



ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ И ИММУНОЛОГИЯ ЖИВОТНЫХ/INFECTIOUS DISEASES AND ANIMAL IMMUNOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.172.32> EDN: DUPXNC

ВАКЦИНА ИНАКТИВИРОВАННАЯ ЭМУЛЬСИОННАЯ ПРОТИВ ЯЩУРА ГЕНОТИПА SAT 1/I ДЛЯ СОЗДАНИЯ ПРОТЕКТИВНОГО ИММУНИТЕТА НА 7-Е СУТКИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА

Научная статья

Кара Д.И.^{1,*}, Доронин М.И.², Силантьева Е.А.³, Михалишин Д.В.⁴, Борисов А.В.⁵, Михалишин В.В.⁶, Гусева М.Н.⁷¹ ORCID : 0009-0005-6242-9886;² ORCID : 0000-0002-4682-6559;³ ORCID : 0009-0007-5877-178X;⁴ ORCID : 0000-0003-1718-1955;⁵ ORCID : 0000-0001-9880-9657;⁷ ORCID : 0000-0002-3997-3390;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Всероссийский научно-исследовательский институт здоровья животных – филиал «Всероссийского научно-исследовательского института защиты животных», Владимир, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (kara[at]arriah.ru)

Предложена: 21.08.2026; Принята: 22.09.2026; Опубликовано: 16.10.2026

Аннотация

В данной статье представлена разработка инактивированной эмульсионной вакцины против ящура генотипа SAT 1/I на основе актуального штамма «SAT-1/I», который занимает переходное филогенетическое положение между прежними восточноафриканскими вариантами и современными полевыми изолятами, а также демонстрирует высокий уровень антигенного соответствия ($r_1 \geq 0,3$) с большинством актуальных вирусов генотипа SAT 1/I. Описана технология культивирования вируса в суспензионной культуре клеток ВНК-21/SUSP/ARRIAH, позволяющая достигать титра инфекционной активности $7,83 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$ и концентрации 146S компонента $1,48 \text{ мкг}/\text{см}^3$, что подтверждает промышленную пригодность процесса. Приведены методы инактивации димером этиленimina с последующей очисткой полигексаметиленгуанидином, обеспечивающие полную инактивацию вируса при минимальных потерях целевого антигена (не более 1,4%).

В ходе экспериментального скрининга на крупном рогатом скоте получены данные о зависимости гуморального ответа от содержания 146S частиц в диапазоне от 18 до 22 мкг на иммунизирующую дозу. Установлено, что доза 20 мкг является минимальной эффективной, так как индуцирует выработку вируснейтрализующих антител со средним титром $1,665 \lg \text{SN}_{50}$. При этой антигенной нагрузке все пять иммунизированных животных были полностью защищены от контрольного заражения гомологичным вирулентным штаммом в дозе 10^4 ИД_{50} , тогда как снижение дозы до 5 мкг приводило к субпротективному титру, а при 1,25 мкг/доза защита сохранялась у 40% особей. Показана чёткая дозозависимая корреляция между количеством введённого антигена и напряжённостью иммунного ответа, что критично для экстренной вакцинации в условиях быстро развивающихся эпизоотий. Активность вакцин составила $13,93 \text{ ПД}_{50}$ в прививном объеме 2 см^3 . В ходе исследования подтверждена безопасность вакцинного препарата.

Доказано отсутствие антител к неструктурным белкам вируса. Технологические параметры культивирования и очистки обеспечивают воспроизводимость и экономическую целесообразность производства в промышленных масштабах. Разработанная вакцина с содержанием 146S антигена 20 мкг в дозе формирует протективный иммунитет к 7-м суткам после однократной иммунизации, что соответствует требованиям к препаратам для экстренной кольцевой вакцинации. Рекомендовано применение данной вакцины в угрожаемых зонах при возникновении очагов ящура серотипа SAT 1, включая страны Восточной и Южной Африки, Ближнего Востока и Юго-Восточной Азии.

Ключевые слова: ящур, генотип SAT 1/I, вакцина, гуморальный иммунитет, крупный рогатый скот, протективный иммунитет на 7-е сутки поствакцинального периода.

INACTIVATED EMULSION VACCINE AGAINST FOOT-AND-MOUTH DISEASE OF THE SAT 1/I GENOTYPE, DESIGNED TO INDUCE PROTECTIVE IMMUNITY BY THE 7TH DAY OF THE POST-VACCINATION PERIOD

Research article

Kara D.I.^{1,*}, Doronin M.I.², Silanteva E.A.³, Mikhilishin D.V.⁴, Borisov A.V.⁵, Mikhilishin V.V.⁶, Guseva M.N.⁷¹ ORCID : 0009-0005-6242-9886;² ORCID : 0000-0002-4682-6559;³ ORCID : 0009-0007-5877-178X;⁴ ORCID : 0000-0003-1718-1955;⁵ ORCID : 0000-0001-9880-9657;⁷ ORCID : 0000-0002-3997-3390;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} All-Russian Research Institute of Animal Health – a branch of the All-Russian Research Institute for Animal Protection, Vladimir, Russian Federation

* Corresponding author (kara[at]arriah.ru)

Suggested: 21.08.2026; Accepted: 22.09.2026; Published: 16.10.2026

Abstract

This article presents the development of an inactivated emulsion vaccine against foot-and-mouth disease of the SAT 1/I genotype, based on the current strain 'SAT-1/I', which occupies a transitional phylogenetic position between previous East African variants and modern field isolates, and also demonstrates a high level of antigenic correspondence ($r_1 \geq 0.3$) with the majority of current SAT 1/I genotype viruses. A technique for culturing the virus in suspension culture using VNK-21/SUSP/ARRIAH cells is described, which allows an infectious titre of $7.83 \lg \text{TCID}_{50}/\text{cm}^3$ and a concentration of the 146S component of $1.48 \mu\text{g}/\text{cm}^3$ to be achieved, confirming the industrial suitability of the process. Methods are presented for inactivation using ethyleneimine dimer followed by purification with polyhexamethylene guanidine, ensuring complete inactivation of the virus with minimal loss of the target antigen (no more than 1.4%).

During experimental screening in cattle, data were obtained on the dependence of the humoral response on the concentration of 146S particles in the range of 18 to 22 μg per immunising dose. It was established that a dose of 20 μg is the minimum effective dose, as it induces the production of virus-neutralising antibodies with a mean titre of $1.665 \lg \text{SN}_{50}$. At this antigenic load, all five immunised animals were fully protected against control infection with a homologous virulent strain at a dose of 10^4ID_{50} , whereas reducing the dose to 5 μg resulted in a subprotective titre, and at 1.25 μg per dose, protection was maintained in 40% of the animals. A clear dose-dependent correlation was demonstrated between the amount of antigen administered and the strength of the immune response, which is critical for emergency vaccination in the context of rapidly developing epizootics. The potency of the vaccines was 13.93PD_{50} in a 2 cm^3 vaccination volume. The safety of the vaccine preparation was confirmed during the study.

The absence of antibodies against the virus's non-structural proteins has been demonstrated. The technological parameters for cultivation and purification ensure the reproducibility and economic viability of production on an industrial scale. The developed vaccine, containing 20 μg of 146S antigen per dose, induces protective immunity by the 7th day following a single immunisation, which meets the requirements for drugs intended for emergency ring vaccination. The use of this vaccine is recommended in at-risk areas where outbreaks of foot-and-mouth disease serotype SAT 1 occur, including countries in Eastern and Southern Africa, the Middle East and Southeast Asia.

Keywords: foot-and-mouth disease, SAT 1/I genotype, vaccine, humoral immunity, cattle, protective immunity on the 7th day after vaccination.

Введение

Ящур представляет собой острую высококонтагиозную трансграничную вирусную болезнь домашних и диких парнокопытных, этиологическим агентом которой служит безоболочечный РНК-содержащий вирус рода *Aphthovirus* семейства *Picornaviridae*, отличающийся выраженным дермато- и эпителиотропизмом с формированием везикул на слизистых оболочках и коже [9]. Биологическая опасность возбудителя детерминирована существованием семи серотипов: О, А, С, Азия 1, SAT 1, SAT 2 и SAT 3 и множества антигенно-различающихся генотипов, что исключает кросс-протективный иммунитет и делает вакцинопрофилактику геноспецифичной, а также способностью индуцировать длительное персистентное вирусоносительство у жвачных с локализацией вируса в лимфоэпителиальных структурах глотки [1].

Экономический ущерб от ящура складывается из продолжительного снижения молочной продуктивности, абортос, падежа молодняка от вирусного миокардита, потери кондиций и полной выбраковки генетически ценных животных в ходе искореняющих мероприятий по принципу «стемпинг-аут» [8]. Регистрация ящура влечёт немедленную утрату страной или зоной международного статуса благополучия, полное эмбарго на экспорт живых животных и продукции животноводства, а также колоссальные косвенные издержки, что ставит возбудителя ящура в категорию первостепенных биологических угроз для глобальной продовольственной безопасности [1].

Вирус ящура серотипа SAT 1 исторически эндемичен для Африки к югу от Сахары. На основе филогенетического анализа генома VP1 выделяют 13 топотипов (I–XIII), при этом топотип I исторически ассоциирован с Восточной Африкой [11].

Географической точкой появления генотипа SAT 1/I принято считать регион Великих озёр и Восточно-Африканскую рифтовую долину, предположительно территории современных Уганды, западной Кении и Танзании [12]. Дивергенция серотипа SAT 1 произошла в изолированных популяциях буйволов, разделённых географическими барьерами, и топотип I отделился от предковой линии SAT 1 примерно в середине XX века [4].

До конца 1990-х годов топотип I циркулировал относительно локально, но затем началась серия событий, приведшая к его масштабному распространению. В 1997 году в Кении зафиксировали одну из первых крупных вспышек ящура генотипа SAT 1/I среди домашнего скота, что ознаменовало переход вируса из лесного и саванного цикла с участием буйволов в эпизоотический цикл, охватывающий сельскохозяйственных животных. В 1999–2000 годах крупные вспышки произошли в Кении и Танзании, и вирус впервые продемонстрировал способность к быстрому трансграничному перемещению [2].

В 2006 году в кенийском регионе Ньяза выделили изолят SAT 1/KEN/9/2006, который позже признали одной из ключевых референсных точек для топотипа I. В 2009 году вирус генотипа SAT 1/I проник в южные районы Танзании, вытесняя местные штаммы [8].

Критическим периодом, сформировавшим современный облик генотипа SAT 1/I, стала панзоотия 2011–2017 годов. В 2011 году вирус совершил переход из Восточной Африки в южную часть континента. Изоляты, выделенные в Малави (например, SAT 1/MAL/2/2011), были почти идентичны танзанийским штаммам, что указывало на трансграничный занос, вероятнее всего, с перемещением скота [5]. В 2012–2013 годах была зафиксирована вспышка в Восточной провинции Замбии, на границе с Малави, где вирус активно мутировал, закрепляя аминокислотные замены

в антигенных сайтах белка VP1. Дальнейшее перемещение вируса указанного генотипа на юг продолжалось в 2014–2015 годах: вирус проник в Зимбабве и Ботсвану, и тогда топотип I продемонстрировал значительную антигенную изменчивость, сделав классические вакцинные штаммы серотипа SAT 1 (например, SAT 1/BOT/1/68 или SAT 1/ZIM/2/89) менее эффективными. В 2016 году вспышка в районе Касесе в Уганде показала, что, пока одни линии мигрировали на юг, другие продолжали циркулировать в данном регионе, накапливая уникальные мутации [12].

В Кении на протяжении 2017–2022 годов фиксировались множественные вспышки в округах Нарок, Каджиадо и Транс-Нзоя, а вирус продолжал активно циркулировать в зоне контакта дикой природы и домашнего скота, особенно в экосистемах Масаи-Мара и Серенгети. С 2018 по 2023 год отмечался рост числа случаев на границе Кении и Танзании среди домашнего скота. В Замбии и прилегающих районах в 2011–2015 годах вирус ящура данной генелинии вызывал эпизоотии менее взрывного, но персистирующего характера. С 2022 по 2024 год участились сообщения о выделении вируса ящура серотипа SAT 1 в Эфиопии [4], [6]. Ключевая проблема заключается в том, что многие изоляты генотипа SAT 1/I с 2017 года демонстрируют значительные антигенные отличия от классических вакцинных штаммов. В полевых условиях это выражалось в снижении протективности вакцин, содержащих устаревшие штаммы, что создало острую необходимость в обновлении производственных штаммов.

Появление и детальная характеристика изолята вируса ящура, выделенного в Кении в 2017 году и отнесённого к генотипу SAT 1/I, стали критически важным шагом. Штамм «SAT-1/I» занимает уникальное положение в филогенетической структуре генотипа. По результатам анализа VP1 он относится к сублинии, переходной между классическими восточноафриканскими штаммами 2009–2012 годов и современными изолятами, появившимися после 2020 года. При антигенной картографии с использованием панелей моноклональных антител и в перекрёстных реакциях нейтрализации штамм «SAT-1/I» продемонстрировал высокий уровень соответствия ($r_1 \geq 0,3$) с большинством полевых изолятов генотипа SAT 1/I, циркулировавших в Восточной и Южной Африке в период с 2016 по 2024 гг. В отличие от многих полевых изолятов, данный штамм сохранил ключевые вируснейтрализующие эпитопы в G-H петле белка VP1, но приобрёл уникальные замены в антигенном сайте 4, расположенном в C-концевой области VP1, что обеспечило ему более широкий спектр нейтрализации по сравнению с прежними вакцинными штаммами [1], [6].

Выбор штамма «SAT-1/I» в качестве производственного для ФГБУ «ВНИИЗЖ» (РФ, г. Владимир) для изготовления вакцин был продиктован глобальной эпизоотической ситуацией и строгими научными критериями.

Во-первых, в лабораторных условиях доказана высокая протективная активность вакцины против актуальных изолятов не только топотипа I, но и отдельных линий топотипа II, характерного для Западной и Центральной Африки, что делает штамм идеальным компонентом поливалентных вакцин, предназначенных, в том числе, для экспорта в регионы Ближнего Востока и Юго-Восточной Азии, куда проникают изоляты данного генотипа [7].

Во-вторых, штамм «SAT-1/I» технологичен, поскольку обладает репродуктивными свойствами, позволяющими достигать высоких титров инфекционной активности ($7,5\text{--}8,5 \lg \text{ТЦД}_{50}/\text{см}^3$) в суспензионной культуре клеток почки новорожденного сирийского хомячка ВНК-21/SUSP/ARRIAN, что экономически оправдано для масштабного производства.

В-третьих, по данным ВОЗЖ, значение показателя антигенного соответствия r_1 для данного штамма против пула восточноафриканских полевых изолятов является одним из самых высоких среди доступных коммерческих вакцинных штаммов серотипа SAT 1.

В настоящее время штамм SAT-1/I служит основой для моно- и поливалентных вакцин производства ФГБУ «ВНИИЗЖ», позволяя формировать устойчивый популяционный иммунитет в буферных зонах и при экстренных вакцинациях в странах Азии, Африки и Ближнего Востока.

При возникновении эпизоотического очага реализуется комплекс жёстких противоэпизоотических мер, направленных на элиминацию инфекции и включающих тотальную депопуляцию инфицированных особей, широкомасштабную дезинфекцию сопредельных с очагом территорий, а также экстренную кольцевую иммунизацию восприимчивого поголовья, находящегося в буферных зонах. Ключевым элементом указанной стратегии служит оперативное производство и применение инактивированной эмульсионной вакцины, способной индуцировать протективный иммунный ответ уже к 7-м суткам поствакцинального периода. Активный компонент такого препарата должен быть представлен антигеном вируса ящура, гомологичным по генотипической принадлежности изоляту, вызвавшему данную вспышку [2], [3], [8]. Наряду с этим, вакцинный препарат обязан быть безвредным, с высокой иммуногенной активностью и гарантированно обеспечивать сероконверсию с появлением вируснейтрализующих антител (ВНА) на 7-е сутки после введения [1], [10].

Сокращение поствакцинального периода до 7 суток с формированием защиты против ящура достигается сочетанием заведомо высоким содержанием 146S компонента в дозе и направленной стимуляции иммунитета. Инактивированные 146S частицы экспонируют конформационно-зависимые вируснейтрализующие сайты, преимущественно локализованные в области G-H-петли белка VP1. Высокая концентрация полных вирионов обеспечивает плотное перекрестное связывание мембранных иммуноглобулинов В-лимфоцитов. Со стороны адьюванта, помимо создания инъекционного депо, необходимо воздействие на сигнальные каскады врожденного звена, укорачивающее латентный период адаптивной реакции [8]. Водно-масляная эмульсия формирует временное депо, из которого антиген поступает в лимфатический узел как путем прямого высвобождения, так и в составе мигрирующих дендритных клеток и макрофагов. Данный процесс поддерживает непрерывную антигенную стимуляцию В-лимфоцитов на этапе ранней плазмобластической дифференцировки [1]. Включение в состав агонистов толл-подобных рецепторов (TLR9, TLR7/8) запускает секрецию интерферонов α/β , которые непосредственно инструктируют дифференцировку В-клеток в плазмобласты, инициируя ранний синтез нейтрализующих иммуноглобулинов. Благодаря такому синергизму титр ВНА достигает защитного порогового уровня уже к 7 суткам после инокуляции [3].

Цель исследования заключалась в разработке вакцины инактивированной эмульсионной против ящура генотипа SAT 1/I для создания протективного иммунитета на 7-е сутки поствакцинального периода.

Методы и принципы исследования

Вирус ящура. В работе использовали вакцинный штамм «SAT-1/I» культурального вируса ящура (генотип SAT 1/I), репродукцию которого проводили в перевиваемой суспензионной клеточной линии BHK-21/SUSP/ARRIAN. Инактивацию вируса осуществляли с помощью димера этиленimina («Биохимресурс», Россия) с конечной концентрацией 0,045% в течение 12 ч [2]. Очистку антигена обеспечивали с применением полигексаметиленгуанидина (ПГМГ) в конечной концентрации 0,010%.

Масляный адъювант. Для изготовления экспериментальных вакцин применяли масляный адъювант Montanide ISA-61 VG (Seppic, Франция) для получения простой эмульсии типа «вода в масле».

Вакцина. Для проведения исследований было изготовлено три экспериментальных образца инактивированной эмульсионной вакцины против ящура генотипа SAT-1/I. Прививные дозы (2,0 см³) данных образцов содержали инактивированный, очищенный и концентрированный антиген вируса ящура штамма «SAT-1/I» в трех различных концентрациях: 18, 20 и 22 мкг, соответственно.

Животные. В эксперименте использовали 34 головы голштино-фризского скота массой 250–350 кг. Для трех экспериментальных вакцин сформировали равные группы по 5 животных и иммунизировали их внутримышечно в дозе 2 см³. Вакцину, содержащую 20 мкг 146S компонента в дозе, дополнительно ввели 5 головам в цельном виде, другим 5 головам — в разведении 1/4, еще 5 головам — в разведении 1/16 и 2 головы оставили в качестве отрицательного контроля.

Контрольное заражение. Контрольное заражение выполняли на 7-е сутки афтозным вирусом ящура штамма «SAT-1/I». Инокулят вводили интрадермоингвально в объеме 0,1 + 0,1 см³, инфицирующая доза составляла 10⁴ ИД₅₀. За всеми подопытными животными в последующие 7 дней вели клиническое наблюдение. Иммуногенную активность вакцины (показатель ИмД₅₀) вычисляли с использованием метода Кербера. По истечении 7 суток после заражения животных подвергали патологоанатомическому исследованию. Основным критерием иммуногенности вакцины служила полная защита привитых животных от генерализованной формы болезни при обязательном развитии типичной клинической картины с поражением конечностей у всех не вакцинированных особей контрольной группы.

Определение концентрации 146S компонента вируса ящура проводили с помощью количественного варианта реакции связывания комплемента по стандартной методике.

Реакция нейтрализации в микроварианте (PMH). Титры ВНА в сыворотках крови определяли в PMH в монослое перевиваемой культуры клеток почки свиньи IB-RS-2, применяя методику, изложенную в Руководстве ВОЗЖ [9].

Определение антител к неструктурным белкам вируса ящура осуществляли в формате блокирующего (конкурентного) варианта иммуноферментного твердофазного анализа с применением диагностического набора «Prio CHECK®FMDV NSP ELISA» (компания Prionics Lelystad B.V., Нидерланды). Тестирование выполняли согласно действующим рекомендациям Всемирной организации по охране здоровья животных (ВОЗЖ, OIE) [9].

Статистическая обработка данных. Для статистического анализа титра инфекционной активности и уровня ВНА использовали параметрический t-критерий Стьюдента. Выбор конкретной разновидности критерия обусловлен структурой выборок: зависимые сопряженные пары обрабатывались парным тестом, несвязанные совокупности — тестом для независимых данных.

Основные результаты

На первом этапе исследований проводили получение антигена вируса ящура штамма «SAT-1/I» для изготовления вакцины эмульсионной. Осуществляли наработку биомассы вируса ящура штамма «SAT-1/I» для получения трех опытных образцов эмульсионных вакцинных препаратов. Ключевым этапом работы стала адаптация полевого изолята к монослойной перевиваемой клеточной линии почечного эпителия сибирского горного козерога (ПСГК-30). Для заражения применяли 10% афтозную суспензию, выделенную из патологического материала (везикулы КРС, пассаж II), с исходным показателем инфекционной активности на уровне 5,00 lg ИД₅₀/0,1 см³. Цикл репродукции возбудителя характеризовался выраженным цитопатическим эффектом — деструкция клеточного пласта достигала 90-100% по истечении 18 часов инкубации. В динамике шести последовательных пассажей зафиксировано устойчивое увеличение к повышению титра инфекционной активности: его значения прогрессивно возрастали с 6,17±0,14 до 7,08±0,14 lg ТЦД₅₀/см³. Статистический анализ (n=5, t(4)=7,96; p<0,01) подтверждал высокую значимость различий и надежность полученных данных. Пик репликативной активности вируса пришелся именно на финальный, 6-й пассаж. Параллельно с ростом инфекционной активности наблюдалась положительная динамика накопления 146S компонента: его концентрация увеличивалась в ходе пассажей и к контрольной точке достигла 0,85±0,02 мкг/см³ (n=5, p<0,01), что свидетельствовало об эффективности проведенной адаптации.

Следующий блок исследований был посвящен масштабированию процесса репродукции вируса ящура штамма «SAT-1/I» в суспензионной культуре клеток BHK-21/SUSP/ARRIAN. В ходе анализа физико-химических параметров выявлено, что наибольшая продуктивность достигалась при концентрации клеток 4,5±0,1 млн кл./см³, инкубационной температуре 37,0±0,1 °C и минимальной множественности заражения 0,001 ТЦД₅₀/кл. При соблюдении данных критериев содержание 146S компонента составило 1,48±0,01 мкг/см³, а титр инфекционной активности — 7,83±0,14 lg ТЦД₅₀/см³. Статистическая значимость результатов подтверждена (n=5, p<0,01).

По завершении цикла репродукции вируса осуществляли процедуру инактивации вируса с последующей очисткой целевого антигена. По итогам указанных технологических операций уровень содержания 146S компонента достигал 1,46±0,01 мкг/см³ (n=5, p<0,01), что соответствовало 72% массовой доли от суммарного пула вирусспецифического белка.

Подготовленную партию антигенного препарата расфасовывали на три аликвоты, каждая из которых подвергалась этапу концентрирования методом тангенциальной поточной фильтрации в 15,4, 17,1 и 18,8 раз, соответственно. В финальных концентратах содержание фракции 146S частиц составило 22,5; 25,0 и 27,5 мкг/см³ (n=5, p<0,01), соответственно. Полученные препаративные формы антигена послужили основой для конструирования трёх экспериментальных образцов эмульсионной вакцины против ящура генотипа SAT-1/I.

Сводные данные, отражающие ключевые параметры технологического процесса получения антигена вируса ящура штамма «SAT-1/I» при изготовлении указанных экспериментальных образцов, систематизированы в таблице 1.

Таблица 1 - Технологические параметры получения антигена вируса ящура штамма «SAT-1/I» (n=5, p<0,01)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.172.32.1>

Название процесса	Параметр	Количественное значение	Результат процесса
Культивирование вируса ящура в клетках линии ВНК-21/SUSP/ARRIAN	Концентрация клеток для заражения, млн/см ³	4,5±0,1	ЦПД – 95-100% C _{146S} = 1,48±0,01 мкг/см ³ T = 7,83±0,14 lg ТЦД ₅₀ /см ³
	Время репродукции вируса, ч	13,75±0,25	
	Температура, °C	37,0±0,1	
	Доза заражения, ТЦД ₅₀ /см ³	0,001	
Инактивация вируса ящура	Концентрация бинарного этиленimina, %	0,045	T _{0ч} = 7,83±0,14 lg ТЦД ₅₀ /см ³ T _{5ч} = 0 lg ТЦД ₅₀ /см ³ T _{12ч} = -10,96 lg ТЦД ₅₀ /см ³
	Время инактивации, ч	12	
Очистка антигена вируса ящура	Концентрация полигексаметиленгуанидина (ПГМГ), %	0,01	Снижение общего белка на 22% (высокая очистка), снижение 146S компонента на 1,4% (незначительная потеря).
Концентрирование антигена вируса ящура (метод ультрафильтрации с применением тангенциальной установки)	Кратность концентрирования, раз	№ 1 – 15,4х № 2 – 17,1х № 3 – 18,8х	C _{146S} составила № 1 – 22,01±0,02 мкг/см ³ № 2 – 24,99±0,02 мкг/см ³ № 3 – 27,52±0,02 мкг/см ³

Примечание: ЦПД – цитопатическое действие вируса, C_{146S} – концентрация 146S компонента, T – титр инфекционной активности вируса, х – кратность концентрирования

Из трёх концентратов антигена вируса ящура штамма «SAT-1/I» методом эмульгирования с масляным адъювантом Montanide™ ISA-61 VG изготовили три опытные образца вакцины.

Необходимо было экспериментальное установление такой концентрации 146S частиц в расчёте на стандартную дозу (2,0 см³), которая обеспечивала бы индукцию ВНА с защитным уровнем против гомологичного штамма вируса ящура уже на 7-е сутки поствакцинального периода. С этой целью в трёх образцах (№ 1, № 2 и № 3) количество 146S компонента составляло 18, 20 и 22 мкг на дозу, соответственно.

Каждый вакцинный образец в целомом, неразведённом виде вводили внутримышечно пяти головам КРС. На 7-е сутки после однократной иммунизации отбирали пробы крови и исследовали сыворотки в РМН. Итоговые данные, отражающие зависимость уровня специфического гуморального ответа от количества 146S компонента, обобщены на рисунке 1.

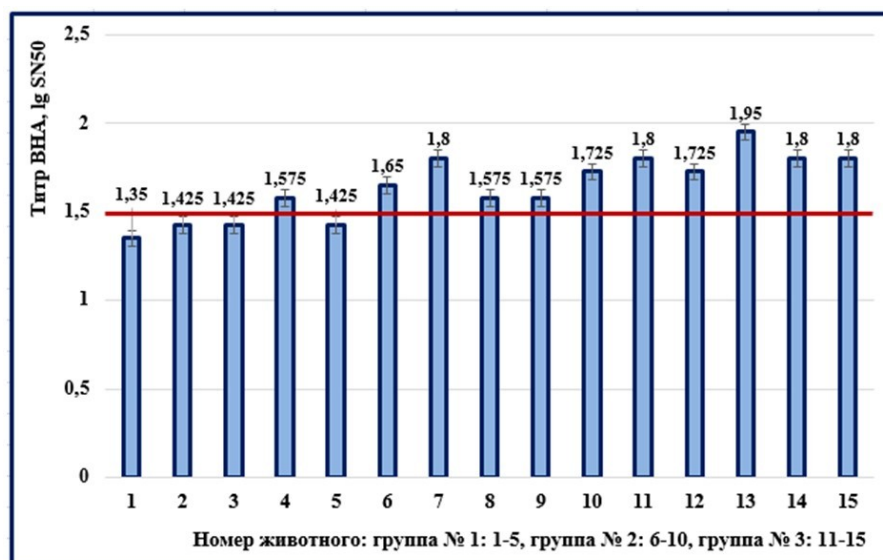


Рисунок 1 - Титры ВНА в сыворотках крови КРС на 7 сутки после введения экспериментальных образцов вакцины эмульсионной против ящура генотипа SAT-1/1 с разным содержанием 146S компонента в дозе (n=5, $M \pm m$, $p < 0,01$)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.172.32.2>

Анализ представленных на рисунке 1 результатов исследования вирусонейтрализующей активности сывороток крови КРС свидетельствовал о выраженной дозозависимой иммуногенности экспериментальных образцов эмульсионной вакцины против ящура генотипа SAT-1/1. Исходный уровень специфических антител у всех животных (n=15) во всех группах составил $< 0,3 \lg SN_{50}$.

На 7-е сутки после однократного введения препаратов зафиксирован достоверный ($p < 0,01$) сероконверсионный сдвиг во всех опытных группах, при этом средние геометрические титры ВНА составили $1,440 \pm 0,082 \lg SN_{50}$ для вакцины №1 с содержанием 146S антигена 18 мкг/доза, $1,665 \pm 0,098 \lg SN_{50}$ для вакцины №2 (20 мкг/доза) и $1,815 \pm 0,082 \lg SN_{50}$ для вакцины №3 (22 мкг/доза). Статистическая обработка с использованием параметрического критерия Стьюдента для независимых выборок выявила высокозначимые различия между группами: при сравнении вакцин №1 и №2 $t = 3,41$ при $df = 8$, что соответствует $p < 0,01$; между №2 и №3 $t = 2,89$ ($p < 0,05$), а между крайними вариантами (№1 и №3) $t = 6,21$ ($p < 0,001$). Такая градиентная зависимость указывала на то, что увеличение концентрации 146S частиц в диапазоне 18–22 мкг в дозе линейно стимулировало нарастание титра вирусонейтрализующих иммуноглобулинов, причем коэффициент корреляции Пирсона между дозой антигена и средним титром ВНА составляет $r = 0,98$, что подтверждает практически полную прямую связь.

Важно отметить, что критерием эффективности для экстренной вакцинации против ящура является уровень ВНА $\geq 1,5 \lg SN_{50}$. Исходя из этого, вакцина №1 с титром $1,440 \pm 0,082 \lg SN_{50}$ не достигала порогового значения, тогда как обе вакцины с более высокой антигенной нагрузкой №2 ($1,665 \pm 0,098 \lg SN_{50}$) и №3 ($1,815 \pm 0,082 \lg SN_{50}$) уверенно превышали данный порог.

146S компонент, представляющий собой целый вирион с нативной конформацией капсидных белков, является основным индуктором ВНА, и его концентрация в эмульсионной вакцине лимитирует скорость и интенсивность поствакцинального гуморального ответа за счет количества представляемых Т-зависимых эпитопов и эффективности захвата антигенпрезентирующими клетками. При этом наблюдаемая гетерогенность индивидуальных титров внутри групп, выраженная в стандартных отклонениях (от 0,082 до 0,098 $\lg SN_{50}$), отражали естественные различия особей в иммунореактивности, однако малая величина ошибки средней свидетельствовал о хорошей воспроизводимости иммунного ответа в пределах каждой группы. Таким образом, на основании проведенного исследования можно заключить, что минимальная эффективная доза 146S антигена для обеспечения защитного уровня ВНА ($\geq 1,5 \lg SN_{50}$) к 7-м суткам после иммунизации КРС против ящура SAT-1/1 в условиях эксперимента составляла 20 мкг на дозу, при этом дальнейшее увеличение до 22 мкг обеспечивало статистически значимое, хотя и менее выраженное, преимущество в среднем титре, что могло быть клинически значимо в условиях высокой вирусной нагрузки или при необходимости более длительной циркуляции антител.

Вакцина с содержанием 146S частиц 18 мкг в дозе не обеспечивала требуемого уровня защиты в ранние сроки после иммунизации. Полученные результаты однозначно демонстрировали критическую зависимость «доза-эффект» в системе индукции гуморального иммунитета и служили основой для выбора оптимальной антигенной нагрузки при изготовлении эмульсионных вакцин против ящура для создания протективного иммунитета на 7-е сутки поствакцинального периода.

На следующем этапе исследования применяли эмульсионную вакцину с содержанием 146S компонента, равным 20 мкг в дозе. Из полученного опытного образца был приготовлен ряд разведений для КРС с 4-ти кратным шагом (цельная, 1/4, 1/16). В качестве контроля вируса оставили 2 головы без вакцинации.

В рамках исследования экспериментального образца вакцины проводили определение двух ключевых показателей биологической безопасности — отсутствия вирулентности и реактогенности (безвредности) для целевого вида животных при введении тройной дозы препарата двум головам КРС. По результатам испытания установлено, что на

протяжении 14-суточного поствакцинального наблюдения все иммунизированные особи сохраняли клиническое благополучие, а при последующем патологоанатомическом исследовании не выявлено каких-либо макро- или микроскопических изменений, патогномоничных для ящура. Совокупность приведённых данных убедительно подтверждала, что разработанный препарат являлся авирулентным.

В ходе определения безвредности была зафиксирована временная гипертермическая реакция: у привитых животных температура тела повышалась до 41,8 °С и удерживалась на этом уровне в течение 1–2 суток после введения вакцины, после чего постепенно возвращалась к физиологической норме и в остальной период мониторинга стабильно колебалась в пределах 38,9–38,3 °С, что свидетельствовало об отсутствии выраженного пирогенного эффекта и удовлетворительной переносимости препарата.

С целью выявления специфического гуморального ответа к неструктурным полипептидам возбудителя ящура проводили серологический скрининг сывороточных проб, взятых у КРС до проведения вакцинации и на 14-е сутки после иммунизации. По итогам исследований все анализируемые сыворотки крови характеризовались уровнем ингибции менее 50%, что интерпретировалось как отсутствие в них антител, специфичных к неструктурным белкам вируса ящура.

На следующем этапе работы проводили определение иммуногенных свойств вакцины. На 0 и 7 сутки после введения экспериментального образца у КРС отбирали кровь и проводили исследование полученных сывороток крови в реакции нейтрализации (таблица 2).

Таблица 2 - Иммуногенность вакцины эмульсионной против ящура генотипа SAT-1/I с содержанием 146S компонента 20 мкг в дозе на 7-е сутки после введения препарата (n=5, M±m, p<0,01)

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2026.172.32.3>

Разведение вводимой вакцины	№ животных п/п	Титр антител в РМН, lg SN ₅₀	Результаты контрольного заражения	ПД ₅₀
Без разведения	1	1,725	—	13,93
	2	1,575	—	
	3	1,575	—	
	4	1,800	—	
	5	1,650	—	
	M±m	1,665±0,098	5/5	
1/4	6	1,500	—	
	7	1,350	—	
	8	1,500	—	
	9	1,425	—	
	10	1,500	—	
	M±m	1,455±0,067	5/5	
1/16	11	0,825	+	
	12	0,825	+	
	13	1,050	—	
	14	0,825	+	
	15	1,200	—	
	M±m	0,945±0,173	2/5	
контроль 1		—	+	
контроль 2		—	+	

Примечание: защитные титры ВНА против ящура составляют $\geq 1,500$ lg SN₅₀

На 0 сутки сыворотки крови КРС не содержали антител против вируса ящура штамма «SAT-1/I».

Представленные в таблице 2 экспериментальные данные, полученные при определении иммуногенности эмульсионной инактивированной вакцины против ящура генотипа SAT-1/I, содержащей 20 мкг 146S компонента в иммунизирующей дозе, демонстрировали дозозависимую корреляцию между концентрацией вводимого антигена и напряженностью поствакцинального гуморального иммунитета у КРС на 7-е сутки после однократной иммунизации, что соответствовало фазе первичного иммунного ответа и позволяло объективно оценить раннюю сероконверсию.

В группе животных, получивших вакцину без разведения (20 мкг), средний геометрический титр ВНА в РН составлял 1,665±0,098 lg SN₅₀. Т-критерий Стьюдента был равен 1,68 (n=5, p<0,05), различия статистически значимы и выше. Все пять животных данной группы демонстрировали полную защиту к контрольному заражению гомологичным штаммом (5/5 защищены), что подтверждало высокую протективную эффективность вакцины.

При разведении вакцины 1:4 (содержание 146S компонента — 5 мкг) наблюдалось снижение среднего титра ВНА до $1,455 \pm 0,067 \lg SN_{50}$. Сравнение с группой «без разведения» выявило статистически значимое различие ($t=2,89$; $p<0,05$; $df=8$), свидетельствующее о дозозависимом характере иммунного ответа на раннем этапе. Несмотря на субпротективный средний титр антител, все животные в данной группе (5/5) также остались здоровыми, что указывало на наличие не только гуморального, но и клеточно-опосредованного иммунитета.

Критический сдвиг произошел в группе с разведением 1:16 (содержание 146S — 1,25 мкг), где средний титр ВНА снижился до $0,945 \pm 0,173 \lg SN_{50}$, что более чем в 1,5 раза ниже защитного порога. При сравнении с группой «разведение $\frac{1}{4}$ » различия достоверны ($t=5,12$; $p<0,01$; $df=8$). В этой группе 2 из 5 животных (40%) остались здоровыми после контрольного заражения, тогда как у трех животных (№11, 12 и №14 с титрами ВНА $0,825 \lg SN_{50}$) развивалась типичная клиническая картина ящура, при этом важно подчеркнуть, что животные с титром антител $\geq 1,050 \lg SN_{50}$ (№13 и №15) оказались защищены. Следует также отметить, что выявлена высокая положительная корреляция между дозой антигена и уровнем ВНА на 7-е сутки ($r=0,89$).

Рассчитанное по методу Кербера количество протективных доз ($ПД_{50}$) составило 13,93 в прививном объеме. Таким образом, эмульсионная вакцина против ящура генотипа SAT-1/I с содержанием 146S компонента 20 мкг в дозе демонстрировала высокую иммуногенность в условиях эксперимента, обеспечивая защиту КРС при введении препарата в цельном виде.

Заключение

Разработана вакцина инактивированная эмульсионная против ящура генотипа SAT 1/I для создания протективного иммунитета на 7-е сутки поствакцинального периода на основе эпизоотологически актуального штамма «SAT-1/I».

Доказано, что технология культивирования в суспензионной линии ВНК-21/SUSP/ARRIAN позволяла достичь значение титра инфекционной активности $7,83 \lg TCID_{50}/cm^3$ и концентрации 146S компонента $1,48 \text{ мкг}/cm^3$, подтверждая промышленную масштабируемость процесса, а экспериментально установленная минимальная эффективная доза 146S антигена, равная 20 мкг в иммунизирующей дозе, индуцировала выработку ВНА с защитным уровнем ($\geq 1,5 \lg SN_{50}$) к 7-м суткам после однократной вакцинации.

Выявлено, что при данной антигенной нагрузке все иммунизированные животные (5/5) были полностью защищены от контрольного заражения гомологичным вирулентным штаммом в дозе 10^4 ИД_{50} , что подтверждало высокую протективную активность препарата. Снижение содержания 146S компонента до 5 мкг/доза (разведение 1/4) приводило к уменьшению среднего титра ВНА ($1,455 \lg SN_{50}$) с 100%-ной защитой, а при 1,25 мкг/доза (разведение 1/16) защита составляла 40% (2/5).

Количество протективных доз ($ПД_{50}$) составило 13,93, что свидетельствовало о высокой эффективности вакцины даже при значительных разведениях, а безвредность препарата подтверждена отсутствием клинических и патологоанатомических признаков ящура при введении тройной дозы, транзиторной гипертермией (разрешается за 1–2 суток) и отрицательными результатами ИФА на антитела к неструктурным белкам.

Разработанная вакцина рекомендуется для экстренной кольцевой иммунизации в угрожаемых зонах и профилактической вакцинации в эндемичных по ящуру генотипа SAT-1/I регионах, обеспечивая формирование протективного иммунитета в критический 7-суточный период.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Бурова О.А. Ящур: факторы риска и меры контроля (обзор) / О.А. Бурова, О.И. Захарова, И.В. Яшин [и др.] // *Аграрная наука Евро-Северо-Востока*. — 2023. — Т. 24, № 3. — С. 346–358. — DOI: 10.30766/2072-9081.2023.24.3.346-358.
2. Kim D. Antigen production and immunogenicity of the SAT1 BOT-R strain as a candidate for SAT1 vaccine banking / D. Kim, S.Y. Park, G. Lee [et al.] // *Viruses*. — 2026. — Vol. 18, № 5. — P. 537. — DOI: 10.3390/v18050537.
3. Kim D. Calcium Chloride Treatment Enhances Antigen Production in Foot-and-Mouth Disease Vaccines for Serotypes SAT1 and SAT3 / D. Kim, S.Y. Park, G. Lee [et al.] // *Vaccines*. — 2024. — Vol. 12, № 3. — P. 231. — DOI: 10.3390/vaccines12030231.
4. Banda F. Characterization of foot-and-mouth disease viruses in Zambia — implications for the epidemiology of the disease in Southern Africa / F. Banda, Y. Sinkala, L. Mataa [et al.] // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13, № 11. — P. 2195. — DOI: 10.3390/v13112195.
5. Abousenna M.S. Comprehensive evaluation of an emergency monovalent SAT1 foot and mouth disease vaccine: antigen quality, product stability, and protective efficacy / M.S. Abousenna, N.G. Shafik, S.E.A. El Sawy [et al.] // *PLoS ONE*. — 2026. — Vol. 21, № 5. — P. e0353701. — DOI: 10.1371/journal.pone.0353701.
6. Abousenna M.S. Current situation and emerging lineages of foot and mouth disease virus in Egypt: historical emergence of SAT1 and implications for vaccination policy / M.S. Abousenna, N.G. Shafik, S.E.A. El Sawy [et al.] // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. — 2026. — Vol. 275. — P. 111063. — DOI: 10.1016/j.vetimm.2026.111063.



7. Ziafati Kafi Z. Emergence of foot and mouth disease virus SAT 1 topotype III in Iran: molecular and phylogenetic analysis / Z. Ziafati Kafi, M.H. Fallah Mehrabadi, S. Sarmadi [et al.] // *Virus Genes*. — 2026. — Vol. 62, № 3. — P. 341. — DOI: 10.1007/s11262-026-02230-1.
8. Kim J.Y. Evaluation of antigen productivity and inactivation kinetics of a recombinant SAT1 vaccine strain / J.Y. Kim, S.Y. Park, G. Lee [et al.] // *Viruses*. — 2026. — Vol. 18, № 5. — P. 537. — DOI: 10.3390/v18050537.
9. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. — Paris : WOA, 2025.
10. Hussain S. Recombination hotspots and genetic variability in foot and mouth disease virus genomes: a comparative genomic and phylogeographic analysis / S. Hussain [et al.] // *Archives of Virology*. — 2025. — DOI: 10.1007/s00705-025-06275-5.
11. Jackson B. Selection of naturally stable candidate vaccine strains of foot and mouth disease virus for East Africa / B. Jackson, K.T.T.M.J. Van, S.J. Bart [et al.] // *Vaccine*. — 2021. — Vol. 39, № 34. — P. 4875–4884. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.001.
12. Mwiine F.N. Serological and phylogenetic characterization of foot and mouth disease viruses from Uganda during cross-sectional surveillance study in cattle between 2014 and 2017 / F.N. Mwiine, C. Ayebazibwe, W. Olaho-Mukani [et al.] // *Transboundary and Emerging Diseases*. — 2019. — Vol. 66, № 5. — P. 2011–2024. — DOI: 10.1111/tbed.13249.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Burova O.A. Yashchur: faktory riska i mery kontrolya (obzor) [Foot-and-mouth disease: risk factors and control measures (review)] / O.A. Burova, O.I. Zakharova, I.V. Yashin [et al.] // *Agrarnaya nauka Yevro-Severo-Vostoka* [Agricultural Science Euro-North-East]. — 2023. — Vol. 24, № 3. — P. 346–358. — DOI: 10.30766/2072-9081.2023.24.3.346-358. [in Russian]
2. Kim D. Antigen production and immunogenicity of the SAT1 BOT-R strain as a candidate for SAT1 vaccine banking / D. Kim, S.Y. Park, G. Lee [et al.] // *Viruses*. — 2026. — Vol. 18, № 5. — P. 537. — DOI: 10.3390/v18050537.
3. Kim D. Calcium Chloride Treatment Enhances Antigen Production in Foot-and-Mouth Disease Vaccines for Serotypes SAT1 and SAT3 / D. Kim, S.Y. Park, G. Lee [et al.] // *Vaccines*. — 2024. — Vol. 12, № 3. — P. 231. — DOI: 10.3390/vaccines12030231.
4. Banda F. Characterization of foot-and-mouth disease viruses in Zambia — implications for the epidemiology of the disease in Southern Africa / F. Banda, Y. Sinkala, L. Mataa [et al.] // *Viruses*. — 2021. — Vol. 13, № 11. — P. 2195. — DOI: 10.3390/v13112195.
5. Abousenna M.S. Comprehensive evaluation of an emergency monovalent SAT1 foot and mouth disease vaccine: antigen quality, product stability, and protective efficacy / M.S. Abousenna, N.G. Shafik, S.E.A. El Sawy [et al.] // *PLoS ONE*. — 2026. — Vol. 21, № 5. — P. e0353701. — DOI: 10.1371/journal.pone.0353701.
6. Abousenna M.S. Current situation and emerging lineages of foot and mouth disease virus in Egypt: historical emergence of SAT1 and implications for vaccination policy / M.S. Abousenna, N.G. Shafik, S.E.A. El Sawy [et al.] // *Veterinary Immunology and Immunopathology*. — 2026. — Vol. 275. — P. 111063. — DOI: 10.1016/j.vetimm.2026.111063.
7. Ziafati Kafi Z. Emergence of foot and mouth disease virus SAT 1 topotype III in Iran: molecular and phylogenetic analysis / Z. Ziafati Kafi, M.H. Fallah Mehrabadi, S. Sarmadi [et al.] // *Virus Genes*. — 2026. — Vol. 62, № 3. — P. 341. — DOI: 10.1007/s11262-026-02230-1.
8. Kim J.Y. Evaluation of antigen productivity and inactivation kinetics of a recombinant SAT1 vaccine strain / J.Y. Kim, S.Y. Park, G. Lee [et al.] // *Viruses*. — 2026. — Vol. 18, № 5. — P. 537. — DOI: 10.3390/v18050537.
9. Manual of diagnostic tests and vaccines for terrestrial animals. — Paris : WOA, 2025.
10. Hussain S. Recombination hotspots and genetic variability in foot and mouth disease virus genomes: a comparative genomic and phylogeographic analysis / S. Hussain [et al.] // *Archives of Virology*. — 2025. — DOI: 10.1007/s00705-025-06275-5.
11. Jackson B. Selection of naturally stable candidate vaccine strains of foot and mouth disease virus for East Africa / B. Jackson, K.T.T.M.J. Van, S.J. Bart [et al.] // *Vaccine*. — 2021. — Vol. 39, № 34. — P. 4875–4884. — DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.07.001.
12. Mwiine F.N. Serological and phylogenetic characterization of foot and mouth disease viruses from Uganda during cross-sectional surveillance study in cattle between 2014 and 2017 / F.N. Mwiine, C. Ayebazibwe, W. Olaho-Mukani [et al.] // *Transboundary and Emerging Diseases*. — 2019. — Vol. 66, № 5. — P. 2011–2024. — DOI: 10.1111/tbed.13249.