

УДК 577.1:612.1:616.98:578.822:636.934.57
DOI 10.52419/ISSN2072-2419.2022.4.42

БИОХИМИЧЕСКАЯ КАРТИНА КРОВИ БОЛЬНЫХ АЛЕУТСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ НОРОК ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЛЛОФЕРОНА

Сухинин А.А. – д.б.н., проф. (ORCID 0000-0002-1245-3440), Гумберидзе М.М. – асп. (ORCID 0000-0003-0513-4430)

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины», Санкт-Петербург

Ключевые слова: аллоферон, Алеутская болезнь норок, биохимические показатели крови, вирусный плазмодитоз **Key words:** alloferon, Aleutian mink disease, biochemical blood parameters, viral plasmocytosis.



РЕФЕРАТ

Пушное звероводство в России можно считать одной из самых рентабельных отраслей. Однако, вспышки инфекционных болезней в зверохозяйствах, в сложных условиях мирового финансового кризиса, наносят непоправимый экономический ущерб, что отрицательно отражается на перспективе развития отрасли. Одной из таких болезней является Алеутская болезнь норок, влекущая за собой колоссальные убытки, связанные с отсутствием средств лечения и профилактики. На сегодняшний день, перспективным направлением в борьбе с вирусными болезнями животных считается использование индукторов интерферона. Объектами исследования выступали норки 30-дневного возраста породы сапфир, спонтанно зараженные вирусом Алеутской болезни. По методу групп аналогов было сформировано две группы животных по 50 (25 самок и 25 самцов) в каждой. Норкам подопытной группы подкожно вводили аллоферон в дозе 0,5 мг на голову двукратно с интервалом в 6 дней. Животным контрольной группы осуществляли инъекции физиологического раствора (NaCl 0,9%) в том же режиме дозирования. Учет биохимических показателей крови проводили через 1 месяц эксперимента. Проведенные нами исследования показали, что у подопытных животных содержание в крови общего белка было ниже на 19,6%, глобулинов на 24,4%, уровень мочевины был ниже в 2 раза, значения креатинина в 1,5 раза, количество АЛТ и АСТ оказались ниже в 2,5 и 1,6 раз соответственно. Полученные результаты биохимического исследования могут указывать на улучшение обменных процессов у подопытных особей, что способствует повышению продуктивных качеств больных животных. В результате проведенного исследования можно сделать заключение о целесообразности применения лекарственных препаратов на основе аллоферона больным вирусным плазмодитозом норкам с целью сокращения экономического ущерба от Алеутской болезни норок.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время, пушное звероводство в России можно по праву считать одной из многообещающих и рентабельных отраслей. Как отмечает Н.А. Балакирев, пандемический кризис 2020 года спо-

собствовал снижению объема мирового производства шкурок норки, что привело к росту цен на пушно-меховое сырье вплоть до 80 % [1]. В таких условиях, отечественным звероведам принципиально важно наращивать темпы расширения

меховой промышленности. Отдельные звероводческие хозяйства в нашей стране имеют от 20 до 100 тыс. зверей, включая молодняк. Вспышки инфекционных болезней в таких зверохозяйствах, в сложных условиях мирового финансового кризиса, могут нанести непоправимый экономический ущерб, что отрицательно отразится на перспективе развития отрасли [7]. Одной из таких болезней является Алеутская болезнь норок, влекущая колоссальные убытки, связанные с отсутствием средств лечения и профилактики, а также высокой смертностью животных, преимущественно вызванной развитием почечной недостаточности и поражением печени [4].

В связи с вышесказанным, особенно актуальным становится проблема поиска препаратов для борьбы с вирусным плазмодитозом норок. В настоящий момент, перспективным направлением в борьбе с вирусными болезнями животных считается использование индукторов интерферона. Одним из представителей данного класса средств является аллоферон, разработанный отечественным ученым С.И. Чернышом [9]. Аллоферон способствует активации механизмов врожденного иммунитета через индукцию интерфероновых генов, активирует систему естественных киллеров (NK/NC-клетки), стимули-

рует распознавание и лизис дефектных клеток цитотоксическими лимфоцитами, а также способствует восстановлению функциональной активности Т-клеточного иммунитета, что приводит к формированию противовирусной резистентности и последующему включению механизмов адаптивного иммунитета [6, 9, 10, 12, 13]. Стоит отдельно отметить, что аллоферон обладает специфической активностью, низкой токсичностью, отсутствием мутагенности и канцерогенности [5]. Он неаллергичен и не стимулирует образование антител к полученному интерферону.

На основании вышеперечисленного, целью нашего исследования являлось изучение влияния аллоферона на изменения биохимических показателей крови на примере больных Алеутской болезнью норок.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа была проведена на базе звероводческого хозяйства в Северо-Западном федеральном округе. Объектами исследования выступали норки 30-дневного возраста породы сапфир, спонтанно зараженные вирусом Алеутской болезни. Наличие возбудителя вирусного плазмодитоза определяли методом прижизненной диагностики с помощью реакции иммуноэлектроосмосфореза (РИЭОФ) по обще-

Таблица 1

Биохимические показатели крови норок

Показатель, ед. измерения	Показатели клинически здоровых нор- рок**	Группа №1 контроль (n=50 головы)	Группа №2 аллоферон (n=50 голов)
		M±SEM	M±SEM
Общий белок, г/л	72,8-87,6	108,50±1,52	89,20±1,43*
Альбумин, г/л	36,9-47,5	33,52±0,92	30,54±0,73
Глобулины, г/л	24,2-34,5	74,98±0,84	56,66±0,57*
Мочевина, ммоль/л	2,3-3,52	18,64±0,82	9,08±0,48*
Креатинин, мкмоль/л	48-69,2	144,26±2,61	95,61±1,37*
АЛТ, МЕ/л	79,5-101,8	272,60±5,74	133,63±4,33*
АСТ, МЕ/л	125,6-174,2	284,60±3,16	179,86±3,42*
Примечание. *Различия в сравнении с контрольной группой статистически значимы при $p < 0,05$, **Нормативные показатели приведены согласно данным О.Ю. Беспятых и соавт.(2011), Ц.Ж. Батоева и соавт.(2013), Н.В. Мантатова и соавт.(2019) [2,3,8].			

принятой методике с использованием крови, на предмет наличия специфических антител [11]. Результаты проведенных лабораторных исследований, подтверждали циркуляцию вируса Алеутской болезни среди исследуемых животных.

По методу групп аналогов было сформировано две группы животных по 50 норок (25 самок и 25 самцов) в каждой. Нормкам подопытной группы подкожно вводили аллоферон в дозе 0,5 мг на голову двукратно с интервалом в 6 дней. Животным контрольной группы осуществляли инъекции физиологического раствора (NaCl 0,9%) в том же режиме дозирования. Учет биохимических показателей крови животных проводили через 1 месяц эксперимента. Кровь у животных отбирали из кончика хвоста, в утренние часы. Перед взятием материала, кожные покровы обрабатывали спиртовым раствором. Кровь по каплям собирали в пластиковые пробирки Improvacuter (Китай) с активатором свертывания крови. Пробы доставляли в лабораторию с учетом температурного режима хранения проб (+4°C). Биохимические исследования проводили на базе клинико-биохимической лаборатории ФГБОУ ВО СПбГУВМ на автоматическом биохимическом анализаторе Clima MC-15 (RAL, Испания) с автоматической системой расчета. В крови у норок определяли показатели общего белка, альбумина, глобулина, значения мочевины, креатинина, аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаргатаминотрансферазы (АСТ). Статистическую обработку результатов проводили с использованием лицензионной программы Statistika 10.0, (Stat.Soft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования, были установлены различия биохимического состава крови среди экспериментальных групп животных, которые носили более свойственный для вирусного плазмодитоза характер. Однако, изменения в контрольной группе, были значительно более выражены, в отличие от подопытной, что можно наблюдать в таблице 1.

Содержание общего белка у норок

контрольной группы было на 19,6% выше чем у подопытных животных. Количество альбумина в обеих группах испытуемых животных составляло примерно одинаковые значения, а вот показатель глобулинов в группе контроля был на 24,4% выше, что, вероятно, связано с развитием гипергаммаглобулинемии. Уровень мочевины у норок получавших аллоферон был в 2 раза ниже чем у контрольных животных, а значения креатинина превышали данный показатель у подопытных в 1,5 раза. Количество АЛТ у норок в контрольной группе оказалось в 2,5 раза выше, а уровень АСТ выше в 1,6, чем у подопытных особей.

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Проведенные нами исследования показали, что биохимический состав крови норок в эксперименте имел характерные для Алеутской болезни показатели, однако в группе животных получавших аллоферон значения общего белка, глобулинов, мочевины, креатинина и активности аминотрансфераз были в несколько раз ниже. Вероятно, разница в показателях вызвана повышенной вирусной активностью и развитием болезни в организме норок группы контроля. Высокое значение уровня глобулинов может говорить об увеличении количества циркулирующих иммунных комплексов, вследствие чего, мы можем наблюдать повышенное количество глобулинов, однако, из-за неспособности сформировавшихся антител нейтрализовать внедрившийся вирус, в организме происходит непрекращающееся формирование и накопление иммунных комплексов, которые вызывают развитие гломерулонефрита, и как следствие – повышение уровня мочевины и креатинина в крови. Повышенная активность трансаминаз в группе контроля, вероятно, указывает на возможные деструктивно-воспалительные процессы в печени, которые могут быть вызваны влиянием высвобождения вируса из ядер тканевых макрофагов, при их фагоцитировании.

Исследование показало, что изменения биохимических показателей крови у подопытных особей, носили менее выражен-

ный характер, чем у контрольных животных, что может свидетельствовать об улучшении обменных процессов и способствовать повышению продуктивных качеств больных животных. В результате проведенного исследования можно сделать заключение о целесообразности применения лекарственных препаратов на основе аллоферона больным вирусным плазмодитозом норкам с целью сокращения экономического ущерба от Алеутской болезни норок.

BIOCHEMICAL BLOOD PARAMETERS OF PATIENTS WITH ALEUTIAN MINK DISEASE UNDER THE INFLUENCE OF ALLOFERON.

A.A. Sukhinin – Dr. Habil. (Biol. Sci.), professor, Gumberidze M.M. - Postgraduate student, «St. Petersburg state University medicine», St. Petersburg.

ABSTRACT

Fur farming in Russia can be considered one of the most profitable industries. However, outbreaks of infectious diseases in animal farms, in the difficult conditions of the global financial crisis, cause irreparable economic damage, which negatively affects the prospects for the development of the industry. One of these diseases is the Aleutian Mink disease, which entails enormous losses associated with the lack of treatment and prevention. To date, the use of interferon inducers is considered a promising direction in the fight against viral diseases of animals. The objects of the study were mink of 30-day-old sapphire breed, spontaneously infected with the Aleutian disease virus. Two groups of 50 animals (25 females and 25 males) each were formed using the method of analog groups. The minks of the experimental group were subcutaneously injected with alloferon at a dose of 0.5 mg per head twice with an interval of 6 days. The control group animals were injected with saline solution (NaCl 0.9%) in the same dosing regimen. The biochemical parameters of blood were taken into account after 1 month of the experiment. Our studies have shown that in experimental animals the blood content of total protein was lower by 19.6%, globulins by 24.4%, urea levels were 2 times lower, creatinine values were 1.5 times, the amount

of ALT and AST were 2.5 and 1.6 times lower, respectively. The obtained results of a biochemical study may indicate an improvement in metabolic processes in experimental individuals, which contributes to an increase in the productive qualities of sick animals. As a result of the conducted research, it can be concluded that it is advisable to use drugs based on alloferon for mink patients with viral plasmocytosis in order to reduce the economic damage from the Aleutian mink disease.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балакирев, Н.А. Современное состояние клеточного пушного звероводства / Н.А. Балакирев, И.В. Паркалов, И.А. Плотников // Материалы международной научно-практической конференции «Современные проблемы природопользования, охотоведения и звероводства». – Киров. – 2022. – С. 20-23.
2. Батоев, Ц. Ж. Экологическое значение сезонной изменчивости биохимических показателей крови американских норок и серебристо-черных лисиц / Ц. Ж. Батоев, С. Е. Санжиева, П. П. Бердников [и др.] // Вестник Бурятского государственного университета. Биология, география. – 2013. – № 4. – С. 179-184.
3. Беспярых, О. Ю. Биохимические показатели крови норки, зараженной вирусом Алеутской болезни / О. Ю. Беспярых, Ю. А. Березина, З. Н. Бельтюкова [и др.] // Ветеринарная патология. – 2011. – № 3 (37). – С. 75-78.
4. Геллер, В. И. Алеутская болезнь норок (современный взгляд на проблему) / В. И. Геллер, А. Н. Семикрасова, И. В. Петрова // Кролиководство и звероводство. – 2015. – № 6. – С. 27-28.
5. Ершов, Ф. И. Интерфероны и индукторы интерферонов. Иммунотерапия. 2-е издание, переработанное и дополненное: руководство для врачей / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский: под ред. Р. М. Хаитова, Р. И. Атауллаханова, А. Е. Шульженко. – М.: Гэотар-Медиа, 2018. – 147 с.
6. Ершов, Ф. И. Теоретические и прикладные аспекты системы интерферонов: к 60-летию открытия интерферонов / Ф. И. Ершов, А. Н. Наровлянский // Вопросы

вирусологии. – 2018. – Т. 63. – № 1. – С. 10-18.

7. Коррекция иммунного статуса пушных зверей с помощью биологически активных препаратов / З. Н. Бельтюкова, И. И. Окулова, Ю. А. Березина, М. А. Кошурникова // Вестник КрасГАУ. – 2018. – № 5 (140). – С. 92-96.

8. Мантатова, Н. В. Сравнительная характеристика биохимических показателей крови пушных зверей при патологии "сечение" волосяного покрова / Н. В. Мантатова, Д. В. Кладова // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. – 2019. – № 11(181). – С. 133-138.

9. Патент № 2 172 322 РФ, МПК С 07 К 7/06, 7/08, А 61 К 38/08, 38/10, А 61 Р 37/02 Черныш С.И., Ким Су Ин., Беккер Г.П., Махалдиани Н.Б., Хоффманн Ж., Бюле Ф. Аллофероны-иммуномодулирующие пептиды; заявитель и патентообладатель Энтофарм Ко., Лтд. №99127725/04; заявл. 27.12.1999; опубл. 20.08.2001;

10. Сухинин А.А. Оценка морфологических изменений внутренних органов при терапии Алеутской болезни норки аллофероном // А.А. Сухинин, М.М. Гумберидзе, Б.А. Никонов [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2021. – №4. – С. 41-45.

11. Сухинин, А. А. Лабораторная диагностика вирусных болезней : учебное пособие / А. А. Сухинин. – Санкт-Петербург : Санкт-Петербургская государственная академия ветеринарной медицины, 2019. – 124 с.

12. Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells / MC Ochoa, L. Minute, I. Rodriguez, [et al] // Immunol Cell Biol. - 2017. - Vol. 95(4). – P. 347-355.

13. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion. / S. Bae, K. Oh, H. Kim [et al] // Immunobiology. - 2013. - Vol. 218(8). - P. 1026-33.

REFERENCE

1. Balakirev NA, Parkalov IV, Plotnikov IA.

Sovremennoye sostoyaniye kletochnogo pushnogo zverovodstva [The current state of cellular fur farming]. Materialy mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. Sovremennyye problemy prirodopol'zovaniya, okhotovedeniya i zverovodstva. [Proceedings of the international scientific-practical conference. Modern problems of nature management, hunting and fur farming]. Kirov. 2022. P. 20-23.

2. Bel'tyukova ZN, Okulova II, Berezina YA, Koshurnikova MA. Korrektsiya immunogo statusa pushnykh zverey s pomoshch'yu biologicheskikh aktivnykh preparatov [Correction of the immune status of fur animals with the help of biologically active preparations]. Vestnik KrasGAU – Bulletin KrasGAU. 2018. 5(140): 92-96.

3. Geller VI, Semikrasova AN, Petrova IV. Aleutskaya bolezn' norok (sovremennyy vzglyad na problemu) [Aleutian mink disease (modern view on the problem)]. Krolikovodstvo i zverovodstvo. – Rabbit breeding and fur farming. 2015; 6: 27-28.

4. Chernysh SI, Kim SuIn, Bekker GP, Mahaldiani NB, Khoffmann ZH, Byule F. Patent № 2 172 322 RF, МПК С 07 К 7/06, 7/08, А 61 К 38/08, 38/10, А 61 Р 37/02 [Patent No. 2 172 322 RF, IPC C 07 K 7/06, 7/08, A 61 K 38/08, 38/10, A 61 P 37/02]. Alloferony-immunomoduliruyushchiye peptidy [Alloferons-immunomodulatory peptides]. Applicant and patent holder Entopharm Co., Ltd. No. 99127725/04; dec. 12.27.1999; publ. 08.20.2001.

5. Yershov FI, Narovlyanskiy AN. Teoreticheskiye i prikladnyye aspekty sistemy interferonov: k 60-letiyu otkrytiya interferonov [Theoretical and applied aspects of the interferon system: on the occasion of the 60th anniversary of the discovery of interferons]. Voprosy virusologii – Problems of Virology. 2018. 63(1): 10-18.

6. Sukhinin AA, Gumberidze MM, Nikonov BA, et al. Otsenka morfologicheskikh izmeneniy vnutrennikh organov pri terapii Aleutskoy bolezn' norok alloferonom [Evaluation of morphological changes in internal organs during the treatment of Aleutian disease of minks with alloferon]. Mezhdunarodnyy vestnik veterinarii – Inter-

- national Veterinary Bulletin. 2021. 4: 41-45.
- 7.Ochoa MC, Minute L, Rodriguez I, Garasa S, Perez-Ruiz E, Inogés S, Melero I, Berraondo P. Antibody-dependent cell cytotoxicity: immunotherapy strategies enhancing effector NK cells. *Immunol Cell Biol.* 2017 Apr;95(4):347-355.
- 8.Bae S, Oh K, Kim H, Kim Y, Kim HR, Hwang YI, Lee DS, Kang JS, Lee WJ. The effect of alloferon on the enhancement of NK cell cytotoxicity against cancer via the up-regulation of perforin/granzyme B secretion. *Immunobiology.* 2013 Aug;218(8):1026-33.
- 9.Yershov FI, Narovlyanskiy AN. Interferony i induktory interferonov. [Interferons and interferon inducers.]. In Khaitova RM, Ataulakhanova RI, Shul'zhenko AYe, editors. *Immunoterapiya. 2-ye izdaniye, pere-rabotannoye i dopolnennoye: rukovodstvo dlya vrachey – Immunotherapy.* 2nd edition, revised and supplemented: a guide for doctors. Moscow: Geotar-Media; 2018.
10. Sukhinin AA. *Laboratornaya diagnostika virusnykh bolezney: uchebnoye posobiye* [Laboratory diagnosis of viral diseases: textbook]. Sankt-Peterburg: Sankt-Peterburgskaya gosudarstvennaya akademiya veterinarnoy meditsiny, 2019.
11. Batoyev TSZH, Sanzhiyeva SYe, Berdnikov PP, et al. *Ekologicheskoye znachenie sezonnoy izmenchivosti biokhimicheskikh pokazateley krovi amerikanskikh norok i serebristo-chernykh lisits* [Ecological significance of seasonal variability of biochemical parameters of the blood of American minks and silver-black foxes]. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya, geografiya – Bulletin of the Buryat State University. Biology, geography.* 2013. 4: 179-184.
- 12.Bespyatykh OYu, Berezina YuA., Bel'tyukova ZN, et al. *Biokhimicheskiye pokazateli krovi norki, zarazhennoy virusom Aleutskoy bolezni* [Biochemical parameters of the blood of a mink infected with the Aleutian disease virus]. *Veterinarnaya patologiya – Veterinary Pathology.* 2011. 3 (37): 75-78.
- 13.Mantatova NV, Kladova DV. *Sravnitel'naya kharakteristika biokhimicheskikh pokazateley krovi pushnykh zverey pri patologii "secheniye" volosyanogo pokrova* [Comparative characteristics of the biochemical parameters of the blood of fur-bearing animals in the pathology of the "section" of the hairline]. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta – Bulletin of the Altai State Agrarian University.* 2019. 11(181): 133-138.