134–138. DOI: 10.1016/j.prevetmed.2017.01.019.

22. Blokhin A. A., Toropova N. N., Burova O. A., Iashin I. V., Zakharova O. I. Blackleg in cattle in the Irkutsk Region. *Front. Vet. Sci.* 2022; 9:872386. DOI: 10.3389/fvets.2022.872386.

23. Kapustin A. V., Aliper T. I. Эпизоотология и профилактика клостридиозов крупного рогатого скота = Epizootology and prevention of bovine clostridiosis. *Edinyi mir – edinoe zdorov'e: materialy kongressa (Ufa, 19–21 aprelya 2017 g.) = One world – one health: proceedings of the Congress (Ufa, April 19–21, 2017)*. Ufa: Russian Veterinary Association; 2017; 106–108. EDN: ZARMNR. (in Russ.)

24. Maksimovich V. V., Bagretsov V. F., Biletsky O. R., Bublov A. V., Verbitskiy A. A., Gaisenk S. L., et al. Epizootology and infectious diseases: textbook. 2nd ed., revised and supplemented. Minsk: IVTs Minfina; 2017; 106–108. (in Russ.)

25. Kайырболат А. С. Эпизоотическая ситуация по эмфизематозному карбункулу в Казахстане = Epizootic situation on blackleg in Kazakhstan. *Seifullinskie chteniya – 16: Molodezhnaya nauka novoi formatsii – budushchee Kazakhstana: materialy mezhdunarodnoi nauchno-teoreticheskoi konferentsii (24 aprelya 2020 g.) = Seifullin readings – 16: Youth science of a new formation –*

the future of Kazakhstan: materials of the international scientific and theoretical conference (April 24, 2020). Nur-Sultan: KATU; 2020; 1 (1): 278–280. Available at: <https://kazatu.edu.kz/assets/i/science/sf16-animal-130.pdf>. (in Russ.)

26. Odarenko K. I., Gryazin V. I. Reaktsiya agglutination (RA) pri emfizematoznom karbunkule = Agglutination reaction (RA) in case of blackleg. *Trudy Kazakhskogo nauchno-issledovatel'skogo veterinarnogo instituta*. 1976; 16: 180–184. (in Russ.)

27. Aitzhanov B. D. Effectiveness of immunofluorescence for detection of pathogens and specific antibodies of blackleg and malignant edema in cattle and sheep: Thesis for degree of Candidate of Science (Veterinary Medicine). Almaty; 1986. 183 p. (in Russ.)

28. Bakulov I. A., Kneize A. V., Kotljarov V. M. Methodical guidance on epizootological monitoring of exotic highly dangerous and understudied animal diseases. Pokrov: VNIIViM; 2005; 26–50. (in Russ.)

29. Makarov V. V., Svyatkovskiy A. V., Kuz'min V. A., Sukharev O. I. Epizootology research method: textbook. Saint Petersburg: Lan'; 2009; 13–29. (in Russ.)

30. Kovalenko Ya. R. Anaerobic infections in farm animals. Moscow: Sel'khozgiz; 1954. 360 p. (in Russ.)

31. Abutalip A., Laskavy V., Aitzhanov B., Baikadamova G., Abubekova A. Epizootic situation of animal emcar (blackleg) on the territory of the Republic of Kazakhstan for 2010–2020. *Herald of Science of S. Seifullin Kazakh Agro Technical University*. 2022; 3 (114): 167–180. DOI: 10.51452/kazatu.2022.3(114).1173.

Поступила в редакцию / Received 25.08.2023

Поступила после рецензирования / Revised 28.09.2023

Принята к публикации / Accepted 02.10.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Абуталип Аспен, доктор ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник, ТОО «КазНИВИ», г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0002-2724-8220>, e-mail: aspaspen_vet@mail.ru.

Айтжанов Батырбек Досходжаевич, доктор ветеринарных наук, профессор, ТОО «КазНИВИ», г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0002-0742-1356>, e-mail: batirdos@mail.ru.

Мусаева Асия Кыблашевна, доктор биологических наук, ассоциированный профессор, главный научный сотрудник, ТОО «КазНИВИ», г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0002-6329-6959>, e-mail: AssiyaKyblashevna@mail.ru.

Суших Владислава Юрьевна, кандидат ветеринарных наук, заведующий лабораторией, ТОО «КазНИВИ», г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0002-3520-2257>, e-mail: vladasali@mail.ru.

Егорова Наталья Николаевна, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, ТОО «КазНИВИ», г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0001-9525-1854>, e-mail: natalya-egorova60@mail.ru.

Оспанов Ержан Калиолдинович, кандидат ветеринарных наук, ведущий научный сотрудник, ТОО «КазНИВИ», г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0001-6903-3570>, e-mail: ergan_68@mail.ru.

Бердикулов Максат Аманбекович, кандидат ветеринарных наук, генеральный директор РГП «НРЦВ», г. Астана, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0003-1304-0354>, e-mail: berdikulov.ma@mail.ru.

Калкабаев Канат Абдибекович, директор Алматинского филиала РГП «НРЦВ», г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0009-0008-2695-4538>, e-mail: Kkanat1970@mail.ru.

Матихан Нурали, кандидат ветеринарных наук, научный сотрудник, КазНАИУ, г. Алматы, Республика Казахстан; <https://orcid.org/0000-0002-3297-1907>, e-mail: nurik200886@mail.ru.

Aspen Abutalip, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, Chief Researcher, LLP "KazNIVI", Almaty, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-2724-8220>, e-mail: aspaspen_vet@mail.ru.

Batyrbek D. Aitzhanov, Doctor of Science (Veterinary Medicine), Professor, LLP "KazNIVI", Almaty, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-0742-1356>, e-mail: batirdos@mail.ru.

Asiya K. Mussayeva, Doctor of Science (Biology), Associate Professor, Chief Researcher, LLP "KazNIVI", Almaty, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-6329-6959>, e-mail: AssiyaKyblashevna@mail.ru.

Vladislava Yu. Sushchikh, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Laboratory, LLP "KazNIVI", Almaty, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0002-3520-2257>, e-mail: vladasali@mail.ru.

Natalia N. Yegorova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, LLP "KazNIVI", Almaty, Republic of Kazakhstan, <https://orcid.org/0000-0001-9525-1854>, e-mail: natalya-egorova60@mail.ru.

Yerzhan K. Ospanov, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Leading Researcher, LLP "KazNIVI", Almaty, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0001-6903-3570>, e-mail: ergan_68@mail.ru.

Maksat A. Berdikulov, Candidate of Science (Veterinary Medicine), General Director, RSE "NRTSV", Astana, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0003-1304-0354>, e-mail: berdikulov.ma@mail.ru.

Kanat A. Kalkabayev, Director of the Almaty branch, RSE "NRTSV", Almaty, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0009-0008-2695-4538>, e-mail: Kkanat1970@mail.ru.

Nurali Matikhan, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Researcher, KazNARU, Almaty, Republic of Kazakhstan; <https://orcid.org/0000-0002-3297-1907>, e-mail: nurik200886@mail.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-345-353
УДК 619:616.98:578:57.082.26



Получение клеточной линии козьего происхождения (*Capra hircus*) TCh как результат кариологической и морфологической трансформации ПЛК ЯДК-04 при субкультивировании с применением сыворотки крупного рогатого скота, обработанной лантаноидами

Е. А. Трофимова, С. В. Кононова, И. Н. Шумилова, Б. Л. Манин

ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, Россия

РЕЗЮМЕ

Способность перевиваемых линий клеток к эволюции дает возможность создавать в процессе последовательного культивирования новые трансформированные клеточные культуры, обладающие неограниченным жизненным потенциалом и отличающиеся от исходных прототипов. Универсальных механизмов и способов получения новых клеточных линий практически не существует. Но было замечено, что иммортализация клеток связана с хромосомными перестройками (морфология хроматид) и изменением количества хромосом. Представлены результаты получения новой клеточной линии тестикул козленка *Testis Capra hircus* (TCh), пригодной для эффективной репродукции дерматотропных и других видов вирусов животных, с целью наработки вирусного материала, применяемого для изготовления средств специфической профилактики и диагностики заболеваний животных. Монослойная линия клеток TCh трансформировалась из перевиваемой линии клеток ЯДК-04 в результате проведения более 50 пассажей культивирования в ростовой среде с добавлением 10% сыворотки крови крупного рогатого скота, обработанной лантаноидами. Применение сыворотки крови крупного рогатого скота, очищенной и обогащенной лантаноидами, при культивировании постоянной линии клеток ЯДК-04 привело к значительным хромосомным перестройкам и способствовало формированию стабильной и продуктивной новой клеточной линии TCh, которая отличалась по цитоморфологическим и кариологическим признакам и обладала неограниченным потенциалом к пассированию без изменения кариотипа и морфологии клеток. Новая перевиваемая линия клеток оказалась пригодной для эффективной репродукции возбудителей таких болезней, как заразный узелковый дерматит, оспа овец, чума мелких жвачных животных. В основном это вирусы дерматотропного происхождения.

Ключевые слова: перевиваемая (постоянная) линия клеток, пролиферативная активность, иммортализация, цитопатическое действие, инфекционная активность

Для цитирования: Трофимова Е. А., Кононова С. В., Шумилова И. Н., Манин Б. Л. Получение клеточной линии козьего происхождения (*Capra hircus*) TCh как результат кариологической и морфологической трансформации ПЛК ЯДК-04 при субкультивировании с применением сыворотки крупного рогатого скота, обработанной лантаноидами. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 345–353. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-345-353.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Трофимова Елена Александровна, заведующий сектором отдела культуры клеток ФГБУ «ВНИИЗЖ», 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьеvec, e-mail: trofimova_ea@arriah.ru.

Goat-derived cell line (*Capra hircus*) TCh generated by karyological and morphological transformation of YaDK-04 CCL during subcultivation with lanthanide-treated bovine serum

E. A. Trofimova, S. V. Kononova, I. N. Shumilova, B. L. Manin

FGBI "Federal Centre for Animal Health" (FGBI "ARRIAH"), Vladimir, Russia

SUMMARY

Ability of the continuous cell lines to evolve enables generation of new transformed cell cultures with unlimited life potential and different from the original prototypes in the process of sequential cultivation. There are practically no universal mechanisms and methods for new cell line generation. But it was noted that cell immortalization is associated with chromosomal rearrangements (chromatid morphology) and changes in the number of chromosomes. The paper presents

© Трофимова Е. А., Кононова С. В., Шумилова И. Н., Манин Б. Л., 2023

the results of the generation of a new *Testis Capra hircus* (TCh) cell line, suitable for effective replication of dermatotropic and other types of animal viruses, in order to scale up viral material used for the manufacture of the means for animal disease specific prevention and diagnosis. The monolayer TCh cell line was transformed from the continuous YaDK-04 cell line as a result of more than 50 passages in the growth medium supplemented with 10% of lanthanide-treated bovine serum. Use of the bovine serum purified and supplemented with lanthanides during the cultivation of the continuous cell line YaDK-04 led to significant chromosomal rearrangements and contributed to the formation of a stable and productive new TCh cell line, which differed in cytomorphological and karyological characteristics and had unlimited potential for passaging without changing the cell karyotype and morphology. The novel continuous cell line proved to be suitable for effective reproduction of such disease pathogens as lumpy skin disease, sheep pox, peste des petits ruminants agents. These are mainly viruses of dermatotropic origin.

Keywords: continuous cell line, proliferative activity, immortalization, cytopathic effect, infectious activity

For citation: Trofimova E. A., Kononova S. V., Shumilova I. N., Manin B. L. Goat-derived cell line (*Capra hircus*) TCh generated by karyological and morphological transformation of YaDK-04 CCL during subcultivation with lanthanide-treated bovine serum. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 345–353. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-345-353.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Elena A. Trofimova, Head of Sector, Cell Cultivation Unit, FGBI "ARRIAH", 600901, Russia, Vladimir, Yur'evets; e-mail: trofimova_ea@arriah.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Механизмы становления перевиваемых (постоянных) линий клеток (ПЛК) до конца не установлены. Но, в связи с тем что появление неограниченно делящихся (бессмертных) ПЛК довольно частое явление, можно предположить, что механизм формирования постоянных клеточных линий имеет некоторые закономерности, проявляемые в изменении кариологии и морфологии клеток при культивировании *in vitro*. Одной из таких закономерностей является увеличение пролиферативной активности – признак бессмертия (иммортализация), которое наступает к 50-му пассажу после трипсинизации тканей или органов [1, 2, 3]. Вероятно, к этому моменту под действием различных физико-химических и биологических факторов накапливаются изменения, происходящие на хромосомном и генетическом уровнях клеток [4, 5, 6]. Формируется механизм стабильного метилирования гетерохроматина метацентрических участков хромосом и тем самым развивается способность к неограниченному делению основной популяции клеточных линий при соблюдении стабильных условий культивирования [3, 7, 8, 9].

В ветеринарной вирусологии известны три линии клеток козьего происхождения (*Capra hircus*), полученные из гонад козы: CG-91 (КГ-91) [10], ЯДК-04 [11], TCh [12]. В сущности, эти линии – производные одной трипсинизации, которая была проведена в конце 80-х годов XX века. Они сформировались при разных условиях культивирования и воздействии дополнительных химических факторов. Если две первые линии обладают невысокой пролиферативной активностью (кратность рассева 1:2, 1:4), нестабильностью культивирования и околодиплоидным набором хромосом, то третья линия – TCh, полученная с применением обработанной лантаноидами сыворотки крови крупного рогатого скота (КРС), имеет значительные хромосомные перестройки и превосходит предшественников в продуктивности и стабильности. В настоящем сообщении приводится пример эволюции клеточной линии гонад козы и описывается предполагаемый механизм формирования стабильной и продуктивной ПЛК, пригодной для эффективной репродукции дерматотропных и других вирусов животных.

Целью работы было изучение кариологической и культуральной трансформации клеточной линии TCh, полученной при субкультивировании постоянной клеточной линии ЯДК-04, а также оценка степени чувствительности новой сублинии клеток к вирусам – возбудителям болезней животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Культивирование клеток осуществляли по общепринятой методике в стеклянных и пластиковых сосудах с использованием классических сред MEM, DMEM, DMEM/F-12 с добавлением 10% сыворотки крови КРС, обработанной лантаноидами.

Фенотипирование клеточных линий проводилось с помощью фазово-контрастного микроскопа Olympus CX41 (Япония) и люминесцентного микроскопа МЛ-2Б (Россия).

Для идентификации клеточных культур использовали кариологический метод получения метафазных пластинок по методике P. S. Moorhead [13].

Вирусный материал. В работе использовали штамм «ВНД КРС/Дагестан/2015» вируса заразного узелкового дерматита (ЗУД) КРС с инфекционной активностью $5,0 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$, производственный штамм «ВНИИЗЖ» вируса оспы овец с инфекционной активностью $5,5 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$, производственный штамм «ВНИИЗЖ» вируса чумы мелких жвачных животных (ЧМЖ) с инфекционной активностью $5,0 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$ [14, 15, 16, 17].

Культура клеток. Культивирование вирусов осуществляли в культурах клеток различного происхождения, которые получали из отдела культуры клеток ФГБУ «ВНИИЗЖ».

Определение инфекционной активности полученного вирусного материала проводили методом титрования с использованием клеточной линии ЯДК-04.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Закономерностей при формировании постоянных клеточных линий козьего происхождения (*Capra hircus*) установлено не было. Использование разнообразных питательных сред и сывороток, длительность пассирования не позволяют выделить значимый фактор,

который бы повлиял на кариологическую и генетическую трансформацию клеточных линий. Первые два трофоварианта, описанных ниже, имеют уникальное происхождение, при этом оказались схожими по характеристикам.

Общеизвестно, что эффективность культивирования клеток связана с качеством питательной среды, ростовые свойства которой в значительной степени зависят от качества сыворотки крови животных в ее составе. В данной работе была использована сыворотка крови КРС, обработанная лантаноидами [18]. Применение лантаноидов в сыворотке еще на стадии ее получения приводит к флокуляции латентных микроорганизмов и эндотоксинов, которые оседают и отделяются сепарированием и ультрафильтрацией. Сами же лантаноиды остаются в среде и участвуют в биохимических процессах культивирования. Длительность пассирования в однородных условиях может привести к определенным изменениям, наблюдаемым при дальнейшем изучении цитоморфологии клеток.

Характеристика перевиваемой линии клеток гонад козы CG-91. Единственная постоянная клеточная линия из гонад козы (*Capra hircus*) CG-91, не имеющая аналогов в других странах, была получена в ФГБУ «ВНИИЗЖ» в 1990 г. (патент РФ № 2061753) [10]. Данная ПЛК довольно сложна в культивировании, кратность рассева составляет не более чем 1:2–1:4, имеет модальный класс 59 хромосом. При ее субкультивировании мелкая метацентрическая Y-хромосома практически сразу элиминировалась, и культура сформировалась как псевдодиплоидная.

Получение (становление) ПЛК из органов животных происходит спонтанно, в результате длительного пассирования с применением разнообразных питательных сред, а также при внесении в них сывороток крови животных и использовании некоторых других технологических приемов, связанных с температурой культивирования, способами пересева, длительностью культивирования, применением кондиционированных сред и т. д. [19, 20, 21]. В данном случае клеточная линия CG-91 стабилизировалась как перевиваемая при культивировании на среде DMEM. В качестве добавки использовали по 10% разного вида сыворотки крови КРС, в том числе фетальную. Морфологические особенности ПЛК CG-91 заключаются в том, что в клеточной популяции преобладают веретенообразные клетки с небольшим количеством эпителиоподобных и фибробластоподобных. При пересеве культуры веретенообразные клетки под действием диспергирующего раствора претерпевают фибробластоподобную трансформацию или начинают приобретать сферическую форму, при этом до 20% от общего количества клеток гибнет (рис. 1). Для смягчения процесса трипсинизации в диспергирующий раствор добавляют 0,5% раствора глюкозы. Оставшиеся при пересеве живые клетки репарированы в процессе седиментации и адгезии на субстрат и формируют конфлюэнтный монослой за 3–4 сут.

Клеточная линия CG-91 оказалась чувствительной к вирусу ящура типов А, О, С, Азия-1, а также возбудителю африканской чумы лошадей.

Характеристика перевиваемой сублинии клеток яичников домашней козы ЯДК-04. Перевиваемая сублиния ЯДК-04 была получена из ПЛК CG-91 путем направленной селекции с целью повышения биомассы клеток и чувствительности к вирусам животных [11].

Селекция проводилась методом предельного разведения клеточной суспензии при пересеве в пристеночных условиях с применением среды Игла с 0,25% гидролизата лактальбумина.

Используя прием предельного разведения при пересеве клеточной линии, удалось на 36-м пассаже увеличить продуктивность сублинии до 100 млн клеток с культурального флакона площадью 300 см². Морфология клеток и монослоя осталась прежней с преобладанием веретенообразных клеток (рис. 1). Кариотип стал более вариабельным и составил 57–60 хромосом (рис. 2, 3). Преобладающая популяция – модальный класс 59 хромосом (58%).

В результате проведенной селекции расширился список вирусов, которые активно репродуцировались на этой сублинии. Так, титр вируса болезни Ауески достигал 8,0–8,75 lg ТЦД₅₀/см³, вируса оспы овец – 5,5–6,0 lg ТЦД₅₀/см³, пневмовируса – 5,0 lg ТЦД₅₀/см³.

Оба описанных трофоварианта клеток гонад козы являются практически диплоидными культурами с минимальными трансформациями в кариотипе и морфологии, кратность рассева которых не превышает 1:4. Также эти ПЛК проявляли периодически депрессивную ростовую активность, требовались смена ростовых ингредиентов и возобновление культивирования из криобанка. Масштабирование этих трофовариантов для получения специфических вакцинных препаратов требовало больших материальных и трудовых затрат.

Получение новой перевиваемой линии клеток TCh. Анализируя кариограмму клеточной линии

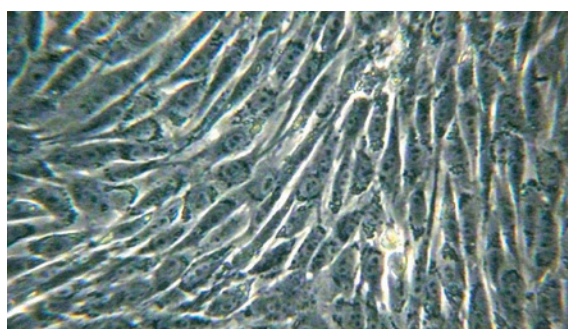


Рис. 1. Морфология клеточной линии ЯДК-04

Fig. 1. YaDK-04 cell line morphology

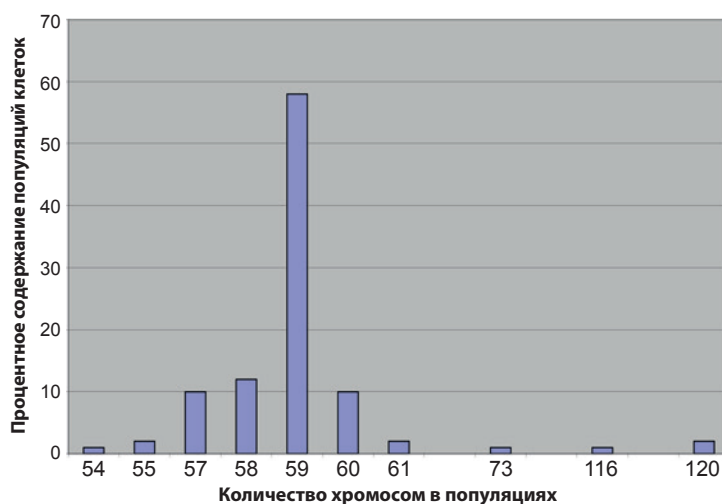


Рис. 2. Кариограмма клеточной линии ЯДК-04

Fig. 2. YaDK-04 cell line karyogram

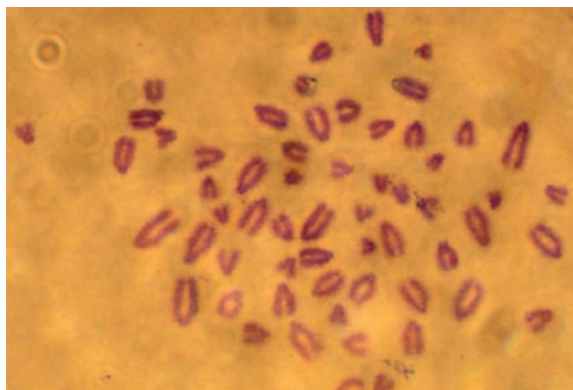


Рис. 3. Метафазная пластинка клеточной линии ЯДК-04 – 59 хромосом

Fig. 3. Metaphase spread of YaDK-04 cell line – 59 chromosomes

ЯДК-04, отметили достаточную вариабельность хромосом в популяциях клеток – от 54 до 120. Этот факт предполагает, что возможна селекция культуры для выделения отличных от предыдущих клонов клеток. Для этой цели в качестве исходного материала использовали монослойную ПЛК яичников домашней козы ЯДК-04, которая отличалась переменной стабильностью в кратности рассева, колебавшейся от 1:2 до 1:4.

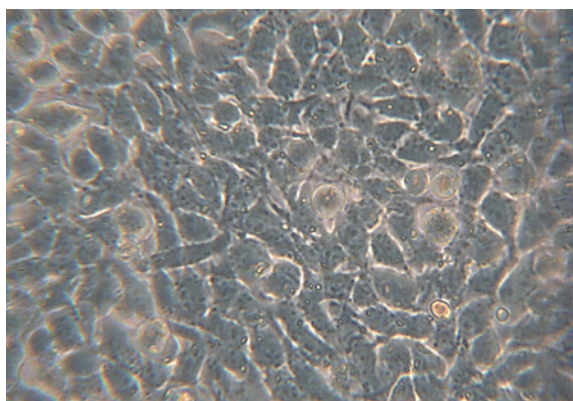


Рис. 4. Морфология ПЛК TCh (70-й пассаж) 48 ч
Fig. 4. Morphology of TCh CCL (passage 70) 48 hours

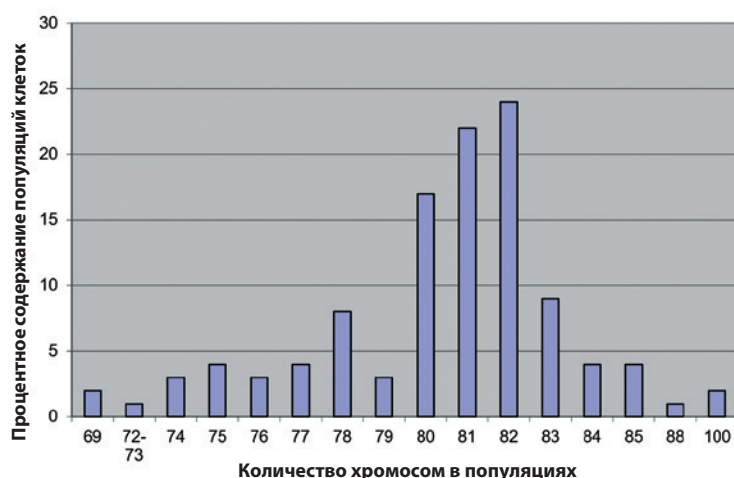


Рис. 5. Картиограмма ПЛК TCh (70-й пассаж)
Fig. 5. TCh CCL karyogram (passage 70)

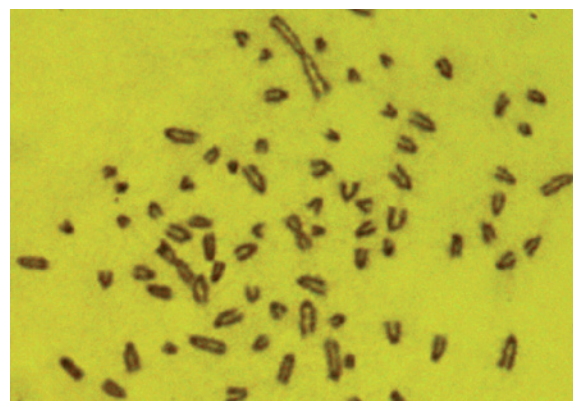


Рис. 6. Метафазная пластинка ПЛК TCh-2 (70-й пассаж)
Fig. 6. TCh-2 CCL metaphase spread (passage 70)

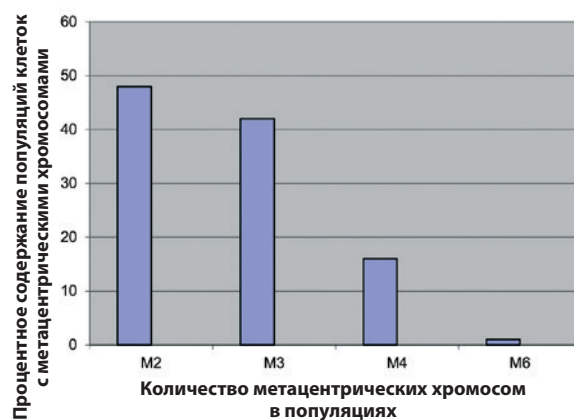


Рис. 7. Процентное содержание популяций клеток с разным количеством метацентрических хромосом в ПЛК TCh

Fig. 7. Percentage of cell populations with different number of metacentric chromosomes in TCh CCL

С применением в культуральной технологии сыворотки крови КРС, обработанной лантаноидами, появились признаки стабилизации пролиферации переживаемой линии. Проводилось последовательное длительное пассирование клеточной культуры с циклом 72–96 ч без криопаузы. Параллельно выполнялась работа, направленная на коррекцию свойств сыворотки крови КРС, обработанной лантаноидами. С помощью испытываемой культуры клеток получали информацию о токсичности сыворотки, ее адгезивных свойствах и ростовой активности. Благодаря этому изготовители сыворотки добились элиминации латентных вирусов и эндотоксинов, что значительно улучшило качество формируемого монослоя ЯДК-04 и увеличило продуктивность клеток [18, 21, 22].

Последовательные длительные пересевы ЯДК-04 без криопаузы проводились в стандартных условиях с 10% сыворотки крови КРС, обработанной лантаноидами. К 44-му пассажу стала изменяться морфология клеток: преобладали эпителиоподобные клетки, которые уплотнялись к концу логарифмической фазы роста (рис. 4). На 44-м и 50-м пассажах провели карбиологические исследования, в результате которых были обнаружены значительные перестройки в карิโอ типе (рис. 5, 6). Стали преобладать популяции с гиперпloidным набором хромосом и присутствием 2–4 метацентрических элементов (рис. 6, 7). Кратность

рассева увеличилась до 1:6 и более, что сохранилось к 70-му пассажу.

Культивирование более 50 пассажей без криопаузы, увеличение кратности рассева, морфологические и кариологические изменения свидетельствовали о получении новой стабильной сублинии тестикул козленка, которую назвали TCh (*Testis Capra hircus*). Эта ПЛК состояла из преобладающих эпителиоподобных клеток, веретенообразные и фибробластоподобные клетки в меньшем количестве концентрировались на подложке между основной популяцией.

После того как полученная сублиния прошла более 70 последовательных пассажей (в течение 18 мес.), признаков дегенерации не наблюдалось, ПЛК характеризовалась стабильными культуральными параметрами.

Длительное культивирование с сывороткой крови, обработанной лантаноидами, привело к значительной трансформации кариотипа. При проведении кариологического анализа сублинии клеток TCh готовили хромосомные препараты с применением метода P. S. Moorhead [13], производили фотографирование 100 метафазных пластинок, подсчет хромосом и составление кариограммы. По результатам исследования выяснили, что сублиния клеток TCh образует гетерогенную по кариологическим признакам популяцию клеток, в основном гиперплоидных. Модальный класс клеток на 50 последовательных пассажах составил 117 хромосом – 14%, околотетраплоидная популяция – 70%, околодиплоидная – 29%. Вариабельность кариотипа – 57–122 хромосомы. На 66-м пассаже появилась новая популяция с преобладанием клеток с модальным классом 82 хромосомы – 24%. На этом кариологическом уровне сублиния стабилизировалась. Эта популяция обладала неограниченным потенциалом к пассированию без существенного изменения кариотипа.

С помощью кариологического анализа, выявления модального класса и появления маркерных хромосом культура идентифицирована как клетки тестикул козленка (*Capra hircus* L.).

Характеристика перевиваемой линии клеток TCh. Пролиферативная активность полученной популяции клеток была высокой, что свидетельствует о пригодности сублинии для культивирования в производственных масштабах. Биотехнологические характеристики ПЛК значительно отличались от подобных характеристик исходных линий. Возможность культивирования в роллерах позволила значительно повысить эффективность производства противовирусных специфических препаратов. Потенциал культуры оказался таков, что при остаточном содержании клеток после основного пересева популяция восстанавливается до полного монослоя из «пены».

Стабильным признаком новой клеточной популяции кроме гиперплоидности (модальный класс – 82 хромосомы) было появление от 2 до 4 метacentрических хромосом (рис. 6, 7).

В результате селекции с применением сыворотки крови КРС, обработанной лантаноидами, произошла трансформация ПЛК, морфологический статус клеток сублинии TCh значительно отличался от ЯДК-04 и CG-91. Неизменность морфологии ПЛК TCh прослеживалась на протяжении 40 пассажей непрерывного культивирования без криопаузы.

При использовании ПЛК TCh в качестве контроля при изучении цитопатического действия (ЦПД) различ-

ных вирусов без смены среды наблюдались изменения морфологии с признаками старения клеток и монослоя: повышалась грануляция цитоплазмы, межклеточное пространство уплотнялось, появлялись вакуоли, на монослой в небольшом количестве локализовался клеточный детрит. Все эти трофические изменения отличались от специфической дегенерации клеток, вызываемой воздействием вирусов.

Способы и условия культивирования клеточной сублинии TCh. Монослойное пристеночное культивирование TCh осуществляется двумя способами: на стационарных горизонтальных поверхностях (в матрасах) и в роллерах (вращающихся сосудах).

Монослойное культивирование в стационарных условиях при температуре ($37 \pm 0,5$) °C – наиболее востребованный способ в производстве культуральных вакцин и вирусологических исследованиях. Линию клеток TCh выращивают в культуральных флаконах с площадью роста 300, 175, 75, 25 см². При необходимости клеточную линию используют в реакции микро-нейтрализации на плашках различной площади.

Последовательное пассирование начинается с разморозки ампулы объемом 5 см³, содержащей клетки в концентрации 5–7 млн/мл. Для полученной сублинии TCh отсутствует необходимость смены среды через сутки. Уже через 72 ч клеточная культура формирует полноценный монослой, который можно рассевать с кратностью 1:6. Для серийного пассирования используется питательная среда ПСП + 199 (или DMEM/F-12) в соотношении 1:3 и 10% сыворотки крови КРС, обработанной лантаноидами.

При последовательном пассировании, цикл которого составляет 72–96 ч, формируется плотный монослой с частичным наслоением эпителиоподобных и сферических клеток.

Активная пролиферация ПЛК TCh происходила в диапазоне pH от 7,3 до 6,8. Закисление ростовой питательной среды ниже 6,8 служит признаком истощения запаса ингредиентов и необходимости пересева или смены среды.

Роллерное культивирование клеток сублинии TCh проводят стационарным способом. При использовании тех же условий и компонентов проводят рассев клеток со стационарных культуральных флаконов

Таблица 1
Биотехнологическая характеристика ПЛК TCh

Table 1
Biotechnological specifications of TCh CCL

Площадь роста культурального флакона, см ²	Тип поверхности	Кратность рассева	Срок формирования монослоя, ч	Характеристика монослоя
300	Стекло, пластик	1:4	48	Плотный, с наслоением клеток
300	Стекло, пластик	1:6	72	Плотный, с наслоением клеток
300	Стекло, пластик	1:8	72–96	Плотный, с наслоением клеток
850	Стекло, пластик	1:6,6	72	Плотный
850	Стекло, пластик	1:8,5	72	Плотный
1700	Пластик ребристый	1:12	72–96	Плотный

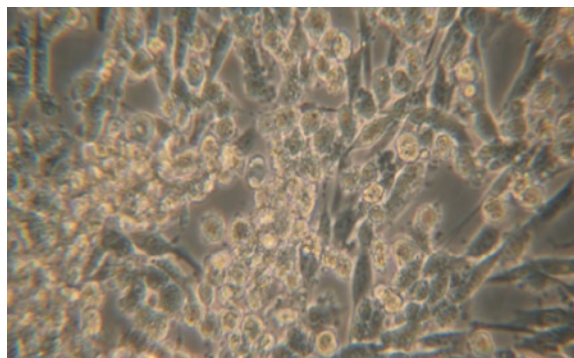


Рис. 8. Клетки монослоя ПЛК TCh после инфицирования вирусом ЗУД КРС

Fig. 8. TCh CCL monolayer cells post infection with LSD virus

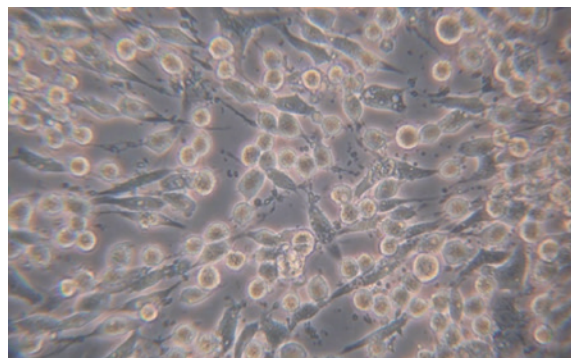


Рис. 9. Клетки монослоя ПЛК TCh после инфицирования вирусом оспы овец

Fig. 9. TCh CCL monolayer cells post infection with sheep pox virus

с площадью роста 300 см² на роллеры с поверхностью роста 850 и 1700 см². Кратность посева при этом может достигать 1:6,6–1:12 (табл. 1). Оптимальный посев для получения полноценного и стабильного монослоя равен 1:6. Культура, выращенная роллерным способом, особенно востребована при получении вируса ЧМЖ.

Репродукция вирусов животных на ПЛК TCh.

Основным результатом получения новой клеточной линии TCh была стабилизация ее культивирования. Линию клеток TCh начали активно использовать с целью масштабного выращивания субстрата для производства вакцинных препаратов против таких заболеваний, как ЗУД КРС, оспа мелких жвачных, ЧМЖ. Каждый из возбудителей вышеперечисленных инфекционных заболеваний животных оказывал свое специфическое ЦПД на культуру клеток TCh.

При репродукции вируса ЗУД КРС в культуре клеток TCh в терминальной стадии происходило отслоение и дегенерация части клеток монослоя. Дегенерированные клетки собирались в агрегаты, но часть монослоя оставалась на подложке. Также в суспензии присутствовали сферические, не полностью разрушенные клетки (рис. 8).

Цитопатический эффект вируса оспы овец отличался от ЦПД вируса ЗУД КРС и проявлялся отслоением ос-

новной части сферических клеток, которые собирались в агрегаты. У оставшихся на подложке клеток наблюдались дегенеративные изменения: они становились веретенообразными и вакуолизировались (рис. 9).

Вирус ЧМЖ вызывал тотальное поражение ПЛК TCh, которое проявлялось в дегенерации отдельных клеток и монослоя в целом до аморфного состояния (рис. 10). В большинстве случаев поражение монослоя достигало 100%.

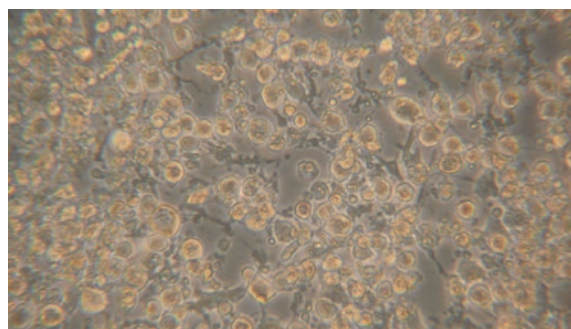


Рис. 10. Клетки монослоя ПЛК TCh после инфицирования вирусом ЧМЖ

Fig. 10. TCh CCL monolayer cells post infection with PPR virus

Таблица 2

Репродукция вируса ЗУД КРС в различных культурах клеток (n = 3)

Table 2

LSDV replication in various cell cultures (n = 3)

Культура клеток	Инфекционная активность вируса, lg TCID ₅₀ /см ³						
	Количество пассажей						
	1	2	3	4	5	6	7
TCh	3,33 ± 0,00	4,16 ± 0,16	4,25 ± 0,18	5,25 ± 0,17	5,30 ± 0,14	5,47 ± 0,16	5,48 ± 0,16
ТЯ	3,02 ± 0,14	4,20 ± 0,16	4,17 ± 0,25	4,50 ± 0,15	5,17 ± 0,14	5,14 ± 0,15	5,17 ± 0,15
FBN	3,01 ± 0,12	3,35 ± 0,15	3,30 ± 0,16	4,17 ± 0,15	4,25 ± 0,16	4,12 ± 0,18	4,00 ± 0,16
SIRC	3,01 ± 0,14	3,15 ± 0,17	3,25 ± 0,12	4,01 ± 0,12	4,15 ± 0,13	4,00 ± 0,15	4,00 ± 0,12
ПТ	3,02 ± 0,12	2,20 ± 0,25	2,15 ± 0,17	1,35 ± 0,17	н/о	н/о	н/о
MDBK	1,25 ± 0,16	1,15 ± 0,13	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
Taurus-2	1,27 ± 0,13	1,12 ± 0,14	н/о	н/о	н/о	н/о	н/о
ПО	3,05 ± 0,15	2,17 ± 0,15	1,35 ± 0,17	н/о	н/о	н/о	н/о

н/о – не обнаружен (not detected).

Сравнительный анализ репродукции вируса ЗУД КРС в различных клеточных культурах.

Для проведения сравнительного исследования использовали следующие клеточные линии: TCh, FBN (перевиваемая культура клеток слизистой носовых перегородок эмбриона КРС), MDBK (перевиваемая культура клеток почки теленка), Taurus-2 (перевиваемая культура клеток почки теленка), SIRC (перевиваемая культура клеток роговицы глаза кролика), ПО (перевиваемая культура клеток почки овцы), ПТ (субкультура почки теленка) и ТЯ (субкультура тестикул ягненка).

Инфекционную активность полученного вирусного материала определяли методом титрования в 96-луночных культуральных планшетах с использованием суспензии культуры клеток ЯДК-04. Учет результатов титрования проводили по цитопатогенному действию вируса в течение 96–120 ч. Титр вируса вычисляли по методу Риды и Менча и выражали в $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$.

Как видно из таблицы 2, максимальное накопление вируса ЗУД КРС регистрировали на уровне 7-го пассажа в гомологичной перевиваемой культуре TCh ($5,48 \pm 0,16 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$) и субкультуре ТЯ ($5,17 \pm 0,15 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$). В культурах клеток FBN и SIRC титр инфекционной активности составил $4,00 \pm 0,16$ и $4,00 \pm 0,12 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$ соответственно. Культуры клеток MDBK, Taurus-2, ПО и ПТ оказались нечувствительными к вирусу ЗУД КРС [23, 24].

С целью оптимизации параметров культивирования вируса ЗУД КРС в культурах клеток TCh и ТЯ изучали влияние времени культивирования на репродукцию вируса.

Из данных таблицы 3 видно, что уровень накопления вируса ЗУД КРС в культурах клеток ТЯ и TCh через 72 и 96 ч культивирования существенно не различался и находился в диапазонах от $5,00 \pm 0,00$ до $5,08 \pm 0,18$ и от $5,25 \pm 0,17$ до $5,33 \pm 0,14 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$ соответственно, однако значительно превышал значения, установленные через 24, 48 и 120 ч культивирования. Полученные данные показывают, что оптимальным сроком культивирования вируса следует считать 72–96 ч.

Таким образом, опытным путем было доказано, что, несмотря на то что степень накопления вируса ЗУД КРС в культуре клеток TCh статистически не отличается от таковой в субкультуре ТЯ, для промышленных целей TCh является более перспективной системой культивирования, так как данная клеточная линия наиболее стабильна и сочетает в себе такие характеристики, как высокая пролиферативная активность, чувствительность к вирусу ЗУД КРС и гомологичность происхождения.

Сравнительный анализ репродукции вируса оспы овец в различных клеточных культурах.

Для проведения сравнительного исследования использовали следующие клеточные линии: TCh, ПО, ПС (перевиваемая культура клеток почки сайги), ПБ (субкультура почки барана) и ТБ (субкультура тестикул барана) [22, 24, 25, 26]. Было проведено 3 последовательных пассажа.

Инфекционную активность полученного вирусного материала определяли методом титрования в 96-луночных культуральных планшетах с использованием суспензии культуры клеток ЯДК-04. Учет результатов титрования проводили по цитопатогенному действию вируса в течение 72–120 ч. Титр вируса вычисляли по методу Риды и Менча и выражали в $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$.

Как видно из таблицы 4, максимальное накопление вируса оспы овец наблюдали в культурах клеток TCh,

ПБ и ТБ. Титр вируса к 3-му пассажу составил $5,50 \pm 0,18$, $5,50 \pm 0,25$ и $5,50 \pm 0,25 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$ соответственно. В культуре клеток ПО и ПС уровень инфекционной активности вируса был невысоким и к 3-му пассажу составлял $3,25 \pm 0,12$ и $3,25 \pm 0,25 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$ соответственно.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что сочетание высокой пролиферативной активности, чувствительности к вирусу и гомологичности происхождения делает ПЛК TCh незаменимой в производстве средств специфической профилактики против оспы овец.

Сравнительный анализ репродукции вируса ЧМЖ в различных клеточных культурах.

В процессе скрининга были использованы следующие клеточные линии: TCh, ПО, ПС, ТК (субкультура тестикул козленка) и СПЭВ (перевиваемая культура клеток почки эмбриона свиньи). На каждой клеточной культуре было проведено 5 последовательных пассажей.

Сбор вируса производили при 80–90%-м поражении монослоя клеток. Вирусосодержащий материал каждого пассажа титровали в пенициллиновых флаконах на культуре клеток ЯДК-04 методом последовательных 10-кратных разведений. Титр вируса рассчитывали по методу Кербера в модификации Ашмарина и выражали в $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$.

Уже на первых пассажах во всех культурах клеток регистрировали ЦПД вируса, наиболее четко выраженное в клеточной линии TCh (рис. 10). Цитопатические проявления вируса ЧМЖ в культуре TCh заключались в том, что практически все клетки на 3-и сут культивирования деаггезировались, их мембраны и цитоплазма теряли нативную структуру, происходила частичная агрегация клеток.

Таблица 3

Влияние времени культивирования вируса ЗУД КРС в различных культурах клеток ТЯ и TCh ($n = 3$)

Table 3

Effect of LSDV cultivation period in various lamb testis cell cultures and TCh ($n = 3$)

Время культивирования, ч	Титр вируса, $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$	
	Культура клеток ТЯ	Культура клеток TCh
24	$2,66 \pm 0,14$	$2,83 \pm 0,22$
48	$3,78 \pm 0,00$	$3,75 \pm 0,17$
72	$5,08 \pm 0,18$	$5,25 \pm 0,17$
96	$5,00 \pm 0,00$	$5,33 \pm 0,14$
120	$4,75 \pm 0,08$	$5,00 \pm 0,00$

Таблица 4

Накопление вируса оспы овец в различных культурах клеток ($n = 3$)

Table 4

Sheep pox virus accumulation in various cell cultures ($n = 3$)

Культура клеток	Инфекционная активность вируса, $\lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$		
	Количество пассажей		
	1	2	3
TCh	$5,00 \pm 0,25$	$5,48 \pm 0,16$	$5,50 \pm 0,18$
ПО	$4,20 \pm 0,16$	$4,50 \pm 0,25$	$3,25 \pm 0,12$
ПС	$2,50 \pm 0,25$	$3,08 \pm 0,18$	$3,25 \pm 0,25$
ПБ	$5,00 \pm 0,25$	$5,14 \pm 0,15$	$5,50 \pm 0,25$
ТБ	$5,00 \pm 0,25$	$5,17 \pm 0,14$	$5,50 \pm 0,25$

Таблица 5

Динамика накопления вируса ЧМЖ в различных культурах клеток ($n = 3$)

Table 5

Dynamics of PPRV accumulation in various cell cultures ($n = 3$)

Культура клеток	Титр вируса, Ig ТЦД ₅₀ /см ³	
	1-й пассаж	5-й пассаж
ТЧ	5,25 ± 0,00	5,33 ± 0,18
ТК	4,20 ± 0,16	3,50 ± 0,00
СПЭВ	4,15 ± 0,13	4,33 ± 0,18
ПО	4,58 ± 0,14	2,08 ± 0,14
ПС	5,00 ± 0,18	3,33 ± 0,18

Установлено, что наибольшее накопление вируса на всех пассажах отмечали в клеточной линии ТЧ (активность вируса находилась в пределах от 5,25 ± 0,00 до 5,33 ± 0,18 Ig ТЦД₅₀/см³). Титр вируса в культурах клеток ТК и СПЭВ был значительно ниже и составил к 5-му пассажу 3,50 ± 0,00 и 4,33 ± 0,18 Ig ТЦД₅₀/см³ соответственно. В культурах клеток ПО и ПС на первом пассаже инфекционная активность вируса была достаточно высокой (4,58 ± 0,14 и 5,00 ± 0,18 Ig ТЦД₅₀/см³ соответственно), но в дальнейшем наблюдали стабильное и последовательное снижение уровня накопления вируса. Так, к 5-му пассажу титр вируса в культуре клеток ПО составил 2,08 ± 0,14 Ig ТЦД₅₀/см³, в культуре клеток ПС – 3,33 ± 0,18 Ig ТЦД₅₀/см³ (табл. 5).

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что оптимальной клеточной линией для репродукции вируса ЧМЖ является культура клеток ТЧ [12]. Титр вируса, полученный в этой культуре, стабильно находился на высоком уровне в течение пяти последовательных пассажей и составил от 5,25 ± 0,00 до 5,33 ± 0,18 Ig ТЦД₅₀/см³, что говорит о возможности использования данной культуры клеток для получения вирусного сырья для масштабного производства вакцин на основе изучаемого вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Длительное применение обработанной лантаноидами сыворотки крови КРС при культивировании ПЛК ЯДК-04 привело к формированию новой клеточной линии ТЧ, значительно отличающейся по цитоморфологическим и кариологическим признакам от исходной. По нашему предположению, катионы лантаноидов, обладающие высокой электрозарядностью, влияют на формирование хромосомной изменчивости и нестабильности нуклеосом, особенно на дистальных концах акроцентрических хромосом. Происходит два процесса: появление и стабильная редупликация гиперплоидной популяции клеток, а также соединение акроцентриков с образованием стабильных метацентрических хромосом. Эти перестройки коррелируются с повышением пролиферативной активности линии и стабильностью культивирования при длительном пассировании.

Важным результатом получения новой линии клеток является тот факт, что чувствительность к дерматотропным и другим вирусам не изменилась. А в результате высокой продуктивности клеточных популяций появилась возможность рентабельного производства культуральных вакцин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Полянская Г. Г. Типы клеточных культур. Образование, основные характеристики и изменчивость клеточных культур. В кн.: *Методы культивирования клеток*. СПб.: Политехнический университет; 2008; 22–40.
- Фреши Р. Я. Культура животных клеток. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2012. 691 с.
- Хейфлик Л. Смертность и бессмертие на клеточном уровне: обзор. *Биохимия*. 1997; 62 (11): 1380–1393. Режим доступа: https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/1997/62-11-1380/#_pdf.
- Мамаева С. Е. Закономерности кариотипической эволюции клеток в культуре. *Цитология*. 1996; 38 (8): 787–814. EDN: MOVXVX.
- Полянская Г. Г. Кариотипическая изменчивость в клеточных линиях и структура кариотипа. *Клеточные культуры. Информационный бюллетень*. 2009; 24: 15–24.
- Полянская Г. Г., Мусорина А. С. Коллекция культур клеток позвоночных: создание, деятельность, каталог. СПб.: Политехнический университет; 2018. 185 с.
- Дункан Э. Л., Реддел Р. Р. Генетические изменения, связанные с им-мортализацией: обзор. *Биохимия*. 1997; 62 (11): 1477–1490. Режим доступа: https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/1997/62-11-1477/#_pdf.
- Реддел Р. Р., Брайан Т. М., Мернейн Д. П. Иммутизированные клетки без измеримой активности теломеразы: обзор. *Биохимия*. 1997; 62 (11): 1467–1476. Режим доступа: https://biochemistry.moscow.com/ru/archive/1997/62-11-1467/#_pdf.
- Hess W. R., May H. J., Patty R. E. Serial cultures of lamb testicular cells and their use in virus studies. *Am. J. Vet. Res.* 1963; 24: 59–64. PMID: 13954242.
- Федорова Е. Е., Худяков Г. А., Герасимова Н. И., Герасимов В. Н. Штамм культивируемых клеток гонад *Capra hircus* L. – продуцент вирусов животных. Патент № 2061753 С1 Российская Федерация, МПК С12N5/06, 7/00. Всероссийский научно-исследовательский институт защиты животных. № 94028942/13. Заявл. 02.08.1994. Оpubл. 10.06.1996.
- Герасимов В. Н., Герасимова Н. И., Дьяконов Л. П., Груздев К. Н., Захаров В. М., Манин Б. Л. Линия клеток яичников козы домашней *Capra hircus* L. ЯДК-04 для репродукции вирусов животных. Патент № 2335537 С2 Российская Федерация, МПК С12N 5/06 (2006.01). ФГУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГУ «ВНИИЗЖ»). № 2006114337/13. Заявл. 26.04.2006. Оpubл. 10.10.2008. Бюл. № 28.
- Манин Б. Л., Трофимова Е. А., Гусарова С. Е., Кононова С. В., Шумилова И. Н., Вологина И. В., Колчанов Н. А. ТЧ (*Testis Capra hircus*) – перевиваемая, монослойная сублиния клеток тестикул месячного козленка, предназначенная для репродукции вирусов оспы, чумы мелких жвачных и заразного узелкового дерматита крупного рогатого скота, а также для изготовления диагностических и профилактических ветеринарных биопрепаратов. Патент № 2768962 С1 Российская Федерация, МПК С12N 5/076 (2010.01). ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»). № 2021110116. Заявл. 12.04.2021. Оpubл. 25.03.2022. Бюл. № 9.
- Moorhead P. S., Nowell P. C., Mellman W. J., Battipati D. M., Hungerford D. A. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 1960; 20: 613–616. DOI: 10.1016/0014-4827(60)90138-5.
- Binepal Y. S., Ongadi F. A., Chepkwony J. C. Alternative cell lines for the propagation of lumpy skin disease virus. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 2001; 68 (2): 151–153. PMID: 11585094.
- The European Collection of Authenticated Cell Cultures. Cell Lines and Hybridomas. Режим доступа: <https://www.culturecollections.org.uk/products/celllines/index.aspx>.
- Carn V. M. Control of capripoxvirus infections. *Vaccine*. 1993; 11 (13): 1275–1279. DOI: 10.1016/0264-410X(93)90094-E.
- Sheep pox and goat pox. In: *WOAH. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. 2023; Chapter 3.8.12. Режим доступа: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.8.12_S_Pox_G_Pox.pdf.
- Пономарев А. П., Белик Е. В., Манин Б. Л., Коган М. М. Способ очистки сыворотки крови крупного рогатого скота от контаминирующих агентов. Патент № 2664729 С1 Российская Федерация, МПК G01N 33/49 (2006.01). ООО НП «БИОХИМСЕРВИС». № 2017117994. Заявл. 23.05.2017. Оpubл. 22.08.2018. Бюл. № 24.
- Российская коллекция клеточных культур (РККК): каталог. Под ред. Г. П. Пинаева, Г. Г. Полянской. СПб.; 2004. 315 с.
- Манин Б. Л., Коропова Н. В., Трофимова Е. А. Идентификация постоянных клеточных линий животных по кариологическим, морфологическим и культуральным признакам. *Труды Федерального центра охраны здоровья животных*. 2012; 10: 246–254. EDN: PHEUPH.
- Манин Б. Л., Малахова Л. Б., Сарбасов А. Б., Мороз Н. В. Цитоморфологические трансформации в клетках ЯДК-04 при взаимодействии с вирусом чумы мелких жвачных животных. *Ветеринария сегодня*. 2019; (2): 41–45. DOI: 10.29326/2304-196X-2019-2-29-41-45.
- Сарбасов А. Б., Манин Б. Л., Яшин Р. В., Шумилова И. Н., Диев В. И. Изучение репродукции вирусов оспы овец и оспы коз в первичных

и субкультивируемых клетках. *Ветеринария сегодня*. 2019; (2): 35–40. DOI: 10.29326/2304-196X-2019-2-29-35-40.

23. Шумилова И. Н., Кононова С. В., Манин Б. Л., Коропова Н. В., Кононов А. В. Культивирование вируса нодулярного дерматита крупного рогатого скота в перевиваемых линиях культур клеток. *Ветеринария*. 2017; 7: 53–57. EDN: ZCCTSD.

24. Kitching R. P. Vaccines for lumpy skin disease, sheep pox and goat pox. *Dev. Biol. (Basel)*. 2003; 114: 161–167. PMID: 14677686.

25. Zhou J. S., Ma H. L., Guo Q. S. Culturing of ovine testicular cells and observation of pathological changes of the cell inoculated with attenuated sheep pox virus. *Chin. J. Vet. Sci. Tech.* 2004; 34 (9): 71–74.

26. Kalra S. K., Sharma V. K. Adaptation of Jaipur strain of sheeppox virus in primary lamb testicular cell culture. *Indian J. Exp. Biol.* 1981; 19 (2): 165–169. PMID: 7287068.

REFERENCES

1. Polyanskaya G. G. Types of cell cultures. Cell line generation, main characteristics and variability. In: *Cell cultivation methods*. Saint Petersburg: Polytechnic University; 2008; 22–40. (in Russ.)

2. Freshney R. Ian. Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique. Hoboken: John Wiley and Sons, Inc.; 2005. 672 p.

3. Hayflick L. Mortality and immortality at the cellular level. A review. *Biochemistry (Moscow)*. 1997; 62 (11): 1380–1393. Available at: <http://www.protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v62/full/62111380.html>.

4. Mamaeva S. E. Regularities of cell karyotypic evolution in culture. *Tsitologiya*. 1996; 38 (8): 787–814. (in Russ.)

5. Polyanskaya G. G. Kariotipicheskaja izmenchivost' v kletochnyh liniyah i struktura kariotipa = Karyotypic variability in cell lines and karyotype structure. *Cell cultures. Information bulletin*. 2009; 24: 15–24. (in Russ.)

6. Polyanskaya G. G., Musorina A. S. Collection of vertebrate cell cultures: creation, activity, catalogue. Saint Petersburg: Polytechnic University; 2018. 185 p. (in Russ.)

7. Duncan E. L., Reddel R. R. Genetic changes associated with immortalization. *Biochemistry (Moscow)*. 1997; 62 (11): 1477–1490. Available at: <http://www.protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v62/full/62111477.html>.

8. Reddel R. R., Bryan T. M., Murnane J. P. Immortalized cells with no detectable telomerase activity. *Biochemistry (Moscow)*. 1997; 62 (11): 1467–1476. Available at: <http://www.protein.bio.msu.ru/biokhimiya/contents/v62/full/62111467.html>.

9. Hess W. R., May H. J., Patty R. E. Serial cultures of lamb testicular cells and their use in virus studies. *Am. J. Vet. Res.* 1963; 24: 59–64. PMID: 13954242.

10. Fedorova E. E., Khudjakov G. A., Gerasimova N. I., Gerasimov V. N. Strain of cultured gonad cells *Capra hircus* L. – a producer of animal viruses. Patent No. 2061753 C1 Russian Federation, Int. C12N5/06, 7/00. Vserossiiskij nauchno-issledovatel'skij institut zashchity zhivotnykh. No. 94028942/13. Date of filing: 02.08.1994. Date of publication: 10.06.1996. (in Russ.)

11. Gerasimov V. N., Gerasimova N. I., D'jakonov L. P., Gruzdev K. N., Zakharov V. M., Manin B. L. Ovaries cell line of goat *Capra hircus* L. YDK-04 for reproduction of animal viruses. Patent No. 2335537 C2 Russian Federation, Int. C12N 5/06 (2006.01). FGU "Federal'nyj tsentr okhrany zdorov'ja zhivotnykh" (FGU "VNIIZZh"). No. 2006114337/13. Date of filing: 26.04.2006. Date of publication: 10.10.2008. Bull. No. 28. (in Russ.)

12. Manin B. L., Trofimova E. A., Gusarova S. E., Kononova S. V., Shumilova I. N., Vologina I. V., Kolchanov N. A. TCh (*Testis Capra hircus*), transplantable monolayer subline of testicle cells of a month-old goatling intended

for reproduction of smallpox viruses, plague of small ruminants and infectious bovine nodular dermatitis, as well as for making diagnostic and preventive veterinary biopreparations. Patent No. 2768962 C1 Russian Federation, Int. C12N 5/076 (2010.01). FGBU "Federal'nyj tsentr okhrany zdorov'ja zhivotnykh" (FGBU "VNIIZZh"). No. 2021110116. Date of filing: 12.04.2021. Date of publication: 25.03.2022. Bull. No. 9. (in Russ.)

13. Moorhead P. S., Nowell P. C., Mellman W. J., Battips D. M., Hungerford D. A. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 1960; 20: 613–616. DOI: 10.1016/0014-4827(60)90138-5.

14. Binopal Y. S., Ongadi F. A., Chepkwony J. C. Alternative cell lines for the propagation of lumpy skin disease virus. *Onderstepoort J. Vet. Res.* 2001; 68 (2): 151–153. PMID: 11585094.

15. The European Collection of Authenticated Cell Cultures. Cell Lines and Hybridomas. Available at: <https://www.culturecollections.org.uk/products/celllines/index.aspx>.

16. Carn V. M. Control of capripoxvirus infections. *Vaccine*. 1993; 11 (13): 1275–1279. DOI: 10.1016/0264-410x(93)90094-e.

17. Sheep pox and goat pox. In: *WOAH. Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals*. 2023; Chapter 3.8.12. Available at: https://www.woah.org/fileadmin/Home/eng/Health_standards/tahm/3.08.12_S_POX_G_POX.pdf.

18. Ponomarev A. P., Belik E. V., Manin B. L., Kogan M. M. Method for blood serum purification of large cattle from contaminating agents. Patent No. 2664729 C1 Russian Federation, Int. G01N 33/49 (2006.01). OOO NPP "BIOKHMISERVIS". No. 2017117994. Date of filing: 23.05.2017. Date of publication: 22.08.2018. Bull. No. 24. (in Russ.)

19. Russian Cell Culture Collection (RCCC): catalogue. Ed. by G. P. Pinayev, G. G. Polyanskaya. Saint Petersburg; 2004. 315 p. (in Russ.)

20. Manin B. L., Koropova N. V., Trofimova Ye. A. Identification of continuous animal cell lines according to the karyological, morphological and cultural characteristics. *Proceedings of the Federal Centre for Animal Health*. 2012; 10: 246–254. EDN: PXEUPH. (in Russ.)

21. Manin B. L., Malakhova L. V., Sarbasov A. B., Moroz N. V. Cytomorphological transformations in YaDK-04 cells during interaction with peste de petits ruminants virus. *Veterinary Science Today*. 2019; (2): 41–45. DOI: 10.29326/2304-196X-2019-2-29-41-45.

22. Sarbasov A. B., Manin B. L., Yashin R. V., Shumilova I. N., Diev V. I. Testing sheep and goat pox viruses for their reproduction in primary and subcultured cells. *Veterinary Science Today*. 2019; (2): 35–40. DOI: 10.29326/2304-196X-2019-2-29-35-40.

23. Shumilova I. N., Kononova S. V., Manin B. L., Koropova N. V., Kononov A. V. Reproduction of lumpy skin disease virus in the cell cultures. *Veterinariya*. 2017; 7: 53–57. EDN: ZCCTSD.

24. Kitching R. P. Vaccines for lumpy skin disease, sheep pox and goat pox. *Dev. Biol. (Basel)*. 2003; 114: 161–167. PMID: 14677686.

25. Zhou J. S., Ma H. L., Guo Q. S. Culturing of ovine testicular cells and observation of pathological changes of the cell inoculated with attenuated sheep pox virus. *Chin. J. Vet. Sci. Tech.* 2004; 34 (9): 71–74.

26. Kalra S. K., Sharma V. K. Adaptation of Jaipur strain of sheeppox virus in primary lamb testicular cell culture. *Indian J. Exp. Biol.* 1981; 19 (2): 165–169. PMID: 7287068.

Поступила в редакцию / Received 19.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.08.2023

Принята к публикации / Accepted 05.09.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Трофимова Елена Александровна, заведующий сектором отдела культуры клеток ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; e-mail: trofimova_ea@arriah.ru.

Кононова Светлана Владимировна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник референтной лаборатории болезней крупного рогатого скота ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-3932-2416>, e-mail: kononova@arriah.ru.

Шумилова Ирина Николаевна, кандидат ветеринарных наук, старший научный сотрудник референтной лаборатории болезней крупного рогатого скота ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6132-5771>, e-mail: shumilova@arriah.ru.

Манин Борис Леонидович, кандидат биологических наук, г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5263-1491>, e-mail: manin.boria@yandex.ru.

Elena A. Trofimova, Head of Sector, Cell Cultivation Unit, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; e-mail: trofimova_ea@arriah.ru.

Svetlana V. Kononova, Candidate of Science (Biology), Leading Researcher, Reference Laboratory for Bovine Diseases, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3932-2416>, e-mail: kononova@arriah.ru.

Irina N. Shumilova, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Senior Researcher, Reference Laboratory for Bovine Diseases, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6132-5771>, e-mail: shumilova@arriah.ru.

Boris L. Manin, Candidate of Science (Biology), Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5263-1491>, e-mail: manin.boria@yandex.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-354-362
УДК 576.32/.36:636.082.453.53



Влияние мезенхимных стволовых клеток на сперму животных при хранении

Е. Ю. Закирова, А. Г. Маланьева, А. М. Аймалетдинов

Институт фундаментальной медицины и биологии ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (ИФМиБ КФУ), г. Казань, Республика Татарстан, Россия

РЕЗЮМЕ

Мезенхимные стволовые клетки известны человечеству с середины XX в. В ходе проведенного всестороннего изучения выявлен их высокий биологически активный потенциал. Показана возможность образовывать несколько видов тканей организма. Стволовые клетки, как и любые другие, оказывают свое воздействие на окружающие клетки и ткани путем выделения внеклеточных везикул. Внеклеточные везикулы стволовых клеток обладают биологической активностью родительских клеток. Принимая во внимание регенеративный потенциал мезенхимных стволовых клеток, в настоящее время их применяют в медицине, а также в ветеринарии для лечения различных травм животных-компаньонов. Были проведены исследования по изучению влияния мезенхимных стволовых клеток на сперматозоиды хряка и крысы при хранении в течение 12 ч. Согласно полученным результатам, мезенхимные стволовые клетки свиньи способствуют выживанию сперматозоидов хряка и сохранению их подвижности на 60–80% (в зависимости от растворителя) по сравнению с контролем в течение 12 ч соинкубирования. Однако такого значительного эффекта не наблюдали при соинкубировании сперматозоидов крыс с мезенхимными стволовыми клетками крысы. Но необходимо отметить, что до 3-го ч соинкубирования подвижность сперматозоидов в опыте была выше, чем в контроле. К 5-му ч наблюдения эта разница нивелировалась. Вероятно, сперматозоиды крысы и хряка имеют различные физиологические особенности, которые отразились на полученных результатах. Таким образом, показана возможность использования мезенхимных стволовых клеток для хранения и, возможно, криоконсервации спермы некоторых животных, но для этого требуется проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова: мезенхимные стволовые клетки, свинья, хряк, крыса, сперматозоиды

Благодарности: Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-26-00172 в рамках Программы стратегического академического лидерства Казанского федерального университета («Приоритет-2030»).

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Закирова Е. Ю., Маланьева А. Г., Аймалетдинов А. М. Влияние мезенхимных стволовых клеток на сперму животных при хранении. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 354–362. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-354-362.

Для корреспонденции: Закирова Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Регенеративная ветеринария» ИФМиБ КФУ, 420008, Россия, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, e-mail: lenahamzina@yandex.ru.

Effect of mesenchymal stem cells on animal semen during storage

E. Yu. Zakirova, A. G. Malanyeva, A. M. Aimaltdinov

Institute of Fundamental Medicine and Biology Kazan (Volga region) Federal University (IFMB KFU), Kazan, Republic of Tatarstan, Russia

SUMMARY

Mesenchymal stem cells (MSCs) have been known to mankind since the mid-20th century. The comprehensive study revealed their high biologically active potential. Capacity of forming several types of body tissues was demonstrated. The stem cells, like any other cells, exert their effect on surrounding cells and tissues by secreting extracellular vesicles. The extracellular vesicles of the stem cells possess biological activity of parent cells. Taking into account the regenerative potential of the mesenchymal stem cells, they are currently used in medicine, and also in veterinary medicine for treatment of various injuries of the companion animals. Effect of the mesenchymal stem cells on boar and rat sperm cells during 12-hour storage was studied. The study results demonstrated that during 12 hours of coincubation, the porcine MSCs contributed to the survival of the boar sperm cells and maintenance of their motility at 60–80% (depending on the solvent) as compared to the controls. Such a significant effect was not however observed during coincubation of the rat sperm cells with rat MSCs. But it should be noted that before the 3rd hour of coincubation, the experimental sperm motility was higher than that of the control. By hour 5 of the observation, this difference was leveled. The rat and boar sperm cells are likely to have different physiological characteristics, which were reflected in the results obtained. Therefore, possibility of using the MSCs for the storage and cryopreservation of the semen of some animals was demonstrated, but this requires further research.

Keywords: mesenchymal stem cells (MSCs), pig, boar, rat, sperm cells

Acknowledgements: The study was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation No. 23-26-00172 within the framework of the Strategic Academic Leadership Program of Kazan Federal University ("Priority-2030").

© Закирова Е. Ю., Маланьева А. Г., Аймалетдинов А. М., 2023

For citation: Zakirova E. Yu., Malanyeva A. G., Aimaletdinov A. M. Effect of mesenchymal stem cells on animal semen during storage. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 354–362. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-354-362.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Elena Yu. Zakirova, Candidate of Science (Biology), Leading Researcher, Head of Research Laboratory for Veterinary Regenerative Medicine, IFMB KFU, 420008, Russia, Republic of Tatarstan, Kazan, ul. Kremlevskaya, 18, e-mail: lenahamzina@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В сельском хозяйстве среди различных практических проблем зоотехнии одной из наиболее актуальных является повышение эффективности воспроизводства стада путем максимального использования высокоценных племенных производителей. Это имеет большое значение для обеспечения дальнейшего прогресса в животноводстве. Важное направление улучшения репродукции – применение искусственного осеменения. Искусственное осеменение является высокоэффективным методом улучшения породных и продуктивных качеств животных путем использования высокоценных племенных производителей. Одним из определяющих факторов результативности искусственного осеменения является совершенствование методов хранения спермы животных в охлажденном или глубоком замороженном состоянии. Однако при технологической обработке спермы, разбавлении ее синтетическими средами и хранении в охлажденном или глубоком замороженном состоянии происходят значительные структурные и физиологические повреждения сперматозоидов. Это приводит к нарушению проницаемости плазматических мембран и выходу из сперматозоидов ряда ферментов и других компонентов клеточного метаболизма, в результате чего значительно снижается фертильность спермы [1]. Причины снижения фертильности охлажденной и замороженной спермы хряков до настоящего времени окончательно не выяснены. Одной из них является активизация процессов перекисного окисления липидов. В процессе хранения сперматозоидов в охлажденном состоянии в них может происходить накопление супероксидных радикалов, являющихся предшественниками высокоактивных кислородных радикалов. Их образование приводит к повреждению ДНК, белков, липидов цитоплазматической мембраны сперматозоида и т. д. В этой связи проводятся исследования по повышению защитных свойств синтетических разбавителей для спермы конкретного вида животных путем введения в их состав различных натуральных или синтетических антиоксидантов, а также других биологически активных веществ [2].

Разработка технологий хранения спермы вне живого организма открывает новые возможности при ее использовании в репродуктивной ветеринарии. Особенно это актуально при искусственном оплодотворении в свиноводстве [3]. Применение этого метода позволяет получить образец спермы заранее в любое удобное время, а также в случае необходимости осуществлять безопасную транспортировку. Основной целью в разработке технологий хранения спермы является увеличение длительности хранения без существенной потери фертильности [4].

Сохранение спермы крыс также имеет большое значение в биологии. Лабораторные крысы используются в биомедицинских исследованиях уже более 170 лет. По многим причинам крысам отдают предпочтение перед мышами в исследованиях физиологии, нейробиологии, фармакологии и поведения. Крыса является основной модельной системой для фармацевтической промышленности из-за сходства с людьми в отношении связывания лекарств и токсикологических профилей, и почти каждое новое лекарство проходит тестирование на этих животных [5]. Это обуславливается тем, что крысы и люди имеют общие геномные области, вследствие чего, например, рак молочной железы у крыс чувствителен к гормонам и имеет большее сходство в стадиях болезни с человеческим, чем мышиный. Вспомогательные репродуктивные технологии и технология редактирования генома облегчили создание генетически модифицированных крыс во всем мире. Технология редактирования генома повысила ценность лабораторных крыс как важных моделей болезней человека и разработки лекарств в физиологии и токсикологии. Однако не все вновь выведенные породы крыс могут размножаться естественным путем. Часто для разведения таких животных проводят экстракорпоральное оплодотворение. Поэтому длительное сохранение жизнеспособности сперматозоидов крыс вне организма актуально [6].

В качестве биологически активных веществ, защищающих сперматозоиды от повреждений, могут выступать стволовые клетки и их производные. Открытие стволовых клеток и изучение их свойств расширило не только знания в клеточной биологии, но и возможности медицины [7, 8]. Было показано, что мезенхимные стволовые клетки (МСК) взрослого организма не являются канцерогенными, неиммуногенными и могут использоваться для стимуляции регенерации поврежденных тканей. Наиболее простым и наименее травматичным способом получения МСК является их получение из жировой ткани [9, 10]. Свой терапевтический эффект МСК опосредуют путем выделения в окружающую среду биологически активных молекул, которые «упакованы» в микровезикулы (МВ). В свою очередь, МВ представляют собой мембранные пузырьки, прикрепление или интернализация которых к клеткам-мишеням приводит к широкому спектру эпигенетических и фенотипических изменений в них. Подобная регуляция физиологических и патологических процессов демонстрирует многообещающие не клеточные терапевтические возможности МВ. Межклеточная связь посредством секреции везикул в настоящее время считается обычным явлением во всех клетках млекопитающих [11, 12].

Ряд исследований показали, что МСК всех животных обладают схожей биологической активностью,

в результате чего они нашли свое применение и в ветеринарии [13, 14, 15]. В настоящее время МСК успешно применяются для лечения различных патологических состояний животных [16, 17].

Изучение возможности использования МСК и их производных в репродуктивных ветеринарных технологиях началось относительно недавно. Проведенными исследованиями установлено, что добавление МСК, выделенных из жировой ткани, в криосреду увеличивает процент жизнеспособных и подвижных сперматозоидов собак после криоконсервации по сравнению с замораживанием без МСК [18]. Согласно литературным данным, ряд исследователей получили хорошие результаты при добавлении кондиционированной среды от МСК амниотического происхождения в криосреду. При этом они показали, что эта добавка усиливала подвижность и жизнеспособность сперматозоидов, целостность мембран и митохондриальную активность сперматозоидов собаки после разморозки. Скорее всего, этот эффект был опосредован естественными МВ, которые содержатся в большом количестве в кондиционированной среде при культивировании клеток [19].

Исходя из всего вышесказанного, провели изучение влияния МСК жирового происхождения на сперматозоиды животных. В настоящей работе представляем результаты хранения спермы хряка и крысы в присутствии МСК этих животных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение культуры МСК жировой ткани и ее анализ. У крыс ($n = 3$) забор подкожной жировой ткани производили после декапитации с целью избежать влияния наркотизирующего средства на ход и результаты эксперимента. Место разреза на животе животного выбривали, обрабатывали спиртом кожу. Разрез кожи проводили стерильными хирургическими инструментами по средней линии живота. Затем производили забор подкожно-жировой клетчатки в стерильный контейнер с физиологическим раствором («ПанЭко», Россия) с добавлением 1% пенициллина-стрептомицина («ПанЭко», Россия).

Забор фрагмента подкожной жировой ткани у свиней ($n = 3$) проходил в стерильный контейнер под общей анестезией в условиях ветеринарной операционной.

Транспортировку образцов жировой ткани осуществляли при температуре не выше 15 °C в течение 2–4 ч после их получения. Выделяли клетки в стерильных условиях клеточной лаборатории по стандартной методике, описанной ранее [20]. Выделение стромально-васкулярной фракции, содержащей стволовые клетки, проводили следующим образом: жировую ткань механически измельчали стерильными ножницами на фрагменты объемом около 1 мм³ и инкубировали в растворе коллагеназы краба («БиолоТ», Россия) в конечной концентрации 0,2% в течение 1 ч при температуре 37 °C при покачивании на шейкере. Полученную суспензию клеток осаждали путем центрифугирования при 1500 об/мин в течение 10 мин. Надосадочную жидкость удаляли. Затем осевшие клетки отмывали: трижды осадок ресуспендировали в 0,9%-м растворе NaCl («ПанЭко», Россия) и осаждали, центрифугируя при 1500 об/мин в течение 10 мин. Полученные клетки культивировали в среде α -MEM («Пан-Эко», Россия), содержащей 10% сыворотки крови плодов коров –

FBS («ПанЭко», Россия), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамин («Пан-Эко», Россия). Через 24 ч питательную среду заменяли на свежую ростовую среду. При этом удалялись не прикрепившиеся к культуральному пластику клетки. В последующем смену ростовой среды проводили 1 раз в течение 3 сут. При достижении 80%-й плотности монослоя МСК рассевали. Пересев осуществляли методом трипсинизации, используя 0,25%-й раствор трипсин-EDTA («ПанЭко», Россия). В дальнейшей работе использовали клетки 4–5-го пассажей. Это связано с тем, что МСК 3-го пассажа оцениваются уже как однородные и стабильные популяции, а клетки 8-го пассажа являются стареющими клетками, которые начинают проявлять признаки генетической нестабильности и снижение дифференцировочного потенциала.

Для проведения проточной цитофлуориметрии МСК снимали с культурального пластика методом трипсинизации. Затем промывали натрий-фосфатным буфером Дульбекко – DPBS («ПанЭко», Россия) методом центрифугирования 5 мин 1500 об/мин и фиксировали 4%-м раствором формалина 20 мин при комнатной температуре. После этого отмывали раствором DPBS, ресуспендировали и аликвоты окрашивали с помощью антител (АТ) согласно инструкциям фирм-производителей: мышинные моноклональные АТ против Thy-1, меченные PE/Cy7 (Biolegend, США); мышинные моноклональные АТ против CD29, меченные PE (Biolegend, США); мышинные моноклональные АТ против CD73, меченные Per/Cp 5.5 (Biolegend, США); мышинные моноклональные АТ против CD34, меченные Alexa Fluor 647 (Santa Cruz Biotechnology, США). Анализ клеток на наличие мембранных маркеров стволовых клеток проводили с помощью проточного цитофлуориметра BD FACSAria™ III (BD Biosciences, США). Результат проточной цитометрии выражен в процентах от общего числа клеток в образце (не менее 100 тыс. клеток на 1 аликвоту).

Дифференцировка МСК. Для исследования способности полученных клеточных культур к дифференцировке клетки 4-го пассажа были высеяны на 12-луночные планшеты по 30 тыс. клеток на лунку и инкубировались в ростовой среде до получения монослоя. В дальнейшем для индукции дифференцировки клеточные культуры инкубировали со специальными средами. Дифференцировку осуществляли в трех направлениях: в остеогенном, адипогенном и хондрогенном. Фиксировали результаты дифференциации с помощью инвертированного микроскопа AxioObserver Z1 (Carl Zeiss, Германия).

Для остеогенной дифференцировки использовали среду α -MEM с добавлением 10% FBS, 100 нМ дексаметазона (Sigma, США), 0,5 μ М 2-фосфата аскорбиновой кислоты (Sigma, США), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамин («ПанЭко», Россия). В качестве контрольной среды использовали среду α -MEM с добавлением 10% FBS, 0,5 μ М 2-фосфата аскорбиновой кислоты, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамин. С 10-х сут инкубации в среду для остеогенной дифференцировки, так же как и в контрольную среду, добавляли 0,2 μ М раствора β -глицерофосфата (Sigma, США). Смену сред проводили каждые 3 сут.

Для определения минерализации, являющейся признаком остеогенной дифференцировки, использо-

вали окрашивание по von Kossa. Эта реакция основана на связывании ионов серебра с фосфатными группами. Полученное соединение подвергается фотохимической деградации с выделением ионов серебра, придающим минеральным депозитам серо-коричневый цвет. Для этого перед окрашиванием удаляли питательную среду из лунок планшета. Промывали 0,9%-м раствором NaCl и фиксировали клетки 4%-м раствором формалина 30 мин при комнатной температуре. Затем тщательно промывали лунки достаточным количеством дистиллированной воды 3 раза и заливали 2%-м раствором нитрата серебра в дистиллированной воде. Ставили инкубировать в темноту на 10 мин. Затем промывали дистиллированной водой и инкубировали при ярком свете 1 ч.

Для индукции адипогенной дифференцировки использовали среду DMEM High glucose («ПанЭко», Россия) с добавлением 10% FBS, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамин, 1 мМ дексаметазона, 100 мМ индометацина (Sigma, США), 500 мМ 3-изобутил-1-метилксантина (IBMX, Sigma, США) и 10 µg/ml инсулина (Sigma, США). С 10-х сут среду заменяли на поддерживающую, отличающуюся отсутствием дексаметазона, индометацина и IBMX. В качестве контрольной среды на всех этапах использовали DMEM High glucose с добавлением 10% FBS, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамин. Смену сред проводили каждые 3 сут.

Для выявления дифференцировки в адипогенном направлении использовали качественное окрашивание жировых включений красителем Судан-3 (Sigma, США). Для этого удаляли питательную среду из культуры клеток и фиксировали их 4%-м раствором формалина 30 мин при комнатной температуре. Перед окрашиванием тщательно промывали лунки достаточным количеством дистиллированной воды 3 раза по 5 мин.

При окрашивании клеток Суданом-3 их ядра докрасивали гематоксилином и эозином. Краситель Судан-3 готовили растворением 0,02 г порошка в 10 мл 70%-го этилового спирта. Смесь инкубировали 2 ч при температуре 58 °С. Затем раствор профильтровывали и окрашивали образцы при комнатной температуре 15–30 мин. Затем промывали 0,9%-м раствором NaCl и окрашивали гематоксилином и эозином. Растворы гематоксилина и эозина готовили и проводили окрашивание клеточных культур по стандартной методике.

Для хондрогенной дифференцировки брали 9×10^5 клеток 3–6-го пассажей и столько же для контроля. Клетывали от питательной среды и осаждали. МСК для дифференцировки ресуспендировали с 90 мкл дифференцировочной среды для хондрогенной дифференцировки, такое же количество клеток ресуспендировали с 90 мкл контрольной среды. Опытные и контрольные суспензии наносили каплями по 10 мкл на каждую из 3 лунок 24-луночного планшета. Инкубировали МСК при 37 °С 2 ч для адгезии клеток, после чего добавляли по 500 мкл соответствующей среды в каждую лунку. В качестве контрольной среды использовали α -MEM с добавлением 10% FBS, 0,5 мМ 2-фосфата аскорбиновой кислоты (Sigma, США), 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина, 2 мМ L-глутамин. В качестве хондрогенной среды использовали среду DMEM-High glucose с добавлением 10% FBS, 0,5 мМ 2-фосфата аскорбиновой кислоты, 100 Ед/мл пенициллина, 100 мкг/мл стрептомицина,

2 мМ L-глутамин, 1× ITS (Sigma, США), 100 µM пирувата натрия («ПанЭко», Россия), 1 мМ дексаметазона (Sigma, США), 0,5 мМ 2-фосфата аскорбиновой кислоты (Sigma, США), 10 нг/мл TGF- β 1 (Sigma, США). Смену сред проводили каждые 3 сут.

Для выявления хондрогенной дифференцировки проводили окрашивание на присутствие кислых мукополисахаридов, являющихся маркером хондрогенного образования красителем Alcian Blue (Sigma, США). Для этого клеточные культуры фиксировали по 5 мин в 95%-м этиловом спирте, потом в 70%-м этиловом спирте. После чего промывали дистиллированной водой по 30 с 3 раза и окрашивали в течение 1 ч раствором Alcian Blue. Затем промывали под проточной водой 2 мин. Образцы заливали дистиллированной водой и осматривали на инвертированном микроскопе в видимом свете. Раствор красителя Alcian Blue готовили, растворяя 1 г порошка в 100 мл 0,1 М HCl.

Получение и анализ сперматозоидов животных. Придатки семенников были получены от здоровых самцов крыс линии Вистар ($n = 5$) после декапитации, у хряков ($n = 3$) – непосредственно после забоя. Придатки семенников были асептически вырезаны и помещены в стерильную чашку Петри. Сперму получали из одного иссеченного придатка семенника, промывая подогретым цитратным буфером («Диаэм», Россия), из другого – DPBS в соотношении 1:2. Если сперма богата сперматозоидами, ее разводили в 10 раз. Все исследования полученных образцов проводили под световым микроскопом на предметных стеклах, подогретых до 37 °С. В дальнейшую экспериментальную работу брали образцы, соответствующие стандартам [21].

Для определения содержания патологических форм сперматозоидов на предметное стекло к капле спермы добавляли краситель 0,05%-й раствор эозина («ПанЭко», Россия) в соотношении 1:2. Смесь спермы с красителем выдерживали 3–5 мин, после чего делали три мазка и просматривали их под микроскопом с иммерсионной системой. Отсчитывали 100–200 клеток, выделяя патологические формы и определяя их процентное содержание. Одновременно подсчитывали количество живых (неокрашенные) и мертвых (окрашенные) сперматозоидов. В норме жизнеспособных клеток в образце должно быть не менее 58%. При оценке подвижности обращали внимание на морфологические дефекты, такие как капли или изогнутые хвосты. Количество клеток спермы с аномальной морфологией не должно превышать 10%.

Для определения подвижности сперму с помощью полуавтоматических дозаторов разводили в 20 раз подогретым раствором цитратного буфера/DPBS. Подсчитывали количество подвижных вперед сперматозоидов среди двухсот подсчитанных сперматозоидов, определяя процент прогрессивной подвижности. Эякуляты с подвижностью менее 70% и высоким содержанием агглютинированных групп клеток выбраковывались. Подсчет проводился как минимум в четырех различных полях. Все результаты представлены в процентах от общего числа сперматозоидов.

Определение целостности акросомы в сперме проводили путем окрашивания образцов красителем Coomassie G250 (Sigma, США). Образцы спермы помещали на предметные стекла, инкубировали в свежеприготовленном растворе красителя (0,22% Coomassie Blue G250, 50% метанола, 10% ледяной уксусной кислоты,

40% воды) в течение 2 мин. Потом стекла тщательно промывали дистиллированной водой для удаления избыточного окрашивания и проводили осмотр под световым микроскопом.

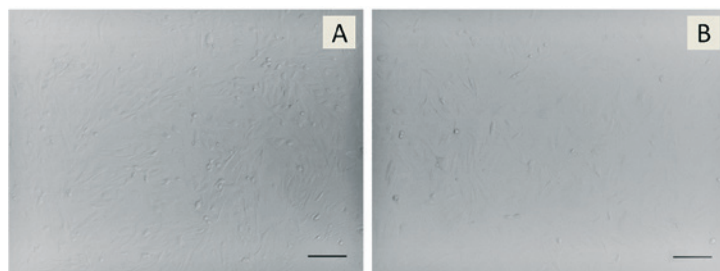


Рис. 1. Первичная культура мезенхимных стволовых клеток: А – свиньи; В – крысы (увеличение 100х)

Fig. 1. Primary MSC culture: A – pigs; B – rats (100x magnification)

Таблица 1

Количество МСК животных ($n = 3$) в выделенной популяции, несущих характерные маркеры мезенхимных стволовых клеток, %

Table 1

Number of animal MSCs ($n = 3$) in the isolated cell population demonstrating typical markers of MSC, %

Маркер Животное	Thy-1	CD29	CD73	CD34
Крыса	95 ± 3	97 ± 1	95 ± 6	0
Свинья	98 ± 2	94 ± 3	92 ± 4	0

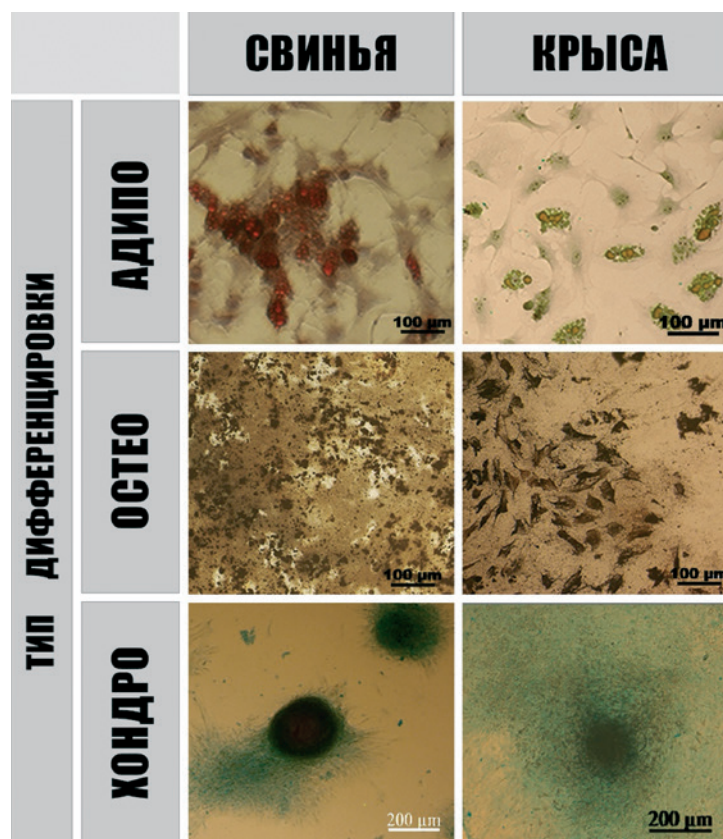


Рис. 2. Результат дифференцировки МСК крысы и свиньи адипогенного происхождения (увеличение указано на фотографиях)

Fig. 2. Differentiation of rat and porcine MSCs of adipogenic origin (magnification is indicated in the pictures)

Соинкубирование МСК и сперматозоидов проводили в соотношении 1 млн МСК крысы/свиньи на 5 млн сперматозоидов крысы/свиньи в объеме 1 мл цитратного буфера/DPBS в CO_2 -инкубаторе при 37 °C в течение 12 ч. Контрольные образцы спермы инкубировали в концентрации 5 млн половых клеток на 1 мл цитратного буфера/DPBS без добавления МСК. Определение количества живых и мертвых сперматозоидов, их подвижности, а также целостности акросом проводили через 3, 5 и 12 ч после начала эксперимента.

Соблюдение этических стандартов. На проведение процедур по забору жировой ткани было получено разрешение локального этического комитета Казанского федерального университета (№ 1 от 23.02.2015 на проведение научного исследования по теме «Генная и клеточная терапия в регенеративной ветеринарной медицине»).

Обработка результатов. Статистическую обработку полученных данных проводили методами первичного статистического анализа с использованием программы Excel 2016. Результаты представлены как среднее арифметическое по выборке ± стандартное отклонение. Вторичную статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Различия считали достоверными при уровне значимости $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клетки, изолированные из жировой ткани животных, адгезировались на культуральном пластике и имели фибробластоподобную морфологию (рис. 1).

Выделенные клетки экспрессировали маркеры МСК: Thy-1, CD29, CD73 и не экспрессировали маркер гематопоэтических стволовых клеток CD34 (табл. 1).

Результаты дифференцировки выделенных клеток крысы и свиньи в 3 направлениях отражены на рисунке 2.

Таким образом, принадлежность выделенных и культивируемых клеток свиньи и крысы к пулу МСК подтверждается характерной морфологией при росте *in vitro*, наличием специфических маркеров МСК и отсутствием маркеров других стволовых клеток, а также их дифференцировкой в 3 направлениях.

Из придатков крысы и хряка было получено 23 ± 1 и 160 ± 3 млн сперматозоидов в мл соответственно. Результаты соинкубирования сперматозоидов крысы/хряка с МСК крысы/свиньи отражены на рисунке 3.

Жизнеспособность и прогрессивная подвижность сперматозоидов считаются ключевыми факторами, которые могут влиять на скорость как искусственного, так и естественного оплодотворения. Оценка спермы по этим параметрам по-прежнему является золотым стандартом прогнозирования фертильности *in vitro* и *in vivo* [22]. Согласно полученным данным, сперматозоиды крысы более чувствительны к хранению в цитратном буфере и DPBS по сравнению со сперматозоидами хряка. При этом они практически теряют свою подвижность уже через 3 ч хранения в растворах DPBS и цитратного буфера как с МСК, так и без. Одинаковую жизнеспособность сперматозоиды крысы сохраняют в течение 5 ч независимо от того, в каком растворе они находятся. В то время как сперматозоиды хряка лучше сохраняют свою жизнеспособность и подвижность в растворах с МСК. При этом наименьшая потеря подвижности и наибольшее количество живых

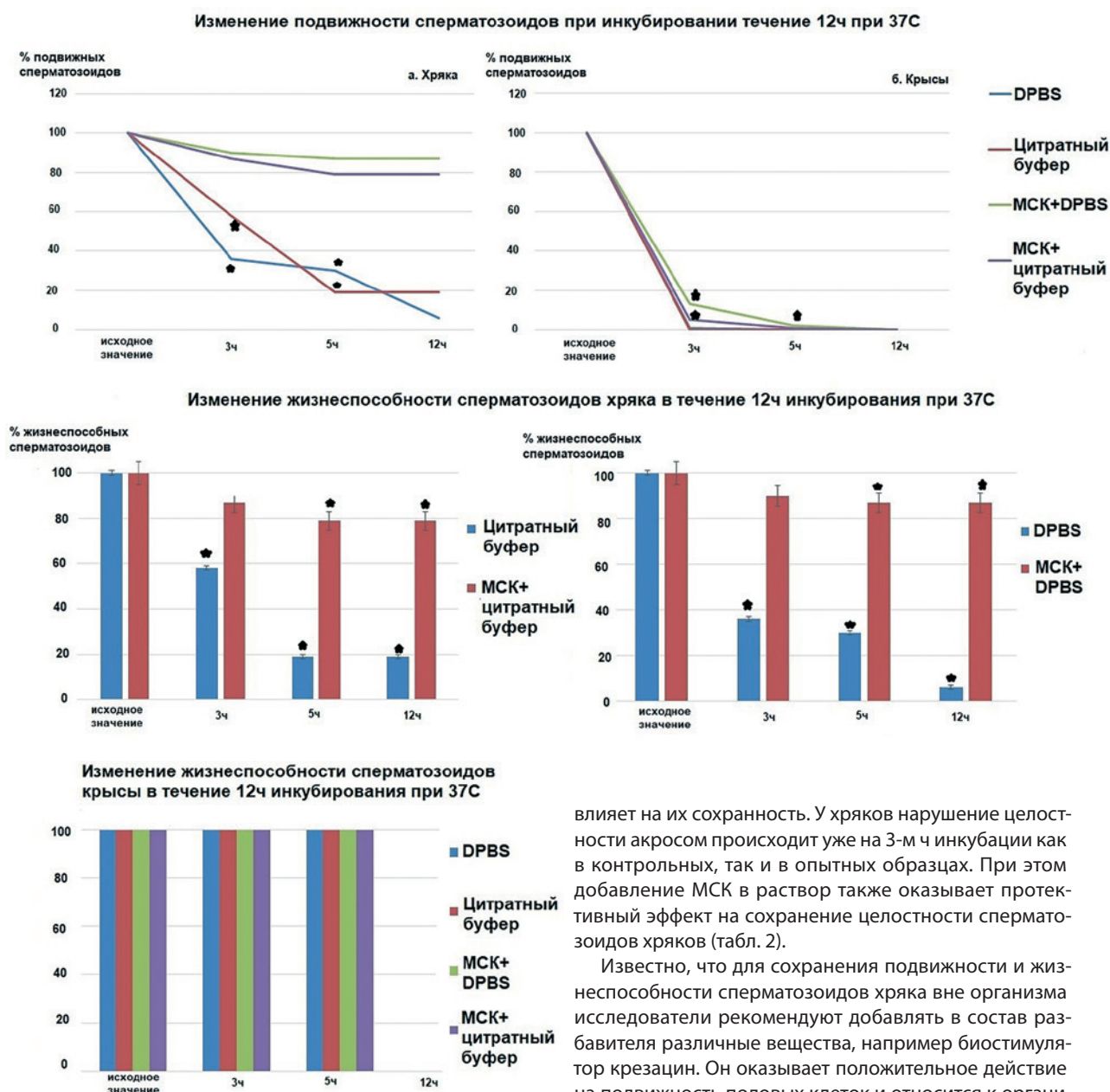


Рис. 3. Изменение жизнеспособности и подвижности сперматозоидов хряка и крысы (* $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным значением в группе)

Fig. 3. Measuring vitality and motility of the boar and rat sperm cells (* $p \leq 0.05$ as compared to initial group value)

сперматозоидов хряка зафиксированы при хранении в DPBS с MCK по сравнению с цитратным буфером с MCK. Но наблюдается значительный положительный эффект от присутствия MCK в среде хранения по сравнению с растворами без MCK: на 12-м ч эксперимента в цитратном буфере было 18% жизнеспособных сперматозоидов хряка, а при добавлении MCK к цитратному буферу жизнеспособность составила 88%. При хранении в DPBS на 12-м ч в образцах было 6% жизнеспособных сперматозоидов, а в присутствии MCK – 88%.

Полученные данные по изменению целостности акросом в течение всего эксперимента указывают на то, что они остаются практически не поврежденными у сперматозоидов крыс до 12-го ч инкубации. Причем внесение MCK в среду инкубирования положительно

влияет на их сохранность. У хряков нарушение целостности акросом происходит уже на 3-м ч инкубации как в контрольных, так и в опытных образцах. При этом добавление MCK в раствор также оказывает протективный эффект на сохранение целостности сперматозоидов хряков (табл. 2).

Известно, что для сохранения подвижности и жизнеспособности сперматозоидов хряка вне организма исследователи рекомендуют добавлять в состав разбавителя различные вещества, например биостимулятор крезацин. Он оказывает положительное действие на подвижность половых клеток и относится к органическим химическим соединениям [23]. Однако добавление MCK, возможно, будет иметь положительный эффект не только на сами сперматозоиды, но и на свиноматок при осеменении, так как, согласно литературным данным, добавление кондиционированной среды от MCK к образцам спермы жеребцов не только не ухудшило параметры спермы в течение 2 ч инкубации, но и смягчало ранние воспалительные реакции эндометрия у кобыл при искусственном оплодотворении этими образцами. Исследователи связывают полученный эффект с MB, выделенными MCK в среду культивирования [24].

Наши исследования показали отсутствие ярко выраженных как положительных, так и отрицательных эффектов MCK на сперму крыс по сравнению со сперматозоидами хряка. Это можно объяснить тем, что, согласно литературным данным [25], имеются различия в содержании органических соединений, в частности белков и их соединений, в клеточной мембране сперматозоидов крысы и хряка (табл. 3), вследствие чего половые клетки этих животных по-разному реагируют на сигналы извне.

Таблица 2
Изменение целостности акросом сперматозоидов крысы и хряка в ходе эксперимента, %

Table 2
Changes in rat and boar acrosome integrity during the experiment, %

	Растворитель		Исходное	3 ч	5 ч	12 ч
Крыса	Цитратный буфер	контроль	0	0	0	0,71
		добавление МСК	0	0	0	0,33*
	DPBS	контроль	0	0	0,31	2,00
		добавление МСК	0	0	0	0,33*
Хряк	Цитратный буфер	контроль	0	0,33	0,67	1,20
		добавление МСК	0	0,33	0,71	1,10
	DPBS	контроль	0	0,67	0,82	0,97
		добавление МСК	0	0,33*	0,51*	0,67*

* $p \leq 0,05$ по сравнению с контрольным значением в группе на данную временную точку (as compared to the group control value at the given time point).

Таблица 3
Состав цитоплазматических мембран каудальных сперматозоидов крысы и хряка (по Р. Agrawal, 1988), μg

Table 3
Cytoplasmic membrane composition of rat and boar caudal sperm cells (according to P. Agrawal, 1988), μg

Названия веществ		Крыса	Хряк
Белок фосфолипидов		0,63	1,47
Общий холестерол фосфолипидов		0,18	0,17
Десмостерол		0,32	0,32
Фосфолипиды	фосфатдилсерин	10	3
	фосфатдилэтанолламин	31	28
	сфингомиелин	30	62
	дифосфатдиглицерол	1	–
	другие	8	7

Так, например, концентрации общего холестерина фосфолипидов, десмостерола, фосфатдилэтанолламина в цитоплазматической мембране каудальных сперматозоидов крысы и хряка практически одинаковы. Но содержание сфингомиелина и фосфатдилсерина значительно различается. Сфингомиелина в цитоплазматической мембране каудальных сперматозоидов крыс почти в 2 раза меньше, чем в сперматозоидах хряка. Известно, что сфингомиелин оказывает влияние на подвижность сперматозоидов и целостность их мембран. Есть данные о положительной корреляции между содержанием данного фосфолипида в клеточной мембране сперматозоидов человека и их подвижностью [26]. В сперматозоидах крысы содержится меньше сфингомиелина по сравнению со сперматозоидами хряка. Вероятно, поэтому в контроле они теряют подвижность уже к 3-му ч инкубирования. Но даже при этих условиях сперматозоиды крысы сохраняют большую подвижность в присутствии МСК (рис. 2) по сравнению с контрольной группой. Различное содержание белков, отвечающих за двигательную активность сперматозоидов в мембране мужских половых клеток хря-

ка и крысы, и, как следствие, различная функциональность, скорее всего, обусловлены различной длиной половых путей у самок этих животных.

Концентрация фосфолипида фосфатдилсерина также значительно отличается у сперматозоидов хряка и крысы. Он ответственен за активность сперматозоидов. Этот фосфолипид в норме находится на внутренней стороне клеточной мембраны, при переходе на внешнюю сторону в результате различных процессов в клетке является ранним маркером апоптоза [27]. В своей статье Р. Agrawal et al. [25] определили концентрацию фосфатдилсерина в целой мембране сперматозоидов. Поэтому делать какие-то выводы по этим данным относительно проведенной работы нецелесообразно.

Также известно, что сперматозоиды крыс обладают чрезвычайной чувствительностью к условиям центрифугирования, пипетирования и охлаждения из-за длинного хвоста, формы, размера головки и состава мембраны [28]. Отсутствие какого-либо эффекта в эксперименте на сперматозоиды крысы, возможно, объясняется небольшим количеством выделенных МВ из добавленных МСК в среду хранения. В исследованиях А. Mokarizadeh et al. [29] приводятся данные по криоконсервации сперматозоидов крыс с МВ, собранными при культивировании МСК жировой ткани. Исследователи отмечают, что добавление 25 мкг МВ в пересчете на общий белок не оказывает на сперматозоиды какого-либо существенного влияния по сравнению с контролем без добавления МВ. В то же время криоконсервация сперматозоидов крысы с 50 и 100 мкг МВ в пересчете на общий белок достоверно увеличивает количество живых и подвижных сперматозоидов после размораживания. К сожалению, в задачу данной работы не входило выделение и определение влияния производных МСК на состояние сперматозоидов крыс, поэтому мы не можем достоверно подтвердить это предположение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние несколько десятилетий большая часть исследовательской работы была сосредоточена на методах по улучшению эффективности хранения/криоконсервации спермы, что считается одной из основных проблем в репродуктивной биотехнологии. Применяемые подходы основываются на защите сперматозоидов от вредного воздействия процедур хранения и криоконсервации, включая использование различных экстендеров, криопротекторов, антиоксидантов и питательных компонентов. Более того, некоторые из этих исследований были сосредоточены на восстановлении поврежденных сперматозоидов при их замораживании и оттаивании [30]. Восстановление поврежденных во время хранения сперматозоидов считается крайне важным для улучшения их жизнеспособности и фертильности [31]. Известно, что стволовые клетки выделяют паракринные факторы, усиливающие клеточную защиту и запускающие антиапоптотические и антиоксидантные механизмы [32]. А производные стволовых клеток – МВ – имеют сходные с родительскими клетками эффекты на окружающие их ткани и клетки [33]. Возможно, применение стволовых клеток и их производных МВ может защитить сперму от отрицательных последствий хранения/криоконсервации, таких как окислительный стресс, апоптоз, повреждение ДНК и потеря митохондриальной активности. Анализируя полу-

ченные результаты, нельзя однозначно рекомендовать использовать МСК при хранении сперматозоидов всех животных. Необходимо выяснить особенности взаимодействия между сперматозоидами животных и МСК, механизм такого влияния и особенности искусственного осеменения животных таким семенем. Это позволит заполнить серьезные пробелы в знаниях и технологиях длительного хранения половых клеток. Данное научное направление имеет важное значение для зоотехники и биотехнологии сохранения половых клеток различных видов редких и исчезающих животных. Наряду с научным прогрессом, связанным с открытием маркеров фертильности сперматозоидов, существует острая необходимость в улучшении жизнеспособности и фертильности сперматозоидов после хранения (размораживания) путем усовершенствования способов хранения (криоконсервации) с целью получения высокопродуктивных сельскохозяйственных животных для обеспечения продовольственной безопасности в глобальном масштабе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Епишина Т. М. Эффективность стимуляции эструса у свиней с помощью физических факторов. *Зоотехния*. 2009; 2: 29–30. EDN: JXDGDUD.
2. Ерохин А., Епишина Т., Федина Н. Влияние бычьего сывороточного альбумина на фертильность охлажденного семени хряков. *Свиноводство*. 2007; 4: 26–27. EDN: IBOJAR.
3. Медведев Г. Ф., Гавриченко Н. И., Бudevich А. И. Разбавитель для среднесрочного хранения спермы хряков. *Актуальные проблемы интенсивного развития животноводства*. 2011; 14 (2): 314–320. EDN: RUHIEX.
4. Исаев Д. А., Захарова Е. Е., Капралова И. В., Кривохарченко И. С., Картавенко Т. В., Михайловская Г. В. и др. Краткосрочное хранение спермы без замораживания в программах ЭКО/ИКСИ. *Проблемы репродукции*. 2015; 21 (4): 65–70. DOI: 10.17116/repro201521465-70.
5. Meek S., Mashimo T., Burdon T. From engineering to editing the rat genome. *Mamm. Genome*. 2017; 28 (7–8): 302–314. DOI: 10.1007/s00335-017-9705-8.
6. Neff E. P. Rats on the rise. *Lab. Anim (NY)*. 2021; 50 (8): 205–208. DOI: 10.1038/s41684-021-00812-0.
7. Zakirova E. Yu., Valeeva A. N., Aimaletdinov A. M., Nefedovskaya L. V., Akhmetshin R. F., Rutland C. S., Rizvanov A. A. Potential therapeutic application of mesenchymal stem cells in ophthalmology. *Exp. Eye Res.* 2019; 189:107863. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107863.
8. Jiménez A. J. V., Guerrero F. F. Células madre mesenquimales como nueva terapia en dermatología: conceptos básicos. *Revista Clínica de Dermatología Veterinaria*. 2017; 9: 8–18. Режим доступа: <https://immunestem.com/wp-content/uploads/2021/02/18-TERAPIA-CELULAR-EN-DERMATOLOGIA.pdf>.
9. Salikhov R. Z., Masgutov R. F., Chekunov M. A., Tazetdinova L. G., Masgutova G., Teplov O. V., et al. The stromal vascular fraction from fat tissue in the treatment of osteochondral knee defect: case report. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018; 5:154. DOI: 10.3389/fmed.2018.00154.
10. Wang Y., Yi H., Song Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1):545. DOI: 10.1186/s13287-021-02609-x.
11. Zakirova E. Yu., Aimaletdinov A. M., Malanyeva A. G., Rutland C. S., Rizvanov A. A. Extracellular vesicles: new perspectives of regenerative and reproductive veterinary medicine. *Front. Vet. Sci.* 2020; 7:594044. DOI: 10.3389/fvets.2020.594044.
12. Qamar A. Y., Hussain T., Rafique M. K., Bang S., Tanga B. M., Seong G., et al. The role of stem cells and their derived extracellular vesicles in restoring female and male fertility. *Cells*. 2021; 10 (9):2460. DOI: 10.3390/cells10092460.
13. Gade N. E., Nath A., Pratheesh M. D., Dubey P. K., Amarpal, Kumar G. S., Sharma G. T. Stem cell therapy in animal sciences – a review. *Agricultural Reviews*. 2012; 33 (2): 150–158. Article ID: ARCC575.
14. Bogers S. H. Cell-based therapies for joint disease in veterinary medicine: what we have learned and what we need to know. *Front. Vet. Sci.* 2018; 5:70. DOI: 10.3389/fvets.2018.00070.
15. Закирова Е. Ю., Аймалетдинов А. М., Тамбовский М. А., Ризванов А. А. Сравнительная характеристика линий мезенхимных стволовых клеток различных видов животных. *Цитология*. 2021; 63 (2): 139–146. DOI: 10.31857/S0041377121020097.
16. Dias I. E., Pinto P. O., Barros L. C., Viegas C. A., Dias I. R., Carvalho P. P. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Vet. Res.* 2019; 15 (1):358. DOI: 10.1186/s12917-019-2087-2.
17. Naumenko E., Zakirova E., Guryanov I., Akhatova F., Sergeev M., Valeeva A., Fakhrullin R. F. Composite biodegradable polymeric matrix doped with halloysite nanotubes for the repair of bone defects in dogs. *Clays Clay Minerals*. 2021; 69: 522–532. DOI: 10.1007/s42860-021-00152-7.
18. Qamar A. Y., Fang X., Kim M. J., Cho J. Improved viability and fertility of frozen-thawed dog sperm using adipose-derived mesenchymal stem cells. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1):7034. DOI: 10.1038/s41598-020-61803-8.
19. Mahiddine F. Y., Kim J. W., Qamar A. Y., Ra J. C., Kim S. H., Jung E. J., Kim M. J. Conditioned medium from canine amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells improved dog sperm post-thaw quality-related parameters. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (10):1899. DOI: 10.3390/ani10101899.
20. Александрова Н. М., Аймалетдинов А. М., Маланьева А. Г., Тамбовский М. А., Ризванов А. А., Закирова Е. Ю. Особенности индукции остеодифференцировки мезенхимных стволовых клеток адипогенного происхождения *in vitro*. *Биотехнология*. 2022; 38 (4): 72–79. DOI: 10.56304/S0234275822040032.
21. Комлацкий В. И., Величко Л. Ф., Величко В. А. Биология и этология свиней: учебное пособие. Краснодар: КубГАУ; 2017. 130 с.
22. Simon L., Lewis S. E. M. Sperm DNA damage or progressive motility: which one is the better predictor of fertilization *in vitro*. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2011; 57 (3): 133–138. DOI: 10.3109/19396368.2011.553984.
23. Гливанская О. И., Богданович Д. М. Зависимость качества спермы от концентрации биостимулятора в разбавителе в технологии искусственного осеменения свиней. *Таврический научный обозреватель*. 2016; 5–2 (10): 199–202. EDN: WCKXRP.
24. Tongu E. A. O., Segabinazzi L. G. T. M., Alvarenga M. L., Monteiro A., Papa F. O., Alvarenga M. A. Allogenic mesenchymal stem cell-conditioned medium does not affect sperm parameters and mitigates early endometrial inflammatory responses in mares. *Theriogenology*. 2021; 15 (169): 1–8. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2021.03.019.
25. Agrawal P., Magargee S. F., Hammerstedt R. H. Isolation and characterization of the plasma membrane of rat cauda epididymal spermatozoa. *J. Androl.* 1988; 9 (3): 178–189. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1988.tb01031.x.
26. Shan S., Xu F., Hirschfeld M., Brenig B. Sperm lipid markers of male fertility in mammals. *Inter. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16):8767. DOI: 10.3390/ijms22168767.
27. Kotwicka M., Jendraszak M., Skibinska I., Jedrzejczak P., Pawelczyk L. Decreased motility of human spermatozoa presenting phosphatidylserine membrane translocation-cells selection with the swim-up technique. *Hum. Cell*. 2013; 26 (1): 28–34. DOI: 10.1007/s13577-011-0024-1.
28. Varisli O., Agca C., Agca Y. Short-term storage of rat sperm in the presence of various extenders. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2013; 52 (6): 732–737. PMID: 24351761.
29. Mokarizadeh A., Rezvanfar M. A., Dorostkar K., Abdollahi M. Mesenchymal stem cell derived microvesicles: trophic shuttles for enhancement of sperm quality parameters. *Reprod. Toxic.* 2013; 42: 78–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.07.024.
30. Saadeldin I. M., Khalil W. A., Alharbi M. G., Lee S. H. The current trends in using nanoparticles, liposomes, and exosomes for semen cryopreservation. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (12):2281. DOI: 10.3390/ani10122281.
31. Qamar A. Y., Fang X., Kim M. J., Cho J. Improved post-thaw quality of canine semen after treatment with exosomes from conditioned medium of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Animals*. 2019; 9 (11):865. DOI: 10.3390/ani9110865.
32. Ferro F., Spelat R., Shaw G., Duffy N., Islam M. N., O'Shea P. M., et al. Survival/adaptation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after long-term starvation through selective processes. *Stem Cells*. 2019; 37 (6): 813–827. DOI: 10.1002/stem.2998.
33. Bahr M. M., Amer M. S., Abo-El-Sooud K., Abdallah A. N., El-Tookhy O. S. Preservation techniques of stem cells extracellular vesicles: a gate for manufacturing of clinical grade therapeutic extracellular vesicles and long-term clinical trials. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 2020; 8 (1): 1–8. DOI: 10.1080/23144599.2019.1704992.

REFERENCES

1. Epishina T. M. Efficiency of estrus stimulation at pigs by physical factors. *Zootekhnika*. 2009; 2: 29–30. EDN: JXDGDUD. (in Russ.)
2. Erokhin A., Epishina T., Fedina N. Vliyanie bych'ego syvorotochnogo al'bmina na fertil'nost' ohlazhdennogo semeni hrjakov = Effect of bovine serum albumin on the fertility of chilled boar sperm. *Pigbreeding*. 2007; 4: 26–27. EDN: IBOJAR. (in Russ.)
3. Medvedev G. F., Gavrichenko N. I., Budevich A. I. Dilutings for average-time keeping of the semen boars. *Aktual'nye problemy intensivno-go razvitiya zhivotnovodstva*. 2011; 14 (2): 314–320. EDN: RUHIEX. (in Russ.)
4. Isaev D. A., Zakharova E. E., Kapralova I. V., Krivokharchenko I. S., Kartavenko T. V., Mikhaylovskaya G. V., et al. Short-term liquid sperm storage in

- IVF/ICSI cycles. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2015; 21 (4): 65–70. DOI: 10.17116/repro201521465-70. (in Russ.)
5. Meek S., Mashimo T., Burdon T. From engineering to editing the rat genome. *Mamm. Genome*. 2017; 28 (7–8): 302–314. DOI: 10.1007/s00335-017-9705-8.
6. Neff E. P. Rats on the rise. *Lab. Anim (NY)*. 2021; 50 (8): 205–208. DOI: 10.1038/s41684-021-00812-0.
7. Zakirova E. Yu., Valeeva A. N., Aimaletdinov A. M., Nefedovskaya L. V., Akhmetshin R. F., Rutland C. S., Rizvanov A. A. Potential therapeutic application of mesenchymal stem cells in ophthalmology. *Exp. Eye Res*. 2019; 189:107863. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107863.
8. Jiménez A. J. V., Guerrero F. F. Células madre mesenquimales como nueva terapia en dermatología: conceptos básicos. *Revista Clínica de Dermatología Veterinaria*. 2017; 9:8–18. Available at: <https://immunestem.com/wp-content/uploads/2021/02/18-TERAPIA-CELULAR-EN-DERMATOLOGIA.pdf>. (in Spanish)
9. Salikhov R. Z., Masgutov R. F., Chekunov M. A., Tazetdinova L. G., Masgutova G., Teplov O. V., et al. The stromal vascular fraction from fat tissue in the treatment of osteochondral knee defect: case report. *Front. Med. (Lausanne)*. 2018; 5:154. DOI: 10.3389/fmed.2018.00154.
10. Wang Y., Yi H., Song Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis. *Stem Cell Res. Ther.* 2021; 12 (1):545. DOI: 10.1186/s13287-021-02609-x.
11. Zakirova E. Yu., Aimaletdinov A. M., Malanyeva A. G., Rutland C. S., Rizvanov A. A. Extracellular vesicles: new perspectives of regenerative and reproductive veterinary medicine. *Front. Vet. Sci.* 2020; 7:594044. DOI: 10.3389/fvets.2020.594044.
12. Qamar A. Y., Hussain T., Rafique M. K., Bang S., Tanga B. M., Seong G., et al. The role of stem cells and their derived extracellular vesicles in restoring female and male fertility. *Cells*. 2021; 10 (9):2460. DOI: 10.3390/cells10092460.
13. Gade N. E., Nath A., Pratheesh M. D., Dubey P. K., Amarpal, Kumar G. S., Sharma G. T. Stem cell therapy in animal sciences – a review. *Agricultural Reviews*. 2012; 33 (2): 150–158. Article ID: ARCC575.
14. Bogers S. H. Cell-based therapies for joint disease in veterinary medicine: what we have learned and what we need to know. *Front. Vet. Sci.* 2018; 5:70. DOI: 10.3389/fvets.2018.00070.
15. Zakirova E. Yu., Aimaletdinov A. M., Tambovsky M. A., Rizvanov A. A. Comparative characteristics of mesenchymal stem cell lines from different animal species. *Tsitologia*. 2021; 63 (2): 139–146. DOI: 10.31857/S0041377121020097. (in Russ.)
16. Dias I. E., Pinto P. O., Barros L. C., Viegas C. A., Dias I. R., Carvalho P. P. Mesenchymal stem cells therapy in companion animals: useful for immune-mediated diseases? *BMC Vet. Res.* 2019; 15 (1):358. DOI: 10.1186/s12917-019-2087-2.
17. Naumenko E., Zakirova E., Guryanov I., Akhatova F., Sergeev M., Valeeva A., Fakhrullin R. F. Composite biodegradable polymeric matrix doped with halloysite nanotubes for the repair of bone defects in dogs. *Clays Clay Minerals*. 2021; 69: 522–532. DOI: 10.1007/s42860-021-00152-7.
18. Qamar A. Y., Fang X., Kim M. J., Cho J. Improved viability and fertility of frozen-thawed dog sperm using adipose-derived mesenchymal stem cells. *Sci. Rep.* 2020; 10 (1):7034. DOI: 10.1038/s41598-020-61803-8.
19. Mahiddine F. Y., Kim J. W., Qamar A. Y., Ra J. C., Kim S. H., Jung E. J., Kim M. J. Conditioned medium from canine amniotic membrane-derived mesenchymal stem cells improved dog sperm post-thaw quality-related parameters. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (10):1899. DOI: 10.3390/ani10101899.
20. Aleksandrova N. M., Aimaletdinov A. M., Malanyeva A. G., Tambovskii M. A., Rizvanov A. A., Zakirova E. Yu. Features of induction of osteodifferentiation *in vitro* adipose-derived mesenchymal stem cells. *Biotechnologia*. 2022; 38 (4): 72–79. DOI: 10.56304/S0234275822040032. (in Russ.)
21. Komlatsky V. I., Velichko L. F., Velichko V. A. Biology and ethology of swine: study guide. Krasnodar: FSBEI HE Kuban SAU; 2017. 130 p. (in Russ.)
22. Simon L., Lewis S. E. M. Sperm DNA damage or progressive motility: which one is the better predictor of fertilization *in vitro*. *Syst. Biol. Reprod. Med.* 2011; 57 (3): 133–138. DOI: 10.3109/19396368.2011.553984.
23. Glivanskaya O. I., Bogdanovich D. M. Dependence of semen quality on concentration of biostimulant in diluent for technology of artificial insemination of pigs. *Tauride Scientific Observer*. 2016; 5–2 (10): 199–202. EDN: WCKXRP. (in Russ.)
24. Tongu E. A. O., Segabinazzi L. G. T. M., Alvarenga M. L., Monteiro A., Papa F. O., Alvarenga M. A. Allogenic mesenchymal stem cell-conditioned medium does not affect sperm parameters and mitigates early endometrial inflammatory responses in mares. *Theriogenology*. 2021; 15 (169): 1–8. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2021.03.019.
25. Agrawal P., Magargee S. F., Hammerstedt R. H. Isolation and characterization of the plasma membrane of rat cauda epididymal spermatozoa. *J. Androl.* 1988; 9 (3): 178–189. DOI: 10.1002/j.1939-4640.1988.tb01031.x.
26. Shan S., Xu F., Hirschfeld M., Brenig B. Sperm lipid markers of male fertility in mammals. *Inter. J. Mol. Sci.* 2021; 22 (16):8767. DOI: 10.3390/ijms22168767.
27. Kotwicka M., Jendraszak M., Skibinska I., Jedrzejczak P., Pawelczyk L. Decreased motility of human spermatozoa presenting phosphatidylserine membrane translocation-cells selection with the swim-up technique. *Hum. Cell*. 2013; 26 (1): 28–34. DOI: 10.1007/s13577-011-0024-1.
28. Varisli O., Agca C., Agca Y. Short-term storage of rat sperm in the presence of various extenders. *J. Am. Assoc. Lab. Anim. Sci.* 2013; 52 (6): 732–737. PMID: 24351761.
29. Mokarizadeh A., Rezvanfar M. A., Dorostkar K., Abdollahi M. Mesenchymal stem cell derived microvesicles: trophic shuttles for enhancement of sperm quality parameters. *Reprod. Toxic.* 2013; 42: 78–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2013.07.024.
30. Saadeldin I. M., Khalil W. A., Alharbi M. G., Lee S. H. The current trends in using nanoparticles, liposomes, and exosomes for semen cryopreservation. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (12):2281. DOI: 10.3390/ani10122281.
31. Qamar A. Y., Fang X., Kim M. J., Cho J. Improved post-thaw quality of canine semen after treatment with exosomes from conditioned medium of adipose-derived mesenchymal stem cells. *Animals*. 2019; 9 (11):865. DOI: 10.3390/ani9110865.
32. Ferro F., Spelat R., Shaw G., Duffy N., Islam M. N., O'Shea P. M., et al. Survival/adaptation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells after long-term starvation through selective processes. *Stem Cells*. 2019; 37 (6): 813–827. DOI: 10.1002/stem.2998.
33. Bahr M. M., Amer M. S., Abo-El-Sooud K., Abdallah A. N., El-Tookey O. S. Preservation techniques of stem cells extracellular vesicles: a gate for manufacturing of clinical grade therapeutic extracellular vesicles and long-term clinical trials. *Int. J. Vet. Sci. Med.* 2020; 8 (1): 1–8. DOI: 10.1080/23144599.2019.1704992.

Поступила в редакцию / Received 22.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 20.11.2023

Принята к публикации / Accepted 29.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Закирова Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий научно-исследовательской лабораторией «Регенеративная ветеринария» ИФМиБ КФУ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-6750-640X>, e-mail: lenahamzina@yandex.ru.

Маланьева Альбина Геннадьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Регенеративная ветеринария» ИФМиБ КФУ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-4408-5363>, e-mail: aleksalbina@bk.ru.

Аймалетдинов Александр Маазович, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «Регенеративная ветеринария» ИФМиБ КФУ, г. Казань, Республика Татарстан, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1403-8635>, e-mail: allekss1982@mail.ru.

Elena Yu. Zakirova, Candidate of Science (Biology), Leading Researcher, Head of Research Laboratory for Veterinary Regenerative Medicine, IFMB KFU, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6750-640X>, e-mail: lenahamzina@yandex.ru.

Albina G. Malanyeva, Candidate of Science (Biology), Senior Researcher, Research Laboratory for Veterinary Regenerative Medicine, IFMB KFU, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4408-5363>, e-mail: aleksalbina@bk.ru.

Aleksandr M. Aimaletdinov, Candidate of Science (Biology), Senior Researcher, Research Laboratory for Veterinary Regenerative Medicine, IFMB KFU, Kazan, Republic of Tatarstan, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1403-8635>, e-mail: allekss1982@mail.ru.



DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-363-371
УДК 619:614.31:637(470)



Организация ветеринарного обслуживания животноводческих хозяйств в Российской Федерации

М. А. Шибаетов¹, А. С. Оганесян¹, А. М. Селянин², А. В. Бельчихина¹, И. М. Клиновицкая¹, А. К. Караулов¹

¹ ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных» (ФГБУ «ВНИИЗЖ»), г. Владимир, Россия

² ГБУ «Владимирская областная станция по борьбе с болезнями животных» (ГБУ «Владимирская областная СББЖ»), г. Владимир, Россия

РЕЗЮМЕ

Специалисты ветеринарной службы животноводческих хозяйств обеспечивают постоянное наблюдение и контроль за здоровьем животных, являясь первичным звеном в системе нотификации болезней. В рамках настоящей аналитической работы проведена оценка фактического наличия ветеринарного обслуживания в абсолютном большинстве хозяйств по содержанию животных 85 субъектов Российской Федерации. В общей сложности исследованием было охвачено 6 226 368 хозяйств по содержанию основных видов сельскохозяйственных животных, таких как крупный и мелкий рогатый скот, свиньи, птица, лошади, а также пушные звери. Показано, что мелкие хозяйства составляют основную долю (99,7%) от общего числа животноводческих хозяйств, при этом удельный вес хозяйств, где организован ежедневный ветеринарный контроль за здоровьем животных, варьирует от 0,03% в пушном звероводстве до 3% в птицеводческих хозяйствах. Определена важная роль владельцев животных мелких хозяйств в осуществлении эпизоотологического надзора. Выявили, что основная популяция свиней, птицы и пушных зверей сконцентрирована в животноводческих хозяйствах категории «крупные». Результаты исследования свидетельствуют об относительно благоприятной обстановке в хозяйствах по содержанию свиней и птицы, где зафиксированы лишь единичные случаи отсутствия ветеринарного обслуживания. В хозяйствах по содержанию крупного и мелкого рогатого скота, пушных животных, напротив, отмечаются множественные случаи отсутствия ветеринарного обслуживания. В работе освещается вопрос механизмов реализации возложенных на государственную ветеринарную службу задач, связанных с организацией плановых профилактических и диагностических ветеринарных мероприятий на крупных свиноводческих предприятиях. Высказаны предложения о введении законодательно закреплённой обязанности для владельцев животных крупных животноводческих хозяйств создавать и содержать производственную ветеринарную службу, а также предложение о создании подразделений государственной ветеринарной службы на крупных животноводческих предприятиях.

Ключевые слова: ветеринарная служба, животноводческие хозяйства, ветеринарный контроль, биологическая безопасность, эпизоотологический надзор

Благодарности: Работа выполнена за счет средств ФГБУ «ВНИИЗЖ» в рамках тематики научно-исследовательских работ «Ветеринарное благополучие».

Для цитирования: Шибаетов М. А., Селянин А. М., Оганесян А. С., Бельчихина А. В., Клиновицкая И. М., Караулов А. К. Организация ветеринарного обслуживания животноводческих хозяйств в Российской Федерации. *Ветеринария сегодня*. 2023; 12 (4): 363–371. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-363-371.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Шибаетов Михаил Александрович, кандидат ветеринарных наук, заведующий сектором информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьевец, e-mail: shibaev@arriah.ru.

Provision of veterinary services in livestock holdings in the Russian Federation

M. A. Shibayev¹, A. S. Oganessian¹, A. M. Selyanin², A. V. Belchikhina¹, I. M. Klinovitskaya¹, A. K. Karaulov¹

¹ FGBI "Federal Centre for Animal Health" (FGBI "ARRIAH"), Vladimir, Russia

² GBI "Vladimir Oblast Animal Disease Control Station", Vladimir, Russia

SUMMARY

Being the primary link in the disease notification system, specialists of the veterinary service in livestock holdings ensure continuous monitoring and control of animal health. This analysis includes assessment of the actual availability of veterinary services in the absolute majority of animal holdings in 85 Subjects of the Russian Federation. In total, the study covered 6,226,368 holdings for major livestock species, such as cattle and small ruminants, pigs, poultry, horses and fur animals. Small-scale holdings have been shown to account for the largest proportion (99.7%) of the total number of livestock farms, while the proportion of holdings where animal health control is daily organized has varied from 0.03% in fur farms to 3% in poultry farms. The significant role of animal owners in small-scale holdings within the implementation of epizootological surveillance has been determined. It was revealed that the main populations of pigs, poultry and fur animals are concentrated in large-scale livestock farms. The study results indicate a relatively favorable situation in pig and poultry holdings, where only single cases of lack of veterinary service were reported. On the contrary there are multiple cases of lack of veterinary care in the farms for rearing cattle, small ruminants, fur animals. The paper highlights the mechanisms for the implementation of tasks assigned to the state veterinary service in terms of the organization of planned

preventive and diagnostic veterinary measures in large pig breeding establishments. Proposals were made to introduce a legally fixed obligation for animal owners in large-scale livestock holdings to establish and maintain the production veterinary service, as well as a proposal to establish divisions of the state veterinary service in large-scale livestock establishments.

Keywords: veterinary service, livestock holdings, animal health control, biosafety, epizootological surveillance

Acknowledgements: This work was funded by the FGBI "ARRIAH" within the scope of research activities "Veterinary Welfare".

For citation: Shibayev M. A., Oganessian A. S., Selyanin A. M., Belchikhina A. V., Klinovitskaya I. M., Karaulov A. K. Provision of veterinary services in livestock holdings in the Russian Federation. *Veterinary Science Today*. 2023; 12 (4): 363–371. DOI: 10.29326/2304-196X-2023-12-4-363-371.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

For correspondence: Mikhail A. Shibayev, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Sector, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", 600901, Russia, Vladimir, Yur'evets, e-mail: shibaev@arriah.ru.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия особенно заметно, что в процессе эволюции целей деятельности ветеринарной службы акценты сместились на создание глобальных общественных благ, то есть формирование среды, благоприятной для жизнедеятельности человека и животных, экономики и развития государства [1, 2].

Политическая обстановка в мире в течение последних лет свидетельствует об усилении антироссийской политики в ряде зарубежных стран. Особую тревогу вызывают свидетельства военно-биологической деятельности расположенных в соседних государствах биологических лабораторий, что не исключает возможности формирования естественных и искусственных очагов инфекций животных на территории нашей страны в результате намеренного или ненамеренного действия заинтересованных сторон.

В этой связи в стране должно быть усилено внимание к обеспечению биологической и продовольственной безопасности. В частности, последняя не может быть исполнена в полном объеме без поддержания стабильных показателей эпизоотического благополучия и продуктивности поголовья, что крайне проблематично без учета данных о распространенности инфекционных болезней животных (в первую очередь особо опасных и экономически значимых) в Российской Федерации, а также приграничных государствах и странах – торговых партнерах.

Реализация мероприятий по предупреждению и ликвидации заразных болезней животных – основная задача ветеринарии в Российской Федерации [3]. При этом ведущую роль в превенции заболеваний играет раннее выявление и оперативные мероприятия в ответ на вспышку инфекции в популяции восприимчивых видов животных.

В данном случае трудно переоценить роль ветеринарной службы животноводческих хозяйств (производственной ветеринарной службы), специалисты которой обеспечивают постоянное наблюдение и контроль за здоровьем животных, являясь первичным звеном в системе нотификации болезней.

Ветеринарная служба контролирует производство продукции, поскольку комплекс ветеринарных мероприятий неразрывно связан с процессом получения животноводческой продукции, особенно на объектах промышленного животноводства.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение особенностей ветеринарного контроля за здоровьем животных в животноводческих хозяйствах Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Теоретической основой исследования явился анализ нормативно-законодательной базы, регламентирующей вопросы организации ветеринарного обслуживания животноводческих хозяйств в Российской Федерации.

Практической основой для анализа ситуации по осуществлению ветеринарного обслуживания в животноводческих хозяйствах страны послужила официальная информация, размещенная органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации, в области ветеринарии в ФГИС «ВетИС» (компонент «Ассоль.Экспресс») в рамках ежегодно проводимого Федеральной службой по ветеринарному и фитосанитарному надзору сбора данных о функциональном состоянии и деятельности уполномоченных в области ветеринарии органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации и подведомственных им учреждений.

Проведена оценка фактического наличия квалифицированного ветеринарного обслуживания в абсолютном большинстве хозяйств по содержанию животных 85 субъектов Российской Федерации. В общей сложности исследованием было охвачено 6 226 368 хозяйств по содержанию основных видов сельскохозяйственных животных, таких как крупный (КРС) и мелкий рогатый скот (МРС), свиньи, птица, лошади, а также пушные звери.

Для выполнения исследования к категории «мелкие» были отнесены хозяйства со следующим поголовьем: свиноводческие хозяйства и хозяйства по содержанию МРС до 1000 голов, хозяйства по содержанию КРС и лошадей до 500 голов, звероводческие хозяйства малой мощности, где поголовье самок основного стада не превышает 100–200 голов, и птицеводческие хозяйства открытого типа (птицефабрики). Хозяйства, где поголовье животных составляет свыше указанных значений, категорировали как «крупные», при этом птицеводческие хозяйства относятся к предприятиям закрытого типа [4–7].

Обработка количественных (числовых) данных проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel.

В исследовании использовали такие методы анализа данных, как обобщение и формализация информации, метод сравнительного анализа, методы описательной статистики, экспертные заключения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Эмерджентные ситуации, независимо от их природы, требуют немедленного профессионального ответа, с тем чтобы снизить социально-экономические последствия. Применительно к болезням животных ветеринарная служба должна быть способна обнаруживать и давать оперативный ответ на возникающие ситуации эпизоотического характера, осуществляя раннее выявление, поскольку любые задержки ведут к распространению заболевания на значительные территории, что делает контроль за инфекцией более сложным и дорогим, а в определенных случаях – практически невозможным. Эффективность раннего выявления болезни напрямую зависит от способности ветеринарной службы вести эпизоотологический надзор (ЭН). Ряд отечественных и зарубежных исследователей и экспертных международных организаций (ВОЗЖ, ФАО, ВОЗ) предлагают определения эпизоотологического/эпидемиологического надзора, обобщить которые по сути и содержанию можно следующим образом: ЭН – это непрерывный сбор зоосанитарной (то есть имеющей отношение к здоровью животных) информации, ее анализ и оперативное доведение до заинтересованных сторон с целью принятия надлежащих мер и обеспечения вмешательства в течение эпизоотического процесса [8–13].

Непосредственно ветеринарные специалисты животноводческих хозяйств являются первичным и неотъемлемым звеном ЭН, и в первую очередь пассивного ЭН. Преимущество пассивного ЭН заключается в том, что он обладает относительно высокой чувствительностью при сравнительно низкой специфичности, поскольку не предусматривает каких-либо целенаправленных действий со стороны ветеринарной службы в отношении конкретной инфекционной болезни, а реализуется посредством общего постоянного наблюдения за здоровьем животных со стороны ветеринарных специалистов непосредственно в популяции

восприимчивых животных [14]. Также он реализуется через инициативу и обязанность владельцев животных немедленно извещать ветеринарных специалистов обо всех случаях внезапного падежа или одновременного массового заболевания животных, а также об их необычном поведении [3].

Цель пассивного ЭН – выявление всех изменений в здоровье животных с последующей их идентификацией и дифференциацией. При этом вероятность выявления животных с отклонениями в состоянии здоровья и поведения (апатия, отказ от корма, вынужденные позы, наличие внешних клинических признаков болезни) возрастает с повышением интенсивности проведения такого надзора. Результативность надзора находится в прямой зависимости от квалификации лица, его осуществляющего, и в меньшей степени на нее будет влиять увеличение продолжительности или кратности наблюдения за животными и техническая вооруженность специалиста.

Анализ ситуации с ветеринарным обслуживанием в хозяйствах в нашей стране показал, что абсолютное большинство исследованных хозяйств относится к категории «мелких», поголовье которых ограничено несколькими головами животных (рис. 1). Именно такие хозяйства (ЛПХ, КФХ) составляют основную долю (99,7%) от общего числа хозяйств по содержанию животных.

Мелкие хозяйства. Ввиду значительного преобладания мелких хозяйств организовать ежедневный ветеринарный контроль специалистами состояния здоровья животных с непосредственным осмотром в местах их содержания в данной категории достаточно проблематично. Как правило, существенное количество таких хозяйств имеют низкий уровень биологической защищенности, что указывает на значимость осуществления ЭН на уровне популяционного здоровья содержащихся в них животных.

Результаты проведенного исследования показывают, что доля мелких хозяйств, где организован ежедневный ветеринарный контроль за здоровьем животных, варьирует от 0,03% в пушном звероводстве до 3% в птицеводческих хозяйствах (рис. 2).

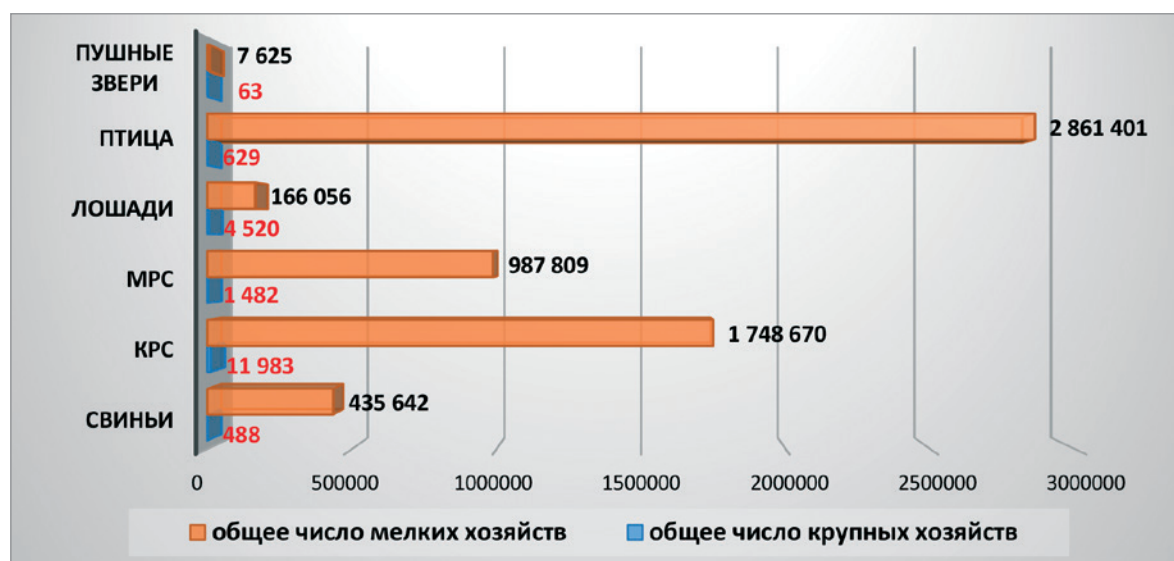


Рис. 1. Распределение количества крупных и мелких животноводческих хозяйств

Fig. 1. Distribution of large-scale and small-scale livestock holdings

Ветеринарное обслуживание мелких хозяйств, как правило, осуществляется специалистами органов и организаций, входящих в систему государственной ветеринарной службы Российской Федерации (далее – специалисты госветслужбы), не на ежедневной основе, а по факту обращения владельцев животных в учреждения госветслужбы либо при проведении обязательных ветеринарных мероприятий (плановых и экстренных), предусмотренных законодательством РФ.

Непосредственное же визуальное наблюдение за состоянием животных проводится их владельцами или обслуживающим персоналом. То есть фактически владельцам животных отведена/делегирована важнейшая роль в осуществлении пассивного ЭН. Несмотря на то что за владельцами животных на законодательном уровне закреплена обязанность немедленного извещения специалистов госветслужбы обо всех случаях внезапного падежа или массового заболевания животных, а также об их необычном поведении, эффективность и объективность первичного этапа ЭН находится в непосредственной зависимости от компетентности владельцев в вопросах здоровья животных и нормы их поведения [3].

Является очевидным фактом, что сельскохозяйственные животные, а также получаемая от них продукция при определенных обстоятельствах могут являться источником патогенов и других биологических факторов, опасных для здоровья животных и человека [15]. Способствовать возникновению таких обстоятельств могут намеренные или ненамеренные действия самих владельцев животных, выраженные в виде несоблюдения либо формального исполнения законодательства РФ в области ветеринарии, в том числе нарушение правил содержания животных, сокрытие фактов болезни животных, отсутствие осознания угроз той или иной болезни животного, неосведомленность о признаках проявления болезней у животных и т. д. Поэтому в целях снижения вероятности возникновения опасных биологических факторов и повышения объективности

пассивного ЭН учреждениям госветслужбы и национальным животноводческим ассоциациям необходимо уделять повышенное внимание просвещению владельцев животных в вопросах ветеринарии, привлекая их к активному участию в осуществлении эффективного надзора за здоровьем животных. С учетом того, что на сегодняшний день сложились новые, более привычные для граждан и регулярно используемые ими способы коммуникации, наиболее популярными из которых являются социальные сети, то общепринятые подходы ветеринарно-просветительской работы (листовки, плакаты, беседы и др.) могут быть дополнены обучающими семинарами, в том числе и проводимыми онлайн (вебинарами), группами и сообществами именно в социальных сетях, а также рассылкой информационных и новостных писем. Кроме того, для указанных выше целей считаем возможным и целесообразным введение, особенно для потенциальных владельцев животных и обслуживающего персонала на начальном этапе трудовой деятельности, так называемого ветеринарного минимума – комплекса минимально необходимых знаний, позволяющих обеспечивать собственную биологическую безопасность и безопасность окружающих людей и животных, а также соблюдение законодательства Российской Федерации в сфере ветеринарии. Для владельцев животных и обслуживающего персонала со стажем целесообразно ввести обязанность по периодическому повышению квалификации и актуализации имеющихся знаний, поскольку современное законодательство, в том числе в области ветеринарии, регулярно претерпевает существенные изменения. Подобную инициативу можно реализовать как на федеральном, так и на региональном уровнях. Подобные практики существуют в сфере обращения с оружием, а также природопользования и охоты [16–18].

Крупные хозяйства. Несмотря на то что мелкие хозяйства численно преобладают над крупными, в хозяйствах категории «крупные» сконцентрирована наибольшая часть популяций свиней, птицы и пушных



Рис. 2. Ветеринарное обслуживание мелких животноводческих хозяйств

Fig. 2. Provision of veterinary services in small-scale livestock holdings

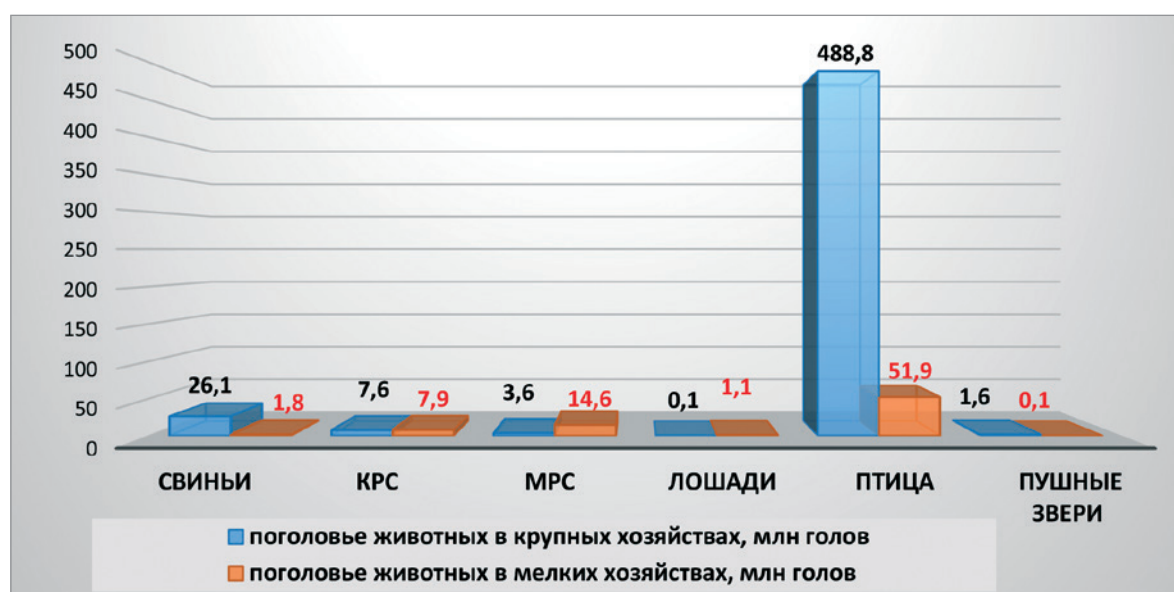


Рис. 3. Распределение поголовья животных в крупных и мелких хозяйствах

Fig. 3. Distribution of livestock population in large-scale and small-scale holdings

зверей, которые в десятки раз превышают поголовье в мелких хозяйствах (рис. 3).

Популяция МРС и лошадей, напротив, большей частью сосредоточена в мелких хозяйствах, а что касается КРС, к настоящему времени с развитием промышленного животноводства превалирование мелких ферм фактически исчезает.

Также для крупных хозяйств характерна концентрация производства, результатом которой является высокая плотность поголовья животных на сравнительно небольшой территории, усиление и расширение функциональных связей с другими хозяйствами и стандартизация ветеринарного обслуживания, что, с одной стороны, предрасполагает к повышению качества обслуживания (планирования, снабжения и реализации планов профилактических/противоэпизоотических работ, исследований), а с другой – повышает уровень глобализации угроз, связанных как с ветеринарным обслуживанием, так и заносом и распространением инфекций, в особенности в предэпизоотический период.

Кроме того, крупные хозяйства в большей степени вовлечены в процесс обеспечения населения продовольствием и сырьем для его производства, то есть обеспечения продовольственной безопасности и продовольственной независимости нашей страны. В этой связи не должна вызывать сомнения необходимость осуществления ежедневного ветеринарного контроля за состоянием здоровья животных, который заключается в деятельности ветеринарного специалиста по первичной регистрации заболеваний и падежа животных, а также в проведении диагностических исследований, профилактических, лечебных, ветеринарно-санитарных мероприятий и ветеринарно-санитарной экспертизы, осуществляемых ветспециалистами непосредственно в животноводческих хозяйствах, а также в инструктировании персонала по эффективной оценке изменений состояния животных. В противном случае отсутствие ежедневного ветеринарного контроля в животноводческих хозяйствах может привести к неверной оценке состояния животного со стороны обслуживающего персонала, затягиванию сроков диа-

гностики, в том числе и умышленному ввиду материальной зависимости работников от показателей продуктивности, что, в свою очередь, приводит к активизации (распространению) эпизоотического процесса и формированию очагов инфекции. То есть при заносе возбудителя болезни в восприимчивую популяцию животных крупных хозяйств в большинстве случаев это ожидаемо приводит к развитию эпизоотического сценария.

Результаты исследования показали, что ситуация с ветеринарным обслуживанием на крупных животноводческих предприятиях достаточно разнородная.

Как показывают данные, представленные на рисунке 4, относительно благоприятная обстановка отмечается в хозяйствах по содержанию свиней и птицы, где отсутствие ветеринарного обслуживания зафиксировано лишь в единичных случаях. Напротив, в хозяйствах по содержанию других видов животных приходится констатировать крайне неблагоприятную ситуацию. В особенности вызывает опасения положение дел в крупных животноводческих хозяйствах по содержанию КРС и МРС, где только 30 и 14% хозяйств соответственно охвачены ежедневным контролем со стороны ветеринарных специалистов. Ситуация осложняется и тем, что скотоводство является важной составляющей в обеспечении населения страны незаменимым продовольствием и мясным и молочным сырьем для его производства.

Отдельно стоит остановиться на ветеринарном обслуживании хозяйств по содержанию свиней. В частности, согласно действующему законодательству РФ, только на специалистов государственной ветеринарной службы возложена обязанность проведения мероприятий по профилактике болезней свиней в хозяйствах. В первую очередь это такие мероприятия, как вакцинация против классической чумы свиней, болезни Ауески, сибирской язвы и бруцеллеза, а также проведение плановых аллергических исследований на туберкулез, отбор проб от животных в целях доказательства отсутствия циркуляции возбудителя ящура и африканской чумы свиней на определенной



Рис. 4. Ветеринарное обслуживание крупных животноводческих хозяйств

Fig. 4. Provision of veterinary services in large-scale holdings

территории. То есть законодательно установлено, что лица, не являющиеся специалистами государственной ветеринарной службы, лишены права осуществлять перечисленные мероприятия. Однозначно ясно, что проведению указанных выше профилактических, диагностических и других ветеринарных мероприятий должна предшествовать процедура ветеринарного освидетельствования животных на соответствие норме показателей жизнедеятельности (к примеру, проведение клинического обследования животных перед вакцинацией), что невозможно без пребывания специалиста госветслужбы непосредственно в месте содержания животных. И также специалисты госветслужбы, как правило, проводят указанные мероприятия практически одновременно во всех находящихся на подконтрольной территории свиноводческих хозяйствах согласно плану диагностических исследований, ветеринарно-профилактических и противоэпизоотических мероприятий в хозяйствах всех форм собственности на территории субъекта Российской Федерации. При этом хозяйства имеют различные уровни зоосанитарного статуса (компартмент I–IV) [19].

В то же время положения «Правил определения зоосанитарного статуса свиноводческих хозяйств, а также организаций, осуществляющих убой свиней, переработку и хранение продукции свиноводства» (далее – Правила) содержат требование о том, что каждый вышестоящий уровень компартмента может быть присвоен в случае, если данное хозяйство не было связано с нижестоящим компартментом технологически, в том числе и посредством посещения ветеринарными специалистами. Хозяйства – претенденты на компартмент II–IV не должны посещать специалисты в области ветеринарии и должностные лица органов, уполномоченных на осуществление государственного контроля (надзора), контактировавшие в течение предшествующих 2 недель с домашними или дикими свиньями, участвовавшими в проведении противоэпизоотических мероприятий, направленных на ликвидацию зара-

зных болезней свиней [19]. По нашему мнению, с учетом положений указанных Правил, а также принимая во внимание тот факт, что на протяжении последних нескольких лет происходит снижение штатной/фактической численности ветеринарных специалистов госветслужбы, в особенности в учреждениях лечебно-профилактического звена на районном уровне (станции по борьбе с болезнями животных, ветеринарные лечебницы и т. д.), со стороны госветслужбы становится все более сложно организовать предусмотренные законодательством и обязательные к выполнению мероприятия, направленные на профилактику инфекционных болезней свиней и обеспечение эпизоотического благополучия на подконтрольной территории, в том числе и по особо опасным болезням животных.

С позиции оценки вероятности ятрогенного заноса возбудителей болезней на свиноводческие предприятия можно однозначно заключить, что положения указанных Правил обоснованы и необходимы для нивелирования обозначенных выше рисков. Игнорирование и неисполнение требований Правил является препятствием для повышения биологической защищенности и безопасности свиноводческого предприятия, а следовательно, получения хозяйством более высокого зоосанитарного статуса. Однако механизм исполнения ветеринарных правил по болезням животных при ограниченности штата госветслужбы на подконтрольной территории во многом должен обладать гибкостью при практической реализации мероприятий. Это зависит как от системы биозащиты предприятий, так и от уровня гарантий, обеспечиваемых производственной ветслужбой перед государственными специалистами. Поэтому организация эффективного взаимодействия между государственной и частными ветеринарными службами приобретает все большую значимость в современных условиях.

В проведенных под эгидой Всемирной организации здравоохранения животных исследованиях возможно-стей государственно-частного партнерства для созда-

ния эффективных ветеринарных служб и систем охраны здоровья животных более чем в 100 странах мира было показано, что взаимодействие общественного и частного сектора ветеринарии является средством оптимизации систем охраны здоровья животных. Взаимодействия государственной и частных ветеринарных служб по типологии делились на транзакционные, совместные и преобразующие, но для всех стран было характерно сохранение контроля в области охраны здоровья животных со стороны государственной ветеринарной службы [20].

Обобщая примеры взаимодействия государственного и частного секторов ветеринарии и организации надзора в странах Европы [21] и Ближнего Востока [20], отметим общую тенденцию: при укрупнении ферм и переходе к промышленному животноводству с созданием мегаферм эти предприятия начинают играть ведущую роль в обеспечении благополучия на территории, где они располагаются, помогая оздоровить и мелкие фермы. Однако вопрос эффективности эпизоотического надзора за состоянием популяции животных в подобных холдингах со стороны государственной службы – дискуссионный и неоднозначный ввиду различий законодательства и проводимой сельскохозяйственной политики стран.

Последние годы в Российской Федерации наметилась тенденция перехода на промышленное производство сельхозпродукции на крупных предприятиях. Мелкая традиционная ферма (личное подсобное хозяйство) играет все меньшую роль в сельхозпроизводстве яйца, мяса и молока, обеспечении занятости населения. Основная часть поголовья сельхозживотных концентрируется в крупных хозяйствах. Обращение фокуса ветеринарного надзора на крупные хозяйства и трансформация взаимодействия государственной и частных ветеринарных служб – естественный процесс, обусловленный общемировыми тенденциями развития сельского хозяйства [1, 2]. Учитывая возрастающую в Российской Федерации роль крупных холдингов, а также необходимость сохранения контроля со стороны государственной ветеринарной службы, постоянное присутствие специалистов госветслужбы на предприятиях на сегодня представляется наиболее надежным вариантом решения проблемы повышения эффективности реализации политики государства в области ветеринарии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время сложилась неблагоприятная ситуация в области организации ветеринарного обслуживания крупных животноводческих хозяйств. Особую тревогу вызывает положение дел в хозяйствах по содержанию КРС и МРС, лошадей и пушных зверей, поскольку в подавляющем большинстве хозяйств не организован ветеринарный контроль за состоянием здоровья животных на ежедневной основе.

Возможной причиной сложившейся ситуации является пробел в законодательном регулировании данного вопроса, поскольку в настоящее время законодательство нашей страны не обязывает владельцев животных крупных животноводческих предприятий организовывать на ежедневной основе ветеринарный контроль за здоровьем животных в хозяйствах. Возможным выходом из создавшегося положения может стать закрепленная на законодательном уровне обя-

занность для владельцев животных крупных животноводческих хозяйств создавать и содержать производственную ветеринарную службу, то есть наемных ветеринарных специалистов, осуществляющих трудовую деятельность на постоянной основе с ограничением параллельного обслуживания других хозяйств, штатная численность которых может быть определена исходя из производственной мощности и специфики животноводческого предприятия, а также с учетом положений «Методических рекомендаций по нормированию труда ветеринарных специалистов» [22].

В целях создания оптимальных условий для проведения профилактических мероприятий в хозяйствах по содержанию свиней предлагается создание подразделений государственной ветеринарной службы на крупных животноводческих предприятиях. Предполагается, что указанное подразделение должно находиться в составе учреждений госветслужбы субъекта, в своей деятельности будет являться независимым от собственника животноводческого предприятия и финансироваться в виде субсидий в рамках государственного задания только на эти цели. Подобные подразделения госветслужбы на протяжении многих лет показывают свою высокую значимость и эффективность на предприятиях, занятых убоем скота (птицы), а также переработкой и хранением продуктов животноводства [23].

По нашему мнению, присутствие на постоянной основе специалиста государственной ветеринарной службы на животноводческом предприятии будет способствовать повышению эффективности проводимых плановых профилактических ветеринарных мероприятий, объективности оценки изменений состояния животных персоналом хозяйств, увеличению уровня осведомленности государственной ветеринарной службы об эпизоотической ситуации на подконтрольной территории и возможных угрозах ее осложнения, что в конечном итоге найдет отражение в достижении и сохранении эпизоотического благополучия на территории субъектов Российской Федерации, а также в обеспечении ветеринарной безопасности продуктов животноводства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Romero J. Sustainability of Veterinary Services: experiences and challenges. 24th Conference of the OIE Regional Commission for the Americas (Punta Cana, Dominican Republic, 19–23 November, 2018). 2018. DOI: 10.20506/TT.2933.
2. Veterinary services. In: Smith L. D. *Reform and Decentralization of Agricultural Services: A Policy Framework*. Rome: FAO; 2001; Chapter 10. Режим доступа: <https://www.fao.org/3/y2006e/y2006e00.htm>.
3. О ветеринарии: закон РФ от 14.05.1993 № 4979-1 (ред. от 28.04.2023). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4438.
4. Об утверждении Ветеринарных правил содержания крупного рогатого скота в целях его воспроизводства, выращивания и реализации: приказ Минсельхоза России от 21.10.2020 № 622 (зарегистрировано в Минюсте России 29.10.2020 № 60628). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366610.
5. Об утверждении Ветеринарных правил содержания свиней в целях их воспроизводства, выращивания и реализации: приказ Минсельхоза России от 21.10.2020 № 621 (зарегистрировано в Минюсте России 29.10.2020 № 60627). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366356.
6. Об утверждении Ветеринарных правил содержания птиц на птицеводческих предприятиях закрытого типа (птицефабриках): приказ Минсельхоза РФ от 03.04.2006 № 104 (зарегистрировано в Минюсте РФ 27.04.2006 № 7760). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59974.
7. Об утверждении Ветеринарных правил содержания птиц на личных подворьях граждан и птицеводческих хозяйствах открытого типа:

приказ Минсельхоза РФ от 03.04.2006 № 103 (зарегистрировано в Минюсте РФ 27.04.2006 № 7759). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59946.

8. Черкасский Б. Л. Инфекционные и паразитарные болезни человека: справочник эпидемиолога. М.: Медицинская газета; 1994. 617 с. EDN: NOADPB.

9. Animal Health Surveillance. In: WOA. *Terrestrial Animal Health Code*. 2023; Chapter 1.4. Режим доступа: https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chapitre_surveillance_general.htm.

10. Эпидемиологический словарь. Под ред. Дж. М. Ласта. 4-е изд. М.: Открытый институт здоровья; 2009. 316 с.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Режим доступа: <https://www.cdc.gov/surveillance>.

12. Покровский В. И., Пак С. Г., Брико Н. И., Данилкин Б. К. Инфекционные болезни и эпидемиология. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 816 с.

13. Беляков В. Д., Яфаев Р. Х. Эпидемиология: учебник. М.: Медицина; 1989. 416 с. EDN: ZFYKLI.

14. Дудников С. А. Количественная эпизоотология: основы прикладной эпидемиологии и биостатистики. Владимир: Демидур; 2004. 459 с.

15. О биологической безопасности в Российской Федерации: федеральный закон от 30.12.2020 № 492-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372659.

16. Об охоте и о сохранении охотничьих ресурсов и о внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации: федеральный закон от 24.07.2009 № 209-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_89923.

17. Об утверждении Требований охотничьего минимума: приказ Минприроды РФ от 30.06.2011 № 568 (зарегистрировано в Минюсте России 26.10.2011 № 22147). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121032/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddaf-daddf518.

18. Об оружии: федеральный закон от 13.12.1996 № 150-ФЗ. Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_12679.

19. Об утверждении Правил определения зоосанитарного статуса свиноводческих хозяйств, а также организаций, осуществляющих убой свиней, переработку и хранение продукции свиноводства: приказ Минсельхоза России от 23.07.2010 № 258 (ред. от 17.08.2020; зарегистрировано в Минюсте России 12.11.2010 № 18944). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106863.

20. Ahmadi B. V. Public-private partnerships (PPPs) for efficient sustainable animal health systems and veterinary services. *15th Conference of the OIE Regional Commission for the Middle East (Abu Dhabi, United Arab Emirates, 10–14 November, 2019)*. 2019. DOI: 10.20506/TT.2776.

21. Health and Food Audits and Analysis. *European Commission*. Режим доступа: <https://ec.europa.eu/food/audits-analysis/country/profile>.

22. Методические рекомендации по нормированию труда ветеринарных специалистов (рассмотрены и рекомендованы к изданию секцией «Ветеринария» Научно-технического совета Минсельхоза России, протокол от 26.12.2014 № 61). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174390.

23. Положение о Подразделении государственного ветеринарного надзора на предприятия по переработке и хранению продуктов животноводства: утв. Главным госветинспектором РФ 14.10.1994 № 13-7-2/173 (зарегистрировано в Минюсте РФ 27.10.1994 № 710). Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4893.

REFERENCES

1. Romero J. Sustainability of Veterinary Services: experiences and challenges. *24th Conference of the OIE Regional Commission for the Americas (Punta Cana, Dominican Republic, 19–23 November, 2018)*. 2018. DOI: 10.20506/TT.2933.

2. Veterinary services. In: Smith L. D. *Reform and Decentralization of Agricultural Services: A Policy Framework*. Rome: FAO; 2001; Chapter 10. Available at: <https://www.fao.org/3/y2006e/y2006e00.htm>.

3. О ветеринарии: закон РФ от 14.05.1993 № 4979-1 (ред. от 28.04.2023) = On veterinary medicine: RF Law No. 4979-1 of 14.05.1993 (amended on 28.04.2023). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4438. (in Russ.)

4. Ob utverzhdenii Veterinarnykh pravil soderzhaniya krupnogo rogatogo skota v tselyakh ego vosproizvodstva, vyrashchivaniya i realizatsii: prikaz Minsel'khoza Rossii ot 21.10.2020 № 622 (zaregistrirovano v Minyuste Rossii 29.10.2020 No. 60628) = On approval of Veterinary Rules for keeping cattle for the purposes of their breeding, rearing and marketing: Order of the Ministry of Agriculture of Russia No. 622 of 21 October 2020 (registered in the Ministry of Justice of Russia on 29 October 2020, No. 60628). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366610. (in Russ.)

5. Ob utverzhdenii Veterinarnykh pravil soderzhaniya svinei v tselyakh ikh vosproizvodstva, vyrashchivaniya i realizatsii: prikaz Minsel'khoza

Rossii ot 21.10.2020 № 621 (zaregistrirovano v Minyuste Rossii 29.10.2020 № 60627) = On approval of Veterinary Rules for keeping pigs for the purposes of their breeding, rearing and marketing: Order of the Ministry of Agriculture of Russia No. 621 of 21 October 2020 (registered with the Ministry of Justice of Russia on 29 October 2020, No. 60627). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_366356. (in Russ.)

6. Ob utverzhdenii Veterinarnykh pravil soderzhaniya ptits na ptitsevodcheskikh predpriyatiyakh zakrytogo tipa (ptitsefabrikakh): prikaz Minsel'khoza RF ot 03.04.2006 № 104 (zaregistrirovano v Minyuste RF 27.04.2006 № 7760) = On approval of Veterinary Rules for keeping poultry in indoor-keeping poultry establishments (poultry farms): Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 104 of 03 April 2006 (registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on 27 April 2006, No. 7760). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59974. (in Russ.)

7. Ob utverzhdenii Veterinarnykh pravil soderzhaniya ptits na lichnykh podvor'yakh grazhdan i ptitsevodcheskikh khozyaistvakh otkrytogo tipa: prikaz Minsel'khoza RF ot 03.04.2006 № 103 (zaregistrirovano v Minyuste RF 27.04.2006 № 7759) = On approval of Veterinary Rules for keeping poultry in backyards and outdoor-keeping poultry farms: Order of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation No. 103 of 03 April 2006 (registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on 27 April 2006, No. 7759). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59946. (in Russ.)

8. Cherkassky B. L. Infectious and parasitic human diseases: Epidemiology Handbook. Moscow: Meditsinskaya gazeta; 1994. 617 p. EDN: NOADPB. (in Russ.)

9. Animal Health Surveillance. In: WOA. *Terrestrial Animal Health Code*. 2023; Chapter 1.4. Available at: https://www.woah.org/en/what-we-do/standards/codes-and-manuals/terrestrial-code-online-access/?id=169&L=1&htmlfile=chapitre_surveillance_general.htm.

10. A Dictionary of Epidemiology. Ed by J. M. Last. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001. 196 p.

11. Centers for Disease Control and Prevention. Available at: <https://www.cdc.gov/surveillance>.

12. Pokrovskij V. I., Pak S. G., Brico N. I., Danilkin B. K. Infectious diseases and epidemiology. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 816 p. (in Russ.)

13. Belyakov V. D., Yafaev R. Kh. Epidemiology: study book. Moscow: Meditsina; 1989. 416 p. EDN: ZFYKLI. (in Russ.)

14. Dudnikov S. A. Quantitative epidemiology: basics of applied epidemiology and biostatistics. Vladimir: Demidur; 2005. 459 p. (in Russ.)

15. O biologicheskoi bezopasnosti v Rossiiskoi Federatsii: federal'nyi zakon ot 30.12.2020 № 492-FZ = On biosafety in the Russian Federation: Federal Law No. 492-FZ of 30 December 2020. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_372659. (in Russ.)

16. Ob okhote i o sokhranении okhotnich'ikh resursov i o vnesenii izmenenii v otde'nye zakonodatel'nye akty Rossiiskoi Federatsii: federal'nyi zakon ot 24.07.2009 № 209-FZ = On hunting and conservation of hunting resources and on amendments to certain legislative acts of the Russian Federation: Federal Law No. 209-FZ of 24 July 2009. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_89923. (in Russ.)

17. Ob utverzhdenii Trebovaniy okhotnich'ego minimuma: prikaz Minprirody RF ot 30.06.2011 № 568 (zaregistrirovano v Minyuste Rossii 26.10.2011 № 22147) = On approval of the Minimum Hunting Requirements: Order of the Ministry of Natural Resources of the Russian Federation No. 568 of 30 June 2011 (registered in the Ministry of Justice of Russia on 26 October 2011, No. 22147). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121032/2ff7a8c72de3994f30496a0ccbb1ddaf-daddf518. (in Russ.)

18. Ob oruzhii: federal'nyi zakon ot 13.12.1996 № 150-FZ = On weapon: Federal Law No. 150-FZ of 13 December 1996. Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_12679. (in Russ.)

19. Ob utverzhdenii Pravil opredeleniya zoosanitarnogo statusa svinovodcheskikh khozyaistv, a takzhe organizatsii, osushchestvlyayushchikh uboi svinei, pererabotku i khranenie produktov svinovodstva: prikaz Minsel'khoza Rossii ot 23.07.2010 № 258 (red. ot 17.08.2020; zaregistrirovano v Minyuste Rossii 12.11.2010 № 18944) = On approval of Rules for establishing the animal health status of pig holdings and organizations engaged in pig slaughter, processing and storage of pig products: Order of the Ministry of Agriculture of Russia No. 258 of 23 July 2010 (as amended on 17 August 2020; registered in the Ministry of Justice of Russia on 12 November 2010, No. 18944). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_106863. (in Russ.)

20. Ahmadi B. V. Public-private partnerships (PPPs) for efficient sustainable animal health systems and veterinary services. *15th Conference of the OIE Regional Commission for the Middle East (Abu Dhabi, United Arab Emirates, 10–14 November, 2019)*. 2019. DOI: 10.20506/TT.2776.

21. Health and Food Audits and Analysis. *European Commission*. Available at: <https://ec.europa.eu/food/audits-analysis/country/profile>.

22. Metodicheskie rekomendatsii po normirovaniyu truda veterinarnykh spetsialistov (rassmotreny i rekomendovany k izdaniyu seksiei «Veterinariya» Nauchno-tekhnicheskogo soveta Minsel'khoza Rossii, protokol ot 26.12.2014 № 61) = Methodical Guidelines for standardizing the work of veterinary specialists (reviewed and recommended for publication by the "Veterinary Science" section of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Agriculture of the Russian Federation, protocol No. 61 of 26 December 2014). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_174390. (in Russ.)

23. Polozhenie o Podrazdelenii gosudarstvennogo veterinarnogo nadzora na predpriyatiakh po pererabotke i khraneniyu produktov zhivotnovod-

stva: utv. Glavnym gosvetinspektorom RF 14.10.1994 № 13-7-2/173 (zaregistrovano v Minyuste RF 27.10.1994 № 710) = Statute on the State Veterinary Surveillance Division at establishments for livestock product processing and storage: approved by Chief State Veterinary Inspector of the Russian Federation on 14 October 1994, No. 13-7-2/173 (registered in the Ministry of Justice of the Russian Federation on 27 October 1994, No. 710). Available at: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_4893. (in Russ.)

Поступила в редакцию / Received 26.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 11.08.2023

Принята к публикации / Accepted 03.11.2023

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Шибайев Михаил Александрович, кандидат ветеринарных наук, заведующий сектором информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-9382-0109>, e-mail: shibaev@arriah.ru.

Оганесян Андрей Сергеевич, кандидат ветеринарных наук, заведующий сектором информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-0061-5799>, e-mail: oganesyan@arriah.ru.

Селянин Аркадий Михайлович, директор ГБУ «Владимирская областная СББЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1200-4597>, e-mail: selyanin.arckady@yandex.ru.

Бельчихина Анастасия Владимировна, младший научный сотрудник информационно-аналитического центра, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0003-1442-2469>, e-mail: belchihina@arriah.ru.

Клиновская Ирина Михайловна, кандидат экономических наук, старший научный сотрудник информационно-аналитического центра, ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0001-5347-8620>, e-mail: klinovitskaya@arriah.ru.

Караулов Антон Константинович, кандидат ветеринарных наук, руководитель информационно-аналитического центра ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир, Россия; <https://orcid.org/0000-0002-5731-5762>, e-mail: karaulov@arriah.ru.

Mikhail A. Shibayev, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Sector, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9382-0109>, e-mail: shibaev@arriah.ru.

Andrey S. Oganessian, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Sector, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-0061-5799>, e-mail: oganesyan@arriah.ru.

Arkady M. Selyanin, Director, GBU "Vladimir Oblast Animal Disease Control Station", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1200-4597>, e-mail: selyanin.arckady@yandex.ru.

Anastasia V. Belchikhina, Junior Researcher, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1442-2469>, e-mail: belchihina@arriah.ru.

Irina M. Klinovitskaya, Candidate of Science (Economics), Senior Researcher, Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5347-8620>, e-mail: klinovitskaya@arriah.ru.

Anton K. Karaulov, Candidate of Science (Veterinary Medicine), Head of Information and Analysis Centre, FGBI "ARRIAH", Vladimir, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-5731-5762>, e-mail: karaulov@arriah.ru.

Дудников Андрей Иванович (к 95-летию со дня рождения)

12 декабря 2023 года исполнилось 95 лет со дня рождения заслуженного ветеринарного врача Российской Федерации, кавалера трех орденов Трудового Красного Знамени, лауреата Государственной премии Российской Федерации в области науки и техники, доктора ветеринарных наук, профессора, первого заведующего лабораторией инактивированных вакцин Всесоюзного научно-исследовательского ящурного института (ВНИИЯ, в настоящее время ФГБУ «ВНИИЗЖ», г. Владимир) Андрея Ивановича Дудникова.

Дудников А. И. родился 12 декабря 1928 года в селе Крюк Новооскольского района Белгородской области. В 1952 году он с отличием окончил Харьковский ветеринарный институт. В течение четырех лет работал начальником транспортного ветсанучастка при железнодорожной станции Новый Оскол Белгородской области.

С 1956 по 1964 год работал младшим научным сотрудником лаборатории вирусологии в Украинском научно-исследовательском институте экспериментальной ветеринарии (г. Харьков), где в 1964 году защитил кандидатскую диссертацию, а затем был приглашен на работу во ВНИИЯ на должность старшего научного сотрудника.

В связи с тем, что ящур является высококонтагиозным заболеванием, представлявшим особую опасность для страны ввиду отсутствия средств специфической профилактики заболевания, в 1966 году во ВНИИЯ была открыта лаборатория инактивированных вакцин, которую возглавил А. И. Дудников.

Основным направлением деятельности коллектива сотрудников лаборатории было создание безопасных и высокоэффективных противоящурных инактивированных вакцин. Под руководством и при непосредственном участии А. И. Дудникова усовершенствована технология изготовления сорбированной вакцины из лапинизированного вируса, которая была внедрена на 10 биопредприятиях страны. Разработана и внедрена в производство противоящурная эмульсионная вакцина с использованием отечественных минеральных и синтетических масел и эмульгаторов. На основе метода крупномасштабного культивирования вируса в суспензии клеток ВНК-21 под руководством А. И. Дудникова было освоено промышленное производство моно- и поливалентных сорбированных и эмульсионных противоящурных вакцин, а также универсальных вакцин для быстрой защиты животных от ящура.

С учетом разработанных иммунобиологических препаратов в стране развернута национальная стратегия ликвидации ящура, успеху которой способствовало массовое применение безопасных и эффективных



вакцин. К началу 1990-х годов в стране был ликвидирован ящур и прекращена циркуляция эпизоотических штаммов вируса.

Профессором А. И. Дудниковым создана собственная научная школа, под его руководством успешно защищены 3 докторские и более 20 кандидатских диссертаций. Им опубликовано более 500 научных работ. Приоритет научных исследований Андрея Ивановича защищен 38 авторскими свидетельствами СССР и 12 патентами Российской Федерации на изобретение. Он был блестящим педагогом, целеустремленным и чрезвычайно работоспособным, высокоэрудированным специалистом в области вакцинологии, проявлявшим отеческую заботу о подчиненных и молодых сотрудниках, за что пользовался большим и заслуженным авторитетом среди учеников и коллег. Вплоть до 1990 года А. И. Дудников работал заместителем директора ВНИИЯ по научной работе.

В 2009 году Андрей Иванович ушел из жизни. Ученики его школы достойно продолжают воплощать идеи своего наставника в практику: разработаны новые методы подготовки эпизоотических изолятов для изготовления вакцин, инактивации вируса, усовершенствованы методы очистки и концентрирования, количественного определения иммуногенных компонентов вируса при конструировании вакцин. С первых дней создания и до настоящего времени лаборатория является уникальной научно-экспериментальной базой в ФГБУ «ВНИИЗЖ».

ЖУРНАЛ «ВЕТЕРИНАРИЯ СЕГОДНЯ» ПРИГЛАШАЕТ АВТОРОВ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ СВОИХ НАУЧНЫХ РАБОТ

- Журнал основан в 2012 г. на базе ФГБУ «Федеральный центр охраны здоровья животных».
- Статьи публикуются на двух языках: русском и английском.
- Основными направлениями являются результаты теоретических и экспериментальных исследований в области ветеринарии и ветеринарной микробиологии, тенденций развития ветеринарной науки, обсуждение актуальных вопросов в области мониторинга и эпизоотологии болезней животных.
- Журнал распространяется по всей территории России, а также в крупнейших мировых научных центрах.
- Мы публикуем статьи как выдающихся, так и молодых ученых, специалистов-практиков, работников ветеринарных учреждений для обмена опытом, обеспечения устойчивого ветеринарного благополучия и новых научных дискуссий.

ЗАДАЧИ ЖУРНАЛА

- Изучение основных тенденций развития ветеринарной науки.
- Анализ широкого круга передовых технологий в области мониторинга и эпизоотологии болезней животных, представление результатов теоретических и экспериментальных исследований в данной области.
- Обсуждение актуальных вопросов ветеринарии.

ПОДРОБНЕЕ ОБ УСЛОВИЯХ ПУБЛИКАЦИИ СТАТЕЙ ВЫ МОЖЕТЕ УЗНАТЬ В НАШЕЙ РЕДАКЦИИ

Адрес: 600901, Россия, г. Владимир, мкр. Юрьевец

Телефоны: +7 (4922) 26-15-12, 26-17-65, 26-19-88, доб. 22-27

Контактное лицо: Никешина Татьяна Борисовна,
e-mail: nikeshina@arriah.ru

Узнайте больше на сайте журнала
<http://veterinary.arriah.ru/jour/index>

**«Ветеринария сегодня» –
это прекрасная возможность
заявить о себе миру!**

ОБЩИЕ ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫМ СТАТЬЯМ

К публикации принимаются статьи на двух языках – русском и английском, – содержащие результаты собственных научных исследований, объемом до 6–8 страниц (до 10 страниц – для обзора); но не менее 5 (при одинарном интервале и размере шрифта 12 пт). Оптимальный объем статьи: 3000–6000 слов.

Предоставление в редакцию рукописи статьи является подтверждением согласия автора на использование его произведения как в бумажном, так и в электронном виде. Авторы несут ответственность за полноту и достоверность цитируемой в их работах литературы, а также за публикацию заимствованного материала без ссылки на источник. Материалы направляются в редакцию с сопроводительным письмом от организации автора (форма на сайте).

СТРУКТУРА ПРЕДОСТАВЛЯЕМОЙ СТАТЬИ

1. УДК

2. Название статьи

3. **Имя, отчество, фамилия авторов**, место работы, город, страна, ORCID ID, адрес электронной почты.

4. **Резюме** (краткое точное изложение содержания статьи, включающее фактические сведения и выводы описываемой работы): 200–250 слов, но не более 2000 знаков.

5. **Ключевые слова** (5–6 слов, словосочетаний), наиболее точно отображающие специфику статьи.

6. **Благодарности** (в случае финансирования исследования организацией или желания выразить благодарность определенным людям).

7. Для цитирования

8. Конфликт интересов

9. **Для корреспонденции** (фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, научное звание, должность, адрес, электронная почта).

10. Введение

11. Материалы и методы

12. Результаты и обсуждение

13. Выводы или заключение

14. **Список литературы** (ванкуверский стиль – расположение источников в порядке их цитирования; количество цитируемых работ в оригинальных статьях – около 30, в обзорах – не более 60).

15. **Информация об авторах** (фамилия, имя, отчество (полностью), ученая степень, научное звание, должность, город, страна).

16. К размещению принимаются иллюстрированные материалы (фото, графики) хорошей контрастности, с разрешением не ниже 300 точек на дюйм (300 dpi), оригиналы прикладываются к статье отдельными файлами в формате .tif или .jpg (рисунки, не соответствующие требованиям, будут исключены из статей, поскольку достойное их воспроизведение типографским способом невозможно).

Работа должна быть представлена в редакторе WORD, формат DOC, шрифт Times New Roman, размер шрифта – 12 пт, межстрочный интервал – одинарный, размер полей – по 2 см, отступ в начале абзаца – 1 см, форматирование по ширине.

Рисунки, таблицы, схемы, графики и пр. должны быть обязательно пронумерованы, иметь источники и уместиться в печатное поле страницы. Название таблицы – над таблицей; название рисунка/графика – под рисунком/графиком. Максимальное суммарное количество таблиц и рисунков в одной статье должно быть не более 5.

Оригиналы и копии присланных статей не возвращаются. Авторы должны гарантировать, что поданный материал не был ранее опубликован. Важным условием для принятия статей в журнал «Ветеринария сегодня» является выполнение всех вышеперечисленных требований редакции.



ФГБУ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР ОХРАНЫ
ЗДОРОВЬЯ ЖИВОТНЫХ»
FGBI "FEDERAL CENTRE FOR ANIMAL HEALTH" (FGBI "ARRIAH")

РЕФЕРЕНТНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ВОЗЖ ПО ЯЩУРУ
WOAH REFERENCE LABORATORY FOR FOOT AND MOUTH DISEASE

РЕФЕРЕНТНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ВОЗЖ ПО ГРИППУ ПТИЦ
WOAH REFERENCE LABORATORY FOR AVIAN INFLUENZA

РЕФЕРЕНТНАЯ ЛАБОРАТОРИЯ ВОЗЖ ПО БОЛЕЗНИ НЬЮКАСЛА
WOAH REFERENCE LABORATORY FOR NEWCASTLE DISEASE

ЦЕНТР ВОЗЖ ПО СОТРУДНИЧЕСТВУ В ОБЛАСТИ
ДИАГНОСТИКИ И КОНТРОЛЯ ВИРУСНЫХ БОЛЕЗНЕЙ
ЖИВОТНЫХ ДЛЯ СТРАН ВОСТОЧНОЙ ЕВРОПЫ,
ЦЕНТРАЛЬНОЙ АЗИИ И ЗАКАВКАЗЬЯ
WOAH COLLABORATING CENTRE FOR DIAGNOSIS AND CONTROL OF VIRAL
ANIMAL DISEASES IN EASTERN EUROPE, CENTRAL ASIA AND TRANSCAUCASIA

РЕФЕРЕНТНЫЙ ЦЕНТР ФАО ПО ЯЩУРУ
FAO REFERENCE CENTRE FOR FOOT-AND-MOUTH DISEASE

РЕФЕРЕНТНЫЙ ЦЕНТР ФАО ПО ЗООНОЗНЫМ
КОРОНАВИРУСАМ
FAO REFERENCE CENTRE FOR ZOO NOTIC CORONAVIRUSES

Вакцина против респираторного микоплазмоза и инфекционного синовита птиц ассоциированная инактивированная эмульсионная «ВНИИЗЖ-Бимивак»

Вакцина предназначена для профилактики респираторного микоплазмоза и инфекционного синовита птиц в благополучных, угрожаемых и неблагополучных по заболеваниям птицеводческих хозяйствах.

Иммунизации подлежит птица с 30-суточного возраста. Вакцину вводят однократно в объеме 0,5 см³ подкожно в среднюю треть шеи.

Вакцина вызывает формирование иммунного ответа у кур к возбудителю респираторного микоплазмоза и инфекционного синовита птиц через 21 сут после однократного применения продолжительностью не менее 9 мес. Вакцинацию считают успешной, если не менее чем у 80% привитых цыплят титры антител к *Mycoplasma gallisepticum* и *Mycoplasma synoviae* в сыворотках крови, исследуемых методом иммуноферментного анализа, составляют не менее двух минимальных положительных значений, предусмотренных инструкцией по применению используемого диагностического набора. При получении неудовлетворительных результатов птицу ревакцинируют с последующим контролем напряженности иммунитета.

Вакцина расфасована по 200 см³ (400 прививных доз) в стерильные пластиковые флаконы. Вакцину хранят и транспортируют в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Срок годности – 18 мес.

Вакцина против инфекционной бурсальной болезни и реовирусного теносиновита птиц инактивированная эмульсионная «ВНИИЗЖ-ИББ+РЕО»

Вакцина предназначена для профилактики инфекционной бурсальной болезни и реовирусного теносиновита птиц в племенных и товарных птицеводческих хозяйствах различного направления выращивания.

Вакцинация подлежит куры в возрасте 80–120 сут, но не позднее чем за месяц до начала яйцекладки. Вакцину вводят однократно в объеме 0,5 см³ подкожно в среднюю треть шеи или внутримышечно в область грудной мышцы.

Вакцина вызывает формирование иммунного ответа к возбудителям инфекционной бурсальной болезни и реовирусного теносиновита птиц через 28 сут после однократного применения, иммунитет сохраняется в течение 12 мес. Вакцинацию считают успешной, если не менее чем у 80% привитых птиц средний титр антител к вирусу инфекционной бурсальной болезни и реовирусного теносиновита птиц в сыворотках крови, исследуемых методом иммуноферментного анализа, в два и более раза превышает минимальное положительное значение, предусмотренное инструкцией по применению используемого диагностического набора.

Вакцина расфасована по 100 см³ (200 доз), 200 см³ (400 доз) и 500 см³ (1000 доз) в пластиковые флаконы. Вакцину хранят и транспортируют в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Срок годности – 18 мес.

Вакцина против чумы плотоядных, парвовирусного и коронавирусного энтеритов, аденовирусной инфекции собак «Карникан-4»

Вакцина предназначена для профилактики чумы плотоядных, парвовирусного и коронавирусного энтеритов, аденовирусной инфекции у собак.

Вакцину вводят внутримышечно или подкожно в дозе 1,0 см³ щенкам с 8–10-недельного возраста двукратно с интервалом в 21 сут. За 10 дней до первой вакцинации необходимо провести дегельминтизацию животных.

Ревакцинация животных проводят один раз в год однократно одной дозой вакцины. Взрослых, ранее не иммунизированных собак вакцинируют двукратно с интервалом в 21 сут.

Вакцина вызывает формирование иммунного ответа у вакцинированных собак к возбудителям чумы плотоядных, парвовирусного и коронавирусного энтеритов собак, аденовирусной инфекции собак через 14 сут после двукратного введения продолжительностью не менее 12 мес.

Лекарственная форма: лиофилизированный компонент (живая вакцина) – лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций; жидкий компонент (инактивированная вакцина) – суспензия для инъекций. Лيوфилизированный и жидкий компоненты вакцины расфасованы по одной прививной дозе (по 1,0 см³) в стерильные стеклянные флаконы. Вакцину хранят и транспортируют в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С.

Срок годности – 12 мес.

