

П.В. Бурков¹
М.А. Дерхо¹
М.Б. Ребезов^{2, 3} ✉
П.Н. Щербаков¹
А.О. Дерхо¹

¹Южно-Уральский государственный аграрный университет, Троицк, Россия

²Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова Российской академии наук, Москва, Россия

³Уральский государственный аграрный университет, Екатеринбург, Россия

✉ rebezov@yandex.ru

Поступила в редакцию: 20.05.2024
Одобрена после рецензирования: 12.08.2024
Принята к публикации: 28.08.2024

© Бурков П.В., Дерхо М.А., Ребезов М.Б., Щербаков П.Н., Дерхо А.О.

Pavel V. Burkov¹
Marina A. Derkho¹
Maksim B. Rebezov^{2, 3} ✉
Pavel N. Shcherbakov¹
Arina O. Derkho¹

¹South Ural State Agrarian University, Troitsk, Russia

²Gorbatov Research center for Food Systems, Moscow, Russia

³Ural State Agrarian University, Yekaterinburg, Russia

✉ rebezov@yandex.ru

Received by the editorial office: 20.05.2024
Accepted in revised: 12.08.2024
Accepted for publication: 28.08.2024

© Burkov P.V., Derkho M.A., Rebezov M.B., Shcherbakov P.N., Derkho A.O.

Экспериментальное исследование острой токсичности внутримышечной формы специфического иммунобиостимулятора — трансфер-фактора

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Представлены данные о токсикологической оценке безопасности специфического иммунобиостимулятора антигеннаправленного действия «Трансфер-фактора» в форме, готовой для внутримышечного применения, и полученного из крови гипериммунизированных доноров, на лабораторных животных в остром эксперименте.

Методы. Объектом исследования явилась готовая форма «Трансфер-фактора», острая токсичность которого определена в моделях на лабораторных животных (нелинейные мыши, нелинейные крысы).

Результаты. Установлено, что после введения препарата мышам внутримышечно (0,25 мл/гол) и внутривентриально (0,5 мл/гол), крысам внутримышечно (2,5 мл/гол) и внутривентриально (2,5 мл/гол) наблюдается тремор мышц, исчезающий через 15–20 мин. Внутривентриальное введение препарата мышам и крысам в дозировках 0,75 мл/гол и 3,75 мл/гол, соответственно, определяет наличие тремора длительностью 40 мин. В ходе 14-суточного периода наблюдений масса тела мышей и крыс увеличивается на 10,15–14,25% и 11,84–17,67%. При аутопсии животных не выявляются видимые изменения в расположении органов и жидкость в брюшной и плевральной полостях. Однако в легких, сердце, селезенке и печени обнаруживаются некоторые патологические изменения цвета, консистенции и размера при внутримышечном введении «Трансфер-фактора» мышам и крысам в дозировке 0,25 мл/гол и 2,5 мл/гол, внутривентриальном введении мышам в дозировке 0,5 мл/гол и 0,75 мл/гол и крысам 2,5 мл/гол и 3,75 мл/гол. По совокупности изменений жизненно важных признаков лабораторных животных, массы тела и макроскопических характеристик внутренних органов по ГОСТ 12.1.007-76 препарат «Трансфер-фактор» может быть отнесен к IV классу опасности «Вещества малоопасные».

Ключевые слова: трансфер-фактор, острая токсичность, мыши, крысы

Для цитирования: Бурков П.В., Дерхо М.А., Ребезов М.Б., Щербаков П.Н., Дерхо А.О. Экспериментальное исследование острой токсичности внутримышечной формы специфического иммунобиостимулятора — трансфер-фактора. *Аграрная наука*. 2024; 386(9): 40–47.

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-386-9-40-47>

Experimental study of acute toxicity of the intramuscular form of a specific immunobiostimulator — transfer factor

ABSTRACT

Relevance. The article presents data on the toxicological assessment of the safety of the specific immunobiostimulator of antigen-directed action “Transfer Factor” in a form ready for intramuscular administration and obtained from the blood of hyperimmunized donors on laboratory animals in an acute experiment.

Methods. The object of the study was the finished form of “Transfer Factor”, the acute toxicity of which was determined in models on laboratory animals (nonlinear mice, nonlinear rats).

Results. It was found that after administration of the drug to mice intramuscularly (0.25 ml/head) and intraperitoneally (0.5 ml/head), to rats intramuscularly (2.5 ml/head) and intraperitoneally (2.5 ml/head), muscle tremor is observed, disappearing after 15–20 minutes. Intraperitoneal administration of the drug to mice and rats in dosages of 0.75 ml/head and 3.75 ml/head, respectively, determines the presence of tremor lasting 40 minutes. During the 14-day observation period, the body weight of mice and rats increases by 10.15–14.25 and 11.84–17.67%. Autopsy of animals does not reveal visible changes in the location of organs and fluid in the abdominal and pleural cavities. However, some pathological changes in color, consistency and size are found in the lungs, heart, spleen and liver with intramuscular administration of Transfer Factor to mice and rats at a dose of 0.25 ml/head and 2.5 ml/head, intraperitoneal administration to mice at a dose of 0.5 ml/head and 0.75 ml/head and to rats 2.5 ml/head and 3.75 ml/head. Based on the totality of changes in the vital signs of laboratory animals, body weight and macroscopic characteristics of internal organs according to GOST 12.1.007-76, the drug “Transfer Factor” can be classified as hazard class IV “Low-hazard substances”.

Key words: transfer factor, acute toxicity, mice, rats

For citation: Burkov P.V., Derkho M.A., Rebezov M.B., Shcherbakov P.N., Derkho A.O. Experimental study of acute toxicity of the intramuscular form of a specific immunobiostimulator — transfer factor. *Agrarian science*. 2024; 386(9): 40–47 (in Russian).

<https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-386-9-40-47>

Введение/Introduction

В последние годы активно внедряются схемы комплексной профилактики и лечения заболеваний различной этиологии, включающие использование иммуномодуляторов различного происхождения [1–3].

Многообещающим новым методом лечения и профилактики, хотя и недостаточно разработанным, является метод клеточной иммунотерапии, предусматривающий включение иммунокорректоров антигеннаправленного действия в используемые схемы, обладающих активностью фактора переноса («Трансфер-фактор») и цитотоксическими эффектами [4, 5].

«Трансфер-фактор» (ТФ), или диализируемый экстракт лейкоцитов (DLE), используется для запуска механизмов специфической иммунной реактивности в организме животных посредством инъекции лейкоцитарного препарата, полученного из крови иммунизированных доноров [6–8]. Он представляет собой гетерогенную смесь низкомолекулярных пептидов (< 10 кДа), которые высвобождаются при разрушении лейкоцитов периферической крови доноров [9, 10].

Способность «Трансфер-фактора» модулировать иммунные реакции сопряжена с его способностью, во-первых, выступать в роли иммунного активатора. Так, неиммунные популяции лейкоцитов, находящиеся под влиянием ТФ, приобретают улучшенную способность реагировать на специфические антигены за счет усиления выработки гамма-интерферона (IFN- γ), интерлейкина IL-2, IL-17 и фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) CD4+ Т-клетками [11, 12]. Поэтому против целевого антигена развивается улучшенный клеточно-опосредованный иммунный ответ. Кроме этого, «Трансфер-фактор» является усилителем каппа-легкой цепи активированных В-клеток (NF- κ B) [11] и дифференциально регулирует продукцию TNF- α , IL-6 и IL-8 лейкоцитами, активированными бактериальными компонентами [13]. Во-вторых, «Трансфер-фактор», как иммунный супрессор, поддерживает баланс иммунной системы, предотвращая ее гиперактивность при отсутствии новых угроз.

Компоненты-супрессоры ТФ участвуют в регуляции иммунного ответа на антиген путем модуляции продукции IL-10 [14]. «Трансфер-фактор» в организме животных проявляет гемопоэтическую активность, бактерицидные и бактериостатические свойства [15, 16].

Совокупность биологических эффектов «Трансфер-фактора» определяет возможность его использования в качестве иммуномодулятора в схемах лечения широкого спектра заболеваний. По данным [9], специфический антиген «Трансфер-фактор» существует для большинства (если не для всех) антигенов. Он относится к числу механизмов, с помощью которых может быть достигнута передача иммунологической памяти от одного поколения к другому для усиления иммунного ответа [17].

Однако точная природа «Трансфер-фактора» до сих пор неизвестна, что определяет необходимость определения его фармакокинетики и дозировки в зависимости от способа введения в каждом конкретном случае (потенциальное клиническое применение при определенной патологии). Согласно данным [18], доклинические исследования позволяют выявить переменные, влияющие на биологию и функцию лимфоцитов и эффективность иммунного препарата. При этом доклиническое

тестирование является необходимым условием для последующих клинических испытаний [19–22].

Эффективность и безопасность «Трансфер-фактора» (диализируемого экстракта лейкоцитов) зависит от выбора целевого антигена [23–26]. Данный аспект определяет необходимость получения информации о границах между его «защитными» и токсическими свойствами. Для оценки безопасности любых препаратов, в том числе и «Трансфер-фактора», предусмотрено проведение доклинических исследований, частью которых является определение специфических видов токсичности [27, 28]. Их характеристика позволяет найти баланс между эффективностью и безопасностью.

Цель работы — токсикологическая оценка безопасности специфического иммунобиостимулятора антигеннаправленного действия («Трансфер-фактора») в форме, готовой для внутримышечного применения, полученного из крови гипериммунизированных доноров, на лабораторных животных в остром эксперименте.

Материалы и методы исследования / Materials and methods

Общая характеристика препарата «Трансфер-фактор». Комплексный иммунокорректирующий препарат, полученный современными биотехнологическими методами из крови крупного рогатого скота, вакцинированного против респираторно-репродуктивной и цирковирусной инфекции свиней [29–32]. В качестве действующего вещества содержит трансфер-факторные белки, полученные из лейкоцитов крови под влиянием специфического антигена [31].

Внешний вид препарата «Трансфер-фактор»: прозрачная, слегка опалесцирующая жидкость.

Характеристика экспериментальных животных. Протокол экспериментальных исследований был одобрен комитетом по биоэтике ФГБНУ «Уральский федеральный аграрный научно-исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук» (УрФАНИЦ УрО РАН, г. Екатеринбург, Россия), на базе которого выполнялись исследования по договору с ФГБОУ ВО «Южно-Уральский ГАУ». Исследования выполнены в лаборатории иммунологии и патобиохимии Уральского научно-исследовательского ветеринарного института (г. Екатеринбург, Россия), являющегося структурным подразделением ФГБНУ УрФАНИЦ УрО РАН. При планировании и выполнении работы руководствовались рекомендациями, приведенными в учебном пособии «Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте»¹ и Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ².

Экспериментальная часть исследований, в ходе которой изучалась острая токсичность препарата «Трансфер-фактор», выполнена с использованием двух видов животных:

- 1) нелинейные белые мыши ($n = 40$);
- 2) нелинейные белые крысы ($n = 40$).

Опытные группы формировались из условно здоровых половозрелых животных, которые ранее не были беременными, не рожали и не использовались в различных испытаниях.

Возраст и масса тела грызунов на момент формирования опытных групп составляли, соответственно, у:

¹ Западнюк И.П. и др. Разведение, содержание, использование в эксперименте: учебное пособие. Киев. 1974; 303.

² Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / Под общей редакцией члена-корреспондента РАМН, профессора Р.У. Хабриева. 2-изд. (перераб. и доп.). 2005; 832.

мышей — 10–11 недель и 18–22 г; крыс — 8–10 недель и 150–160 г.

Все животные, включенные в состав опытных групп, были выдержаны в условиях 14-суточного карантина. Содержание грызунов в условиях вивария Уральского НИВИ осуществлялось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации³, ГОСТ 33216⁴ и ГОСТ 33215⁵. Для кормления грызунов опытных групп использовали полнорационные гранулированные комбикорма. Они были изготовлены на АО «Богдановичский комбикормовый завод» по ГОСТ 34566⁶. Процесс поения организован с использованием стандартных поилок, в которые поступала водопроводная вода, качество ее соответствовало ГОСТ Р 51232⁷.

Помещения вивария, в которых содержались грызуны опытных групп, имели стандартные условия окружающей среды. Освещение было естественно-искусственное и предусматривало 12-часовой цикл света и темноты. Температурно-влажностные параметры микроклимата контролировались прибором гигрометр психрометрический ВИТ-2 (Россия). Средства измерения поверены. При этом температура воздуха колебалась от 20 до 22 °С, относительная влажность — от 50 до 60%, что соответствовало норме.

Формирование опытных групп грызунов было выполнено за 7 дней до начала эксперимента. В качестве критерия подбора животных в группу использовали массу тела, которая стандартизирована по возрасту [33, 34]. При этом колебания массы тела отдельных особей относительно среднего значения в группе варьировали в пределах 10%. Каждая особь в группе была маркирована.

Для контроля массы тела животных проводили индивидуальное взвешивание на весах CAS SW-10 (Южная Корея). Средства измерения поверены.

Ночь перед опытом лабораторные животные находились без корма, питьевая вода — в свободном доступе. Утром (непосредственно перед экспериментом) взвешивали животных. Препарат «Трансфер-фактор» вводили однократно в постоянной концентрации (табл. 1).

Для клинического наблюдения за лабораторными животными после введения препарата использовалась стандартная процедура, которая предусматривала регистрацию изменения в течение первых 30 мин. острого эксперимента, а далее каждый час в течение 4 часов.

По истечении данного периода наблюдений животным давали корм.

Общая длительность острого эксперимента составила 14 суток, в ходе которых один раз в сутки (в 10 ч. утра) проводили учет клинического состояния животных и регистрировали наличие случаев смертности. При этом особо обращали внимание на клинические признаки, соответствующие острому токсикозу. Их регистрация выполнялась у каждого животного опытной группы.

Особое внимание уделяли выраженности клинических признаков, времени их появления и обратимости. Учету подлежали общее состояние животных (особенно окраска слизистых оболочек) и поведенческие реакции,

Таблица 1. Дизайн эксперимента

Table 1. Experimental design

Вид лабораторных животных	Количество особей в группе	Способ введения препарата	Доза препарата «Трансфер-фактор»
Нелинейные мыши	n = 10	внутримышечно	0,1 мл/гол
Нелинейные мыши	n = 10	внутримышечно	0,25 мл/гол
Нелинейные мыши	n = 10	внутрибрюшинно	0,5 мл/гол
Нелинейные мыши	n = 10	внутрибрюшинно	0,75 мл/гол
Нелинейные крысы	n = 10	внутримышечно	1,0 мл/гол
Нелинейные крысы	n = 10	внутримышечно	2,5 мл/гол
Нелинейные крысы	n = 10	внутрибрюшинно	2,5 мл/гол
Нелинейные крысы	n = 10	внутрибрюшинно	3,75 мл/гол

наличие или отсутствие аппетита, выраженность мышечной активности и состояние скелетных мышц.

Кроме этого, регистрировали реакцию животных на различные раздражители (тактильные, болевые, звуковые, световые), количество дефекаций и консистенцию фекалий.

Взвешивание животных проводили на 7-й и 14-й день эксперимента. После окончания эксперимента проводили эвтаназию мышей и крыс с соблюдением принципов гуманного отношения к животным, их аутопсию и макроскопическую оценку внутренних органов. При этом особое внимание уделяли осмотру легких, сердца, почек, селезенки, печени, кишечника и месту инъекции исследуемого препарата.

Статистическую обработку эмпирических данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics (США).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Внедрение в ветеринарную практику современных фармакологических средств возможно лишь при наличии испытаний, в ходе которых выявлены специфика их активности и категория безопасности. Данный вид экспериментальных исследований предусматривает определение безопасности препарата для организма лабораторных животных с учетом валидации дозозависимых эффектов [35, 36]. При этом лабораторные грызуны относительно недороги в содержании, доступны для использования в экспериментальных моделях, и полученные данные можно экстраполировать на другие виды животных [37].

Определение острой токсичности предусматривает проведение токсикометрической оценки и изучение симптомокомплекса отравления при однократном поступлении специфического иммунобиостимулятора в организм лабораторных животных.

Характеристика жизненно важных признаков лабораторных животных. Тестирование на острую токсичность предусматривает определение уровня летальности животных при однократном применении препарата, что свидетельствует о категории его опасности [38].

При оценке острой токсичности препарата «Трансфер-фактор» не было выявлено случаев смертности среди лабораторных животных опытных групп (все животные дожили до конца 14-суточного экспериментального периода), ярких признаков острой токсичности,

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации

от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

⁴ ГОСТ 33216-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами.

⁵ ГОСТ 33215-2014 Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур.

⁶ ГОСТ 34566-2019 Комбикорма полнорационные для лабораторных животных. Технические условия.

⁷ ГОСТ Р 51232-98 Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества.

что в целом свидетельствовало о высоком уровне безопасности испытуемого препарата.

Регистрация жизненно важных признаков у лабораторных животных в течение первых 30 мин. после внутримышечного введения препарата «Трансфер-фактор» мышам и крысам в дозировке 0,1 мл/гол и 1,0 мл/гол, соответственно, показала, что изменения в их общем физическом состоянии отсутствовали.

Все животные опытных групп были живы и активны, пили воду в обычном режиме, слизистые оболочки глаз и ротовой полости оставались бледно-розового цвета, частота и глубина дыхательных движений соответствовали физиологической норме, координация движений и тонус скелетных мышц не нарушены, угнетенного состояния не отмечали.

Цвет фекалий и консистенция соответствовали физиологической норме.

Однако после введения препарата «Трансфер-фактор» мышам внутримышечно (0,25 мл/гол) и внутрибрюшинно (0,5 мл/гол), крысам внутримышечно (2,5 мл/гол) и внутрибрюшинно (2,5 мл/гол) наблюдался тремор мышц, исчезающий через 15–20 мин. При внутрибрюшинном введении мышам и крысам в дозировках 0,75 мл/гол и 3,75 мл/гол, соответственно, продолжительность тремора достигала 40 мин. Следовательно, однократное введение препарата в относительно высокой дозе лабораторным животным характеризовалось острым нейротоксическим эффектом, что, по данным [39], является следствием физиологических и биохимических изменений в нервной системе. При этом введение препарата не сопровождалось формированием дегенеративных сдвигов в нейроцеллюлярных элементах, так как нейротоксический эффект имел обратимый характер.

Кратковременное периферическое нейротоксическое действие «Трансфер-фактора», возможно, связано с нарушением проведения нервных импульсов по двигательным волокнам мышечной ткани, сопряженным со скоростью всасывания препарата.

Через час после введения препарата «Трансфер-фактор» во всех дозировках в опытных группах животных не было выявлено летальных случаев. Однако наблюдалось снижение двигательной активности в условиях сохранения нормального потребления корма и воды. Следовательно, «двигательная заторможенность» не сопровождалась дефицитом пространственной ориентации животных, позволяя сохранять жизненно важные поведенческие функции [37]. Это можно отнести к кратковременной реакции организма лабораторных животных на введенный препарат.

Через 2 ч. после введения «Трансфер-фактора» лабораторным животным (независимо от дозировки и способа введения) в опытных группах все особи были живы. При этом восстановилась их двигательная активность до физиологического состояния, цвет фекалий и консистенция соответствовали норме.

В контрольных точках наблюдения за грызунами (через 3 и 4 ч.) после введения исследуемого препарата не отмечалось отрицательной динамики в их состоянии, отсутствовали и случаи смертности особей в опытных группах.

В течение последующего 14-суточного периода клинического наблюдения у животных опытных групп не были зарегистрированы признаки токсикоза и гибели. При этом отсутствовали отклонения в поведенческой и двигательной активности.

Таким образом, внутримышечное и внутрибрюшинное однократное введение «Трансфер-фактора»

нелинейным мышам и крысам не привело к смерти животных и появлению существенных токсических симптомов, за исключением кратковременного нейротоксического эффекта. При этом все животные характеризовались нормальным поведением и выжили до конца 14-суточного периода наблюдений.

Изменение массы тела. Оценка острой токсичности «Трансфер-фактора» с использованием фиксированных доз предусматривала контроль за массой лабораторных животных, которая является интегральным показателем состояния их организма в соответствующем возрасте [18, 19]. Ее изменчивость напрямую сопряжена с уровнем потребления корма, являющимся «ключевым параметром» здорового организма [40].

Результаты наблюдения за живой массой лабораторных животных в течение эксперимента представлены в таблицах 2, 3.

При первичном взвешивании мышей перед введением исследуемого препарата особи опытных групп практически не имели различий по массе тела, которая варьировала в интервале $17,82 \pm 1,32$ — $18,22 \pm 1,15$ г. Взвешивание мышей в контрольные точки опыта «через 7 дней» и «через 14 дней» показало, что она планомерно увеличивалась на 10,15–14,25%, свидетельствуя о росте и развитии особей в стандартизированных условиях кормления. Следовательно, введение препарата «Трансфер-фактор» не оказало влияния на уровень здоровья экспериментальных животных, так как не отразилось на их пищевом поведении и количестве потребляемого корма.

Тестирование острой токсичности «Трансфер-фактора» по изменению массы тела крыс показало, что она планомерно увеличивалась в ходе 14-суточного периода наблюдений (табл. 3). При этом в контрольной точке опыта «через 14 дней» по сравнению с данными первичного взвешивания ее прирост составил 11,84–17,67%, что, по данным [41], свидетельствует об отсутствии неблагоприятного воздействия исследуемого препарата на организм животных.

Таким образом, изменчивость массы тела лабораторных животных после однократного внутримышечного (внутрибрюшинного) введения препарата «Трансфер-фактор» в различных дозировках указывает на то, что он не оказал негативного воздействия на рост животных.

Макроскопическое исследование внутренних органов. Макроскопическая оценка внутренних органов

Таблица 2. Оценка изменчивости массы тела (г) мышей в ходе испытания острой токсичности препарата «Трансфер-фактор»

Table 2. Evaluation of body weight variability (g) of mice during acute toxicity testing of the drug «Transfer Factor»

Контрольные точки опыта	Внутримышечный способ введения, мл/гол		Внутрибрюшинный способ введения, мл/гол	
	0,1	0,25	0,5	0,75
Перед опытом	17,82 ± 1,32	18,03 ± 0,97	18,22 ± 1,15	18,10 ± 1,22
Через 7 дней	19,30 ± 1,40	19,23 ± 1,27	19,28 ± 1,38	19,17 ± 1,17
Через 14 дней	20,36 ± 1,51	20,25 ± 1,42	20,07 ± 1,61	19,98 ± 1,39

Таблица 3. Оценка изменчивости массы тела (г) крыс в ходе испытания острой токсичности препарата «Трансфер-фактор»

Table 3. Evaluation of body weight variability (g) of rats during acute toxicity testing of the drug «Transfer Factor»

Контрольные точки опыта	Внутримышечный способ введения, мл/гол		Внутрибрюшинный способ введения, мл/гол	
	1,0	2,5	2,5	3,75
Перед опытом	152,00 ± 7,23	146,50 ± 6,41	144,00 ± 6,98	147,00 ± 6,33
Через 7 дней	162,00 ± 7,57	161,00 ± 6,78	153,50 ± 7,53	159,50 ± 6,85
Через 14 дней	170,00 ± 6,32	173,50 ± 6,54	165,00 ± 6,19	167,00 ± 6,63

лабораторных животных, подвергнутых эвтаназии через 14 дней наблюдения, показала, что видимые изменения в расположении органов, жидкость в брюшной и плевральной полостях отсутствовали. Однако установлены некоторые патологические изменения цвета, консистенции и размера внутренних органов (табл. 4).

Согласно данным [42], макроскопические изменения во внутренних органах животных отражают направленность и динамику обменных процессов в их организме. Поэтому изменения, выявленные во внутренних органах лабораторных мышей и крыс после однократного введения препарата «Трансфер-фактор» в высоких дозировках, являются следствием запуска адаптационно-компенсаторных сдвигов в их организме, сопровождающихся изменением метаболического статуса клеток легких, сердца, печени и селезенки, функционирование которых прямо или косвенно сопряжено с функционированием иммунной системы.

Выводы/Conclusions

Таким образом, исследование острой токсичности препарата «Трансфер-фактор» показывает, что после его введения мышам внутримышечно (0,25 мл/гол) и внутрибрюшинно (0,5 мл/гол), крысам внутримышечно (2,5 мл/гол) и внутрибрюшинно (2,5 мл/гол) наблюдается тремор мышц, исчезающий через 15–20 минут.

При внутрибрюшинном введении препарата мышам и крысам в дозировках 0,75 мл/гол и 3,75 мл/гол, соответственно, продолжительность тремора достигает 40 мин. В ходе 14-суточного периода наблюдений масса тела мышей и крыс увеличивается на 10,15–14,25% и 11,84–17,67%, свидетельствуя об отсутствии негативного воздействия препарата на рост животных.

При аутопсии животных после 14-суточного наблюдения видимых изменений в расположении органов не выявлено, жидкость в брюшной и плевральной полостях отсутствует. Однако установлены некоторые патологические изменения цвета, консистенции и размера внутренних органов (легких, сердца, селезенки, печени): у мышей и крыс при внутримышечном введении «Трансфер-фактора» в дозировке 0,25 мл/гол и 2,5 мл/гол, внутрибрюшинном введении мышам в дозировке 0,5 мл/гол и 0,75 мл/гол, крысам — 2,5 мл/гол и 3,75 мл/гол.

Отсутствие гибели лабораторных животных при однократном введении препарата «Трансфер-фактор» в исследуемых дозировках позволяет сделать вывод о том, что он не обладает острой токсичностью и в соответствии с ГОСТ 12.1.007⁸ может быть отнесен

⁸ ГОСТ 12.1.007-76 Система стандартов безопасности труда. Вредные вещества. Классификация и общие требования безопасности.

Все авторы несут ответственность за работу и представленные данные. Все авторы внесли равный вклад в работу. Авторы в равной степени принимали участие в написании рукописи и несут равную ответственность за плагиат. Авторы объявили об отсутствии конфликта интересов.

ФИНАНСИРОВАНИЕ

Исследования выполнены в рамках регионального конкурса Российского научного фонда 2021 года «Проведение фундаментальных научных исследований и поисковых научных исследований отдельными научными группами» (соглашение № 22-16-20007 от 25.03.2022).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Islamiati Yu. *et al.* The Potential of Antiviral Compounds in Gletang (*Tridax procumbens* Linn.) in Inhibiting 3CLpro Receptor of SARS-CoV-2 Virus by In Silico. *Pharmacognosy Journal*. 2022; 14(6): 796-805. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.170>
- Kharisma V.D. *et al.* Garcinonxanthes from *Garcinia mangostana* L. against SARS-CoV-2 infection and cytokine storm pathway inhibition: A viroinformatics study. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*. 2023; 11(5): 743–756. https://doi.org/10.56499/jppres23.1650_11.5.743

Таблица 4. Результаты аутопсии лабораторных животных после испытания острой токсичности препарата «Трансфер-фактор»
Table 4. Autopsy results of laboratory animals after acute toxicity testing of the drug «Transfer Factor»

Группа	Данные аутопсии
Мыши (внутри-мышечное введение 0,1 мл/гол) Крысы (внутри-мышечное введение 1,0 мл/гол)	Размер легких не увеличен, легочная ткань бледно-розового цвета. Орган расположен симметрично, доли легкого не спавшиеся. Размер сердца не увеличен, орган умеренно кровенаполнен. У 60% животных консистенция миокарда слегка дряблая. Почки имеют гладкую поверхность. Форма органа бобовидная, цвет темно-коричневый. У 20% животных почки имеют светло-коричневый цвет. Селезенка не увеличена, цвет темно-вишневый, края органа острые, участки некроза отсутствуют. Печень не имеет видимых изменений, цвет органа темно-вишневый, края острые. Кишечник умеренно наполнен содержимым, имеет бледно-розовый цвет, участки гиперемии отсутствуют. Место инъекции без изменений.
Мыши (внутри-мышечное введение 0,25 мл/гол) Крысы (внутри-мышечное введение 2,5 мл/гол)	У 70% животных легкие имеют бледно-розовый цвет, небольшие спавшиеся участки саловидной консистенции с признаками некроза. Размер сердца не увеличен, орган умеренно кровенаполнен. У 50% животных консистенция миокарда дряблая. Поверхность почек гладкая, форма бобовидная, цвет темно-коричневый. Видимые изменения органа отсутствуют. Селезенка у 70% животных увеличена, бугристая, темно-вишневого цвета, с утолщенным краем, при разрезе края не смыкаются. Печень темно-вишневого цвета, край острый, но имеются очаги просветления, что соответствует признакам гепатоза. Кишечник бледно-розового цвета, без участков гиперемии, умеренно наполнен содержимым. Место инъекции без изменений.
Мыши (внутри-брюшинное введение 0,5 мл/гол) Крысы (внутри-брюшинное введение 2,5 мл/гол)	Легкие у 70% животных серо-розового цвета, с более выраженными спавшимися участками саловидной консистенции, имеющими признаки некроза площадью 10–15% в каждой доле. Сердце не увеличено, умеренно кровенаполнено, у 70% животных миокард дряблый. Поверхность почек гладкая, форма бобовидная, цвет темно-коричневый. Видимые изменения в органе отсутствуют. У 100% животных селезенка имеет темно-вишневый цвет и увеличена в размере. Орган выпуклый, бугристый, с утолщенным волнистым краем. При разрезе края селезенки не смыкаются. Цвет печени темно-вишневый, выявляются участки просветлений, площадь которых составляет до 40%. Орган увеличен в размере, края острые и на всем протяжении имеют светло-вишневую окраску. Кишечник умеренно наполнен содержимым, имеет бледно-розовый цвет, участки гиперемии отсутствуют, место инъекции без изменений.
Мыши (внутри-брюшинное введение 0,75 мл/гол) Крысы (внутри-брюшинное введение 3,75 мл/гол)	Легкие у 100% животных серо-розового цвета, с более выраженными спавшимися участками и точечными сквозными некрозами вишнево-черного цвета диаметром 1–2 мм. Сердце не увеличено, вишнево-коричневого цвета, умеренно кровенаполнено, дряблой консистенции. Поверхность почек гладкая, форма бобовидная, цвет темно-коричневый. Видимые изменения в органе отсутствуют. У 100% животных селезенка имеет темно-вишневый цвет, увеличена в размере. Орган выпуклый, бугристый, с утолщенным волнистым краем. При разрезе края селезенки не смыкаются. Цвет печени темно-вишневый, выявляются участки просветлений, площадь которых составляет до 60%. Орган увеличен в размере, края острые и на всем протяжении имеют светло-вишневую окраску. Кишечник умеренно наполнен содержимым, имеет бледно-розовый цвет, участки гиперемии отсутствуют. Место инъекции без изменений.

к IV классу опасности «Вещества малоопасные». В связи с этим «Трансфер-фактор» является перспективным препаратом в профилактике цирковиральных заболеваний свиней.

All authors bear responsibility for the work and presented data. All authors made an equal contribution to the work. The authors were equally involved in writing the manuscript and bear the equal responsibility for plagiarism. The authors declare no conflict of interest.

FUNDING

The research was carried out within the framework of the regional competition of the Russian Science Foundation 2021 “Conducting fundamental scientific research and exploratory scientific research by individual scientific groups” (agreement No. 22-16-20007 dated March 25, 2022).

REFERENCES

- Islamiati Yu. *et al.* The Potential of Antiviral Compounds in Gletang (*Tridax procumbens* Linn.) in Inhibiting 3CLpro Receptor of SARS-CoV-2 Virus by In Silico. *Pharmacognosy Journal*. 2022; 14(6): 796-805. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.170>
- Kharisma V.D. *et al.* Garcinonxanthes from *Garcinia mangostana* L. against SARS-CoV-2 infection and cytokine storm pathway inhibition: A viroinformatics study. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*. 2023; 11(5): 743–756. https://doi.org/10.56499/jppres23.1650_11.5.743

3. Rahman A.T. *et al.* In Silico Study of the Potential of Endemic Sumatra Wild Turmeric Rhizomes (*Curcuma Sumatrana*: *Zingiberaceae*) As Anti-Cancer. *Pharmacognosy Journal*. 2023; 14(6): 806–812. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.171>
4. Кузьмин И.А., Бобкова Е.В., Алсынбаев М.М. Фактор переноса: свойства и механизмы действия. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2009; 4(3): 71–74. <https://elibrary.ru/kvftgn>
5. Fu W. *et al.* CAR exosomes derived from effector CAR-T cells have potent antitumour effects and low toxicity. *Nature Communications*. 2019; 10: 4355. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12321-3>
6. Malyuk M.O., Yehorov O.V., Kharkevych I.O., Klymchuk V.V., Savchuk T.L. The content of leukocytes in the blood of recipient rabbits after allogeneic transfusion of packed red blood cells. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024; 15(1): 37–41. <https://doi.org/10.15421/022405>
7. Szczotka M., Kuźmak Ja. Cytokine secretion in stem cells of cattle infected with bovine leukaemia virus. *Journal of Veterinary Research (Poland)*. 2024; 68(1): 19–33. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2024-0012>
8. Burkat N.V., Popova N.Yu., Isaeva A.G., Krivonogova A.S. Leukocyte indexes for equine immune status assessment. *International Scientific and Practical Conference "From Modernization to Rapid Development: Ensuring Competitiveness and Scientific Leadership of the Agro-Industrial Complex" (IDSISA 2024)*. *Les Ulis*, 2024; 23005. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410823005>
9. Wang J.F., Park A.J., Rendini T., Lewis W.R. Lawrence Transfer Factor: Transference of Specific Immune Memory by Dialyzable Leukocyte Extract from a CD8+ T Cell Line. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2017; 16(12): 1198–1206.
10. Castrejón Vázquez M.I. *et al.* Dialyzable Leukocyte Extract (Transferon™) Administration in Sepsis: Experience from a Single Referral Pediatric Intensive Care Unit. *BioMed Research International*. 2019: 8980506. <https://doi.org/10.1155/2019/8980506>
11. Macias A.E., Guani-Guerra E. "Transfer Factor": Myths and Facts. *Archives of Medical Research*. 2020; 51(7): 613–622. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.016>
12. Zajícová A., Javorková E., Trošan P., Chudíčková M., Krulová M., Holáň V. A Low-Molecular-Weight Dialysable Leukocyte Extract Selectively Enhances Development of CD4⁺RORγ^t T Cells and IL-17 Production. *Folia Biologica*. 2014; 60(6): 253–260. <https://doi.org/10.14712/fb2014060060253>
13. Ojeda M.O., Veer C.v., Fernández Ortega C.B., Rosainz M.d.J. Araña, Buurman W.A. Dialyzable Leukocyte Extract differentially regulates the production of TNF α , IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflammation Research*. 2005; 54(2): 74–81. <https://doi.org/10.1007/s00011-004-1326-5>
14. Franco-Molina M.A. *et al.* Bovine dialyzable leukocyte extract modulates cytokines and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated human blood cells. *Cytotherapy*. 2007; 9(4): 379–385. <https://doi.org/10.1080/14653240701320262>
15. Hromas J., Vacek A., Hofer M., Lukšiková E., Svoboda J., Schneiderová H. Hemopoiesis-Stimulating Effects and Enhanced Survival of Irradiated Mice after Peroral or Intraperitoneal Administration of Ultrafiltered Pig Leukocyte Extract (UPL, IMUNOR®). *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2002; 24(4): 651–664. <https://doi.org/10.1081/iph-120016049>
16. Vacek A., Hofer M., Schneiderová H., Svoboda J. Ultrafiltered Pig Leukocyte Extract (UPL, IMUNOR®) Potentiates Hematopoiesis–Stimulating Effects of G-CSF *In Vitro* and Improves the Outcome of Treatment of Hematopoietic Radiation Damage in Mice with G-CSF. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2005; 27(4): 647–659. <https://doi.org/10.1080/08923970500494001>
17. Yimam M. *et al.* Discovery of Transfer Factors in Plant-Derived Proteins and an In Vitro Assessment of Their Immunological Activities. *Molecules*. 2023; 28(24): 7961. <https://doi.org/10.3390/molecules28247961>
18. Qin H. *et al.* Systematic preclinical evaluation of CD33-directed chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for acute myeloid leukemia defines optimized construct design. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021; 9(9): e003149. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003149>
19. Stosman K., Sivak K., Aleksandrov A., Buzitskaya Z., Rassokha T., Stukova M. Preclinical Safety Evaluation: Acute and Repeated-Dose Toxicity of a New Intranasal Recombinant Vector Vaccine TB/FLU-04L Against Tuberculosis. *Drug Research*. 2022; 72(4): 215–219. <https://doi.org/10.1055/a-1771-5985>
20. Badrick T., Bowling F. Clinical utility — information about the usefulness of tests. *Clinical Biochemistry*. 2023; 121–122: 110656. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2023.110656>
21. Hauser R.G., Quine D.B., Iscoe M., Arvisais-Anhalt S. Development and implementation of a standard format for clinical laboratory test results. *American Journal of Clinical Pathology*. 2022; 158(3): 409–415. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac067>
22. Stanimirov B., Sekeruš V., Đanić M., Pavlović N., Mikov M., Stankov K., Katančić Ja. Drug interference with biochemical laboratory tests. *Biochemia Medica*. 2023; 33(2): 123–131. <https://doi.org/10.11613/bm.2023.020601>
23. Kalinina A. *et al.* Safety evaluation of the mouse TCR α — transduced T cell product in preclinical models in vivo and in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 145: 112480. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112480>
3. Rahman A.T. *et al.* In Silico Study of the Potential of Endemic Sumatra Wild Turmeric Rhizomes (*Curcuma Sumatrana*: *Zingiberaceae*) As Anti-Cancer. *Pharmacognosy Journal*. 2023; 14(6): 806–812. <https://doi.org/10.5530/pj.2022.14.171>
4. Kuzmin I.A., Bobkova E.V., Alsynbayev M.M. Transfer factor: properties and mechanisms of action. *Bashkortostan medical journal*. 2009; 4(3): 71–74 (in Russian). <https://elibrary.ru/kvftgn>
5. Fu W. *et al.* CAR exosomes derived from effector CAR-T cells have potent antitumour effects and low toxicity. *Nature Communications*. 2019; 10: 4355. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12321-3>
6. Malyuk M.O., Yehorov O.V., Kharkevych I.O., Klymchuk V.V., Savchuk T.L. The content of leukocytes in the blood of recipient rabbits after allogeneic transfusion of packed red blood cells. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2024; 15(1): 37–41. <https://doi.org/10.15421/022405>
7. Szczotka M., Kuźmak Ja. Cytokine secretion in stem cells of cattle infected with bovine leukaemia virus. *Journal of Veterinary Research (Poland)*. 2024; 68(1): 19–33. <https://doi.org/10.2478/jvetres-2024-0012>
8. Burkat N.V., Popova N.Yu., Isaeva A.G., Krivonogova A.S. Leukocyte indexes for equine immune status assessment. *International Scientific and Practical Conference "From Modernization to Rapid Development: Ensuring Competitiveness and Scientific Leadership of the Agro-Industrial Complex" (IDSISA 2024)*. *Les Ulis*, 2024; 23005. <https://doi.org/10.1051/bioconf/202410823005>
9. Wang J.F., Park A.J., Rendini T., Lewis W.R. Lawrence Transfer Factor: Transference of Specific Immune Memory by Dialyzable Leukocyte Extract from a CD8+ T Cell Line. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2017; 16(12): 1198–1206.
10. Castrejón Vázquez M.I. *et al.* Dialyzable Leukocyte Extract (Transferon™) Administration in Sepsis: Experience from a Single Referral Pediatric Intensive Care Unit. *BioMed Research International*. 2019: 8980506. <https://doi.org/10.1155/2019/8980506>
11. Macias A.E., Guani-Guerra E. "Transfer Factor": Myths and Facts. *Archives of Medical Research*. 2020; 51(7): 613–622. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2020.06.016>
12. Zajícová A., Javorková E., Trošan P., Chudíčková M., Krulová M., Holáň V. A Low-Molecular-Weight Dialysable Leukocyte Extract Selectively Enhances Development of CD4⁺RORγ^t T Cells and IL-17 Production. *Folia Biologica*. 2014; 60(6): 253–260. <https://doi.org/10.14712/fb2014060060253>
13. Ojeda M.O., Veer C.v., Fernández Ortega C.B., Rosainz M.d.J. Araña, Buurman W.A. Dialyzable Leukocyte Extract differentially regulates the production of TNF α , IL-6, and IL-8 in bacterial component-activated leukocytes and endothelial cells. *Inflammation Research*. 2005; 54(2): 74–81. <https://doi.org/10.1007/s00011-004-1326-5>
14. Franco-Molina M.A. *et al.* Bovine dialyzable leukocyte extract modulates cytokines and nitric oxide production in lipopolysaccharide-stimulated human blood cells. *Cytotherapy*. 2007; 9(4): 379–385. <https://doi.org/10.1080/14653240701320262>
15. Hromas J., Vacek A., Hofer M., Lukšiková E., Svoboda J., Schneiderová H. Hemopoiesis-Stimulating Effects and Enhanced Survival of Irradiated Mice after Peroral or Intraperitoneal Administration of Ultrafiltered Pig Leukocyte Extract (UPL, IMUNOR®). *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2002; 24(4): 651–664. <https://doi.org/10.1081/iph-120016049>
16. Vacek A., Hofer M., Schneiderová H., Svoboda J. Ultrafiltered Pig Leukocyte Extract (UPL, IMUNOR®) Potentiates Hematopoiesis–Stimulating Effects of G-CSF *In Vitro* and Improves the Outcome of Treatment of Hematopoietic Radiation Damage in Mice with G-CSF. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2005; 27(4): 647–659. <https://doi.org/10.1080/08923970500494001>
17. Yimam M. *et al.* Discovery of Transfer Factors in Plant-Derived Proteins and an In Vitro Assessment of Their Immunological Activities. *Molecules*. 2023; 28(24): 7961. <https://doi.org/10.3390/molecules28247961>
18. Qin H. *et al.* Systematic preclinical evaluation of CD33-directed chimeric antigen receptor T cell immunotherapy for acute myeloid leukemia defines optimized construct design. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021; 9(9): e003149. <https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003149>
19. Stosman K., Sivak K., Aleksandrov A., Buzitskaya Z., Rassokha T., Stukova M. Preclinical Safety Evaluation: Acute and Repeated-Dose Toxicity of a New Intranasal Recombinant Vector Vaccine TB/FLU-04L Against Tuberculosis. *Drug Research*. 2022; 72(4): 215–219. <https://doi.org/10.1055/a-1771-5985>
20. Badrick T., Bowling F. Clinical utility — information about the usefulness of tests. *Clinical Biochemistry*. 2023; 121–122: 110656. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2023.110656>
21. Hauser R.G., Quine D.B., Iscoe M., Arvisais-Anhalt S. Development and implementation of a standard format for clinical laboratory test results. *American Journal of Clinical Pathology*. 2022; 158(3): 409–415. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqac067>
22. Stanimirov B., Sekeruš V., Đanić M., Pavlović N., Mikov M., Stankov K., Katančić Ja. Drug interference with biochemical laboratory tests. *Biochemia Medica*. 2023; 33(2): 123–131. <https://doi.org/10.11613/bm.2023.020601>
23. Kalinina A. *et al.* Safety evaluation of the mouse TCR α — transduced T cell product in preclinical models in vivo and in vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 145: 112480. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112480>

24. Burkov P.V., Shcherbakov P.N., Rebezov M.B. Vaccinal prevention of lumpy skin disease in Black-and-White cows and increasing its effectiveness using a transfer factor. *Agrarian science*. 2022; (4): 11–15. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-358-4-11-15>
25. Akhmadiev P.A., Khismatullina Z.R., Iskhakov E.R. Orientational habits in new spatial environmental conditions during oral administration of the "Transfer factor" in rats. *Journal of Volgograd state medical university*. 2023; 20(2): 153–156 (in Russian). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-153-156>
26. Chizhov A.Y., Kirkutis A., Andruskiene J. Perspectives in the Application of Immunocorrector — "Transfer factorTM" in Immunoprophylaxis Programmes and Immunorehabilitation. *Reabilitacijos mokslai: slauga, kineziterapija, ergoterapija*. 2016; 15(2): 5–17. <https://doi.org/10.33607/rmske.v2i15.703>
27. Tretiakov A.V., Markov V.F., Yaroshuk S.B., Kovalev I.S. Study of the target efficiency and toxicity of the insecticide with new preparative form. *AIP Conference Proceedings. 4th International Conference on Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials, MOSM 2020. American Institute of Physics Inc.* 2021; 030044. <https://doi.org/10.1063/5.0068399>
28. Vikhrova S.V., Rutenberg O.L., Smirnov A.V., Petukhov A.E., Barinskaya T.O. Improvement of methods and means of measuring the content of toxicants in biological objects. *Journal of Physics: Conference Series. V International Scientific and Technical Conference "Metrology of Physical and Chemical Measurements, MPM 2021"*. 2022; 012013. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2192/1/012013>
29. Burkov P.V., Derkho M.A., Rebezov M.B., Shcherbakov P.N., Derkho A.O., Stepanova K.V. Иммунологический статус свиноматок в ходе репродуктивного цикла и коррекция его состояния биостимулятором антигеннаправленного действия. *Аграрная наука*. 2023; (12): 58–66. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-377-12-58-66>
30. Burkov P.V. et al. Pathological features of the lungs and liver of piglets under conditions of constant vaccination of livestock against circovirus infection. *Теория и практика переработки мяса*. 2023; 8(1): 4–11. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2023-8-1-4-11>
31. Burkov P.V., Derkho M.A., Rebezov M.B., Shcherbakov P.N. Цирковир как фактор, контролирующий эффективность беременности у свиноматок. *Аграрная наука*. 2023; (8): 27–35. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-373-8-27-35>
32. Burkov P.V., Rebezov M.B., Derkho M.A., Shcherbakov P.N., Derkho A.O. Иммунометаболические особенности формирования поствакцинального иммунитета против ЦВС-2 у свиноматок. *Аграрная наука*. 2024; (7): 38–48. <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-384-7-38-48>
33. Titov E.A., Sosedova L.M., Novikov M.A., Zvereva M.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L. The Analysis of Acute and Subacute Toxicity of Silver Selenide Nanoparticles Encapsulated in Arabinogalactan Polymer Matrix. *Polymers*. 2022; 14(15): 3200. <https://doi.org/10.3390/polym14153200>
34. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Vaynson A.A., Biryukov A.P., Samoylov A.S. Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида «крыса». *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2018; 63(2): 15–17. https://doi.org/10.12737/article_5ac6190e95da25.42157674
35. Ghiciuc C.M., Shleghm M.R., Vasile C., Tantar G., Creteanu A., Ochiuz L. Study on Acute Toxicity of Amiodarone New Complexes with Cyclodextrin. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 640705. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.640705>
36. Сысоев Ю.И. и др. Фармако-энцефалографическая оценка дозозависимости эффектов антипсихотопических средств у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2023; 109(11): 1665–1683. <https://doi.org/10.31857/S0869813923110110>
37. Combs M.D., Hamlin A., Quinn J.C. A single exposure to the tremorgenic mycotoxin lolitrem B inhibits voluntary motor activity and spatial orientation but not spatial learning or memory in mice. *Toxicol.* 2019; 168: 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2019.06.228>
38. Hamm J. et al. Performance of the GHS Mixtures Equation for Predicting Acute Oral Toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021; 125: 105007. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105007>
39. Зобнин Ю.В. Острые токсические нейропатии. *Сибирский медицинский журнал*. 2008; 79(4): 106–110. <https://elibrary.ru/jwkqbb>
40. Ahloy-Dallaire J., Klein J.D., Davis J.K., Garner J.P. Automated monitoring of mouse feeding and body weight for continuous health assessment. *Laboratory Animals*. 2019; 53(4): 342–351. <https://doi.org/10.1177/0023677218797974>
41. Ong Y.S. et al. Acute and subacute toxicity profiles of thymoquinone-loaded nanostructured lipid carrier in BALB/c mice. *International Journal of Nanomedicine*. 2016; 11: 5905–5915. <https://doi.org/10.2147/IJN.S114205>
42. Базиков И.А. и др. Макроскопические изменения органов при применении нисосомальной формы противоопухолевого вещества в эксперименте. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022; 17(1): 60–63. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17016>
24. Burkov P.V., Shcherbakov P.N., Rebezov M.B. Vaccinal prevention of lumpy skin disease in Black-and-White cows and increasing its effectiveness using a transfer factor. *Agrarian science*. 2022; (4): 11–15 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2022-358-4-11-15>
25. Akhmadiev P.A., Khismatullina Z.R., Iskhakov E.R. Orientational habits in new spatial environmental conditions during oral administration of the "Transfer factor" in rats. *Journal of Volgograd state medical university*. 2023; 20(2): 153–156 (in Russian). <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2023-20-2-153-156>
26. Chizhov A.Y., Kirkutis A., Andruskiene J. Perspectives in the Application of Immunocorrector — "Transfer factorTM" in Immunoprophylaxis Programmes and Immunorehabilitation. *Reabilitacijos mokslai: slauga, kineziterapija, ergoterapija*. 2016; 15(2): 5–17. <https://doi.org/10.33607/rmske.v2i15.703>
27. Tretiakov A.V., Markov V.F., Yaroshuk S.B., Kovalev I.S. Study of the target efficiency and toxicity of the insecticide with new preparative form. *AIP Conference Proceedings. 4th International Conference on Modern Synthetic Methodologies for Creating Drugs and Functional Materials, MOSM 2020. American Institute of Physics Inc.* 2021; 030044. <https://doi.org/10.1063/5.0068399>
28. Vikhrova S.V., Rutenberg O.L., Smirnov A.V., Petukhov A.E., Barinskaya T.O. Improvement of methods and means of measuring the content of toxicants in biological objects. *Journal of Physics: Conference Series. V International Scientific and Technical Conference "Metrology of Physical and Chemical Measurements, MPM 2021"*. 2022; 012013. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/2192/1/012013>
29. Burkov P.V., Derkho M.A., Rebezov M.B., Shcherbakov P.N., Derkho A.O., Stepanova K.V. Immunological status of sows during the reproductive cycle and correction of its condition with an antigen-directed biostimulator. *Agrarian science*. 2023; (12): 58–66 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-377-12-58-66>
30. Burkov P.V. et al. Pathological features of the lungs and liver of piglets under conditions of constant vaccination of livestock against circovirus infection. *Theory and practice of meat processing*. 2023; 8(1): 4–11. <https://doi.org/10.21323/2414-438X-2023-8-1-4-11>
31. Burkov P.V., Derkho M.A., Rebezov M.B., Shcherbakov P.N. Circovirus as a factor controlling the effectiveness of pregnancy in sows. *Agrarian science*. 2023; (8): 27–35 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2023-373-8-27-35>
32. Burkov P.V., Rebezov M.B., Derkho M.A., Shcherbakov P.N., Derkho A.O. Immunometabolic features of the formation of post-vaccination immunity against porcine circovirus type 2 in sows. *Agrarian science*. 2024; (7): 38–48 (in Russian). <https://doi.org/10.32634/0869-8155-2024-384-7-38-48>
33. Titov E.A., Sosedova L.M., Novikov M.A., Zvereva M.V., Rukavishnikov V.S., Lakhman O.L. The Analysis of Acute and Subacute Toxicity of Silver Selenide Nanoparticles Encapsulated in Arabinogalactan Polymer Matrix. *Polymers*. 2022; 14(15): 3200. <https://doi.org/10.3390/polym14153200>
34. Koterov A.N., Ushenkova L.N., Zubenkova E.S., Vaynson A.A., Biryukov A.P., Samoylov A.S. Dependence of Body Weight on Age for Random-Bred Albino Rat and for Eight Lines of Laboratory Rat: Synthetic Studies of Data from Experimental Works and Nurseries in Aspect of the Relationship with Radiosensitivity. Some Characteristics of Rat Species. *Medical Radiology and radiation safety*. 2018; 63(2): 15–17 (in Russian). https://doi.org/10.12737/article_5ac6190e95da25.42157674
35. Ghiciuc C.M., Shleghm M.R., Vasile C., Tantar G., Creteanu A., Ochiuz L. Study on Acute Toxicity of Amiodarone New Complexes with Cyclodextrin. *Frontiers in Pharmacology*. 2021; 12: 640705. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.640705>
36. Sysoev Yu.I. et al. Pharmacoenkephalographic assessment of the dose dependence of antipsychotic drug effects in rats. *I.M. Sechenov Russian Journal of Physiology*. 2023; 109(11): 1665–1683 (in Russian). <https://doi.org/10.31857/S0869813923110110>
37. Combs M.D., Hamlin A., Quinn J.C. A single exposure to the tremorgenic mycotoxin lolitrem B inhibits voluntary motor activity and spatial orientation but not spatial learning or memory in mice. *Toxicol.* 2019; 168: 58–66. <https://doi.org/10.1016/j.toxicol.2019.06.228>
38. Hamm J. et al. Performance of the GHS Mixtures Equation for Predicting Acute Oral Toxicity. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2021; 125: 105007. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2021.105007>
39. Zobnin Yu.V. Acute toxic neuropathies. *Siberian Medical Journal*. 2008; 79(4): 106–110 (in Russian). <https://elibrary.ru/jwkqbb>
40. Ahloy-Dallaire J., Klein J.D., Davis J.K., Garner J.P. Automated monitoring of mouse feeding and body weight for continuous health assessment. *Laboratory Animals*. 2019; 53(4): 342–351. <https://doi.org/10.1177/0023677218797974>
41. Ong Y.S. et al. Acute and subacute toxicity profiles of thymoquinone-loaded nanostructured lipid carrier in BALB/c mice. *International Journal of Nanomedicine*. 2016; 11: 5905–5915. <https://doi.org/10.2147/IJN.S114205>
42. Bazikov I.A. et al. Macroscopic changes of the organs with the application of a niosomal form of antitumor medicine in experiment. *Medical news of the North Caucasus*. 2022; 17(1): 60–63 (in Russian). <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17016>

ОБ АВТОРАХ

Павел Валерьевич Бурков¹

кандидат ветеринарных наук, руководитель научно-исследовательского центра биотехнологии репродукции животных
burcovpavel@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7515-5670>

Марина Аркадьевна Дерхо¹

доктор биологических наук, заведующая кафедрой естественно-научных дисциплин
derkho2010@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3818-0556>

Максим Борисович Ребезов^{2, 3}

доктор сельскохозяйственных наук, кандидат ветеринарных наук, профессор, главный научный сотрудник²;
доктор сельскохозяйственных наук, кандидат ветеринарных наук, профессор кафедры биотехнологии и пищевых продуктов³
rebezov@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0857-5143>

Павел Николаевич Щербakov¹

доктор ветеринарных наук, профессор кафедры инфекционных болезней и ветеринарно-санитарной экспертизы
scherbakov_pavel@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8685-4645>

Арина Олеговна Дерхо¹

аспирант
arina_avrora@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1914-8721>

¹Южно-Уральский государственный аграрный университет, ул. им. Гагарина, 13, Троицк, Челябинская обл., 457100, Россия

²Федеральный научный центр пищевых систем им. В. М. Горбатова Российской академии наук, ул. им. Талалихина, 26, Москва, 109316, Россия

³Уральский государственный аграрный университет, ул. им. Карла Либкнехта, 42, Екатеринбург, 620075, Россия

ABOUT THE AUTHORS

Pavel Valerievich Burkov¹

Candidate of Veterinary Sciences, Head of the Research Center for Animal Reproduction Biotechnology
burcovpavel@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7515-5670>

Marina Arkadyevna Derkho¹

Doctor of Biological Sciences, Head of the Department of Natural Sciences
derkho2010@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3818-0556>

Maksim Borisovich Rebezov^{2, 3}

Doctor of Agricultural Sciences, Candidate of Veterinary Sciences, Professor, Chief Researcher²;
Doctor of Agricultural Sciences, Candidate of Veterinary Sciences, Professor of the Department of Biotechnology and Food Products³
rebezov@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0857-5143>

Pavel Nikolaevich Shcherbakov¹

Doctor of Veterinary Sciences, Professor of the Department of Infectious Diseases and Veterinary and Sanitary Expertise
scherbakov_pavel@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8685-4645>

Arina Olegovna Derkho¹

Graduate student
arina_avrora@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-1914-8721>

¹South Ural State Agrarian University, 13 Gagarina Str., Troitsk, Chelyabinsk region, 457100, Russia

²Gorbatov Research center for Food Systems, 26 Talalikhin Str., Moscow, 109316, Russia

³Ural State Agrarian University, 42 Karl Liebknecht Str., Yekaterinburg, 620075, Russia

AGRO|20 CON|24 19 ОКТЯБРЯ

В главном корпусе РУДН

г.Москва, ул. Миклухо - Макляя, д. 6

Первая межуниверситетская карьерная выставка-форум компаний АПК для студентов всех специальностей

Свыше **600** студентов востребованных специальностей

Возможности для компаний:

- Участие в стендовой выставке
- Выступление перед аудиторией по тематическим направлениям
- Организация сателлитного мероприятия компании
- Информационная рассылка по всем участникам
- Проведение тестов и экспресс собеседований прямо на площадке Agrosop
- Участие в Агрофоруме - площадке для обсуждения совместной работы университетов и бизнеса



<https://agrocon.pro/> Mail: hello@agrocon.pro

