

DOI 10.47737/2307-2873\_2021\_35\_100

УДК 619:616-018:615

## **МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНИ ПЕЧЕНИ ПОД ДЕЙСТВИЕМ КОНЬЮГАТОВ АНТИГЕНОВ БЦЖ И ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТУБЕРКУЛЁЗЕ**

**И.Н. Кошкин**, аспирант;  
ФГБОУ ВО Омский ГАУ,  
Институтская пл., 1, Омск, Россия, 644008  
E-mail: in.koshkin36.06.01@omgau.org

**В.С. Власенко**, д-р биол. наук, доцент;  
**Т.С. Дудолодова**, канд. биол. наук;  
ФГБНУ Омский АНЦ,  
Королёва пр., 26, Омск, Россия, 644012  
E-mail: vvs-76@list.ru

*Аннотация.* В настоящей работе представлены результаты морфометрических и гистологических исследований ткани печени морских свинок, иммунизированных конъюгатами на основе антигенов БЦЖ и производных бетулина за 30 суток до инфицирования *Mycobacterium bovis*. Эксперимент проводили на 25 половозрелых морских свинок, из которых сформировали 5 групп. Особям 1-й опытной группы (n = 5) вводили вакцину БЦЖ внутрикожно в дозе 0,1 мг в 0,1 мл физиологического раствора, 2-й группе (n = 5) – конъюгат антигенов БЦЖ с бетулиновой кислотой подкожно в дозе 0,5 мг/мл белка и 3-й опытной группе – конъюгат антигенов БЦЖ с бетулоновой кислотой подкожно в дозе 0,5 мг/мл белка. Животным контрольной группы (n = 5) подкожно вводили физиологический раствор в дозе 0,5 мл. Через 30 суток всех морских свинок контрольной и опытных групп (n = 20) инфицировали в дозе 0,001 мг/мл вирулентной культурой *M. bovis* (шт. 8). Ещё пять интактных животных служили контролем. Затем на 45-е сутки после инфицирования *M. bovis* для проведения гистологических и морфометрических исследований животных умерщвляли. Установлено, что инфицирование вирулентной культурой *M. bovis* вызвало развитие дегенеративных и деструктивных процессов, характеризующихся острой застойной гиперемией, расширением лимфатических сосудов, мелкими очагами некроза гепатоцитов с пролиферацией лимфоцитов и снижением репаративных резервов тканей печени. Введение экспериментальных конъюгатов за 30 суток до инокуляции инфекта существенно нивелировало развитие дегенеративных и деструктивных процессов, а также увеличивало объем репаративных резервов печени, что отражало повышенную устойчивость лабораторных животных к инфицированию вирулентными микобактериями. Наиболее положитель-

ный эффект, сопоставимый с действием вакцины БЦЖ, наблюдался при применении конъюгата антигенов БЦЖ с бетулоновой кислотой.

*Ключевые слова:* туберкулёз, морские свинки, вакцина БЦЖ, конъюгаты, бетулин, печень, морфометрия.

**Введение.** В настоящее время туберкулёз крупного рогатого скота имеет низкую распространенность в большинстве развитых стран, и даже был искоренен в некоторых из них. Однако инфекционная болезнь по-прежнему остается серьезной проблемой для многих государств, что связывают с неэффективностью реализованных противотуберкулёзных программ, а также с персистенцией возбудителя в дикой природе [1-3]. В таких случаях вакцинация крупного рогатого скота может рассматриваться как часть стратегий борьбы.

С 20-х годов прошлого столетия до настоящего времени единственной доступной вакциной против туберкулёза человека и домашнего скота является живой аттенуированный штамм *M. bovis* – *Bacille Calmette-Guérin* (BCG) [4]. Однако вакцинация БЦЖ не обеспечивает постоянную защиту у крупного рогатого скота, но более существенный её недостаток – сложность диагностики, основанной на использовании туберкулиновой кожной пробы [5-7], что несовместимо с большинством программ контроля туберкулёзной инфекции. В этой связи существует острая необходимость разработки эффективных и безопасных противотуберкулёзных препаратов, не создающих трудностей в рутинной диагностике туберкулёза крупного рогатого скота.

Одной из концепций конструирования специфических средств, оказывающих позитивное воздействие на иммунную систему и не осложняющих контроль за туберкулёзной инфекцией в стадах, является конъюгация иммуногенной фракции, выделенной из культуры вакцинного штамма БЦЖ, с матрицей, форми-

рующей в организме животного депо специфического иммуногена. В качестве таких матриц были успешно использованы целлюлоза, а также синтетические полиэлектролиты [8, 9].

Дальнейший поиск эффективных средств с адъювантными свойствами показал, что высокой противотуберкулёзной устойчивостью обладают экспериментальные конъюгаты антигенов БЦЖ и производных бетулина [10]. Однако для детального раскрытия их влияния на повышение сопротивляемости организма к действию патогенных факторов (в частности, экспериментальному инфицированию *M. Bovis*) и стимуляцию репаративно-регенераторных процессов необходимо изучение морфофункциональных изменений внутренних органов [11]. В частности, патологический процесс при туберкулёзе отражается на жизненно важном органе – печени, в связи с чем исследование морфологических показателей при экспериментальном инфицировании лабораторных животных на фоне действия специфических средств имеет огромное научно-практическое значение.

В связи с изложенным, целью наших исследований являлось изучение морфологического состояния печени у морских свинок, иммунизированных конъюгатами антигенов БЦЖ с производными бетулина, на модели экспериментального туберкулеза.

**Методика.** Антигенные комплексы получали из культуры вакцинного штамма БЦЖ, выращенной на жидкой синтетической среде Сотона, которую в дальнейшем подвергали ультразвуковой дезинтеграции на аппа-

рате УЗДН-1 в течение 30 мин. Полученную взвесь центрифугировали, в надосадочной жидкости определяли содержание белка. Концентрацию белка в антигенном комплексе доводили до 1000 мкг/мл, затем в препарат добавляли адъювант в количестве 500 мкг/мл и размешивали до полного растворения при комнатной температуре.

Для эксперимента было отобрано 25 морских свинок, имеющих отрицательную реакцию на внутрикожное введение ППД-туберкулина для млекопитающих. Животные опытных групп были иммунизированы противотуберкулёзными препаратами: особям 1-й группы ( $n = 5$ ) внутрикожно инъецировали вакцину БЦЖ в дозе 0,1 мг в 0,1 мл физиологического раствора; 2-й группы ( $n = 5$ ) подкожно вводили конъюгат антигенов БЦЖ с бетулиновой кислотой в дозе 0,5 мл с содержанием адъюванта 0,5 мг/мл белка; особям 3-й группы по аналогичной схеме – конъюгат антигенов БЦЖ с бетулоновой кислотой. Животным контрольной группы ( $n = 5$ ) подкожно вводили физиологический раствор в дозе 0,5 мл. Через 30 суток всех морских свинок контрольной и опытных групп ( $n = 20$ ) инфицировали в дозе 0,001 мг/мл вирулентной культурой *M. bovis* штамм 8, полученной из биоресурсной коллекции культур микроорганизмов отдела ветеринарии ФГБНУ «Омского АНЦ». В работе также были использованы в качестве контроля интактные морские свинки ( $n = 5$ ).

Через 45 суток после инфицирования *M. bovis* животных подвергали эвтаназии ингаляционным наркозом парами эфира. Для гистологического исследования были взяты кусочки печени, которые были заключены в кассеты и помещены в 10%-ный раствор нейтрального формалина на фосфатном буфере. Подготовку материала к заливке парафиновых блоков осуществляли на станции MICROM STP – 120.

Заливка материала проводилась на заливочной станции MICROM ES – 350. В металлическую основу помещали кусочек органа, заливали парафином и закрывали пластиковой кассетой, после приготовленный блок переносили на замораживающий стол и выдерживали на нем 10-15 мин, до полного затвердевания парафина. Блоки, отстоявшиеся 48 час, отделяли от металлической основы и резали на роторном микротоме MICROM HM 340. Гистологические, серийные срезы готовили толщиной 5-7 мкм, после переносили их на предметное стекло и помещали в термостат на 24 часа при 37°C. Высушенные и зафиксированные на предметном стекле срезы окрашивали гематоксилином и эозином, затем помещали их в заливочную среду Bio-Mount, под покровное стекло [12].

Морфометрические исследования гистологических срезов ткани печени осуществляли с помощью калиброванной окулярной сетки. По результатам измерений определяли, в соответствии с расчётными формулами [13], следующие показатели: паренхиматозную плотность, функциональную клеточную массу, ядерную массу, индекс массы двухъядерных клеток, массмитотический индекс, функциональный каринклеточный индекс и среднюю площадь среза гепатоцита.

Микроскопию и морфометрию проводили на микроскопе Zeiss AXIO Imager A1.

Цифровой материал был подвергнут статистической обработке с определением средних арифметических ( $M$ ) и расчётом ошибок средних арифметических ( $m$ ). Значимость полученных результатов оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Результаты считали достоверными при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты.** Инфицирование морских свинок вирулентной культурой микобактерий

туберкулёза способствовало существенной трансформации изучаемых параметров морфологического состояния печени (табл. 1). В частности, в контрольной группе относительно значений, характерных для интактных животных, наблюдалось снижение паренхиматозной плотности в 1,12 раза ( $p < 0,05$ ) и функциональной клеточной массы в 1,14 раза ( $p < 0,001$ ). Такого рода изменения указывали на снижение функционального объёма паренхимы, происходящего вследствие расширения кровеносных сосудов и желчных капилляров, а также на наличие застоя крови и желчи. Помимо этого, отмечено снижение ядерной массы в 1,13 раза ( $p < 0,05$ ), свидетельствующее о преобла-

дании дегенеративных и деструктивных процессов в ткани печени.

Изменения морфометрических показателей у морских свинок, инфицированных *M. bovis*, также указывали на резкое нарастание интенсивности репаративных процессов при уменьшении глубины их резервов и на высокую степень пролиферативной активности гепатоцитов. Свидетельством такого преобразования являлось снижение индекса массы двух ядерных в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), а также средней площади среза гепатоцитов в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) при одновременном увеличении масс-митотического индекса, не достигающего статистически достоверной разницы.

Таблица 1

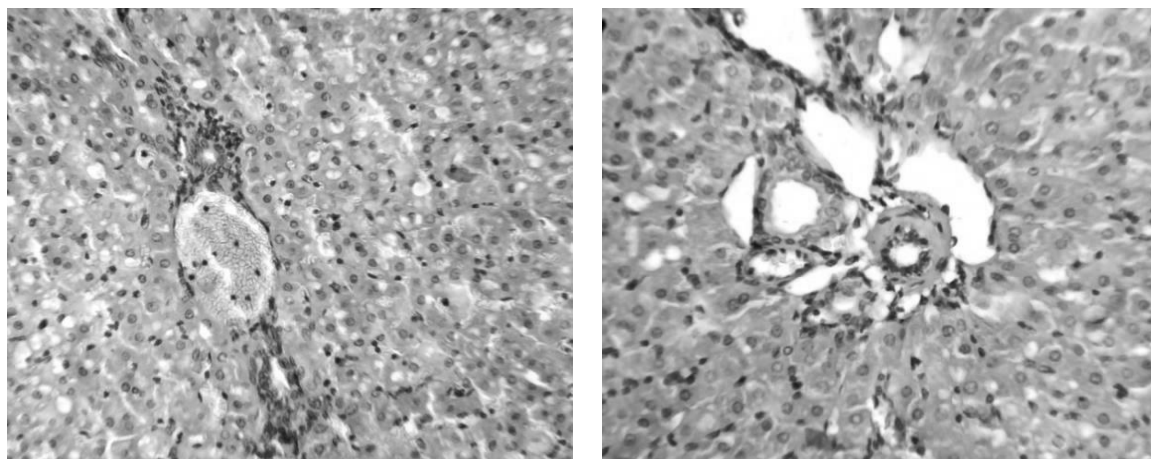
Влияние противотуберкулёзных препаратов на основные морфометрические показатели ткани печени морских свинок,  $M \pm m$

Показатель	Группа	Интактные животные	Инфицированные вирулентной культурой <i>M. bovis</i>			
			контроль	введение за 30 суток до заражения		
				БЦЖ (1-я группа)	антигены БЦЖ с бегулиновой кислотой (2-я группа)	антигены БЦЖ с бегулиновой кислотой (3-я группа)
Паренхиматозная плотность		0,83±0,04	0,73±0,02*	0,82±0,02 <sup>a</sup>	0,77±0,02	0,80±0,02 <sup>a</sup>
Функциональная клеточная масса		128,0±0,48	110,0±2,9**	105,6±3,6	112,76±5,17	108,9±5,28
Ядерная масса		128,13±0,5	111,7±6,01*	126,5±6,2	120,1±6,12	122,8±3,36
Индекс массы двухъядерных клеток		0,15±0,07	0,07±0,004*	0,24±0,02 <sup>b</sup>	0,28±0,05 <sup>b</sup>	0,19±0,03 <sup>b</sup>
Масс-митотический индекс		0,01±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,01±0,00
Функциональный кардио-клеточный индекс		0,98±0,04	1,04±0,14	1,55±0,15 <sup>a</sup>	1,29±0,18	1,4±0,21
Средняя площадь среза гепатоцита		592,7±2,3	541,5±1,8*	845,6±42,3	644,7±28,6 <sup>c</sup>	701,5±41,3 <sup>c</sup>

Примечание: \*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  по сравнению с интактной группой; а –  $p < 0,05$ , b –  $p < 0,01$ , c –  $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой.

Гистологически в органе отмечена острая застойная гиперемия некоторых участков и расширение лимфатических сосудов области триад (рис. 1а, 1б). Во многих печеночных дольках гепатоциты находились в состо-

янии жировой дистрофии, проявляющейся наличием большого количества клеток с вакуолями, заполняющими большую или меньшую часть цитоплазмы (перстневидные клетки) (рис. 2а).



а

б

Рис. 1. Печень морской свинки контрольной группы: а – гиперемия венозного сосуда и незначительная инфильтрация лимфоцитами ткани вокруг мелкого протока;

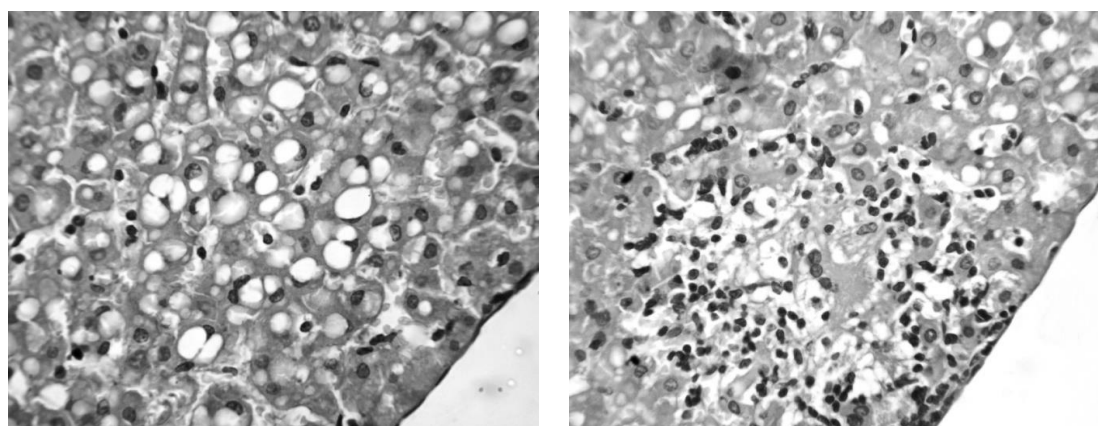
б – расширение лимфатических сосудов.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x10.

В паренхиме печени, преимущественно в субкапсулярной зоне, обнаруживаются мелкие очажки некроза гепатоцитов, сопровождающиеся их лизисом или апоптозом. В этих очажках отмечается также пролиферация лимфоцитов (рис. 2б).

Введение противотуберкулёзных препаратов способствовало повышению функци-

онального объема паренхимы. Особенно это проявлялось у морских свинок группы 1, привитых БЦЖ, а также группы, 2 сенсibilизированных конъюгатом антигенов БЦЖ с бетаулоновой кислотой, у которых показатель паренхиматозной плотности по сравнению с контролем достоверно увеличивался на 12 и 9 % соответственно.



а

б

Рис. 2. Печень морской свинки контрольной группы: а – участок с типичной жировой дистрофией (перстневидные клетки); б – очажки некроза на разных стадиях развития.

Среди продуктов лизиса гепатоцитов находятся лимфоциты.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x10.

Кроме того, у морских свинок всех опытных групп, зарегистрировано параллельное увеличение индекса массы двух ядерных клеток в 2,7-4 раза и средней площади среза гепатоцита в 1,19-1,56 раза ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о накоплении потенциальных репаративных резервов и увеличении их глубины.

Введение противотуберкулёзных препаратов также способствовало увеличению показателя функционального кариоклеточного индекса, указывающего на увеличение репаративного резерва печеночной ткани. Особенно это касалось морских свинок, привитых БЦЖ, у которых отмечен подъём этого морфометрического параметра в 1,49 раза ( $p < 0,05$ ) относи-

тельно контрольной группы. В остальных опытных группах повышение этого индекса не достигало достоверной разницы.

Гистологическое строение паренхимы печени у привитых вакциной БЦЖ соответствовало критериям нормы. Гепатоциты не были увеличены, их гомогенная цитоплазма равномерно окрашивалась в розовый цвет. Ядра также не были увеличены, в них хорошо просматривались все структуры. Только в некоторых печеночных дольках, расположенных преимущественно под капсулой органа, цитоплазма отдельных гепатоцитов имела ячеистую структуру, но ядра при этом изменены не были (рис. 3).

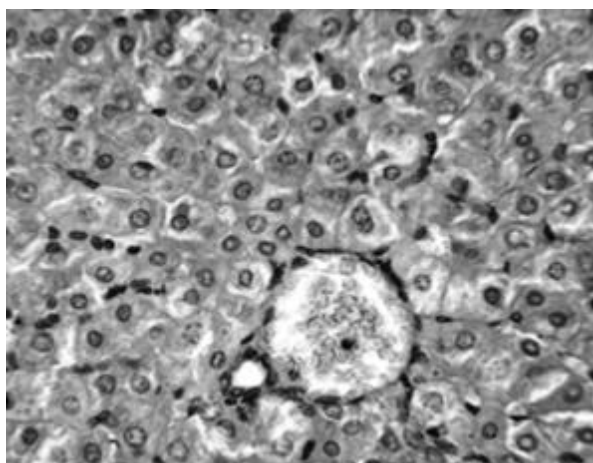


Рис. 3. Печень морской свинки, привитой вакциной БЦЖ. Вена и желчный проток. Некоторые гепатоциты имеют светлую, ячеистую цитоплазму (жировая инфильтрация).

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x10.

При гистологическом исследовании печени животных, сенсibilизированных конъюгатом антигенов БЦЖ с бетулиновой кислотой, отмечалась незначительная пролиферация лимфоцитов вокруг желчных протоков. В паренхиме печени обнаруживались дольки, в которых выражен процесс дистрофического ожирения. В некоторых дольках дистрофиче-

ский процесс сопровождался некрозом гепатоцитов. В этом случае наблюдалась инфильтрация лимфоцитами участка некроза (рис. 4).

У морских свинок, иммунизированных конъюгатом антигенов БЦЖ с бетулоновой кислотой, балочное строение долек не нарушено, гепатоциты не увеличены, их цитоплазма однородно окрашена в розовый цвет.

Только в отдельных дольках регистрируется небольшое количество гепатоцитов с признаками жировой дистрофии. Выражена пролиферация лимфоцитов вокруг желчных протоков, кровеносных сосудов, а также в дольках печени (рис. 5).

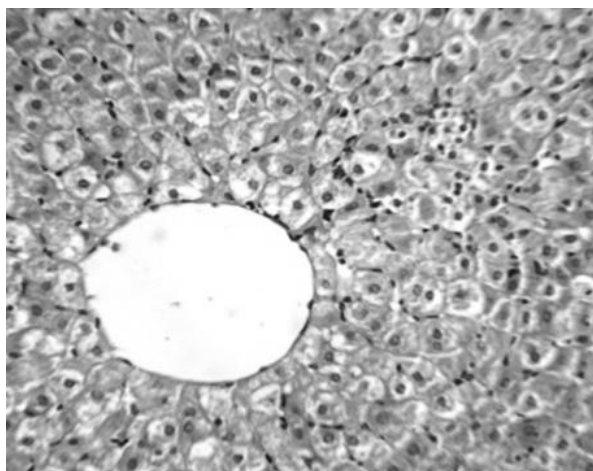


Рис. 4. Печень морской свинки, иммунизированной конъюгатом антигенов БЦЖ с бета-линовой кислотой. Скопление лимфоцитов в месте некроза гепатоцитов.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x10.

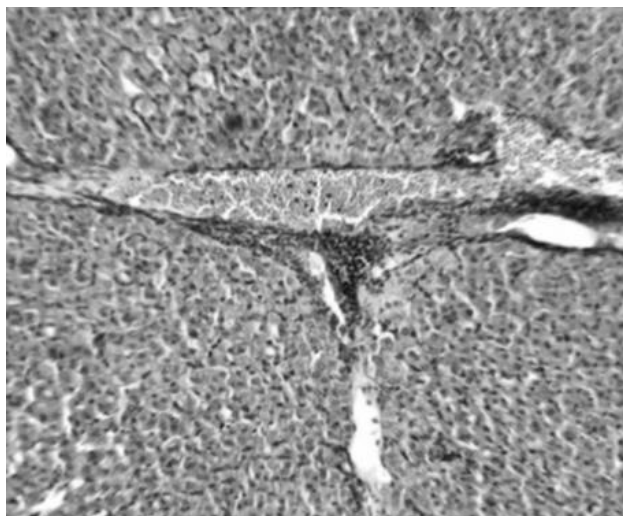


Рис. 5. Печень морской свинки, иммунизированной конъюгатом антигенов БЦЖ с бета-линовой кислотой. Скопление лимфоцитов большей частью около желчного протока.

Окраска гематоксилином и эозином, увеличение 1x10.

Таким образом, в печени морских свинок всех опытных групп в отличие от контрольной группы, при гистологическом исследовании характерных для туберкулёза очагов не обнаружено.

**Выводы.** На основании проведенных гистологических и морфометрических исследований можно прийти к заключению о том, что инфицирование вирулентной культурой *M. bovis* (шт. 8) вызвало развитие дегенера-

тивных и деструктивных процессов, характеризующихся острой застойной гиперемией, расширением лимфатических сосудов, мелкими очагами некроза гепатоцитов с пролиферацией лимфоцитов и снижением репаративных резервов тканей печени. Введение вакцины БЦЖ и экспериментальных конъюгатов за 30 суток до инокуляции инфекта существенно нивелировало развитие дегенеративных и деструктивных процессов, а также увеличивало

объем репаративных резервов печени, что отражало повышенную устойчивость лабораторных животных к инфицированию вирусными микобактериями. При этом наиболее положительный эффект, сопоставимый с действием вакцины БЦЖ, наблюдается при применении конъюгата антигенов БЦЖ с бетулоновой кислотой.

#### Литература

1. Buddle B.M., Vordermeier H.M., Chambers M.A., de Klerk-Lorist L-M. Efficacy and Safety of BCG Vaccine for Control of Tuberculosis in Domestic Livestock and Wildlife // *Front. Vet. Sci.* 2018. V. 5. A. 259.
2. Bernitz N., Kerr T.J., Goosen W.J. et al. Review of Diagnostic Tests for Detection of *Mycobacterium bovis* Infection in South African Wildlife. *Front // Vet. Sci.* 2021. V. 8. A. 588697.
3. Carneiro P.A., Zimpel C.K., Pasquatti T.N. et al. Genetic Diversity and Potential Paths of Transmission of *Mycobacterium bovis* in the Amazon: The Discovery of M. bovis Lineage Lb1 Circulating in South America. *Front // Vet. Sci.* 2021. V. 8. A. 630989.
4. Vordermeier H.M., Jones G.J., Buddle B.M. et al. Bovine Tuberculosis in Cattle: Vaccines, DIVA Tests and Host Biomarker Discovery. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2016. V. 4. P. 87-109.
5. Waters W.R., Palmer M.V., Buddle B.M., Vordermeier H.M. Bovine tuberculosis vaccine research: historical perspectives and recent advances // *Vaccine.* 2012. V. 30(16). P. 2611-2622.
6. Whelan A.O., Coad M., Upadhyay B.L., Clifford D.J. Lack of correlation between BCG-induced tuberculin skin test sensitisation and protective immunity in cattle // *Vaccine.* 2011. V. 29(33). P. 5453-5458.
7. Balseiro A., Jobin T., Gortázar C., Riscalde M.A. Development and Challenges in Animal Tuberculosis Vaccination // *Pathogens.* 2020. V. 9. P. 472.
8. Власенко В.С., Шулико Е.М., Петров С.Ю., Бажин М.А., Новиков А.Н. Иммуностимулирующие свойства конъюгатов, изготовленных на основе антигенов БЦЖ с поливинилпирролидоном // *Достижения науки и техники АПК.* 2009. № 12. С. 47-49.
9. Бажин М.А., Шамов В.В. Иммуногенные и протективные свойства иммобилизованных на целлюлозной матрице антигенов микобактерий // *Актуальные проблемы бруцеллеза и туберкулеза животных: сб. науч. тр. ВНИИБТЖ. Омск, 2000. С. 61-66.*
10. Koshkin I.N., Vlasenko V.S., Kulakov I.V. The Effect of Experimental BCG Antigen–Betulin-Derived Conjugates on the Guinea Pig Immunological Response // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry.* 2021. V. 47(4). P. 837-844.
11. Власенко В.С., Гичев Ю.М., Дудолодова Т.С., Кособоков Е.А., Кошкин И.Н. Гистопатоморфологические изменения внутренних органов морских свинок при введении противотуберкулезного препарата КИМ-М2 // *Вестник КрасГАУ.* 2019. №8. С. 97-102.
12. Жункейра Л.К., Карнейро Ж. Гистология. Атлас: Учебное пособие. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. 573 с.
13. Способ оценки восстановительных процессов печени: пат. 2308031 Рос. Федерация. № 2005141259/14; заявл. 28.12.05; опубл. 10.10.07, Бюл. № 28. 6 с.



**MORPHOLOGICAL CHANGES IN LIVER TISSUE UNDER THE ACTION OF CONJUGATES OF BCG ANTIGENS AND BETULIN DERIVATIVES IN EXPERIMENTAL TUBERCULOSIS**

**I.N. Koshkin**, Post-Graduate Student;

Omsk State Agrarian University,

1, Institutskaya Square, Russia, Omsk, 644008

E-mail: in.koshkin36.06.01@omgau.org

**V.S. Vlasenko**, Dr. Biol. Sci, Assistant Professor;

**T.S. Dudoladova**, Cand. Biol. Sci.;

Omsk Agrarian Scientific Center,

26, Koroleva Prospekt St., Russia, Omsk, 644012

E-mail: vvs-76@list.ru

**ABSTRACT**

This paper presents the results of morphometric and histological studies of the liver tissue in guinea pigs immunized with conjugates based on BCG antigens and betulin derivatives 30 days before they were infected with *Mycobacterium bovis*. The experiment was carried out on 25 mature guinea pigs, of which 5 groups were formed. The first experimental group (n = 5) was injected with BCG vaccine intradermally at a dose of 0.1 mg in 0.1 ml of saline solution, the second group (n = 5) – BCG antigen conjugate with betulinic acid subcutaneously at a dose of 0.5 mg/ml of protein and the third experimental group – BCG antigen conjugate with betulonic acid subcutaneously at a dose of 0.5 mg/ml of protein. Animals of the control group (n = 5) were subcutaneously injected with a saline solution at a dose of 0.5 ml. After 30 days, all guinea pigs of the control and experimental groups (n = 20) were infected at a dose of 0.001 mg / ml with a virulent culture of *Mycobacterium bovis* (8 pcs.). There were also five control intact animals. For histological and morphometric studies the animals infected *M. bovis* were killed on the 45th day. It was found out that infection with a virulent culture of mycobacteria caused the development of degenerative and destructive processes characterized by acute congestive hyperemia, lymphatic vascular dilation, small foci of hepatocyte necrosis with proliferation of lymphocytes and a decrease in the reparative reserves of liver tissues. The introduction of experimental conjugates 30 days before inoculation of the infect significantly limited the development of degenerative and destructive processes, and also increased the volume of reparative reserves of the liver, which reflected the increased resistance of laboratory animals to infection with virulent mycobacteria. The most positive effect, comparable to the effect of the BCG vaccine, was observed when using a conjugate of BCG antigens with betulonic acid.

*Key words: tuberculosis, guinea pigs, BCG vaccine, conjugates, betulin, liver, morphometry.*

**References**

1. Buddle B.M., Vordermeier H.M., Chambers M.A., de Klerk-Lorist L-M. Efficacy and Safety of BCG Vaccine for Control of Tuberculosis in Domestic Livestock and Wildlife, *Front. Vet. Sci.* 2018, V, 5, A. 259.

2. Bernitz N., Kerr T.J., Goosen W.J. et al. Review of Diagnostic Tests for Detection of *Mycobacterium bovis* Infection in South African Wildlife, *Front. Vet. Sci.* 2021, V. 8, A. 588697.
3. Carneiro P.A., Zimpel C.K., Pasquatti T.N. et al. Genetic Diversity and Potential Paths of Transmission of *Mycobacterium bovis* in the Amazon: The Discovery of M. bovis Lineage Lb1 Circulating in South America, *Front. Vet. Sci.* 2021, V. 8, A. 630989.
4. Vordermeier H.M., Jones G.J., Buddle B.M. et al. Bovine Tuberculosis in Cattle: Vaccines, DIVA Tests and Host Biomarker Discovery, *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2016, V. 4, P. 87-109.
5. Waters W.R., Palmer M.V., Buddle B.M., Vordermeier H.M. Bovine tuberculosis vaccine research: historical perspectives and recent advances, *Vaccine.* 2012, V. 30(16), P. 2611-2622.
6. Whelan A.O., Coad M., Upadhyay B.L., Clifford D.J. Lack of correlation between BCG-induced tuberculin skin test sensitisation and protective immunity in cattle, *Vaccine*, 2011, V. 29(33), P. 5453-5458.
7. Balseiro A., Jobin T., Gortázar C., Risalde M.A. Development and Challenges in Animal Tuberculosis Vaccination, *Pathogens*, 2020, V. 9, P. 472.
8. Vlasenko V.S., Shuliko E.M., Petrov S.Yu., Bazhin M.A., Novikov A.N. Immunostimuliruyushchie svoystva kon'yugatov, izgotovlennyh na osnove antigenov BCZh s polivinilpyrrolidonom (Immunostimulating properties of conjugates based on BCG antigens with polyvinylpyrrolidone), *Dostizheniya nauki i tekhniki APK*, 2009, No. 12. Pp. 47-49.
9. Bazhin M.A., Shamov V.V. Immunogennyye i protektivnyye svoystva immobilizirovannyh na cellyuloznoj matrice antigenov mikobakterij (Immunogenic and protective properties of mycobacterial antigens immobilized on a cellulose matrix), *Aktual'nye problemy brucelleza i tuberkuleza zhivotnyh: sb. nauch. tr. VNIIBTZH. Omsk*, 2000, Pp. 61-66.
10. Koshkin I.N., Vlasenko V.S., Kulakov I.V. The Effect of Experimental BCG Antigen–Betulin-Derived Conjugates on the Guinea Pig Immunological Response, *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2021, V. 47(4), Pp. 837-844.
11. Vlasenko V.S., Gichev Yu.M., Dudoladova T.S., Kosobokov E.A., Koshkin I.N. Gistopatomorfologicheskie izmeneniya vnutrennih organov morskikh svinok pri vvedenii protivotuberkuleznogo preparata KIM-M2 (Histopathomorphological changes in the internal organs of guinea pigs with the introduction of the anti-tuberculosis drug KIM-M2), *Vestnik KrasGAU*, 2019, No. 8, Pp. 97-102.
12. Zhunkejra L.K., Karnejro Zh. *Gistologiya. Atlas: Uchebnoe posobie (Histology. Atlas: Study Guide)*, M.:GEOTAR-Media, 2009, 573 p.
13. Sposob ocenki vosstanovitel'nyh processov pecheni (Method for assessing the recovery processes of the liver), pat. 2308031 Ros. Federaciya. No. 2005141259/14; zayavl. 28.12.05; opubl. 10.10.07, Byul. No. 28. 6 p.

DOI 10.47737/2307-2873\_2021\_35\_109

УДК 619 : 616-08 : 636.2

## **АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ ПРИ БРОНХОПНЕВМОНИИ ТЕЛЯТ**

**Н.Б. Никулина**, д-р ветеринар. наук, доцент;  
ФГБОУ ВО Пермский ГАТУ,  
ул. Петропавловская, 23, г. Пермь, Россия, 614990  
E-mail: uralskay114@yandex.ru

*Аннотация.* Изучение сравнительной оценки эффективности лечения бронхопневмонии телят различными антибиотическими препаратами проводилось в хозяйствах Пермского края.