

- Colistin for its Use in the Therapy and Prevention of Poultry Diseases in Veterinary Medicine.
8. Huang, A., Wang, S., Guo, J., Gu, Y., Li, J., Huang, L., ... & Hao, H. (2021). Prudent use of tylosin for treatment of mycoplasma gallisepticum based on its clinical breakpoint and lung microbiota shift. *Frontiers in Microbiology*, 12, 712473.
  9. Huang, A., Wang, S., Guo, J., Gu, Y., Li, J., Huang, L., ... & Hao, H. (2021). Prudent use of tylosin for treatment of mycoplasma gallisepticum based on its clinical breakpoint and lung microbiota shift. *Frontiers in Microbiology*, 12, 712473.
  10. Soliman, A. M., & Sedeik, M. (2016). Pharmacokinetics and tissue residues of tylosin in broiler chickens. *Pharmacology & Pharmacy*, 7(1), 36-42.

**УДК 619: 616.98: 578.831.11: 615.371**

## **РЕКОМБІНАНТНІ ВЕКТОРНІ ВАКЦИНИ, РОЗРОБЛЕНІ НА ПЛАТФОРМІ ВІРУСУ НЬЮКАСЛСЬКОЇ ХВОРОБИ ТА ІНШИХ ПАРАМІКСОВІРУСІВ ПТАХІВ**

**Момот А.М.**, аспірант

**ORCID:** <https://orcid.org/0009-0009-7481-617X>

**Гарагуля Г.І.**, канд.вет.наук, доцент,

**ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-4990-2489>

Державний біотехнологічний університет, м. Харків, Україна

Більше двох десятиліть ведуться розробки рекомбінантних векторних вакцин на платформі різних вірусів, в тому числі вірусу ньюкаслської хвороби (NDV). За цей час стратегія експресії чужорідних генів у цьому вірусі була оптимізована, і різноманітні чужорідні антигени були експресовані у векторі NDV. Причому, це стосується не лише створення вакцин для тварин та людей, а й у царині онкології, де є спроба використання NDV як онколітичного вірусу.

Найбільша частка публікацій пов'язана із вакцинами для профілактики грипу.

У 2001 році був створений рекомбінантний штамп NDV Hitchner B1, що експресує ген гемаглютиніну (НА) вірусу грипу H1N1. Цей рекомбінантний штамп викликав сильну реакцію антитіл проти вірусу грипу та забезпечив повний захист від зараження H1N1 у мишей. Це дослідження вперше підтвердило імуногенність та ефективність NDV-векторизованих вакцин [2]. Пізніше було показано, що вакцина проти вірусу пташиного грипу H7N2 на основі штаму NDV стабільно експресувала білок гемаглютиніну, однак забезпечувала лише 40% захисту курчат від зараження високопатогенним вірусом H7N2. Тим не менш, це дослідження все ж виявило потенціал NDV для використання як вектора вакцини в його природному хазяїні. В даний час вакцини проти грипу, що створені на основі NDV, ліцензовані в Китаї та Мексиці для використання в польових умовах. У 2006 році вакцина на основі La Sota, що експресує ген гемаглютиніну H5N1 вірусу грипу, була схвалена для використання для курей як двовалентна жива ослаблена вакцина для боротьби з пташиним грипом H5N1 і хворобою Ньюкасла у Китаї [1]. У Мексиці векторну вакцину проти NDV із геном H5N2 використовували як живу та вбиту вакцину. У лабораторних умовах кілька експериментальних вакцин, векторизованих проти NDV, захистили курей від смертності, клінічних ознак і виділення вірусів NDV та штамів грипу H5 і H7. Комерціалізація вакцин проти NDV-H5 є обнадійливою подією для вакцин, векторизованих на основі NDV, навіть у сфері вакцин з використанням інших вірусних векторів [5, 7].

Спорадичні інфікування людей новим вірусом H7N9 відбувалися у одному з регіонів Китаю. Через відсутність існуючого імунітету проти вірусів грипу підтипу H7 у людей і домашньої птиці, а також через відсутність доступної вакцини, існує велике занепокоєння що вірус H7N9 може стати потенційним пандемічним вірусом для людей. На сьогоднішній день не існує ліцензованої комерційної вакцини проти нового вірусу H7N9 як для птахів, так і для людей. Це вказує на те, що потрібна ефективна вакцина проти H7N9, щоб

контролювати поширення цього вірусу серед видів птахів і запобігти міжвидовій передачі людям. Вчені показали, що вакцини H7 (NDV-H7) і NDV-H5, векторизовані вірусом хвороби Ньюкасла (NDV), здатні індукувати антитіла з високими титрами інгібування гемаглютинації і повністю захищати курчат від зараження двома штамами високопатогенного вірусу грипу: H7N9 і H5N1. Виходячи з цього дослідження, обидві вакцини H7 і H5, в яких NDV використали як вектор, можуть бути потенційними кандидатами на вакцини для пом'якшення інфекцій у курчат і, як наслідок, захисту громадського здоров'я [3].

В іншому дослідженні була розроблена жива рекомбінантна вакцина проти вірусу грипу H5, для якої використали раніше створений штам вакцини проти NDV, виділений з дикого крижня. Ефективність вакцини при введенні окулоназальним шляхом або у вигляді спрею була оцінена проти летальної інфекції високопатогенного грипу H5 NPAIV у домашніх качок і курей. Вакциновані кури та качки продемонстрували високі показники виживання та низьке виділення вірусу після зараження вірулентним вірусом грипу H5N6. Вакцина, розроблена в цьому дослідженні, може бути корисною для зменшення виділення вірусу під час спалахів високопатогенного грипу H5 завдяки простоті застосування вакцини та швидкому виникненню імунітету [4].

У великій оглядовій статті Hu Zenglei із співавторами представлені відомості щодо різноманітних вакцин на платформі NDV. Метою ідеальної вакцинації вірусними векторами є індукція сильного захисного імунітету проти кількох захворювань. Це можливо у разі створення вакцин на основі химерних векторів, які можуть забезпечити подвійний захист і будуть більш ефективними та економічно вигідними. Так, група вчених продемонструвала, що вакцина проти H9N2 на основі химерного вектора NDV викликала високі титри антигемаглютинуючих антитіл проти вірусу грипу H9N2 у імунізованих курчат. Є повідомлення про рекомбінантний вірус хвороби Ньюкасла (NDV), що експресує гемаглютинін H6 низькопатогенного вірусу пташиного грипу, який був створений шляхом зворотної генетики (NDVH6). Вакцинованих та інфікованих вірусом грипу тварин можна диференціювати шляхом виявлення антитіл, специфічних до нуклеопротеїну, але одноразова вакцинація NDVH6 була недостатньою для індиків за наявності материнських антитіл проти NDV. Тому векторний вірус необхідно вдосконалити, щоб подолати ці обмеження. Є повідомлення про деякі штами NDV генотипу VII, що використовували для створення живих атенуйованих вакцин для водоплавних птахів і пернатої дичини, наприклад, проти парвовірусу та астровірусу гусей. Було також сконструйовано рекомбінантний вірус віспи курей (rFPV), який одночасно експресує гени злиття вірусу хвороби Ньюкасла, гемаглютинін-нейрамінідази та ген глікопротеїну В вірусу інфекційного ларинготрахеїту (ILT). Потім цей вірус був оцінений на його здатність захищати курей. Результати показали, що цей rFPV може бути потенційною вакциною для запобігання NDV та ILTV шляхом однієї імунізації. NDV також використовувався як вектор для створення нових вакцин для свиней і великої рогатої худоби. Отримані та вивчаються рекомбінантні NDV, що експресують гени вірусу класичної чуми свиней, гени глікопротеїну-3 та/або -5 вірусу репродуктивного та респіраторного синдрому свиней, ген глікопротеїну ефемерної лихоманки великої рогатої худоби, гени ротавірусу великої рогатої худоби [2].

Інші параміксовіруси птахів, ортоавулавіруси типу 1 (AOaV-1) були використані як засіб доставки цільового антигену в організм людини. Віруси цієї групи можуть індукувати активні імунні реакції у слизових оболонках у птахів і ссавців, що робить AOaV привабливою платформою для отримання вакцин проти респіраторних патогенів. Рекомбінантні вакцини на основі AOaV мають унікальні характеристики, а саме: безпечність, стабільну експресію чужорідних генів, широкий спектр господарів, низький рівень вірулентності у птахів і ссавців-господарів, обмежену можливість рекомбінації та відсутність попереднього імунітету у людей. Виробництво вектора AOaV є економічним, бо можливе отримання великої кількості вакцинного антигену в ембріонах курей або на кількох лініях клітин ссавців [9].

Від початку пандемії коронавірусної інфекції SARS-CoV-2 група вчених використали пташиний параміксовірус типу 3 (APMV3) як інтраназальний вакцинний вектор для експресії спайкового S-білка вірусу SARS-CoV-2. Відсутність попереднього імунітету у людей і ослаблення через обмеження діапазону господаря роблять APMV3 вектором інтересу. У хом'яків одноразова інтраназальна доза APMV3/S-6P викликала сильну відповідь IgG та IgA в сироватці крові на білок S. Навіть однократна інтраназальна доза APMV3/S-6P захищала проти зараження SARS-CoV-2, що свідчить про те, що отриманий препарат підходить для клінічного дослідження і подальшого використання [6].

Інша група вчених створила рекомбінантні NDV, які експресують антигени пухлин або медіатори, які можна використовувати в лікуванні онкологічних хвороб. Наприклад, були отримані рекомбінантні NDV, що експресують інгібітор контрольної точки (анти-CTLA-4), mAbs (антитіло PD1/PD-L1), суперагоністи (CD28) та імуноцитокіни (IL-12). Це може вказувати на те, що такі рекомбінантні NDV є ефективним імунотерапевтичним засобом, який здатен до індукції контролю над пухлиною та покращення виживання у моделі високоагресивної мишачої меланоми [8]. Ці дослідження прекрасно поєднують дві біологічні особливості NDV, а саме: онколітичну активність і здатність до доставки генів, разом в імунотерапії пухлин, що ще більше розширює діапазон клінічного застосування вектора NDV у медицині.

**Висновки.** Наукові досягнення у створенні векторних рекомбінантних вакцини на основі вірусу ньюкаслської хвороби доводять значний потенціал NDV як вектора вакцин для використання у ветеринарії та гуманній медицині. Дослідження імунізації та провокаційного зараження на моделях тварин показали, що векторні вакцини-кандидати загалом є імуногенними та ефективними. Наразі апробовані та довели свою ефективність рекомбінантні векторні вакцини на основі вірусу ньюкаслської хвороби проти цілого ряду захворювань: грипу птиці серотипів H1, H5, H6, H7, H9, класичної чуми свиней, респіраторного і репродуктивного синдрому свиней, ротавірусної інфекції великої рогатої худоби.

#### **Бібліографічний список:**

1. Chen, H.; Bu, Z. Development and application of avian influenza vaccines in China. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* **2009**, 333, 153–162.
2. Hu Zenglei, Ni Jie, Cao Yongzhong, Liu Xiufan (2020) Newcastle Disease Virus as a Vaccine Vector for 20 Years: A Focus on Maternally Derived Antibody Interference. *Vaccines (Basel)*. 2020 Jun; 8(2): 222. doi: 10.3390/vaccines8020222.
3. Kim S.H., Samal S.K. (2019) Innovation in Newcastle Disease Virus Vectored Avian Influenza Vaccines. *Viruses*. 2019;11:300. doi: 10.3390/v11030300.
4. Lee J, Kim DH, Noh J, Youk S, Jeong JH, Lee JB, Park SY, Choi IS, Lee SW, Song CS. (2022) Live Recombinant NDV-Vectored H5 Vaccine Protects Chickens and Domestic Ducks From Lethal Infection of the Highly Pathogenic H5N6 Avian Influenza Virus. *Front Vet Sci*. 2022 Feb 3;8:773715. doi: 10.3389/fvets.2021.773715. eCollection 2021.
5. Lozano-Dubernard, B.; Soto-Priante, E.; Sarfati-Mizrahi, D.; Castro-Peralta, F.; Flores-Castro, R.; Loza-Rubio, E.; Gay-Gutierrez, M. (2010) Protection and differentiation of infected from vaccinated animals by an inactivated recombinant Newcastle disease virus/avian influenza H5 vaccine. *Avian Dis.* **2010**, 54, 242–245.
6. Park HS, Matsuoka Y, Luongo C, Yang L, Santos C, Liu X, Ahlers LRH, Moore IN, Afroz S, Johnson RF, Lafont BAP, Dorward DW, Fischer ER, Martens C, Samal SK, Munir S, Buchholz UJ, Le Nouën C.NPJ. (2022) Intranasal immunization with avian paramyxovirus type 3 expressing SARS-CoV-2 spike protein protects hamsters against SARS-CoV-2. *Vaccines*. 2022 Jun 28;7(1):72. doi: 10.1038/s41541-022-00493-x.
7. Sarfati-Mizrahi, D.; Lozano-Dubernard, B.; Soto-Priante, E.; Castro-Peralta, F.; Flores-Castro, R.; Loza-Rubio, E.; Gay-Gutierrez, M. Protective dose of a recombinant Newcastle disease LaSota-avian influenza virus H5 vaccine against H5N2 highly pathogenic avian influenza virus and velogenic viscerotropic Newcastle disease virus in broilers with high

- maternal antibody levels. *Avian Dis.* **2010**, *54*, 239–241.
8. Vijayakumar, G.; McCroskery, S.; Palese, P. Engineering Newcastle Disease Virus as an Oncolytic Vector for Intratumoral Delivery of Immune Checkpoint Inhibitors and Immunocytokines. *J. Virol.* **2020**, *94*.
  9. Vilela J, Rohaim MA, Munir M. (2022) Avian Orthoavulavirus Type-1 as Vaccine Vector against Respiratory Viral Pathogens in Animal and Human. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 8;10(2):259. doi: 10.3390/vaccines10020259.

УДК 612.61:616.6+616.69

## РЕПРОДУКТОПАТІЯ ОДНОРІЧНИХ САМЦІВ ЩУРІВ, ЩО ОБУМОВЛЕНА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЮ ДОБРОЯКІСНОЮ ГІПЕРПЛАЗІЄЮ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

**Смоленко Н.П.**, к.б.н., с.н.с. відділу експериментальної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2064-8608>

**Бєлкіна І.О.**, к.б.н., с.н.с. відділу експериментальної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0439-0969>

**Коренєва Є.М.**, к.б.н., с.н.с., зав. відділу експериментальної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4570-6563>

**Мараховський І.О.**, доктор філософії, лікар ветеринарної медицини, н.с. відділу експериментальної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9744-8324>

**Бречка Н.М.** доктор біол. наук, с.н.с., пр.н.с. відділу експериментальної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9705>

**Бондаренко В.О.**, доктор мед. наук, професор, пр.н.с. відділу експериментальної ендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» м. Харків,

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9254-3875>

**Вступ.** Кількість захворювань на доброякісну гіперплазію передміхурової залози (ДГПЗ) у особин чоловічої статі зростає з кожним роком. Звертає увагу, що ДГПЗ може розвиватися як у людини [1], так і у самців тварин [2]. Раніше вважалось, що цей недуг притаманний лише особинам літнього віку, але в останні часи ДГПЗ діагностують й у 20-40 % чоловіків після сорока років. Гормональні зміни, що виникають з віком, а також провокуються різноманітними стресовими факторами приводять до росту тканин передміхурової залози та можуть супроводжуватися гіпофертильністю.

Вивчення причин та особливостей перебігу ДГПЗ, профілактика розвитку та вдосконалення методів лікування робить актуальним моделювання цього захворювання на лабораторних тваринах.

**Мета:** визначення змін показників репродуктивної системи однорічних самців щурів при моделюванні експериментальної гіперплазії передміхурової залози.

**Матеріали та методи.** Самцям щурів популяції Вістар масою 330-380 г віком 12 міс моделювали ДГПЗ щодобовим введенням сульпіриду протягом 30 діб в дозі 40 мг/кг маси тіла тварин (група ДГПЗ, n=5). Контрольній групі (n=5) щодобово внутрішньом'язово вводили 0,9 % розчин хлориду натрію по 0,5 мл.

За загальноприйнятими методиками досліджували статеву поведінку, визначали: масові коефіцієнти внутрішніх статевих органів; стан сперматогенезу та осмотичну резистентність