

УДК: 619:616.98-076:579:843.95:636.4

АНАЛІЗ ВЕТЕРИНАРНИХ ІМУНОБІОЛОГІЧНИХ ЗАСОБІВ СПЕЦИФІЧНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ ПАСТЕРЕЛЬОЗУ КРОЛІВ

Паламарчук А. М.*

Інститут ветеринарної медицини НААН, Київ, Україна, e-mail: arseniypalam@gmail.com

Проблемі боротьби із пастерельозом кролів у нашій країні приділяється незаслужено мала увага. Залишається зовсім не вивченою напруженість епізоотичної ситуації. Немає жодних даних щодо характеристики циркулюючих серотипів *Pasteurella multocida* у кролівничих господарствах. У статті наведено результати аналізу вітчизняного та світового ринків ветеринарних імунобіологічних засобів специфічної профілактики цієї хвороби. Показано, що в Україні зареєстровано лише одна вакцина проти пастерельозу кролів іноземного виробництва і жодної вітчизняної.

Проведено порівняльний аналіз основних складників іноземних вакцин та вакцин, які розроблялися вітчизняними вченими. Показано, що імуногенна складова пастерельозних вакцин включає декілька серотипів *P. multocida*.

Ключові слова: пастерельоз кролів, вакцини проти пастерельозу кролів, консерванти, інактиватори, ад'юванти, ветеринарні імунобіологічні засоби

Пастерельоз кролів – одна з найпоширеніших бактеріальних інфекцій цього виду тварин. Вона спричиняється мікроорганізмами з роду *Pasteurella*. Маніфестуючими ознаками хвороби є гостре фібринозне запалення легень, значні набряки підшкірної та між'язової клітковини з множинними крововиливами на серозних і слизових оболонках [1, 2]. Прояв патогенної дії пастерел відбувається за умов впливу на сприйнятливий організм ряду негативних факторів, які умовно ділять на сприяючі та схиляючі. В етіології пастерельозної інфекції вони відіграють визначальну роль [1, 3].

Епізоотичний процес за пастерельозу кролів характеризується взаємодією трьох його ланок – джерела будника інфекції, механізму передачі збудника та сприйнятливих тварин. Епізоотологічною особливістю цієї інфекції є пастереленосійство, яке серед кролів може сягати до 50 % [2].

У системі протиепізоотичних заходів пастерельозу кролів провідна роль відводиться активній імунізації сприйнятливого поголів'я тварин [4].

Проте, до цього часу вакцинація кролів проти пастерельозу на кролівничих фермах різних форм власності не завжди є обов'язковою. Це може бути обумовлено відсутністю на ринку України доступних вакцин проти пастерельозу кролів. Саме тому виникає загроза швидкого поширення цієї досить небезпечної хвороби серед тварин, що, в свою чергу, негативно впливає на якість отримуваної продукції та рентабельність кролівництва, як галузі агропродовольчого комплексу [5].

На необхідності більш дієвих протиепізоотичних заходів, спрямованих на профілактику заразних захворювань кролів, у т. ч. й пастерельозу, вказується в Постанові розвитку хутового звірівництва та кролівництва в Україні, затвердженої на розширеному засіданні президії бюро НААН (протокол № 9 від 18.08.2014 р.) [6].

Мета роботи. Провести аналіз ринку ветеринарних імунобіологічних засобів (ВІЗ), що засовуються для специфічної профілактики пастерельозу кролів. Дати характеристику основних складових вакцин проти пастерельозу кролів, що мають визначальний вплив на їхні протективні властивості.

Матеріали та методи. Офіційні результати ветеринарної звітності, літературні джерела та дані виробників ВІЗ.

Результати досліджень. Аналіз документів державної ветеринарної звітності дає підставу стверджувати, що напруженість епізоотичної ситуації щодо пастерельозу кролів у країні залишається абсолютно не вивченою. Так, в офіційних даних про спалахи пастерельозу кролів впродовж останніх 10 років є окремі повідомлення, з яких не можна зробити оцінки епізоотичного процесу цього захворювання в Україні [7].

За даними Державної ветеринарної та фітосанітарної служби на ринку ВІЗ України зареєстрована лише одна вакцина проти пастерельозу кролів зарубіжного виробництва [8].

Після опрацювання літературних джерел та офіційних даних виробників ВІЗ нами виявлено всього 4 вакцини проти пастерельозу кролів (табл. 1).

Аналізуючи склад кожного препарату слід відзначити, що найповніший склад компонентів подано у вакцині *Pasorin-OI*®.

Вакцина *Pasorin-OI*® – це емульсована вакцина, що містить інактивовані формальдегідом та адсорбовані алюмінію гідроксидом мікробні клітини. Кролі досить важко переносять вакцинацію нею, особливо у перші 24–48 год. У щеплених кролів спостерігають втрату апетиту, сильне пригнічення загального стану, кролі лежать. Виробником є компанія Bioveta (Чехія) і це єдина зареєстрована в Україні вакцина проти пастерельозу кролів [9].

Landavax SC® – емульсована інактивована тіомерсалом вакцина проти пастерельозу птахів та кролів. Вакцина містить пастерели серотипів А1 і А3. Для підтримання імунітету тварин ревакцинують кожні півроку в дозі 0,5 мл. У вакцинованих кролів спостерігають короткочасну апатію, можливі місцеві реакції у вигляді відсутнього припухання в місці введення. Виготовляє вакцину компанія CEVA (Франція) [10].

Таблиця 1 – Основні компоненти вакцинних препаратів проти пастерельозу кролів

Компонент Вакцина	Інактиватор	Консервант	Ад'ювант	Серотипи пастерел
Pasorin – OI®, Bioveta	Формальдегід	Тіомерсал	Алюмінію гідроксид, Мінеральна олія	A, D, AD
Landavax SC®, CEVA	Тіомерсал		Мінеральна олія	A1, A3
BunnyVac®, Colorado Serum Company	Формальдегід	Тіомерсал	Алюмінію гідроксид	–
Вітчизняна розробка	Гідрогену пероксид	–	Аеросил А-300	A, D

Bunny Vac® – це суспензія інактивованих формальдегідом і адсорбованих алюмінію гідроксидом культур пастерел. Інформація щодо серотипів відсутня. Для підтримання імунітету тварин ревакцинують щопівроку в дозі 0,5 мл. На місці введення можливе утворення стерильного абсцесу. Виробник компанія *Colorado Serum Company* (США) [11].

Вітчизняну інактивовану вакцину було розроблено в Луганському НАУ у 2007 році А. А. Руденком під керівництвом академіка Б. Т. Стегнія [7]. Вакцина стимулює утворення високих титрів аглютининів, рівень яких визначали з допомогою РНГА. Автори відзначають, що в кролів через 12 год після щеплення спостерігаються ознаки незначного пригнічення, зниження апетиту та підвищення температури тіла, які швидко проходять упродовж доби [7].

Крім згаданих речовин, для інактивації у вакцинних препаратах використовують фенол, бета-пропілактон, аміноетиленімін, димер етиленіміну й інші, які по-різному впливають на збереження структури протективних антигенів [12].

Формальдегід (CH_2O) – один з найперших і найпоширеніших інактиваторів. Встановлено, що він спричиняє руйнування окремих білків мікроорганізму особливо його капсули. Формольна денатурація білків призводить до зниження їхньої антигенності та імуногенності, а надлишок інактиватора – до збільшення токсичності біопрепарату [13]. Відмічено руйнівну дію формальдегіду на токсини окремих патогенних мікроорганізмів [14]. Встановлено, що він негативно впливає на один з факторів вірулентності пастерельозних культур, а саме на дермонекротичний токсин [15].

Використання формальдегіду як інактиватора є безпечним, проте з'являються поодинокі роботи, в яких доведено, що формолвакцини мають меншу протективну активність, порівняно з вакцинами, де використано інші інактиватори [5, 12].

Досить поширеним компонентом вакцинних препаратів є тіомерсал ($\text{C}_9\text{H}_9\text{HgNaO}_2\text{S}$). Який відносять до органічних сполук, що містять меркурій (49,55 %) [16]. Вважають, що тіомерсал призводить до автолізу чутливих до нього бактерій, активізуючи внутрішньоклітинні гідролітичні ферменти мікроорганізмів. Тіомерсал широко використовують як консервант у ряді біологічних і лікарських продуктів, у тому числі й вакцинах.

Консерванти використовують у вакцинах для запобігання росту мікробів у тих випадках, коли вакцина може випадково бути забруднена, що трапляється у разі повторного проколу багатодозових флаконів (більшість вакцин проти пастерельозу кролів саме багатодозові) [17, 18].

На сьогодні існує багато суперечок щодо безпечності тіомерсалу, адже це препарат, який може мати токсичний вплив на організм тварин та опосередковано і на організм людини, якщо м'ясо цієї тварини вживається в їжу [19].

Останніми роками як інактиватор у вакцинах використовують гідрогену пероксид. Механізм інактивації мікроорганізмів відбувається внаслідок ураження геному гідроксильними радикалами, які руйнують подвійні вуглецеві зв'язки в нуклеозидах, що призводять до одного чи декількох розривів ДНК і, таким чином, згубно діє на мікроорганізм [20].

Використання гідрогену пероксид як інактиватора у вакцинних препаратах, вважається одним з перспективних напрямів вакцинології.

Щодо ад'ювантів, то серед найпоширеніших у пастерельозних вакцинах є алюмінію гідроксид, мінеральні олії та аеросил. Ці всі речовини можуть проявляти реактогенні властивості на організм кролів [21].

Висновки та перспективи подальших досліджень. 1. Напруженість епізоотичної ситуації щодо пастерельозу кролів в Україні є зовсім не вивченою.

2. На ринку ВІЗ України зареєстрована лише одна імпортна вакцина проти пастерельозу кролів – *Pasorin – OI*®, емульсована, інактивована, моновалентна. Ця вакцина високореактогенна для кролів, спричиняє глибоке пригнічення загального стану в імунізованих тварин і утворення сполучнотканинних рубців у місцях введення.

3. Найпоширенішим інактиватором у пастерельозних вакцинах є формальдегід, незважаючи на те, що він руйнує капсулу пастерел, яка відіграє важливу роль у формуванні імунної відповіді та напруженості імунітету. Усі зарубіжні вакцини в якості консерванту містять тіомерсал – органічне похідне меркурію.

4. Як ад'ювант у вакцинах використовують мінеральну олію та алюмінію гідроксид, які є реактогенними для організму кролів.

Список літератури

1. Горбань М. І. Епізоотологія з мікробіологією / М. І. Горбань. – К. : Вища школа, 1989. – 94 с.
2. Мишанин Ю. Ф. Справочник по инфекционным болезням животных / Ю. Ф. Мишанин. – Ростов н/Д : Март, 2002. – С. 262–280.
3. Лукашов І. І. Загальна і спеціальна епізоотологія / І. І. Лукашов. – К. : Урожай, 1968. – С. 143–148.
4. Загальна епізоотологія / Б. М. Ярчук [та інші]. – Біла Церква, 2002. – 656 с.
5. Гулянич М. М. Препарати специфічної профілактики трансмісивних вірусних хвороб кролів / М. М. Гулянич, О. В. Новицька // Ветеринарна біотехнологія : бюл. – 2013. – № 23. – С. 129–125.
6. Постанова про розвиток хутрового звірівництва та кролівництва в Україні розширеного засідання президії бюро НААН (протокол № 9 від 18.08.2014 р.).
7. Руденко А. А. Поширення, біологічні властивості збудника та удосконалення профілактики пастерельозу кроликів : автореф. дис. ... канд. вет. наук : 16.00.03 / А. А. Руденко ; ННЦ "Інститут експериментальної і клінічної ветеринарної медицини". – Харків, 2007. – 23 с.
8. Сайт Державної ветеринарної та фітосанітарної служби. Список зареєстрованих ветеринарних препаратів, кормових добавок, готових кормів та преміксів, 2009-2015 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://vet.gov.ua/node/888>. - Назва з екрану.
9. Інструкція по використанню вакцини Pasorin – Ol® (Bioveta).
10. Інструкція по використанню вакцини Landavax SC® (CEVA).
11. Інструкція по використанню вакцини BunnyVac® (Colorado Serum Company).
12. Постоєнко В. О. Технологія виготовлення модельних зразків вакцин з різним вмістом формальдегіду та тіомерсалу / В. О. Постоєнко, О. С. Войта // Ветеринарна біотехнологія : бюл. – 2012. – № 20. – С. 134–141.
13. Стегний Б. Т. Изучение кинетики инактивации *P. multocida* при использовании димера этиленмина и формальдегида / Б. Т. Стегний, А. И. Сосницкий // Ветеринарна медицина. – 2010. – № 94. – С. 355–357.
14. Fogel N. T. Protection against atrophic rhinitis by vaccination with *Pasteurella multocida* toxin purified by monoclonal antibodies / N. T. Fogel, J. P. Neilsen // The Veterinary record. – 1989. – № 125. – P. 7–11.
15. Burrell D. H. Caseous lymphadenitis vaccine: In: New South Wales Veterinary Proceedings / D. H. Burrell // Australian veterinary journal. – 1983. – № 19. – P. 53–57.
16. Seal D. The case against Thiomersal / D. Seal, L. Ficker // Lancet. – 1991. – № 338. – P. 315–316.
17. Batty I. Preservatives and biological reagents / I. Batty, E. Harris // Developments in Biological Standardization. – 1974. – № 24. – P. 131–142.
18. Ball L. An assessment of thimerosal use in childhood vaccines / L. Ball, R. Ball // Pediatrics. – 2001. – № 5. – P. 1147–1154.
19. Winship K. A. Organic mercury compounds and their toxicity / K. A. Winship // Adverse drug reactions and acute poisoning reviews. – 1986. – P. 141–180.
20. Termini J. Hydroperoxide-induced DNA damage and mutations / J. Termini // Mutation research. – 2000. – № 450. – P. 107–124.
21. HogenEsch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants / H. HogenEsch // Frontiers in immunology. – 2013. – № 10. – P. 4–8.

**THE ANALYSIS OF VETERINARIAN IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS
OF SPECIFIC PREVENTION OF PASTEURILLOSIS IN RABBITS**

Palamarchuk A. M.

Institute of Veterinary Medicine NAAS, Kiev, Ukraine

The goal of the work. To analyze the market of veterinary immunological products (VIP) which are used for the specific prevention of pasteurellosis in rabbits. To characterize the main components of vaccines against pasteurellosis in rabbits that have a decisive influence on their protective features.

Materials and methods. The official figures of veterinary statements, literary data and data of VIP's producers.

Results of research and discussion. All vaccines against pasteurellosis in rabbits are chemically inactivated. The most common components of these vaccines is formaldehyde, thiomersal and various types of adjuvants.

Usage of formaldehyde as an inactivator leads to a proteins destruction of microorganism and its capsule. However, an excessive denaturation of proteins leads to reducing the immunogenicity and antigenicity of formolantigenes, and a surplus of inactivator - to increasing of biological product toxicity.

Thiomersal is attributed to organic compounds which are containing mercury, that constitutes there in 49.55%. Thiomersal causes the autolysis of sensitive to it bacteria, with the help of it's own intracellular hydrolytic enzymes, but the mechanism of this action is not known completely. Today there are a lot of debate about the safety of this preservative, because this drug contains mercury, that may have toxic effects on animals and indirectly on the human organism in case when the meat of animals is used for food.

Among the most common vaccines against pasteurellosis, there should be mentioned oleic emulsion, aluminum hydroxide and aerosil. All of these substances are eliciting for rabbit organism and can cause local inflammatory reactions.

Conclusions and prospects for further research. 1. Tension of the epizootic situation of pasteurellosis in rabbits in Ukraine is completely uninvestigated now.

2. There is only one import vaccine against pasteurellosis in rabbits which was registered on Ukrainian VIP market – Pasorin – Ol®, emulsified, inactivated, monovalent. This vaccine is highly eliciting for rabbits, causing grave condition in immunized animals and the formation of connective tissue scars at the site of entry.

3. The most widespread activator in pasteurellosis vaccines is formaldehyde, despite the fact that it destroys the capsule, which plays an important role in the formation of the immune response and immune tension. All foreign vaccines contain thiomersal as a preservative – organic mercury derivative.

4. As an adjuvants there are used mineral oil, aluminum hydroxide and aerosol, all substances are eliciting for rabbits.

Keywords: *pasteurellosis of rabbits, the vaccine against pasteurellosis rabbit, preservatives, inactivator, adjuvants immunological veterinary drugs*