

---

---

# Розділ 10. Історія ветеринарної медицини

УДК 61(091)+5+9.825.11:616-036.22

## ІСТОРІЯ ТА СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ЗАСОБІВ АКТИВНОЇ ІМУНІЗАЦІЇ ПРОТИ ПСЕВДОМОНОЗІВ В ГУМАННІЙ ТА ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

**Волянська Н.П.**

*ДУ «Інститут мікробіології та імунології ім.І.І.Мечникова АМН України», м. Харків*

Ще в 1882 році Gessard уперше повідомив про патогенетичну роль синьогнійної палички в розвитку інфекційного процесу. Його піонерські дослідження фактично і стали початком розробки імунобіологічних засобів для активної профілактики псевдомонозів, які, на превеликий жаль, і до наших днів не дали поки що бажаних результатів. Перша відносно успішна спроба імунізації кролів і морських свинок проти синьогнійної інфекції виконана в 1884 році А. Charrin. Проте в подальшому протягом майже 60 років (1890-1950-х років) не відмічено суттєвого прогресу в створенні протипсевдомонозних вакцин. Однією з причин дещо зниженого інтересу інфектологів до цієї проблеми слід враховувати значно рідші випадки захворювань на синьогнійну інфекцію на тлі широкого розповсюдження більш грізних хвороб. З відкриттям сульфамідів і антибіотиків (початок 60-х років минулого століття) ситуація дещо змінилася. Селективна дія антибактеріальної терапії, початок широкого використання гормонів, цитостатиків та імунодепресантів прямо й опосередковано сприяли тому, що синьогнійна паличка поступово стала одним з найбільш розповсюджених та клінічно значущих патогенів в гуманній і ветеринарній медицині, особливо на тлі агресивного прояву антропогенних та техногенних факторів негативного впливу на нейроімуноендокринну систему. На сьогодні вона є одним з провідних збудників опікової хвороби, гнійно-запальних процесів у найрізноманітнішій соматичній клініці, що значною мірою стимулювало перехід досліджень від створення вакцин з експериментальної стадії до клінічної апробації. К.-G. Markley і співавт., W.G. Tumbusch у 1898 р. акцентував, що синьогнійна паличка – вельми виражений патоген, нерідко обумовлює генералізацію інфекції, септицемію і сепсис. С. Forluier, W. Margariteten (1899) повідомили про особливу небезпечність псевдомонад для хворих зі злоскісними новоутвореннями, а також для пацієнтів, яким проводиться імунодепресивна терапія. За період з 1884 р. було розроблено декілька типів протипсевдомонадних вакцин, але практичне використання знайшли лише деякі з них [1].

Започатковані вакцини для імунізації проти синьогнійної інфекції фактично були корпускулярними і конструювались з живих та вбитих різними способами (нагріванням, формаліном, фенолом, фенолом і нагріванням, ектерицидом) бактерій. Компоненти для вакцин вилучали з культуральних фільтратів, екстрактів клітинних стінок, мембран і слизу, що включають ЛПС, полісахариди і гліколіппротеїди, з позаклітинних ферментів, екзотоксину А, рибосом і джгутиків [2-4]. З достатньо великого арсеналу розроблених раніше вакцинних препаратів лише деякі в подальшому виявились практично цінними. Вважаємо за доцільне означити основні напрямки створення вакцин із псевдомонад або їх компонентів та охарактеризувати найбільш важливі з них з умовною класифікацією за групами. Розглянемо результати вивчення імунобіологічних препаратів, виготовлених з різних клітинних та позаклітинних компонентів синьогнійної палички. Вказані структури протягом останнього п'ятидесятиріччя виділено в досить чистому вигляді, охарактеризовано їх фізико-хімічні та біологічні властивості. Хоча й обмежено, але деякі з них з різним ефектом застосовувались у медичній та ветеринарній практиці [5].

**Вакцини з ліпополісахаридів (ЛПС).** ЛПС знаходяться в клітинній стінці синьогнійної палички та утворюють з нею складний макромолекулярний комплекс (ліпід А, ліпополісахарид і «О»-полісахарид). Фракція ліпиду А не пов'язана з жодним з відомих механізмів протективності, при цьому антитіла проти коргліколіпиду (ліпід А + корполісахарид) все ж продукуються макроорганізмом. За біологічними властивостями і за хімічною структурою ЛПС синьогнійної палички подібні до ЛПС інших грамнегативних бактерій, у ентеробактерій вони являють собою один з провідних факторів вірулентності. Прояв імуногенності та протективної активності ЛПС у значній мірі залежать від способу та схеми введення і дози. ЛПС штамів синьогнійної палички в нативному вигляді є біологічно високоактивним поліфункціональним комплексом, окремі компоненти якого проявляють пірогенні властивості, викликають лейкопенію з подальшим розвитком лейкоцитозу та проявом реакції Шварцмана. При цьому вони володіють ад'ювантними і протипухлинними властивостями, індують утворення ендogenous інтерферону, активують інші фактори неспецифічної резистентності організму. Відомо, що ЛПС, вилучений зі штамів синьогнійної палички, менш токсичний порівняно з ЛПС, ізольованими від інших грамнегативних бактерій, наприклад — ешерихій, серацій, провіденцій. Протективна активність ЛПС досить ретельно вивчена за кордоном. Так, ще в 1969 р. M.W. Fisher і співавт. [6] означили 7 ізолятів псевдомонад за проявом їх специфічної протективної дії в дослідах *in vivo* на тваринах. У 1971 р. K.S. Hanessin і співавт. [7] розробили метод екстракції та очищення ЛПС з тих же самих мікробів і на їх основі сконструювали гептавалентну ЛПС-вакцину («Псевдоген»). У перші роки застосування цієї вакцини вона фактично відображала імуногенність та протективність більшості видів (до 90 % ізольованих та охарактеризованих штамів) роду *Pseudomonas*, агресивно проявляючих себе в якості опортуністичних патогенів у клініках США. Вакцина і специфічний імуноглобулін, отриманий із крові вакцинованих здорових людей, широко та успішно апробовані в експериментах на тваринах, а також в клініці з метою попередження генералізації псевдомонозу у хворих з опіками. Однак у подальшому вакцина за причини високої реактогенності не знайшла широкого застосування в медичній практиці.

Згідно з даними досліджень J.A. Crowder і співавт. [8], імунітет, індукований ЛПС синьогнійної палички, носить чітко типоспецифічний характер. Однак у подальшому отримано додаткові відомості щодо ролі ЛПС у формуванні специфічного імунітету

при псевдомонозах. Так, M.D. Pollack і співавт. [9] виявлено антитіла до ліпополісахариду фактично у всіх пацієнтів з мікробіологічно підтвердженою синьогнійною інфекцією та чітко доведено їх значимість у протиінфекційному захисті організму людей і тварин. S.J. Cruz і співавт. [10] на експериментальній моделі опікової синьогнійної інфекції означили досить високу протективну здатність IgG-фракції антисироватки, отриманої проти ЛПС. Введена за 24 години до інфікування, а також одночасно і через 4 години після зараження вона вельми надійно захищала (до 85 %) тварин від розвитку патологічного процесу.

Таким чином, вже майже півстоліття відома протективна активність одного з важливих компонентів оболонки грацилікутних бактерій, типовим представником яких є синьогнійна паличка, – ліпополісахариду ліпідного бішару цитоплазматичної мембрани. З позицій сьогодення та новітніх даних щодо субмолекулярної структури ЛПС вже можна більш упевнено означити основні перепони (вірніше – причини), які не дозволили дослідникам раніше і на цей час створити на основі ліпополісахариду ефективні та малотоксичні імунобіологічні препарати. По перше, не зовсім коректно ЛПС трактувати за однозначно єдину хімічну структуру. Фактично мова повинна вестись про комплекс підструктур цієї полімерної фракції (підкреслюємо – саме фракції, а не чітко означеної хімічної речовини). За результатами найсучасніших фізико-хімічних методів молекулярно-біологічного аналізу (електронна мікроскопія в різних модифікаціях, рентгено-структурний, мас-спектрометрія, ядерно-магніторезонансний, атомно-силовий скануючий, стрипово-імуноферментний тощо) доведено не тільки неоднозначність хімічної структури ліпополісахаридів, але і наявність найрізноманітніших конформаційних перебудов у просторі та часі, тобто доведено їх (ЛПС) динамічність. Вказаним пояснюється широкий розбіг результатів досліджень різних авторів (впритул до навпаки), які торкались перш за все імуногенності та протективності так званого псевдомоноадного ліпополісахариду, а фактично (як ми тепер вже розуміємо) – ліпосахаридних комплексів, різних за структурою та властивостями, за формою та за суттю своєю – завідомо нестабільних.

По-друге, на фіксованих ультразрізах ЛПС є електроннощільним, на сколах заморожених клітин псевдомоноад він не розщиплюється. По цьому плинність зовнішньої мембрани корпускули клітини значно менша, ніж у цитоплазматичної мембрани, що, на наш погляд, обумовлено наявністю в ліпідному бішарі ліпополісахаридів. Для нормального функціонування бактерії ліпіді зовнішньої мембрани повинні знаходитись у рідинно-кристалевому вигляді. За обґрунтування вказаного передбачення свідчить відношення бактерій роду *Pseudomonas* до теплового стресу [25]. У мембрані синьогнійної палички на 1 мкм<sup>2</sup> поверхні знаходиться 1000000 молекул ЛПС (у *E. coli*-10000) що складає 30-40 % площі поверхні зовнішньої мембрани, більш конкретно – її зовнішньої пелюстки. Константа латеральної дифузії ЛПС на п'ять порядків нижча, ніж у фосфоліпідів, при цьому ЛПС тісно пов'язаний (фактично стійко зафіксований) з білками муреїну оболонки бактерії. Вказане обумовлює більш чітку, жорстку та упорядковану структуру зовнішньої мембрани (в порівнянні з цитоплазматичною) клітини [11].

Таким чином, загальнобіологічна роль ЛПС відносно світу бактерій взагалі та стосовно їх представників, зокрема, полягає перш за все у підтримці гомеостазу системи «мікроб – зовнішнє середовище», обумовленні стійкості бактерійної клітини до несприятливих факторів довкілля (захист від стресових впливів – теплового та холодного, ліміту субстратів, осмотичного, окисидативного, кислотного тощо), структурному і функціональному забезпеченні нормального перебігу різнобічних метаболічних процесів мікроорганізму, впритул до збереження його як біологічного виду. Взаємозв'язок ЛПС бактерій з функцією імунної системи вищий за ієрархією об'єктів (люди, тварини, рослини) носить опосередковано-випадковий характер, у значній мірі – індивідуально – різнобічний та нестабільно динамічний тощо. Отже, плекати надію на можливість сьогодені та в майбутньому на основі лише ЛПС сконструювати ефективні вакцини, на наш погляд, нереально. Вказане підтверджується і світовим досвідом науковців імунобіологічного напрямку – спроб сконструювати ЛПС-вакцини було багато, але результати невтішні [12].

**Хімічні вакцини.** Оскільки ЛПС-вакцини характеризуються низькою специфічністю та високою реактогенністю, що суттєво обмежує їх застосування в медичній та ветеринарній практиці, дослідники в різних країнах розпочали акцентувати увагу на створенні модифікованих імунних препаратів, перш за все шляхом ацетилювання ЛПС і його ковалентного зв'язку з білковим носієм. Вказане модифікування ЛПС-препаратів дозволило сконструювати порівняно помірно токсичні та достатньо імуногенні ЛПС-білкові кон'югати. Так, G.C. Tsay і M.S. Collins [13] після кислотної обробки ЛПС синьогнійної палички (імунотип 1) ізолювали фракцію низькомолекулярного полісахариду, але вона не індукувала утворення антитіл і навіть не забезпечувала резистентності мишей до цього мікроба. Окислений періодатом полісахарид виявився ковалентно пов'язаним з білком сироватковим альбуміном (БСА), амінованим надлишком 1,4-діамінобутилату в присутності водорозчинного карбоксiamіду. Фізичні властивості отриманого кон'югату «ЛПС-БСА» охарактеризовано за допомогою гель-фільтрації та рідинної хроматографії та доведено, що він на три порядки менш пірогенний у порівнянні з нативним ЛПС. У мишей, імунізованих вказаним комплексом, індукується синтез імуноглобулінів з більш-менш вираженою активністю. Результати дослідів свідчили про можливість на основі ЛПС, пов'язаного з білком, створити малотоксичні засоби пасивного захисту людей і тварин щодо синьогнійної інфекції. З ЛПС, виділеного зі штаму синьогнійної палички (імунотип 5), S.G. Cruz і співавт. [14] одержали фракцію полісахариду, яку в подальшому ковалентно приєднали до екзотоксину А шляхом окисного амінування дигідразидом адіпінової кислоти. Отриманий кон'югат «полісахарид-екзотоксин А» містив 27,5 % полісахариду і 72,5 % екзотоксину А, молекулярна маса його складала 670000 д. Кон'югат виявився фактично нетоксичним для мишей, не викликав пірогенного ефекту в дозі 50 мкг/кг маси при внутрішньовенному введенні кролям. При імунізації кролів кон'югатом індукувалося утворення анти-ЛПС-І і анти-екзотоксину А-Ig. Імуноглобуліни в досить високому ступені виявились здатними нейтралізувати цитотоксичний ефект у досліді *in vivo*. При цьому імунізація мишей скомпонованим кон'югатом вірогідно підвищувала середню летальну дозу синьогнійної палички (до 450 клітин; контроль – 96-105), а також середню летальну дозу токсину (4,67 мкг/мл для імунізованих кон'югатом тварин; контроль – 0,2 мкг/мл). У подальшому отримано кон'югований препарат, в якому полісахарид із ЛПС штаму синьогнійної палички був ковалентно пов'язаний з токсоеідом правцевого токсину. Молекулярна маса кон'югату складала 380 000 д. Індуковані імунізацією цим препаратом імуноглобуліни надійно захищали тварин від летальності (на моделі експериментальної синьогнійної опікової інфекції). На підставі поки ще недостатнього досвіду отримання таких імуногенних препаратів, створених на основі фрагментів ЛПС, ковалентно зв'язаних з різними білковими макромолекулами, авторами [15-17] зроблено висновки щодо значної перспективи цього напрямку досліджень.

Аналізуючи вищенаведені доступні нам дані щодо виконаних експериментів з бактерійними хімічними вакцинами, а також враховуючи світовий досвід з конструювання противірусних та протипухлинних імунобіологічних засобів, підкреслюємо наступ-

не. З одного боку – на наш погляд, означення перспективи розробки хімічних вакцин як вельми значної навіть сьогодні виглядає дещо передчасним, більш того – не зовсім коректним та неадекватним вже отриманим вищезгаданими авторами результатом дослідів. Обґрунтування вказаного – відсутність до цього часу ефективних і надійних синтетичних вакцин для боротьби з інфекціями бактерійної, вірусної, мікоплазменної, грибкової та паразитарної етіології.

Слід звернути увагу на те, що при розробці вакцин проти цереброспінального менингіту в лабораторії W.D. Zollinger, Чілі, 1990-1997 рр. дослідники [18] дійшли висновку, що ЛПС не сприяє, а навпаки – перешкоджає процесу індукції синтезу специфічних антитіл, по цьому вони вимушені були майже повністю усунути ліпополісахаридну фракцію з менингококової серогрупи В-вакцини (кінцева доза ЛПС-ендотоксину складала менше 0,1 %). Цей крок було обґрунтовано експериментально доведеним фактом, що в комплексі «ЛПС-білок зовнішньої мембрани менингококу» білок знаходиться в агрегатному стані й являє собою замуруваний лише потенційний імуноген, з іншого боку – також безсумнівно, що перспектива створення хімічних вакцин обнадійлива та практичні виходи можливі навіть не в оглядовому, а в найближчому майбутньому. Підтвердженням цього є інтенсифікація теоретичних розробок у вакцинології шляхом високого ступеня очистки окремих антигенних компонентів мікробної клітини, чіткого означення їх структури з послідовним паралельним хімічним синтезом аналогічної речовини (субстанції) вже в якості основи для конструювання вакцинного препарату і його лікарської форми. Знову слід звернутись до накопиченого досвіду латиноамериканців. W.D. Zollinger [19] використав для створення вакцин везикули зовнішньої мембрани менингококу серогрупи В. К.М. Terri-Molinert, Куба, 1986 [20] скомпонував хімічну вакцину VA-MENGOC-BC на основі везикул штаму СИЗ85 (В:4:Р1.15) та синтетичних високомолекулярних білків (молекулярна маса 65000- 95000 д). На жаль, нам не відомо в деталях про хімічні компоненти цієї вакцини (матеріали не опубліковано за причини інтелектуальної власності на вакцину Інституту ім. К. Фінлея, Гавана), але сам факт її широкого застосування та фактичного вирішення проблеми боротьби з менингококовою інфекцією (В і С) на Кубі, в Норвегії, Бразилії, Новій Зеландії, Нідерландах та Ісландії (1985-1998 рр.) вражає фахівців і сьогодні [26]. Наша позиція щодо актуальності та перспективи створення і застосування хімічних вакцин позитивна. При цьому, на нашу думку, не слід різко проводити кордони між вакцинами різного походження й акцентувати увагу лише на альтернативних підступах щодо їх створення (наприклад – лише корпускулярна, лише хімічна, лише ліпополісахаридна, лише білкова тощо). Не викликає сумніву перспектива створення комбінованих за походженням окремих компонентів імунобіологічних препаратів.

Завершаючи підрозділ вважаємо за доцільне наголосити на тому, що науковцями вже достатньо чітко сформульовано деякі загальні положення, які бажано використовувати розробникам бактерійних вакцинних препаратів та їх лікарських форм. А саме:

- вакцина повинна бути поліепітропною, тобто вміщувати в собі набір протективних епітопів, індуючих якщо не всі можливі, то більшість захисних імунологічних реакцій;
- внесок конкретного епітопу в поліепітропну систему (вважаємо-вакцину) повинен визначатись відносною та монодомінантною складовою компоненту (наприклад: Ора > РоrВ > Орс > РоrА);
- для конструювання вакцини бажано використовувати штами-кандидати з варіабельними антигенними детермінантами за умови, якщо протективні епітопи розміщені в консервативних (частіше за все – трансмембранних) ділянках молекул.

Безсумнівна перспектива наукових підступів до створення так званої ідеальної та універсальної бактерійної вакцини, яку за задумкою авторів варто скомпонувати наступним чином: включати найбільш поглиблено вивчені та охарактеризовані В- і Т-клітинні епітопи, отримані шляхом хімічного синтезу; носіями таких епітопів означити біодеградовані мікрокапсули та/або ліпосоми.

У заключення слід також акцентувати увагу на труднощах оцінки та інтерпретації результатів дослідів і польових випробувань вакцин різного походження, взагалі, та бактерійних — зокрема. Існуюча та загальноприйнята у світі та в Україні система оцінки імуногенності імунобіологічних препаратів явно недосконала, суттєві, а інколи сумнівні результати експериментів, розбіжності в їх трактуванні знайомі кожному досліднику. Перш за все вказане пов'язано з об'єктивними причинами: вельми важка та не завжди коректна екстраполяція результатів дослідів, виконаних на людях (волонтерах) і тваринах різних видів, культурах клітин тощо, існують труднощі стандартизації вакцини взагалі та її компонентів - зокрема; відчувається дефіцит обладнання та реактивів, бажане бути кращим метрологічне забезпечення; існують етичні проблеми тощо. Є й цілий ряд суб'єктивних причин, які проявляються незалежно від експериментатора, однак мова про них буде йти нижче.

**Вакцини з високомолекулярних полісахаридів.** Високомолекулярний полісахарид завше вилучається з мукоїдного шару та з неочищеного слизу. Він утворюється з О-бокового ланцюга ЛПС, володіє імуногенними властивостями, нетоксичний. До цього часу невідомо, чи вказаний полісахарид являє собою високомолекулярну субфракцію О-бокового ланцюга, який вивільняється в процесі його очищення, чи він формується в процесі вилучення як самостійна молекула. Недостатньо зрозуміла його загальнобіологічна роль і клінічна значущість у патогенезі синьогнійної інфекції. G.B. Pier [22] вивчав імунохімічні властивості препаратів полісахариду з великою молекулярною масою та довів, що цю речовину можна виділити зі слизу або культурального супернатанту штамів синьогнійної палички семи імунотипів за Fisher. Детально описано характеристики високомолекулярного полісахариду, ізольованого від 3 штамів псевдомонад [23]. Є також попередні дані про препарати, отримані зі штамів інших 4 імунотипів *P. aeruginosa* [24]. У кожному випадку цей полісахарид серологічно виявлявся ідентичним О-боковому ланцюгу ЛПС та відрізнявся від нього величиною молекули та імуногенністю для тварин. При аналізі високомолекулярного полісахариду із застосуванням методу протонного ядерно-магнітного резонансу доведено, що полісахарид і О-бокові ланцюги ЛПС мають подібну структуру. Високомолекулярний полісахарид, отриманий зі штамів 1, 2 і 3 імунотипів по Fisher, є імуногенним для тварин і стимулює утворення антитіл, які проявляють виражену протективність при внутрішньочеревинному введенні (модель гострого синьогнійного сепсису при опіковій інфекції). Вказані полісахариди були використані і для імунізації людей. Найвищу імуногенність мав полісахарид, виділений зі штаму синьогнійної палички імунотипу 1. Препарат, введений у дозі 100-200 мкг/кг, викликав достовірне зростання рівня специфічних антитіл [25].

Проведений екскурс у дальню та найближчу історію розробки підступів, методів та засобів специфічної профілактики псевдомонозів у гуманій та ветеринарній медицині свідчить за достатньо високу увагу науковців і практиків до проблем синьогнійної інфекції протягом більш сторіччя. На жаль, і на сьогодні проблема далеко ще не вирішена. Для цього є цілий ряд об'єктивних і суб'єктивних причин. Нами не піднято аспект специфічної профілактики псевдомонозів анатоксинами і бактеріальними комплексними вакцинами типу імуногенів. Цей напрямок буде нами розроблено в подальшому.

## Список літератури

1. Дикий, І.Л. Синогнійна інфекція: обґрунтування деяких напрямків розробки ефективних засобів імунізації та імунотерапії/ І.Л. Дикий, І.Ю.Холуп'ян, О.М.Дика, Л.С. Стрельников// Вісник фармації. – 1996. – №1-2. С. 142-144. 2. Walker, H.I. Surface Infection With *Pseudomonas Aeruginosa*/ Walker H.I., Mason A.D. Jr, Raulston G.L.// *Ann Surg.*, 1964. – Vol.160. – P. 297-305. 3. Ionescu, A. Efficiency of *Pseudomonas aeruginosa* vaccines in the prevention and treatment of *Pseudomonas* infections in burned patients/ Ionescu A., Meiert E., Vasilsu S. et al.// *Arch Roum Pathol Exp Microbiol.*, 1981. – Vol.40. – N.4. – P.323-3323. 4. Sachs, A. Active immunoprophylaxis in burns with a new multivalent vaccine/ Sachs A.// *Lancet.*, 1970. – Vol.2, N. 7680. – P. 959-961. 5. Pierson, C. F reduction of *Pseudomonas* in burned patients by the immune process/ Pierson C., Feller I.// *Surg. Clin North Am.*, 1970. – Vol. 50, N.6. – P. 1377-1383. 6. Fisher, M.W., Bryan, L.E., Chalt, S.C. Composition of the protective antigen from the slime layer of *P.aeruginosa*/ *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1969. – Vol.29. – N3. – P. 265-272/ 7. Hanessin, K.S., Woods, D.E., Bryan, L.E. Immunization against *P.aeruginosa*/ *J. Infect. Dis.*, 1971. – Vol.117, N.3, P. 257-264. 8. Crowder, J.A., Cha, S.C., Bartell, P.F. Purification and Chemical Composition of the Protective Slime Antigen of *P.aeruginosa*/ *Infect. Immun.*, 1970. – vol.2, N5. – P.543-548/ 9. Pollack, M.D., Cross, A.S., Cryz, S.J. Role of exotoxin and protease as possible virulence factors in experimental infections with *P.aeruginosa*/ *Infect. Immun.*, 1978. Vol.19, N.3. – P. 259-270. 10. Cryz, S.J., Walker, H.C., Cross, A.S. Evidence for the role of toxin A in the pathogenesis of infection with *P.aeruginosa* in humans // *Infect. Deas.*, 1980. – Vol.142, N4. – P. 538-546. 11. Остерман, Л.А. Методи дослідження білків і нуклеинових кислот: електрофорез і ультрацентрифугування: [практичне посібник]/ Л.А. Остерман. – Інститут молекулярної біології. – М.: Наука, 1981. – 286 с. 12. Станиславский, Е.С. Структура і імунохімічна специфічність О-антигенів 03-серогрупи *Pseudomonas aeruginosa*/ Е.С. Станиславский, Г.М.Машилова, Б.А. Дмитриев і др.// *Журнал эпидемиологии. / Прага.* – 1985. – Т.29. – №3. С. 309-315. 13. Tsay, Y.C., Collins, V.S. Composition of the protective from the slime layer of *P.aeruginosa*/ *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1987. – Vol.29. – N3, – P. 265-272. 14. Criz, S.Y., Homma, I.D. Serological properties of *P.aeruginosa*/ *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 1997. – Vol.17, – N3. – P. 35-48. 15. Смирнов, В.В. Бактерии рода *Pseudomonas*/ Смирнов В.В., Куприанова Е.А. – Институт микробиологии и вирусологии им.Д.К. Заболотного. – К.: Наукова думка. 1990 – 262 с. 16. Титова, Т.И. Получение и изучение свойств поливалентной корпускулярной синегнойной вакцины. Оценка биологических свойств поливалентной корпускулярной синегнойной вакцины/ Титова Т.И., Григорьев Н.И., Андиферова Н.Г. и др.// *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* – 1985. – №7 – С. 14-18. 17. Lanyi, B. Serological properties of *Pseudomonas aeruginosa*. II. Type-specific thermolabile (flagellar) antigens/ Lanyi B.// *Acta Microbiol Acad. Scs. Hung.*, –1970. – Vol.17, N.1. – P. 149-165. 18. Zollinger, W.D., Bartell, P.F., Woods, M.I. Extracellular toxins of *Meningococcus*/ *J. Infect. Dis.*, 2000. – Vol.130. – P. 94-99. 19. Zollinger, W.D. Composition of the protective antigen from the slime layer of *Meningococcus* B. // *Tex. Rep. Biol. Med.*, 1989. – Vol.29. – N3. – P. 114-119. 20. Terri-Volinert, K.M. The chemical vaccine Va-Meningococ-BC// *J. Hosp. Infect.*, 2003. Vol.2, N2. – P. 105-111. 21. Pier, Y.B. The slime of *P.aeruginosa*/ *J. Infect. Des.*, 2007. – Vol.7 – N2. – P. 101-109.

## HISTORY AND MODERN STATE OF DEVELOPMENT OF ACTIVE IMMUNIZATION AGAINST PSEUDOMONAS DISEASES IN A HUMANE AND VETERINARY MEDICINE

Volyanska N.P.

GU «Institute of microbiology and immunology named after of I.I. Mechnikova AMS of Ukraine»

Information about history and development of studies at *Pseudomonas* infections, developments of facilities and methods of its specific prophylaxis is presented in the article. Basic approaches are described in active immunization against pseudomonosis, advantages and lacks of antipseudomonas corpuscular, chemical and combined vaccines are marked in detail.

УДК 619:636.22/28:616.98(091)

## ВИВЧЕННЯ РОТАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ ТА ПРОТЕОЗУ ВЕЛИКОЇ РОГАТОЇ ХУДОБИ В ІСТОРИЧНОМУ АСПЕКТІ

Хорощенко М.В.<sup>1</sup>

Харківська державна зооветеринарна академія

Ротавірусна інфекція телят (*rotavirus infection, rotaviridae infection, «зимова діарея», «дезентерія телят»*) – гостропротікаюча, висококонтагіозна інфекційна хвороба новонароджених телят перших годин і доби життя, що характеризується профузним поносом, дегідратацією організму, розвитком катарально-геморагічного ентериту й високою летальністю [1].

Протеоз телят (ешеріоз) – гостре інфекційне захворювання, що частіше протікає з ознаками діареї, інтоксикації, розладами серцево-судинної й нервової системи [4].

Ротавірусна інфекція й ешеріоз мають епідеміологічне значення. За оцінкою експертів ВОЗ, практично кожна дитина протягом перших п'яти років життя перехворіла ротавірусний гастроентерит, незалежно від раси й соціально-економічного статусу. Щорічно у світі ротавіруси спричиняють більше 137 млн випадків гострого гастроентериту, 25 млн відвідувань клініки, 2 млн амбулаторного лікування і в середньому 592 000 смертей серед дітей у віці до 5 років [18].

Ротавірусна інфекція реєструється серед телят віком 2-12 денного віку, при цьому захворюваність складає 28-70 %, летальність від 30 до 50 %.

За даними Куриленко В.М. і Крупальника В.А. (2006), захворюваність телят ротавірусної діареї досягає 100 %, летальність складає 50 % [10].

Помічений пряий зв'язок між захворюванням отриманого молодняка і присутності в їх фекальних масах збудника ротавірусів, якого виявлено в 19,1-45,2 % телят віком 12 днів. Протеозом хворіють телята в перші години життя, частіше до 6-10 денного віку [12].

Важливим джерелом заносу вірулентних мікроорганізмів у зовнішнє середовище являються корови, що отелилися.

Ротавірусною інфекцією і протеозами з року в рік на молочнотоварних фермах Російської Федерації захворюваність новонародженого молодняка складає 70-80 % і загибель реєструється в перші дні життя від гострих гастроентеритів з проявами діареї [17].

За літературними даними інфікування новонароджених телят в Вітебській, Могильовській областях складає 17-85 % виявлених ротавірусних антигенів, а рота-протейна інфекція виявлена від 51 % випадків.

Зв'язок між частотою спричинених цими серотипами збудників хвороби у тварин і людей залишається остаточно нез'ясований [11, 13].

<sup>1</sup> Науковий керівник – доктор ветеринарних наук Ничик С.А.