

Для цитирования: Елизарова, Е.А. Влияние интерферона альфа собаки на симптомы вторичных инфекций и его эффективность как средства профилактики развития поздних осложнений у щенков, больных парвовирусом / Е.А. Елизарова // Российский ветеринарный журнал. — 2020. — № 1. — С. 21–24. DOI: 10.32416/2500-4379-2020-1-21-24

УДК 619: 616.98: 578.822.2: 615

For citation: Elizarova E.A., Influence of canine alpha interferon on the symptoms of secondary infections and its effectiveness as preparation preventing the development of late complications in puppies with parvovirus Russian veterinary journal (Rossijskij veterinarnyj zhurnal), 2020, No. 1, pp. 21–24. DOI: 10.32416/2500-4379-2020-1-21-24

Влияние интерферона альфа собаки на симптомы вторичных инфекций и его эффективность как средства профилактики развития поздних осложнений у щенков, больных парвовирусом

Е.А. Елизарова, кандидат биологических наук, главный ветеринарный врач «Центра ветеринарной помощи», доцент кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» (anatomifarmitox@mail.ru).

«Центр ветеринарной помощи» (606008, РФ, Нижегородская обл., г. Дзержинск, ул. Терешковой, д. 6-А)

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Нижегородская сельскохозяйственная академия» (603107, РФ, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, 97).

Исследованы влияние интерферона альфа собаки на развитие ранних симптомов вторичных инфекций и его эффективность как средства профилактики поздних осложнений (судорожные явления, дегидратация мякисей лап) у щенков.

Материалы и методы. Выполнено рандомизированное, проспективное, контролируемое исследование нового ветеринарного лекарственного препарата интерферона альфа собаки на популяции больных парвовирусом щенков. В исследовании использовано 20 щенков собак разного пола и различных пород в возрасте 2...4 месяца, средней массой тела 7,5 кг. Использована балльная система оценки клинических симптомов. Гематологические показатели (общий и биохимический анализ крови) сравнивали в 1-й и в 9-й день опыта.

Результаты. Применение интерферона альфа собаки внутримышечно сокращает сроки купирования симптомов вторичных инфекций и предотвращает развитие осложнений у больных парвовирусом собак ($p = 0,003$).

Ключевые слова: интерферон альфа собаки, парвовирус, вирусный энтерит собак, парвовирус щенков.

Influence of canine alpha interferon on the symptoms of secondary infections and its effectiveness as preparation preventing the development of late complications in puppies with parvovirus

E.A. Elizarova, PhD in biol. sc., the main veterinarian of Center of the veterinary aid, associate professor of Department of anatomy, surgery and internal noncontagious diseases.

«Center of the veterinary aid» (6-A, Tereshkovo str., Dzerzhinsk, Nizhegorodskaya reg., RF, 606008).

Nizhny Novgorod State Agricultural Academy (97, pr. Gagarina, Nizhnij Novgorod, RF, 603107).

Influence of canine alpha interferon on the symptoms of secondary infections and its effectiveness as preparation preventing the development of late complications (convulsive phenomena, dehydration of the paws crumbs) in puppies with parvovirus is investigated.

Materials and methods. A randomized, prospective, controlled study of a new veterinary drug interferon alpha canine in a population of puppies with parvovirus is carried out. We have included in the experiment 20 dog puppies of different breeds and sexes, aged 2...4 months, with an average body weight of 7.5 kg. A score system for assessing clinical symptoms was used. Hematological and biochemical parameters were compared on the 1st and 9th day of the experiment.

Results. The use intramuscularly of interferon alpha canine reduces the periods of stopping symptoms of secondary infections and prevents the development of complications in dogs with parvovirus ($p = 0.003$).

Keywords: canine alfa interferon, parvovirus, viral enteritis of dogs, parvovirus of puppies.

Работа выполнена при поддержке Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза, АсАТ — аспаратаминотрансфераза, БАК — биохимический анализ крови, в/в — внутривенно, в/м — внутри-

мышечно, ГТФ — гуанозинтрифосфат, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ИФН — интерферон, ЛДГ — лактатдегидрогеназа, ЛП — лекарственный

препарат, ЛФ — лейкоформула, МЕ — международные единицы, МТ — масса тела, нм — нанометры, ОАК — общий анализ крови, ПЦР — полимеразно-цепная реакция, РНК — рибонуклеиновая кислота, СОЭ — скорость оседания эритроцитов, ЩФ — щелочная фосфатаза.

Введение

Парвовирусы принадлежат к семейству Parvoviridae, подсемейству Parvovirinae, роду Parvovirus. Размеры вириона составляют 20...25 нм. Нуклеотид содержит одноцепочечную линейную, плюс-нитевую молекулу ДНК [1, 2].

Парвовирус собак довольно устойчив во внешней среде, чем объясняется его широкая распространенность. Выдерживает нагревание до 60 °С в течение 1 ч, рН 3,9...9,0. Устойчив к диэтиловому эфиру, хлороформу и пищеварительным ферментам [3]. Инактивируется гипохлоритом натрия, формалином и некоторыми другими детергентами.

Источником инфекции являются больные животные и реконвалесценты. Возможные пути передачи вируса — через кровососущих насекомых и трансплacentарное заражение [4, 5]. Наиболее восприимчивы к вирусу щенки в возрасте до 12 месяцев [6]. Характерный гематологический диагностический признак — панлейкопения [12, 13].

Интерферон ингибирует репликацию широкого спектра различных ДНК- и РНК-вирусов животных как в культуре клеток, так и в организме животных [7...9]. В системах клеточных культур основным этапом ингибируемого цикла репликации вирусов является синтез вирусных белков [9, 10]. Среди ИФН-индуцированных белков, участвующих в противовирусном действии ИФН в инфицированных вирусом клетках, отмечены протеинкиназа-R, 2',5'-олигоденилатсинтетаза (OAS) и РНКазы-L, РНК-специфическая аденозиндеаминаза (ADAR) и Мх белковые ГТФазы. Двухцепочечная РНК играет центральную роль в модулировании фосфорилирования белка, деградации РНК и редактировании РНК, катализируемом индуцируемыми ИФН ферментами: киназой PKR, OAS и дезаминазой ADAR1 [11, 12].

Цель исследования

Изучить эффективность экспериментального ветеринарного ЛП (производитель ООО «Научно-Технологический Центр «БиоИнвест», Москва) как средства профилактики развития симптомов вторичных инфекций и осложнений у щенков, больных парвовирозом. Экспериментальный ЛП в качестве действующего вещества содержит интерферон собаки альфа-1 активностью 1 000 000 МЕ/мл.

Материалы и методы

Рандомизированное, контролируемое, проспективное исследование эффективности и безопасности раствора для инъекций ИФН альфа собаки при парвовирозе собак проведено в «Центре ветеринарной помощи» г. Дзержинска, являющегося филиалом кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» ФГБОУ ВО «Нижегородская сельскохозяйственная академия».

В исследование включили 20 щенков собак разного пола и различных пород, в возрасте 2...4 месяца, средней МТ 7,5 кг, не вакцинированных, принадлежащих питомникам и охранной организации.

Критерии включения в эксперимент — диагноз «парвовироз», установленный по совокупности клинических и лабораторных признаков; возраст пациента — до 6 месяцев.

Критерии исключения из эксперимента — тяжелые аллергические заболевания, патологии печени и почек, травмы.

Все животные соответствовали критериям включения и исключения.

Рандомизация выполнена однократным, бесповторным способом. Диагноз устанавливали комплексным методом, с учетом анамнеза, клинических проявлений и результатов лабораторных исследований (ПЦР, ОАК, БАК).

В процессе исследования контролировали следующие параметры: динамику симптомов, скорость выздоровления, смертность; показатели ОАК (с СОЭ и ЛФ), БАК (билирубин общий, прямой, АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ, мочевины, креатинин, глюкоза, альфа-амилаза, общий белок, глобулины, холестерол); симптомы вторичных инфекций и осложнений в динамике.

Клиническое состояние животных и динамику симптомов, в том числе вторичных инфекций и осложнений (кроме ринита и конъюнктивита), оценивали по балльной системе, где сильная степень выраженности симптома соответствовала 3 баллам, умеренная — 2, слабая степень — 1 баллу, отсутствие симптома — 0 баллов. Набор характеристик для каждого оцениваемого симптома взят из работы Foster&Smith «Determination of hydration status in dogs and cats» [14]. Система балльной оценки симптомокомплекса основного заболевания, то есть парвовирусной инфекции (выраженности конъюнктивита и ринита) представлена в таблице 1.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью непараметрических методов. Статистическую значимость различий определяли на уровне $p \leq 0,05$. Данные по безопасности оценивали по частоте выявления негативных эффектов.

Обследование пациентов включало в себя следующие этапы:

1. сбор анамнеза;

1. Система балльной оценки выраженности конъюнктивита и ринита The system for assessing the severity of conjunctivitis and rhinitis in points

Степень выраженности конъюнктивита (ринита), баллы						
серозного			гнойного			конъюнктивит (ринит) отсутствует
Слабая	Умеренная	Сильная	Слабая	Умеренная	Сильная	
1	2	3	4	5	6	0

2. клинический осмотр, термометрия, аускультация сердца и легких, подсчет пульса и частоты дыханий в минуту, определение МТ;

3. ПЦР на парвовирус, аденовирус (I, II), чуму плотоядных, коронавирус собак;

4. ОАК и БАК.

Массу тела пациентов определяли на ветеринарных весах ТВ-М-300.2-А3.

Кровь у собак брали на первичном приеме из подкожной ветки *v. cephalica*, согласно методике, описанной Э. Рудлофф et al. [15]. Пробы крови помещали в термоконтейнер с хладагентом и доставляли в лабораторию с соблюдением температурного режима 2...8 °С. Лабораторные исследования (ОАК, БАК, ПЦР) проводили в ветеринарной лаборатории «Веттест» (г. Нижний Новгород, ул. Должанская 37а). Анализ лабораторных проб выполняли не позднее 24 ч с момента взятия крови у собаки. Для ОАК использовали анализатор «HemaScreenVet» с определением СОЭ и микроскопией мазка по стандартным методикам; для БАК — анализатор «Super Z». ПЦР проводили на аппарате марки DTlite с использованием реактивов производства ООО «Интерлабсервис», согласно инструкциям.

Пациентов исследовали в 1-й и 9-й день эксперимента.

Животные обеих групп получали одинаковое лечение, которое включало в себя следующие средства:

Гентамицин в/в

Метронидазол в/в

Этамзилат в/м 2 р/д,

Церукал в/м 2 р/д,

Гембаланс в/м 1 раз/день

Аминокaproновая кислота в/в, 2 раза/день

Инфузионная терапия раствором Хартмана

Реамберин в/в

Димедрол в/м

Дюфалайт в/в

Лауритин-С в/м

Животные опытной группы дополнительно получали ИФН альфа собаки в/м в среднесуточной дозе 1 000 000 МЕ, 1,0 мл/10 кг МТ, 1 раз в день, 7...10 дней.

Выбор способа введения, интервала применения препарата обусловлен данными о его составе и фармакокинетике ИФН альфа собаки в организме собак [16, 17].

Результаты и обсуждение

Результаты первичного обследования животных. Инфекционный синдром включал в себя вялость, апатию, нарушение аппетита и приема воды, рвоту, диарею, кахексию, болезненность брюшной стенки и отмечался у 100 % животных. Вторичные инфекции и осложнения в 1-й день исследования были представлены конъюнктивитом, ринитом, одышкой (табл. 2).

Результаты оценки эффективности ИФН альфа собаки. За время клинического наблюдения за экспериментальными животными зарегистрированы следующие симптомы вторичных инфекций и осложнений: конъюнктивит, ринит, одышка, судорожные явления, дегидратация мякишей лап.

Выраженность конъюнктивита и ринита оценивали по балльной системе. В таблице 1 представлены данные балльной оценки симптомов вторичных инфекций и осложнений в опытной группе.

В опытной группе из вторичных инфекций и осложнений не отмечены судороги и дегидратация мякишей лап. Динамика проявления симптомов снижалась по мере выздоровления животных от основного заболевания. Симптомы вторичных инфекций полностью исчезли на 6-е сутки эксперимента.

В таблице 3 приведены данные балльной оценки симптомов вторичных инфекций и осложнений в опытной и контрольной группах.

2. Распределение вторичных инфекций и осложнений у животных в 1-й день наблюдения Distribution of secondary infections and complications in animals on day 1 of observation

Симптом	Число животных с симптомами в группе	
	опытной	контрольной
Конъюнктивит	3	2
Ринит	1	0
Одышка	2	2
Судорожные явления	0	0
Дегидратация мякишей лап	0	0
p (показатель анализа сопряженности)	1,0	

3. Усредненные данные балльной оценки симптомов вторичных инфекций и осложнений в опытной (О) и контрольной (К) группе.

The severity of symptoms of secondary infections and complications in the control group in points

Сутки	Конъюнктивит		Ринит		Одышка		Судорожные явления		Дегидратация мякишей лап		Сумма баллов	
	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К	О	К
1	1,33	1,00	1,00	0	3,00	2,00	0	0	0	0	5,33	3,00
2	1,33	1,40	1,00	0	2,25	2,60	0	0	0	0	4,58	4,00
3	1,33	1,60	1,50	1,33	2,75	1,75	0	0	0	0	5,58	4,68
4	2,00	3,40	1,25	2,50	2,67	2,00	0	0	0	0	5,92	7,90
5	1,67	2,00	1,33	2,00	0,50	2,00	0	0	0	2,00	3,50	8,00
6	1	5,00	0	2,00	0	2,00	0	0	0	1,00	1,00	10,00
7	0	4,00	0	2,00	0	1,50	0	0	0	1,00	0	8,50
8	0	4,00	0	5,00	0	1,50	0	1,00	0	1,00	0	12,50
9	0	4,00	0	5,00	0	2,00	0	1,00	0	1,00	0	13,00

4. Сравнительные данные динамики симптомов вторичных инфекций и осложнений у собак обеих групп, баллы

Comparison of symptoms of secondary infections and complications between groups

Группа наблюдения	Выраженность симптомов, баллы, по суткам								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Опыт	5,33	4,58	5,58	5,92	3,50	1,00	0,00	0,00	0,00
Контроль	3,00	4,00	4,68	7,90	8,00	10,00	8,50	12,50	13,00
p (показатель достоверности)	0,003								

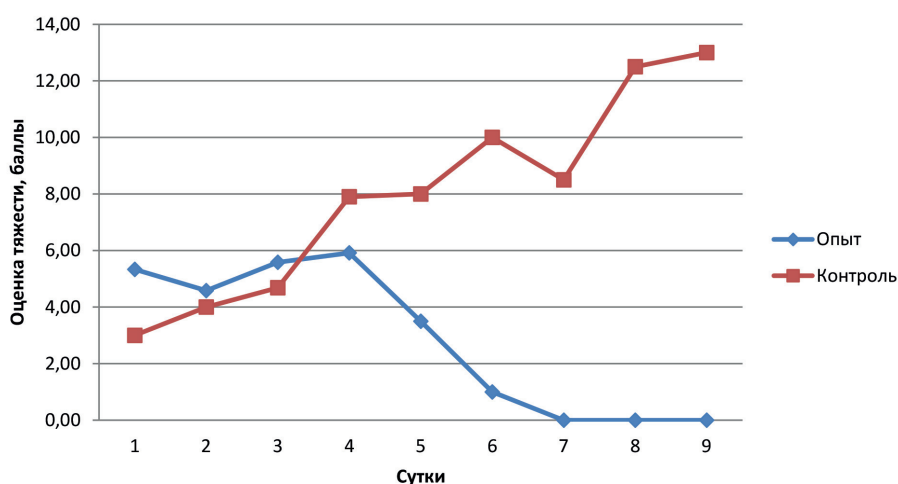


Рис. Сравнительные данные динамики симптомов вторичных инфекций и осложнений у собак обеих групп
Comparison of symptoms of secondary infections and complications between groups

В контрольной группе с увеличением сроков клинического наблюдения нарастает динамика вторичных инфекций и осложнений. В отличие от опытной группы, в контроле начиная с 5-х суток отмечается дегидратация мякишей лап, а с 7-х суток — судорожные явления. Продолжительность симптомов вторичных инфекций и осложнений выходит за рамки клинического наблюдения (9 суток) и продолжается до 12 суток.

В таблице 4 и на рисунке представлены сравнительные данные динамики симптомов вторичных инфекций и осложнений больных парвовирусом собак по суткам.

Выводы

Применение ИФН альфа собаки в/м сокращает сроки купирования симптомов вторичных инфекций и предотвращает развитие осложнений у больных парвовирусом собак (p = 0,003).

Применение ИФН альфа собаки в/м не вызывает побочных явлений и осложнений.

Конфликт интересов

Производителем препарата и спонсором данного исследования является ООО «Научно-Технологический Центр «БиоИнвест». Решение о публикации результатов научной работы принадлежит коллективу кафедры «Анатомия, хирургия и внутренние незаразные болезни» Нижегородской ГСХА и разработчику препарата «Научно-Технологический Центр «БиоИнвест».

References

1. Maxwell I.H., Terrell K.L., Maxwell F., Autonomous parvovirus vectors, *Methods*, 2002, No. 28 (2), pp. 168-181.
2. Tattersall P., *The evolution of parvoviral taxonomy. In The Parvoviruses*, ed. J.R. Kerr, M.E. Bloom, R.M. Linden et al., Hodder Arnold, London, 2006, pp. 5-14.

3. Sulimov A.A., *Virusnye bolezni koshek [Virus diseases of the cats]*, Moscow, KolosS, 2004, 88 p. (In russ.)
4. Rahmanina M.M., *Vydelenie parvovirusa sobak i izuchenie nekotorykh biologicheskikh svoystv [Isolation of parvovirus of dogs and the study of some biological properties]*, Razrabotka metodov kontrolya biol. preparatov i diagnosticheskikh sredstv [Development of the control methods of biol. preparations and the diagnostic means], Moscow, VGNKI, 1989, pp.114-121. (In russ.)
5. Goto H., Hosokawa S., Ichio S., Experimental infection of feline panleukopenia virus in specific pathogenfree cats, *Jpn. J. Vet. Sci.*, 1983, Vol. 45, pp. 109-112.
6. Syurin V.N., Fomina N.V., *Chastnaya veterinarnaya virusologiya [Particular veterinary virology]*, Moscow, Kolos, 1979, 472 p. (In russ.)
7. Stark G.R., Kerr I.M., Williams B.R., Silverman R.H., Schreiber R.D., How cells respond to interferons, *Annu Rev Biochem.*, 1998, No. 67, pp. 227-264.
8. Pestka S., Langer J.A., Zoon K.C., Samuel C.E., Interferons and their actions, *Annu Rev Biochem.*, 1987, No. 56, pp. 317-332.
9. Samuel C.E., Antiviral actions of interferon. Interferon-regulated cellular proteins and their surprisingly selective antiviral activities, *Virology*, 1991, No. 183, pp. 1-11.
10. Biron C.A., Sen G.C., *Interferons and other cytokines*. In: Knipe D.M., Howley P.M., Griffin D.E., Martin M., Roizman B., Straus S.E., editors, *Fields virology*, 4th ed. Philadelphia, Pa, Lippincott-Raven, 2001. pp. 321-351.
11. Mogensen K.E., Lewerenz M., Reboul J., Lutfalla G., Uzé G., The type I interferon receptor: structure, function, and evolution of a family business, *J Interferon Cytokine Res.*, 1999, No. 19, pp. 1069-1098.
12. Woldemeskel M., Liggett A., Ilha M., Saliki J.T., Johnson L.P., Canine parvovirus-2b-associated erythema multiforme in a litter of English Setter dogs, *J Vet Diagn Invest.*, 2011, No. 23(3), pp. 576-580.
13. Mason M.J., Gillett N.A., Muggenburg B.A., Clinical, pathological, and epidemiological aspects of canine parvoviral enteritis in an unvaccinated closed Beagle colony: 1978-1985, *J Am Anim Hosp Assoc.*, 1987, No. 23(2), pp. 183-192, 580.
14. Foster K.R., Smith K. Determination of hydration status in dogs and cats, *Aust. J. Dairy Technol.*, 2005, No. 60, pp. 84-92.
15. Rudloff E., Linklejtter E., Tarasov A. Animal Emergency Center and Specialty Service, *Vetpharma*, 2011, No. 5-6, pp.72-76. (In russ.)
16. Wills R.J., Clinical pharmacokinetics of interferons, *Clin. Pharmacokinet.*, 1990, No. 19, pp. 390-399.
17. Yamazaki H., Miyake M., Kamada N., Nishibayashi T., Mukai T., Odomi M., Ishida T., Kiwada H., Co-administration of Tacrolimus Suppresses Pharmacokinetic Modulation of Multiple Subcutaneously Administered Human Interferon-alpha in Beagle Dogs, *Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2010, No. 25 (2), pp. 149-154.