

Раздел 6

ТОКСИКОЛОГИЯ

УДК 615.076.9:[578.834.1:615.37](476)

*Бердина Е. Л., Гапанович В. Н., Андреев С. В., Филонюк В. А.¹,
Павлов К. И.¹, Елисеенко А. Н., Мельник Д. К., Жолудева Д. А.*

ИЗУЧЕНИЕ ТОКСИКО-ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ВЛИЯНИЯ НА ОРГАН ЗРЕНИЯ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ВАКЦИНЫ БЕЛКОВИДВАК ПРИ ВНУТРИМЫШЕЧНОМ ВВЕДЕНИИ КРОЛИКАМ. СООБЩЕНИЕ 4

*Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр ЛОТИОС»,
г. Минск, Республика Беларусь*

*¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Аннотация. Изучение токсико-фармакологических свойств отечественной инактивированной цельновирioнной вакцины БелКовидВак, в том числе и в отношении органа зрения, при повторном (2-кратном) внутримышечном введении кроликам New Zealand White не выявило ее отрицательного воздействия на общее состояние и поведение животных. Не установлена способность нового отечественного иммунобиологического препарата оказывать токсические эффекты на прирост массы тела кроликов, показатели цитогематологического анализа крови и сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, морфоструктуру, а также весовые коэффициенты основных органов жизнеобеспечения. Зарегистрировано полное отсутствие токсического влияния БелКовидВак на орган зрения экспериментальных животных при проведении доклинических исследований в соответствии с используемым дизайном.

Ключевые слова: вакцина БелКовидВак, вакцина VeroCell, кролики линии New Zealand White, цитогематологические и гемостазиологические показатели, весовые коэффициенты, орган зрения.

Введение. Практически молниеносное распространение нового возбудителя коронавирусной инфекции SARS-CoV-2, которая признана Всемирной организацией здравоохранения (далее – ВОЗ) пандемией, огромное количество зараженных и высокий процент неблагоприятных исходов, сложная прогнозируемость клинического течения и развития осложнений, отсутствие подходов к этиотропному лечению делают чрезвычайно актуальной проблему разработки профилактических мероприятий, а именно – вакцины для медицинской профилактики COVID-19. Ее решение стало настолько актуальным, что побудило ведущих ученых-специалистов в области биотехнологии, фармацевтики, вирусологии, процессинга получения лекарственных препаратов большинства индустриально развитых стран включиться в разработку и освоение в производстве собственных вариантов создания вакцин, что позволяет реально обеспечить эпидемическую безопасность конкретной страны и соответствует рекомендациям ВОЗ.

Существующая схема медико-биологических испытаний разрабатываемой вакцины для человека, являясь новой для медицинской науки и фармацевтической промышленности нашей страны, основана на результатах длительных отечественных и зарубежных исследований лекарственных средств и предусматривает всестороннюю доклиническую оценку ее токсико-фармакологических свойств при различных режимах воздействия на организм лабораторных животных.

К тому же в соответствии с международными требованиями и рекомендациями регуляторного органа (Министерство здравоохранения Республики Беларусь) в обязательном порядке необходимо дать оценку влияния разрабатываемой вакцины на орган зрения.

Цель работы: изучить токсико-фармакологические свойства и влияние на орган зрения образцов первой опытно-промышленной серии отечественной инактивированной цельновирioнной вакцины БелКовидВак, разработанной для профилактики инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, при их повторном (2-кратном) внутримышечном введении в терапевтической иммунизирующей дозе кроликам линии New Zealand White.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнено на половозрелых аутбредных кроликах New Zealand White (статус SPF) разводки НПП «Питомник лабораторных животных» ФИБХ РАН (Россия, Московская область, г. Пущино), из которых формировали 2 опытные и 1 контрольную серии (по 5 самцов и 5 самок в каждой) для внутримышечного введения разработанной вакцины (БелКовидВак, с. 010323; ОАО «БелВитунифарм», РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь») и референтного препарата сравнения (образцы коммерческой вакцины VeroCell, Inactivated, с. 202110B3818; Beijing Institute of Biological Products Co. Ltd, Китай), а также взятого в качестве контрольного препарата натрия хлорид, раствор для инъекций изотонический, 9 мг/мл (0,9%-й NaCl, с. 060522; ОАО «БЗМП», Республика Беларусь) – в дозе 0,5 мл/на животное. Кратность введения: 2-кратно – на 1 и 15 сутки эксперимента (место введения препарата предварительно выстригалось), период наблюдения за животными – 28 суток. Исследование проводили отдельно для самцов и самок.

Дизайн эксперимента включал:

– клинический осмотр: в день 1-го и 2-го введения – через 5 и 30 минут, затем – через 1, 4 и 6 часов, а также ежедневно на протяжении всего периода наблюдений, с регистрацией параметров интоксикации (двигательная активность, состояние волосяного покрова, глазные симптомы, тремор, судороги, уринация, дефекация, саливация и дыхание) и визуальной оценкой наличия признаков местнораздражающего действия – эритема (в баллах) и отека (+/-);

– офтальмологическое исследование: перед первым введением, за 1 сутки перед вторым введением препаратов и за 1 сутки перед эвтаназией. В ходе рандомизации проводили первичный осмотр для отбора здоровых, без признаков офтальмологических дефектов животных, используемых в эксперименте (всего изучено состояние 44 кроликов: 22 самца и 22 самки); по его завершению из образцов тканей органа зрения готовились гистологические препараты правого и левого глаза каждого экспериментального кролика для анализа возможного эффекта иммунизации на орган зрения;

– взвешивание животных: 6 раз в течение всего периода наблюдения (за 1 неделю до начала введений, в день 1-го и 2-го введения, а также на 8, 22 и 29 сутки исследования); масса тела животного непосредственно перед некропсией (была использована для расчета процентного отношения массы органов к массе тела – весовых коэффициентов);

– взятие проб крови: осуществляли из краевой вены уха кролика для изучения гематологических и гемостазиологических показателей до 1-го введения исследуемых препаратов и за 1 сутки перед 2-м введением, а также по окончании эксперимента непосредственно перед эвтаназией;

– эвтаназию животных проводили на 29 сутки эксперимента путем воздушной эмболии внутривенно. После эвтаназии все животные вскрывались, осуществлялся тщательный осмотр грудной и брюшной полостей на наличие выпота, внутренние органы (сердце, почки, селезенка, желудок, надпочечники, печень, тимус, подчелюстные лимфоузлы, легкие и головной мозг) извлекались, взвешивались (парные органы вместе), после чего проводилось их макроскопическое описание.

Для статистической обработки полученных данных применяли описательную статистику, рассчитывали среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего ($\pm m$), анализ проводили с использованием пакета программ GraphPad Prism 7 (лицензия/серийный № GP7-1095667-RIOM-D4F5F). Различия определяли как достоверные при уровне значимости $p < 0,05$ и отмечали значком *.

Исследования выполнены в соответствии с нормативно-методическими документами, устанавливающими требования к проведению экспериментальных исследований вакцин с использованием лабораторных животных [1–7].

Результаты и их обсуждение. На протяжении 28-дневного периода наблюдения после 2-кратного (с интервалом 14 суток) внутримышечного введения разрабатываемой вакцины БелКовидВак и референтного препарата VeroCell в дозе 0,5 мл на животное гибель и признаки интоксикации у кроликов опытных и контрольной серий не зарегистрированы.

В ходе исследования установлено, что общее состояние и поведение кроликов обоего пола опытных серий после двукратного внутримышечного введения сравниваемых противокоронавирусных иммунопрепаратов в используемой дозировке не отличались от таковых у животных контрольной серии, получавших 0,9%-й NaCl по аналогичной схеме, у которых признаков интоксикации также не зарегистрировано. Так, животные опытных и контрольной серий на протяжении всего исследования были активны (в соответствии с биоритмикой кроликов в течение суток), заинтересованно передвигались по клетке для содержания в различных направлениях, не проявляли агрессии к исследователям во время проведения манипуляций; их волосяной покров был гладким, блестящим, показатели груминга, равно как потребление корма и воды – без отклонений. В отслеживаемый период у кроликов

не отмечено нарушений рефлекторной деятельности и болевой чувствительности, видимые слизистые оболочки были обычной окраски и без выделений, животные свободно приобретали необходимую для осуществления жизнедеятельности позу, их дыхание соответствовало обстановке, каких-либо отклонений со стороны мышечной системы (тремор, судороги) не регистрировалось.

На протяжении всего эксперимента при использовании вакцины БелКовидВак и препарата сравнения VeroCell у самцов кроликов не наблюдали достоверных различий в приросте (был положительным) массы тела по сравнению со значениями, зарегистрированными у животных контрольной серии (таблица 1).

В свою очередь у самок кроликов, получавших вакцину БелКовидВак, в контрольной точке измерения «в день 2-го введения» зарегистрировано достоверное увеличение прироста массы тела – на 74,02 % ($p < 0,05$) по сравнению со значениями в контрольной серии животных; у самок кроликов при использовании препарата сравнения VeroCell указанный эффект проявлялся более длительный период: отмечен в точках измерения «через 1 неделю после 1-го введения» – на 57,53 % ($p < 0,05$), «в день 2-го введения» – на 72,75 % ($p < 0,05$) и «через 1 неделю после 2-го введения» – на 45,45 % ($p < 0,05$) по сравнению с животными, получавшими внутримышечные инъекции контрольного препарата (0,9%-й NaCl).

Таблица 1 – Динамика массы тела (г) и ее прироста (%) у кроликов-самцов и кроликов-самок при двукратном внутримышечном введении тестируемых препаратов ($M \pm m$)

Контрольная точка измерения массы тела	Экспериментальная серия		
	Контрольная (0,9%-й NaCl)	1 опытная (БелКовидВак)	2 опытная (VeroCell)
Самцы			
За 1 неделю до 1-го введения (при первичном осмотре офтальмолога), г	2473 ± 78,2	2476 ± 73,0	2476 ± 76,26
В день 1-го введения, г	2586 ± 71,2	2622 ± 58,3	2552 ± 71,93
Прирост, %	4,63 ± 0,70	6,01 ± 1,29	3,19 ± 0,90
Через 1 неделю после 1-го введения, г	2644 ± 80,7	2710 ± 51,1	2626 ± 73,18
Прирост, %	6,942 ± 0,77	9,63 ± 1,91	6,12 ± 1,20
В день 2-го введения, г	2724 ± 73,0	2802 ± 70,2	2690 ± 108,0
Прирост, %	10,22 ± 0,83	13,25 ± 1,28	8,60 ± 2,41
Через 1 неделю после 2-го введения, г	2828 ± 86,7	2894 ± 57,2	2818 ± 81,69
Прирост, %	14,38 ± 0,67	17,03 ± 1,39	13,92 ± 2,18
По окончании эксперимента, г	2850 ± 89,3	2934 ± 63,5	2834 ± 79,54
Прирост, %	15,26 ± 0,65	18,65 ± 1,84	14,61 ± 2,60
Самки			
За 1 неделю до введений (при первичном осмотре офтальмолога), г	2454 ± 166,5	2465 ± 78,42	2438 ± 97,49
В день 1-го введения, г	2572 ± 198,8	2574 ± 74,67	2588 ± 89,63
Прирост, %	4,57 ± 1,12	4,64 ± 0,48	6,26 ± 1,03
Через 1 неделю после 1-го введения, г	2620 ± 197,8	2660 ± 95,66	2686 ± 84,30
Прирост, %	6,57 ± 0,95	7,86 ± 0,60	10,35 ± 1,35*
В день 2-го введения, г	2656 ± 214,4	2804 ± 94,90	2770 ± 114
Прирост, %	7,89 ± 1,58	13,73 ± 0,70*	13,63 ± 1,65*
Через 1 неделю после 2-го введения, г	2754 ± 216,2	2888 ± 108,2	2862 ± 117,8
Прирост, %	11,97 ± 1,58	17,09 ± 0,95	17,41 ± 1,92*
По окончании эксперимента, г	2780 ± 219,5	2926 ± 103,1	2886 ± 122,0
Прирост, %	13,01 ± 1,64	18,67 ± 1,1	18,38 ± 2,08

* достоверность различий по сравнению со значениями показателя у контрольных животных по критерию Dunnett's при $p < 0,05$.

К окончанию эксперимента достоверных отличий в приросте массы тела у самок опытных серий по сравнению с контрольной не обнаруживалось, равно как в течение всего исследования не отмечено достоверных отличий между всеми экспериментальными сериями кроликов-самок в величине показателя «масса тела».

По нашему мнению, отмеченные изменения в приросте массы тела, регистрируемые на введение чужеродного для организма иммуноксенобиотика, которым являются обе сравниваемые вакцины, вызывают активацию в организме животных систем метаболического гомеостаза, направленных на их депурацию, что сопровождается общей активацией анаболических процессов, вызывая увеличение прироста массы тела. Характерно, что данные явления прослеживались у самок кроликов серии сравнения более длительный временной интервал, начинали проявляться раньше и заканчиваться позже, нежели у животных, получавших внутримышечные инъекции препарата БелКовидВак. Важно и то обстоятельство, что активация систем метаболического гомеостаза, являясь по сути ответной защитной адаптационной реакцией организма, в принципе не может рассматриваться как проявление токсических эффектов последствий действия анализируемых препаратов.

По результатам макроскопического исследования изучаемых органов, забранных в ходе планируемой аутопсии непосредственно после истечения периода 28-дневного наблюдения за экспериментальными животными, существенных различий между животными всех серий эксперимента (равно как и при внутрисерийном сравнении между группами самцов и самок) установлено не было.

Статистический анализ относительной массы внутренних органов кроликов-самцов показал, что спустя две недели после 2-кратного внутримышечного введения БелКовидВак отмечено лишь некоторое увеличение печени – на 20,33 % ($p < 0,05$), тогда как у самок 1 опытной серии никаких отличий от значений изучаемого показателя в соответствующей группе контрольной серии ни по одному из исследуемых органов выявлено не было.

В свою очередь во 2 опытной серии животных на введение референтного препарата вакцины VeroCell в аналогичный временной интервал исследований у самцов кроликов регистрировалась элевация показателя относительной массы желудка на 27,03 % ($p < 0,05$), а в группе самок тимуса – на 61,54 % ($p < 0,05$) по сравнению с значениями соответствующих групп животных контрольной серии. Каких-либо иных значимых эффектов последствий коммерческого препарата сравнения на величину изучаемого показателя остальных органов жизнеобеспечения выявлено не было.

С учетом отмеченного влияния вакцины БелКовидВак на печень самцов при отсутствии такового у кроликов самок, причем без наличия существенных отклонений данного показателя со стороны остальных изученных органов, в том числе иммунной системы, у особей обоего пола, полагаем возможным сделать вывод об отсутствии негативного токсического действия изучаемого препарата на относительную массу тела внутренних органов при его внутримышечном введении животным в используемом дизайне вакцинации.

Изучение цитогематологических показателей крови самцов кроликов показало, что при 2-кратном внутримышечном введении вакцины БелКовидВак в точке наблюдения «через 14 суток исследования» (после первого введения) обнаружено достоверное ($p < 0,05$) увеличение в крови содержания гемоглобина на 9,10 % и 9,95 %, гематокрита – на 11,23 % и 8,93 %, а также относительного количества ретикулоцитов – на 20,21 % и 23,58 %, по сравнению со значениями у животных контрольной серии и исходными данными, соответственно. При этом возрастания количества эритроцитов не отмечали, а значимое повышение количества лейкоцитов в крови ($p < 0,05$) установлено лишь относительно исходных значений. Спустя 2 недели восстановительного периода (после второго введения) в периферической крови самцов, получавших разрабатываемый препарат, никаких изменений со стороны изучаемых показателей относительно таковых в контрольной серии не зарегистрировано; достоверное повышенное относительно изначальных величин количество лейкоцитов, как и в предыдущей временной отметке эксперимента, в обоих случаях не имело значимости отличий от значений, регистрируемых в соответствующий период в группе кроликов-самцов контрольной серии.

В свою очередь анализ динамики изменений по ходу исследования со стороны регистрируемых показателей периферической крови у самцов кроликов, получавших по аналогичной схеме препарат сравнения, через 2 недели после первого введения вакцины VeroCell выявил схожее таковому в 1 опытной серии увеличение относительного содержания молодых форм эритроцитов (на 37,55 %, $p < 0,05$) и количества лейкоцитов (на 27,52 %, $p < 0,05$), а также уменьшение (на 6,45 %, $p < 0,05$) количества красных кровяных телец по сравнению с изначальными значениями в группе. При этом все приведенные выше изменения не имели значимости отличий от соответствующих величин, регистрируемых в этот временной период в контрольной группе кроликов-самцов. А по прошествии следующих двух недель перивакцинального периода (через 14 суток после повторной внутримышечной инъекции) никаких различий относительно соответствующих значений в контрольной серии или исходных данных,

со стороны практически всех регистрируемых показателей периферической крови в группе самцов 2 опытной серии не выявлялось.

В целом схожая картина отсутствия влияния на изучаемые показатели периферической крови в течение всего перивакцинального периода наблюдалась и у самок 1 и 2 опытных серий.

Статистический анализ данных сосудисто-тромбоцитарного гемостаза, полученных в ходе изучения целевых иммуногенных свойств отечественной вакцины БелКовидВак при внутримышечном двукратном введении самцам и самкам кроликов, не выявил достоверных различий по изучаемым показателям – абсолютные значения интегрального показателя агрегации тромбоцитов (U), собственно агрегации (AU) и ее скорости (AU/мин) в течение всего перивакцинального периода не имели статистически значимых отличий от соответствующих значений в сопоставимых группах животных контрольной серии (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели сосудисто-тромбоцитарного (первичного, клеточного) гемостаза у кроликов (самцы и самки) при двукратном внутримышечном введении изучаемых препаратов (M ± m)

Экспериментальная серия	Интегральный показатель агрегации, (U)	Агрегация, (AU)	Скорость агрегации, (AU/мин)
Самцы			
Исходные значения (за 1 сутки до 1-го введения)			
Контрольная (0,9%-й NaCl)	39,00 ± 3,847	59,00 ± 6,219	12,26 ± 1,435
1 опытная (БелКовидВак)	33,40 ± 8,548	52,661 ± 2,410	11,22 ± 3,371
2 опытная (VeroCell)	28,20 ± 3,800	46,20 ± 5,816	7,280 ± 0,854
Через 14 суток исследования (за 1 сутки до 2-го введения)			
Контрольная (0,9%-й NaCl)	36,00 ± 7,280	58,361 ± 0,68	11,38 ± 2,988
1 опытная (БелКовидВак)	48,60 ± 5,391	75,74 ± 8,026	15,72 ± 2,293
2 опытная (VeroCell)	35,80 ± 5,678	57,30 ± 8,972	10,44 ± 1,379
Через 28 суток исследования (за 1 сутки до выведения из эксперимента)			
Контрольная (0,9%-й NaCl)	41,80 ± 6,102	69,86 ± 9,512	11,20 ± 1,718
1 опытная (БелКовидВак)	39,60 ± 5,758	67,34 ± 6,847	18,30 ± 4,036
2 опытная (VeroCell)	42,80 ± 7,479	63,82 ± 9,986	15,86 ± 3,338
Самки			
Исходные значения (за 1 сутки до 1-го введения)			
Контрольная (0,9%-й NaCl)	25,40 ± 5,618	37,18 ± 7,757	9,42 ± 2,297
1 опытная (БелКовидВак)	23,00 ± 1,817	37,66 ± 2,599	7,10 ± 0,476
2 опытная (VeroCell)	44,80 ± 3,737	67,96 ± 5,908	14,78 ± 1,243
Через 14 суток исследования (за 1 сутки до 2-го введения)			
Контрольная (0,9%-й NaCl)	24,60 ± 4,202	39,88 ± 6,244	7,06 ± 1,154
1 опытная (БелКовидВак)	38,00 ± 7,778	59,14 ± 11,810	10,48 ± 1,845
2 опытная (VeroCell)	31,80 ± 4,532	50,78 ± 6,847	9,78 ± 1,284
Через 28 суток исследования (за 1 сутки до выведения из эксперимента)			
Контрольная (0,9%-й NaCl)	37,00 ± 3,178	55,74 ± 5,024	12,38 ± 1,635
1 опытная (БелКовидВак)	37,00 ± 4,848	56,48 ± 6,602	11,08 ± 1,786
2 опытная (VeroCell)	44,80 ± 4,964*	68,10 ± 9,030*	13,44 ± 0,291

* достоверность различий по сравнению со значениями показателя у контрольных животных по критерию Dunnett's при p < 0,05.

В целом схожая динамика регистрируемых сдвигов была характерна и для групп животных, получавших инъекции коммерческого препарата. Вместе с тем в группе самок 2 опытной серии, которым внутримышечно вводили VeroCell, по окончании периода наблюдений за животными было зарегистрировано хоть и не столь выраженное по абсолютной величине, но статистически значимое увеличение интегрального показателя площади под кривой и собственно агрегации, относительно данных U и AU в сопоставимый временной интервал исследований в группе самок кроликов контрольной серии животных – на 21,08 % (p < 0,05) и 22,175 % (p < 0,05) соответственно. С учетом того, что скорость агрегации сохранялась на уровне контрольных значений, отмеченные сдвиги можно трактовать как тенденцию к усилению первичного гемостаза, тем более что подобный тренд не был характерен для

самцов кроликов 2 опытной серии. Таким образом, необходимо отметить, что подобная направленность изменений со стороны оцениваемых показателей сосудисто-тромбоцитарного гемостаза на протяжении всего отслеживаемого перивакцинального периода не была характерна для животных обоих полов в случае использования вакцины БелКовидВак.

Результаты проведенного патоморфологического изучения влияния 2-кратного с интервалом 14 суток внутримышечного введения разрабатываемой вакцины БелКовидВак на орган зрения не выявили при сравнительном исследовании с коммерческим препаратом какого-либо негативного влияния на гистоструктуру глаза – оба вакцинальных препарата по эффектам своего последствия не отличались ни между собой, ни по сравнению с контрольным препаратом (0,9%-й NaCl). Также не было выявлено различий в зависимости от пола экспериментальных животных. Во всех образцах отмечалось наличие артефициальных изменений, связанных с фиксацией ткани в 10 % формалине: отслойка нейроретины от пигментного эпителия, расслоение сосудистой оболочки и ее отслоение от склеры.

Заключение. На основании проведенного исследования можно констатировать, что новый отечественный вакцинальный препарат БелКовидВак не только не вызывает гибель животных, но и не обладает способностью генерировать каких-либо визуально отмечаемых изменений со стороны регистрируемых показателей общего состояния и поведения, не оказывает существенного негативного влияния на массу тела самцов и самок кроликов и величину ее прироста, не вызывает системного органотропного токсико-фармакологического действия на все исследованные органы кроликов, включая иммунотропные органы-мишени (тимус, легкие, селезенка, лимфоузлы), что указывает на потенциальную токсикологическую безопасность клинического применения отечественной вакцины.

Введение образцов первой опытно-промышленной серии разработанной вакцины БелКовидВак при использовании схемы иммунизации кроликов, предполагаемой для практического применения, не вызывало выходящих за границы условной нормы для данного вида животных изменений со стороны цитогематологических показателей общего анализа крови, а также сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза, не отличалось по эффекту последствия от коммерческих образцов вакцины COVID-19 Vaccine (VeroCell) Inactivated, что указывает на отсутствие у отечественного препарата способности проявлять системное токсическое действие на костномозговое кроветворение.

Проведенное исследование указывает на полное отсутствие токсического влияния отечественного препарата на орган зрения в условиях его доклинического изучения по используемому дизайну.

Сведения о НИР. НИОК(Т)Р «Провести доклинические исследования инактивированной цельновирионной вакцины для медицинской профилактики COVID-19», регистрационный номер 20221840.

Литература

1. Надлежащая лабораторная практика: ТКП 125–2008 (02040). – Введ. 28.03.2008. – Минск : М-во здравоохранения Респ. Беларусь, 2008. – 35 с.
2. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry / FDA. – [S. I.], 2020. – URL : <https://www.fda.gov/media/139638/download> (date of access: 03.10.2024).
3. Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications / FDA. – [S. I.], 2006. – URL : <https://www.fda.gov/media/73986/download> (date of access: 03.10.2024).
4. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines // WHO expert committee on biological standardization: fifty-second report / World Health Org. – Geneva : WHO, 2005. – Ann. 1. – P. 31–63. – (WHO technical report series ; 927). – URL : https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43094/WHO_TRS_927_eng.pdf?sequence=1 (date of access: 22.10.2024).
5. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммуно-биологические лекарственные препараты): ч. вторая / М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Науч. центр экспертизы средств мед. применения ; редкол.: А. Н. Миронов [и др.] ; ред. совет: Р. М. Хаитов [и др.]. – М. : Гриф и К, 2012. – 532 с.
6. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, Страсбург, 18 марта 1986 г. : неофиц. пер. / Совет Европы. – URL: <https://rm.coe.int/168007aba8> (дата обращения: 03.10.2024).
7. Требования к постановке экспериментальных исследований для первичной токсикологической оценки и гигиенической регламентации веществ : инструкция по применению 1.1.11–12–35–2004 : утв. постановлением Гл. гос. санитар. врача Респ. Беларусь от 14 дек. 2004 г. № 131 / М-во здравоохранения Респ. Беларусь. – Минск, 2004. – 42 с.

Berdina E. L., Gapanovich V. N., Andreyev S. V., Filonyuk V. A. ¹

Pavlov K. I., Eliseenko A. N., Melnik D. K., Zholudeva D. A.

STUDY OF TOXIC-PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND EFFECT ON VISUAL ORGAN OF DOMESTIC VACCINE BELCOVIDVAC IN INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION TO RABBITS. MESSAGE 4

Republican Unitary Enterprise «Scientific and Practical Center LOTIOS»,

Minsk, Belarus

¹Educational institution «Belarusian State Medical University»,

Minsk, Belarus

The study of the toxic and pharmacological properties of the belarussian inactivated whole-virion vaccine BelCovidVac, including in relation to the visual organ, with repeated (2-fold) intramuscular administration to New Zealand White rabbits did not reveal its negative effect on the general condition and behavior of animals. The ability of a new domestic immunobiological drug to have toxic effects on body weight gain in rabbits, indicators of cytohematological blood analysis and the vascular-platelet link of the hemostasis system, morphostructure, as well as the weight coefficients of the main life support organs have not been established. The complete absence of the toxic effect of BelCovidVac on the visual organ of experimental animals was recorded during preclinical studies in accordance with the design used.

Keywords: BelCovidVak vaccine, VeroCell vaccine, New Zealand White rabbits, cytohematological and hemostasiological indicators, weight coefficients, organ of vision.

References

1. Good laboratory practice: (TKP) 125–2008. Minsk; 2008. 34 p. (in Russian)
2. Development and licensure of vaccines to prevent COVID-19: guidance for industry. S. I.; 2020. Available at: <https://www.fda.gov/media/139638/download> (accessed 3 October 2024).
3. Guidance for industry: considerations for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications. S. I.; 2006. Available at: <https://www.fda.gov/media/73986/download> (accessed 3 October 2024).
4. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. In: WHO expert committee on biological standardization: fifty-second report. Ann. 1. Geneva; 2005: 31–63. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43094/WHO_TRS_927_eng.pdf?sequence=1 (accessed 3 October 2024).
5. Guidelines for conducting preclinical studies of medicinal products (immunobiological drugs). Moscow: Grif i K; 2012. (in Russian)
6. Council of Europe. European convention for the protection of vertebrate animals used for experiments or for other scientific purposes. Strasbourg; 1986. 13 p.
7. Instruction 1.1.11–12–35–2004. Requirements for experimental studies for primary Toxicological assessment and hygienic regulation of substances. Minsk; 2004. 43 p. (in Russian).

e-mail для переписки: lotios@yandex.ru

Поступила 03.10.2024

ISSN 2076-3778

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«РЕСПУБЛИКАНСКИЙ ЦЕНТР ГИГИЕНЫ, ЭПИДЕМИОЛОГИИ
И ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ»

ЗДОРОВЬЕ И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

Сборник научных трудов

Выпуск 34

Гомель
Редакция газеты «Гомельская праўда»
2024