

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИММУНОЛОГИЯ



Научная статья

УДК 619:636.2:578:579

<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2023-22-4-19-27>**Антигенная активность, безвредность и реактогенность вакцин, созданных с применением рекомбинантного штамма *Escherichia coli***К.В. Колесникович  , П.П. Красочко 

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

 5875775@bk.ru**Аннотация**

Введение. В настоящее время заболеваемость животных вирусными инфекциями остается значимой проблемой для агропромышленного комплекса страны. Разработка биопрепаратов на основе генно-инженерных технологий является одним из наиболее перспективных направлений в области создания вакцинных препаратов. Необходимы исследования, позволяющие разработать эффективные вакцины против некоторых сложных патогенов. Поэтому целью данного исследования стало изучение антигенной активности, безвредности и реактогенности вакцин, созданных на основе высокоактивного рекомбинантного штамма микроорганизма-продуцента, синтезирующего белок респираторно-синцитиального вируса крупного рогатого скота.

Материалы и методы. Для изучения антигенной активности вакцин были сформированы 4 группы клинически здоровых морских свинок по 10 голов в группе в возрасте 45 дней и массой 350–400 г без наличия специфических антител к вирусам-компонентам вакцин. Иммунизацию экспериментальными образцами проводили внутримышечно двукратно по 1,0 мл с интервалом в 21 день, контрольной группе вводили стерильный физиологический раствор. Отбор проб крови осуществляли из сердца с помощью вакуумных систем взятия крови до начала иммунизации и спустя 14 дней после повторной иммунизации. Для определения титра специфических антител в крови морских свинок проводили постановку реакции непрямой геммагглютинации с соответствующим эритроцитарным диагностикумом, содержащим вирусы-компоненты вакцин. Для изучения безвредности вакцин было сформировано 4 группы клинически здоровых белых мышей массой 18–20 г по 5 голов в группе. Животным целевых групп вводили экспериментальные образцы подкожно по 0,2 мл, мышам контрольной группы — стерильный физиологический раствор. При анализе безвредности вакцин использовали метод визуального наблюдения за животными. Для изучения реактогенности испытуемых образцов вакцин были сформированы группы по 5–6 клинически здоровых телят в возрасте 2–3 месяцев массой 60–70 кг. Наблюдение за ними проводили в течение 10 дней. Для компьютерной обработки полученных результатов использовали программы Microsoft Excel и StatBiom 2720.

Результаты исследований. Результаты изучения антигенной активности показали, что все образцы стимулируют выработку специфических антител у морских свинок. Оценивая безвредность и реактогенность установили, что иммунизация не оказывает негативного влияния на общее состояние животных, не вызывает аллергических реакций в месте введения, не нарушает физиологические функции организма и не вызывает гибели животных, то есть лабораторные образцы вакцин безвредны, ареактогенны и обладают антигенной активностью.

Обсуждение и заключение. Проведенные исследования свидетельствуют об успешности применения рекомбинантного штамма-продуцента *E. coli* при проектировании эффективных средств специфической профилактики вирусных инфекций животных. Данные результаты могут быть использованы при создании новых биопрепаратов, которые позволят предотвратить или снизить риск возникновения вирусных инфекций крупного рогатого скота на животноводческих предприятиях.

Ключевые слова: животноводство, крупный рогатый скот, респираторные заболевания, вакцина, вирусы

Для цитирования. Колесникович К.В., Красочко П.П. Антигенная активность, безвредность и реактогенность вакцин, созданных с применением рекомбинантного штамма *Escherichia coli*. *Ветеринарная патология*. 2023;24(4):19–27. <https://doi.org/10.23947/2949-4826-2023-22-4-19-27>

The Antigenic Activity, Safety and Reactogenicity of Vaccines Created Using the Recombinant Strain *Escherichia Coli*

Kseniya V. Kolesnikovich  , Pavel P. Krasochko 

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

 5875775@bk.ru

Abstract

Introduction. Currently, the incidence of viral infections in animals remains a significant problem for the agribusiness of the country. The development of biological products based on the genetic engineering technologies is one of the most promising areas of vaccine production. Research is needed to develop the efficient vaccines against some complex pathogens. Therefore, the aim of this research is studying the antigenic activity, harmlessness and reactogenicity of the vaccines created on the basis of a highly active recombinant microorganism producing strain synthesizing the protein of the bovine respiratory-syncytial virus.

Materials and Methods. To study the antigenic activity of vaccines, 4 groups of clinically healthy guinea pigs were formed, 10 heads per group at the age of 45 days and weighing 350–400 g. without the presence of specific antibodies to the vaccine component viruses. Immunisation with experimental samples was performed two times intramuscularly in the dose of 1.0 ml. with an interval of 21 days, the control group was administered the sterile saline solution. The blood samples of the heart were taken using the vacuum blood collection systems before the start of immunisation and 14 days after repeated immunisation. To determine the titer of specific antibodies in the blood of guinea pigs, the indirect hemagglutination reaction was performed with an appropriate erythrocyte diagnosticum containing the vaccine component viruses. To study the harmlessness of vaccines, 4 groups of clinically healthy white mice weighing 18–20 g., 5 heads per group, were formed. The experimental samples were injected subcutaneously in the dose of 0.2 ml. to the animals of the target groups, the mice of the control group were administered the sterile saline solution. To analyse the harmlessness of vaccines, the method of visual observation of animals was used. To study the reactogenicity of the tested vaccine samples, the groups of 5–6 clinically healthy calves aged 2–3 months weighing 60–70 kg. were formed. They were monitored for 10 days. Microsoft Excel and StatBiom 2720 software were used for computer processing of the obtained results.

Results. The results of the study of antigenic activity revealed that all the samples stimulate the production of the specific antibodies in guinea pigs. When assessing the harmlessness and reactogenicity, it was found that immunisation does not have a negative effect on the general condition of animals, does not cause allergic reactions at the injection spot, does not disturb the physiological functions of the body and does not cause the death of animals, thus, the laboratory vaccine samples are harmless, areactogenic and have antigenic activity.

Discussion and Conclusion. The conducted research indicates the success of using a recombinant strain of *E. coli* producer in designing the efficient means of specific prevention of the animal viral infections. These results can be used to create the new biological products that will prevent or reduce the risk of bovine viral infections at the livestock enterprises.

Keywords: animal husbandry, cattle, respiratory diseases, vaccine, viruses

For citation. Kolesnikovich KV, Krasochko PP. The Antigenic Activity, Safety and Reactogenicity of Vaccines Created Using the Recombinant Strain *Escherichia Coli*. *Russian Journal of Veterinary Pathology*. 2023;24(4):19–27.

<https://doi.org/10.23947/2949-4826-2023-22-4-19-27>

Введение. В области животноводства Республики Беларусь производится свыше 80 % всей товарной продукции страны, что обеспечивает продовольственную безопасность государства [1, 2]. Широкое распространение вирусных инфекций молодняка крупного рогатого скота (КРС) на откормочных площадках и фермах оказывает сдерживающее влияние на развитие отрасли, приводя к существенным экономическим потерям, высокой заболеваемости и смертности [3–7]. Инфекционный ринотрахеит (ИРТ), вирусная диарея (ВД), парагрипп-3 (ПГ-3), респираторно-синцитиальная инфекция считаются одними из наиболее значимых инфекционных заболеваний в животноводстве из-за их высокой распространенности, персистенции и клинических последствий [8–11].

В настоящее время вакцинопрофилактика признана наиболее успешным и плодотворным подходом к ликвидации вирусных инфекций [12–16]. Наиболее широко применяются живые аттенуированные и инактивированные вакцины. Однако последние достижения в

области биотехнологии и генной инженерии позволили создать усовершенствованный тип вакцин, обеспечивающих получение товарных форм с повышенной эффективностью и стабильностью. Они сконструированы на основе высокоактивных штаммов микроорганизмов-продуцентов [17–20]. Генно-инженерные вакцины — новые, надежные и высокоэффективные биопрепараты, позволяющие значительно повысить эффективность вакцинации за счет снижения заболеваемости, падежа и выбраковки молодняка, расширяя ассортимент представленных вакцин на рынке Республики Беларусь и стран СНГ [21]. Следует отметить, что стоимость изготовления рекомбинантных вакцин значительно ниже за счет снижения себестоимости монокомпонентов, отсутствия издержек транспортировки и налоговых пошлин, возможности быстрого заказа препаратов и квалифицированной сервисной поддержки от собственного производителя. Разработка принципиально новых видов конкурентоспособной биотехнологической продукции поможет предотвращать раз-

витие заболеваний в животноводческих комплексах и сохранять здоровье стада. Поэтому целью данной работы стало изучение антигенной активности, безвредности и реактогенности экспериментальных образцов вакцин, созданных с применением инновационного изобретения — высокопродуктивного рекомбинантного штамма *Escherichia coli*, синтезирующего белковый антиген респираторно-синцитиального вируса (РС-вируса) КРС.

Материалы и методы. Для изучения антигенной активности вакцин в условиях вивария ОАО «БелВитунифарм» было сформировано 4 группы клинически здоровых морских свинок по 10 голов в группе в возрасте 45 дней и массой 350–400 г без наличия специфических антител к вирусам ИРТ, ВД, ПГ-3 и РС-вирусу. Животным опытных групп вводили экспериментальные образцы внутримышечно двукратно по 1,0 мл с интервалом 21 день (по 0,5 мл в область бедра с двух сторон), контрольной группе вводили стерильный физиологический раствор. В данном случае был избран внутримышечный способ вакцинации, так как при подкожном введении возможна инкапсуляция дозы препарата и отсутствие стимуляции иммунной системы. Изучаемые образцы готовили из инактивированных вирусных суспензий штаммов ИРТ (ИРТ-ВБФ-ВГАВМ №404), ВД (ВД-ВБФ-ВГАВМ №406), ПГ-3 (ПГ-ВБФ-

ВГАВМ №403), РС-вируса (РСВ-ВБФ-ВГАВМ №405), накопленных в ОАО «БелВитунифарм»; адьювантов ИЗА-15, ИЗА-206 (производства «SEPPIS», Франция) и гидроокиси алюминия (производства ФКП «Щелковский биокombинат»); рекомбинантного штамма бактерий *Escherichia coli* BRSV-F1, продуцирующего белок РС-вируса КРС, созданного в Институте микробиологии НАН Беларуси и депонированного в Белорусской коллекции непатогенных микроорганизмов под регистрационным номером БИМ В-1825 Г. Основанием для подбора служила инфекционная активность штаммов.

Соответствие номеров опытных групп экспериментальным образцам вакцин отражено в таблице 1.

При изучении антигенной активности с целью получения проб сывороток крови и последующего определения специфических антител в крови животных проводили отбор проб крови из сердца с помощью вакуумных систем взятия крови до начала иммунизации (1-е взятие крови) и спустя 14 дней после повторной иммунизации (2-е взятие крови). Так как вакцины инактивированные, общепринятым является двукратная иммунизация, которая и была применена в эксперименте. Титр специфических антител определяли в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с соответствующим эритроцитарным диагностикумом, содержащим вирусы ИРТ, ВД, ПГ-3 и РС-вируса.

Таблица 1

Состав экспериментальных образцов вакцин

1	Монокомпонент вируса ИРТ инактивированный, монокомпонент вируса ВД инактивированный, монокомпонент вируса ПГ-3 инактивированный (монокомпоненты вирусов в соотношении 1:1:1), монокомпонент рекомбинантного штамма <i>E.coli</i> с антигеном РС-вируса инактивированный (в количестве 1,5 млрд. м.т./дозу), адьювант ИЗА-15 (15 % от объема дозы).
2	Монокомпонент вируса ИРТ инактивированный, монокомпонент вируса ВД инактивированный, монокомпонент вируса ПГ-3 инактивированный (монокомпоненты вирусов в соотношении 1:1:1), монокомпонент рекомбинантного штамма <i>E.coli</i> с антигеном РС-вируса инактивированный (в количестве 1,5 млрд. м.т./дозу), адьювант ИЗА-206 (50 % от объема дозы).
3	Монокомпонент вируса ИРТ инактивированный, монокомпонент вируса ВД инактивированный, монокомпонент вируса ПГ-3 инактивированный (монокомпоненты вирусов в соотношении 1:1:1), монокомпонент рекомбинантного штамма <i>E.coli</i> с антигеном РС-вируса инактивированный (в количестве 1,5 млрд. м.т./дозу), адьювант гидроокись алюминия (конечная концентрация в дозе 0,2 %).
4	Контрольная группа

Для постановки РНГА были использованы следующие наборы:

– «Набор эритроцитарного диагностикума для серодиагностики инфекционного ринотрахеита крупного рогатого скота в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» (ООО «Агровет», Россия) для определения в РНГА антител к вирусу ИРТ КРС;

– «Набор эритроцитарного диагностикума для серодиагностики вирусной диареи КРС в реакции прямой гемагглютинации (РНГА)» (ООО «Агровет», Россия) для определения в РНГА антител к вирусу ВД КРС;

– «Набор эритроцитарного диагностикума для серодиагностики респираторно-синцитиальной инфекции КРС в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» (ООО «Агровет», Россия) для определения в РНГА антител к РС-вирусу КРС;

– «Набор для серодиагностики парагриппа-3 КРС в реакции непрямой гемагглютинации (РНГА)» (ООО «Агровет», Россия) для определения в РНГА антител к вирусу ПГ-3 КРС.

РНГА с сыворотками крови иммунизированных животных ставили в соответствии с инструкцией производителя (ООО «Агровет», Россия). Согласно инструкциям к наборам, критерием сероконверсии считали увеличение титра антител в 4 раза и выше.

Для изучения безвредности вакцин в клинике кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней УО ВГАВМ было сформировано 4 группы клинически здоровых белых мышей массой 18–20 г по 5 голов в группе. Животным опытных групп вводили экспериментальные образцы вакцин подкожно по 0,2 мл, мышам контрольной группы — стерильный физиологический раствор. Подкожная иммунизация яв-

ляется наиболее оптимальным способом иммунизации мышей. Состав экспериментальных образцов вакцин представлен в таблице 1. При анализе безвредности наблюдение за животными проводили в течение 10 дней.

Для изучения реактогенности опытных образцов вакцин на МТК-700 ОАО «Адаменки» оценивали общее состояние телят и состояние места введения при иммунизации. Для этого были сформированы целевые группы (по 5–6 животных) клинически здоровых телят в возрасте 2–3 месяцев массой 60–70 кг. Наблюдение за ними проводили в течение 10 дней после иммунизации.

Полученные результаты были обработаны при помощи компьютерных статистических программ Microsoft Excel, StatBiom 2720 и оформлены в таблицы.

Результаты исследования. Увеличение титра специфических антител в крови морских свинок при изучении антигенной активности вакцин отражено в таблице 2.

Результаты анализа безвредности исследуемых образцов вакцин на белых мышах представлены в таблице 3.

Результаты изучения реактогенности опытных образцов вакцин показаны в таблице 4.

Исследование сывороток крови животных подопытных групп в ходе оценки антигенной активности опытных образцов ассоциированных вакцин, созданных с применением рекомбинантного штамма *E. coli* с антигеном РС-вируса, после первого взятия крови показало отсутствие специфических антител у лабораторных животных, что подтверждает их соответствие установленным критериям. После второго взятия крови отмечалась выраженная стимуляция иммунитета во всех опытных группах против всех антигенов. Образец с адьювантом ИЗА-15 показал увеличение уровня специфических антител против вируса ИРТ КРС на 2,6 \log_2 , против вируса ВД, вируса ПГ-3 и РС-вируса на 2,8 \log_2 . В то же время образцы с адьювантами ИЗА-206 и гидроокись алюминия вызвали увеличение количества антител к вирусу ИРТ КРС на 3,4–3,6 \log_2 , к вирусу ВД на 3–3,2 \log_2 , к вирусу ПГ-3 на 3,0 \log_2 , к РС-вирусу на 3,4 \log_2 . Таким образом, более активная стимуляция иммунитета происходила в группах 2 и 3, что выражалось в более высоких титрах антител, превышающих показатели группы 1 на 0,2–0,6 \log_2 .

Таблица 2

Результаты изучения антигенной активности лабораторных образцов вакцин

Наименование антигена	Средний арифметический титр специфических антител в группе, \log_2							
	1		2		3		Контроль	
	1 взятие крови	2 взятие крови	1 взятие крови	2 взятие крови	1 взятие крови	2 взятие крови	1 взятие крови	2 взятие крови
Вирус ИРТ	2,0 ±0,32	4,6 ±0,24	2,2 ±0,2	5,6 ±0,24	2,0 ±0,32	5,6 ±0,24	2,0 ±0,32	1,6 ±0,24
Вирус ВД	2,0 ±0,0	4,8 ±0,2	1,8 ±0,2	5,8 ±0,2	2,2 ±0,2	5,4 ±0,24	1,6 ±0,24	1,8 ±0,2
Вирус ПГ-3	1,6 ±0,24	4,4 ±0,24	1,4 ±0,24	5,4 ±0,24	1,6 ±0,24	5,6 ±0,24	1,4 ±0,24	1,6 ±0,24
РС-вирус	1,4 ±0,24	4,2 ±0,2	1,6 ±0,24	5,0 ±0,32	1,8 ±0,2	5,2 ±0,2	1,8 ±0,2	2,0 ±0,32

Изучая динамику изменения титра специфических антител в крови морских свинок, было заключено, что все экспериментальные образцы вакцин в целевых группах стимулируют выработку специфических антител. При этом у животных контрольной группы уровень антител на протяжении опыта не изменяется и находится на одном уровне в пределах статистической погрешности. Исходя из этого был сделан вывод, что испытываемые образцы вакцин обладают выраженной антигенной активностью.

В ходе эксперимента по изучению безвредности вакцин в опытной и контрольной группах белых мышей не наблюдалось отклонений физиологических функций от нормы. На протяжении наблюдения мыши активно передвигались по клеткам, охотно принимали корм и воду, не отмечалось гибели животных, что позволило сделать вывод о том, что экспериментальные образцы вакцин безвредны.

Изучение реактогенности лабораторных образцов вакцин, сконструированных с элементами генной инженерии, показало, что иммунизация не оказывает негативного влияния на общее состояние животных. При термометрии температура тела телят находилась

в пределах физиологической нормы (38,5–39 °С) как после первичной вакцинации, так и после вторичной. Аллергических реакций (местных и общих) у животных опытных групп не наблюдалось. После введения вакцин во всех группах в месте введения образовывалось небольшое утолщение диаметром около 2 см, которое исчезало спустя 2–3 дня. Повышения температуры тела в месте введения, по сравнению с окружающими тканями, не наблюдалось ни в одной из опытных групп. Таким образом, заключили, что вакцины ареаотогенны.

Обсуждение и заключение. Проведенные эксперименты и полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что разработанные лабораторные образцы вакцин отвечают предъявляемым к ним требованиям и могут быть использованы для изготовления опытных партий вакцин и дальнейшего их применения в угрожаемых и неблагополучных по вирусным заболеваниям хозяйствах, что позволит достичь высокого уровня специфической профилактики вирусных инфекций КРС, а также значительно повысит уровень и эффективность работы ветеринарных специалистов.

Список литературы

1. Рылькова Я.И. Современное состояние отрасли животноводства в Республике Беларусь. В: *Тезисы X Международной научной студенческой конференции «Рыночная экономика: сегодня и завтра»*. Минск: БГАТУ; 2021. С. 207–209.
2. Мищенко В.А., Мищенко Л.В. Современное состояние и направления повышения эффективности производства продукции животноводства в Республике Беларусь. *Вестник Брянской государственной сельскохозяйственной академии*. 2018;2(66):51–57.
3. Ламан А.М., Харитоник Д.Н., Тумилович Г.А. Современные аспекты специфической профилактики вирусно-бактериальных пневмоэнтеритов телят крупного рогатого скота. В: *Сборник научных статей по материалам XXI Международной научно-практической конференции: ветеринария, зоотехния «Современные технологии сельскохозяйственного производства»*. Гродно: Министерство сельского хозяйства и продовольствия Республики Беларусь: УО «Гродненский государственный аграрный университет»; 2018. С. 54–56.
4. Котенева С.В., Войтова К.В., Глотова Т.И., Строганова И.Я., Глотов А.Г. Частота выявления генома респираторно-синцитиального вируса у крупного рогатого скота при вспышках бронхопневмоний на молочных комплексах. *Российский ветеринарный журнал. Сельскохозяйственные животные*. 2016;3(3):18–21.
5. Zhou Y., Shao Z., Dai G., Li X., Xiang Y., Jiang S. et al. Pathogenic infection characteristics and risk factors for bovine respiratory disease complex based on the detection of lung pathogens in dead cattle in Northeast China. *Journal of Dairy Science*. 2023;106(1):589–606. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-21929>
6. Петрова О.Г., Барашкин М.И., Мильштейн И.М. Эпизоотологический мониторинг респираторных заболеваний у крупного рогатого скота и наносимый экономический ущерб. *Теория и практика мировой науки*. 2020;(4):53–57.
7. Шевченко А.А., Черных О.Ю., Донник И.М., Самуйленко А.Я., Гринь С.А., Шевченко Л.В. и др. *Диагностика инфекционных болезней сельскохозяйственных животных: вирусные заболевания*. Монография. Краснодар: Кубанский государственный аграрный университет имени И.Т. Трубилина; 2018. 485 с.
8. Blakebrough-Hall C., Hick P., González L.A. Predicting Bovine Respiratory Disease Outcome in Feedlot Cattle Using Latent Class Analysis. *Journal of Animal Science*. 2020;98(12):skaa381. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa381>
9. Kurčić V., Đoković R., Ilić Z., Petrović M. Etiopathogenesis and Economic Significance of Bovine Respiratory Disease Complex (BRDC). *Acta agriculturae Serbica*. 2018;23(45):85–100. <https://doi.org/10.5937/AASer1845085K>
10. Meyer G., Foret-Lucas C., Delverdier M., Cuquemelle A., Secula A., Cassard H. Protection against Bovine Respiratory Syncytial Virus Afforded by Maternal Antibodies from Cows Immunized with an Inactivated Vaccine. *Vaccines*. 2023;11(1):141. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010141>
11. Bell R.L., Turkington H.L., Cosby S.L. The Bacterial and Viral Agents of BRDC: Immune Evasion and Vaccine Developments. *Vaccines*. 2021;9(4):337. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040337>
12. Алпатова Н.А. Авдеева Ж.И., Гайдерова Л.А., Лысикова С.Л., Медуницын Н.В. Иммуный ответ при иммунизации противовирусными вакцинами. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):21–29.
13. Klem T.B., Sjurseth S.K., Sviland S., Gjerset B., Myrnel M., Stokstad M. Bovine Respiratory Syncytial Virus in Experimentally Exposed and Rechallenged Calves; Viral Shedding Related to Clinical Signs and the Potential for Transmission. *BMC Veterinary Research*. 2019;15(1):156. Published 2019 May 20. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1911-z>
14. Makoschey B., Berge A.C. Review on Bovine Respiratory Syncytial Virus and Bovine Parainfluenza — Usual Suspects in Bovine Respiratory Disease — a Narrative Review. *BMC Veterinary Research*. 2021;17(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02935-5>
15. Cozens D., Sutherland E., Lauder M., Taylor G., Berry C.C., Davies R.L. Pathogenic Mannheimia Haemolytica Invades Differentiated Bovine Airway Epithelial Cells. *Infection and Immunity*. 2019;87(6):e00078-19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00078-19>
16. Zhang C., Maruggi G., Shan H., Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>
17. Крылова Н.В. Формирование врожденного и адаптивного иммунного ответа под влиянием разных флави-вирусных вакцин. *Медицинская иммунология*. 2015;17(2):109–118.
18. Колесникович К.В. Сравнительная эффективность адъювантов разной природы. В: *Материалы Международной научно-практической конференции аспирантов и молодых ученых «Молодые ученые — науке и практике АПК»*. Витебск: Витебская ордена «Знак почета» государственная академия ветеринарной медицины; 2023. С. 106–109.
19. Zhang H., Xie R., Zhang H., Sun R., Li Sh., Xia Ch. et al. Recombinant Hemagglutinin Protein and DNA-RNA-combined Nucleic Acid Vaccines Harbored by Yeast Elicit Protective Immunity against H9N2 Avian Influenza Infection. *Poultry Science*. 2023;102(6):102662. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.102662>
20. Mori K., Ohniwa R.L., Takizawa N., Naito T., Saito M. Development of a Genetically Stable Live Attenuated Influenza Vaccine Strain Using an Engineered High-Fidelity Viral Polymerase. *Journal of Virology*. 2021;95(12):e00493-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00493-21>
21. Yoshikawa T. Third-generation Smallpox Vaccine Strain-based Recombinant Vaccines for Viral Hemorrhagic Fevers. *Vaccine*. 2021;39(41):6174–6181. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.001>

References

1. Rylkova YaI. The Current State of the Livestock Industry in the Republic of Belarus In: *Proceedings of the X International Scientific Student Conference “Market economy: today and tomorrow”*. Minsk: BGATU Publ.; 2021. P. 207–209. (In Russ.).

2. Mishchenko VA, Mishchenko LV. The Current State and Directions of Increasing the Efficiency of Livestock Production in the Republic of Belarus. *Bulletin of the Bryansk State Agricultural Academy*. 2018;2(66):51–57. (In Russ.).
3. Laman AM, Kharitonik DN, Tumilovich GA. Modern Aspects of Specific Prevention of Viral-bacterial Pneumoenteritis of Cattle Calves. In: *Proceedings of the XXI International Scientific and Practical Conference: Veterinary Medicine, Animal Science “Modern technologies of agricultural production”*. Grodno: Ministry of Agriculture and Food of the Republic of Belarus, Educational Institution “Grodno State Agrarian University”; 2018. P. 54-56. (In Russ.).
4. Koteneva SV, Voitova KV, Glotova TI, Stroganova IY, Glotov A.G. Frequency of Detection of the Respiratory Syncytial Virus Genome in Cattle with Outbreaks of Bronchopneumonia in Dairy Complexes. *Russian Veterinary Journal. Farm animals*. 2016;(3):18–21. (In Russ.).
5. Zhou Y., Shao Z., Dai G., Li X., Xiang Y., Jiang S. et al. Pathogenic infection characteristics and risk factors for bovine respiratory disease complex based on the detection of lung pathogens in dead cattle in Northeast China. *Journal of Dairy Science*. 2023;106(1):589–606. <https://doi.org/10.3168/jds.2022-21929>
6. Petrova OG, Barashkin MI, Milstein IM. Epizootological Monitoring of Respiratory Diseases in Cattle and the Economic Damage Caused. *Theory and practice of world science*. 2020;(4):53–57. (In Russ.).
7. Shevchenko LV, Chernykh OYu, Donnik IM, Samuilenko AY, Grin SA, et al. *Diagnostics Of Infectious Diseases Of Farm Animals: Viral Diseases*. Monograph. Krasnodar: KubGAU Publ., 2018. 485 p. (In Russ.).
8. Blakebrough-Hall C, Hick P, González LA. Predicting Bovine Respiratory Disease Outcome in Feedlot Cattle Using Latent Class Analysis. *Journal of Animal Science*. 2020;98(12):skaa381. <https://doi.org/10.1093/jas/skaa381>
9. Kurčić V, Đoković R, Ilić Z, Petrovic M. Etiopathogenesis and Economic Significance of Bovine Respiratory Disease Complex (BRDC). *Acta Agriculturae Serbica*. 2018;23(45):85–100. <https://doi.org/10.5937/AASer1845085K>
10. Meyer G, Foret-Lucas C, Delverdier M, Cuquemelle A, Secula A, Cassard H. Protection against Bovine Respiratory Syncytial Virus Afforded by Maternal Antibodies From Cows Immunized with an Inactivated Vaccine. *Vaccines*. 2023;11(1):141. <https://doi.org/10.3390/vaccines11010141>
11. Bell RL, Turkington HL, Cosby SL. The Bacterial and Viral Agents of BRDC: Immune Evasion and Vaccine Developments. *Vaccines*. 2021;9(4):337. <https://doi.org/10.3390/vaccines9040337>
12. Alpatova NA, Avdeeva ZhI, Gaiderova LA, Lysikova SL, Medunitsyn NV. Immune Response during Immunization with Antiviral Vaccines. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):21–29. (In Russ.).
13. Klem TB, Sjurseth SK, Sviland S, Gjerset B, Myrnel M, Stokstad M. Bovine Respiratory Syncytial Virus in Experimentally Exposed and Rechallenged Calves; Viral Shedding Related to Clinical Signs and the Potential for Transmission. *BMC Veterinary Research*. 2019;15(1):156. doi: <https://doi.org/10.1186/s12917-019-1911-z>
14. Makoschey B, Berge AC. Review on Bovine Respiratory Syncytial Virus and Bovine Parainfluenza — Usual Suspects in Bovine Respiratory Disease — a Narrative Review. *BMC Veterinary Research*. 2021;17(1):261. <https://doi.org/10.1186/s12917-021-02935-5>
15. Cozens D, Sutherland E, Lauder M, Taylor G, Berry CC, Davies RL. Pathogenic Mannheimia Haemolytica Invades Differentiated Bovine Airway Epithelial Cells. *Infection and Immunity*. 2019;87(6):e00078-19. <https://doi.org/10.1128/IAI.00078-19>
16. Zhang C, Maruggi G, Shan H, Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:594. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00594>
17. Krylova NV. Formation of Innate and Adaptive Immune Response under the Influence of Different Flavivirus Vaccines. *Medical Immunology*. 2015;17(2):109–118. (In Russ.).
18. Kalesnikovich KV. Comparative Effectiveness of Adjuvants of Different Nature. In: *Proceedings of the International Scientific and Practical Conference of Graduate Students and Young Scientists “Young Scientists – Science and Practice of Agriculture”*. Vitebsk: Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine awarded the “Badge of Honor”; 2023. P. 106–109. (In Russ.).
19. Zhang H, Xie R, Zhang H, Sun R, Li Sh, Xia Ch., et al. Recombinant Hemagglutinin Protein and DNA-RNA-combined Nucleic Acid Vaccines Harbored by Yeast Elicit Protective Immunity against H9N2 Avian Influenza Infection. *Poultry Science*. 2023;102(6):102662. <https://doi.org/10.1016/j.psj.2023.102662>
20. Mori K, Ohniwa RL, Takizawa N, Naito T, Saito M. Development of a Genetically Stable Live Attenuated Influenza Vaccine Strain Using an Engineered High-Fidelity Viral Polymerase. *Journal of Virology*. 2021;95(12):e00493-21. <https://doi.org/10.1128/JVI.00493-21>
21. Yoshikawa T. Third-generation Smallpox Vaccine Strain-based Recombinant Vaccines for Viral Hemorrhagic Fevers. *Vaccine*. 2021;39(41):6174–6181. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.001>

Поступила в редакцию 26.10.2023

Поступила после рецензирования 24.11.2023

Принята к публикации 28.11.2023

Об авторах:

Колесникович Ксения Вячеславовна, младший научный сотрудник отраслевой лаборатории ветеринарной биотехнологии и заразных болезней животных, аспирант кафедры эпизоотологии и инфекционных болезней учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почёта» государственная академия ветеринарной медицины» (210023, ул. 1-я Доватора, д. 7/11, г. Витебск, Республика Беларусь), [ORCID, 5875775@bk.ru](https://orcid.org/5875775@bk.ru)

Красочко Павел Петрович, заведующий отраслевой лабораторией ветеринарной биотехнологии и заразных болезней животных, доктор биологических наук, доцент учреждения образования «Витебская ордена «Знак Почёта» государственная академия ветеринарной медицины» (210023, ул. 1-я Доватора, д. 7/11, г. Витебск, Республика Беларусь), [ORCID, 7696695@gmail.com](https://orcid.org/7696695@gmail.com)

Заявленный вклад соавторов

К.В. Колесникович — сбор и обработка материала, анализ данных, написание статьи.

П.П. Красочко — научное руководство, формирование цели исследования.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

About the Authors:

Kseniya V. Kolesnikovich, Junior Researcher of the Veterinary Biotechnology and Contagious Animal Diseases Branch Laboratory, PhD Student of the Epizootology and Infectious Diseases Department, State Academy of Veterinary Medicine (7/11, 1st Dovator Str., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus), [ORCID](#), 5875775@bk.ru

Pavel P. Krasochko, Head of the Veterinary Biotechnology and Contagious Animal Diseases Branch Laboratory, Dr. Sci. (Biology), Associate Professor, Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine awarded the “Badge of Honor” (7/11, 1st Dovator Str., Vitebsk, 210023, Republic of Belarus), [ORCID](#), 7696695@gmail.com

Claimed contributorship:

Kolesnikovich KV: collecting and processing the material, data analysis, writing the article.

Krasochko PP: scientific supervision, formulating the aim of the research.

Received 26.10.2023

Revised 24.11.2023

Accepted 28.11.2023

Conflict of interest statement: the authors do not have any conflict of interest.

All authors have read and approved the final manuscript.