

# ЭВОЛЮЦИЯ ПОДБОРА ВАКЦИН ПРОТИВ НИЗКОПАТОГЕННОГО ГРИППА ПТИЦ (H9) В ПРОМЫШЛЕННОМ ПТИЦЕВОДСТВЕ

В материале представлена информация об эволюции вакцин, применяемых в птицеводстве против вируса гриппа птиц. Обсуждаются аспекты стратегии профилактики с использованием субъединичной вакцины «ВироваксАви А1 H9».

Увеличение числа птицеводческих предприятий с высокой плотностью посадки существенно повышает риск вспышек инфекционных заболеваний. Значимой задачей птицеводства остается оптимизация профилактики и контроля заболеваний промышленной птицы, которые влияют на благополучие предприятия, что в свою очередь повышает доверие потребителей к безопасности и качеству продуктов из птицы. Одним из ярких примеров инфекционного заболевания, которое представляет постоянную угрозу для птицеводческой промышленности, является птичий грипп (AI). Не только в виде высокопатогенных вирусов, но и в виде низкопатогенных изолятов гриппа птиц (ГП).

Динамика регистрации данных вариантов птичьего гриппа диктует

необходимость создавать новую стратегию для каждого предприятия не только для обеспечения стабильной работы производства, но и для поддержания экспортного потенциала, сохранения рынков сбыта продукции.

Тем не менее практикующие специалисты ветеринарной службы предприятий, проводя подбор средств и методов защиты поголовья, сталкиваются с необходимостью подбора вакцинных препаратов против ГП (в первую очередь против низкопатогенных изолятов).

В мировой практике птицеводства на данный момент используются три основных типа вакцин против гриппа птиц: инактивированные цельновирсионные, рекомбинантные векторные и субъединичные.

Во всех случаях протективная эффективность данных вакцинных препаратов основана на продукции нейтрализующих антител к определенному подтипу гемагглютинина (HA) вируса гриппа птиц. При этом каждый вид вакцин имеет свои особенности, которые необходимо учитывать при их применении.

## Виды вакцин и их характеристики. Инактивированные (убийные) вакцины

Первые упоминания об инактивированных цельноклеточных вакцинах датируются концом XVIII века. Получение биопродукта основывалось на уничтожении патогена под воздействием физических (тепло) или химических (формальдегид, этилами,  $\beta$ -проприолактон и др.)



процессов, при которых происходила денатурация белков (или повреждение нуклеиновых кислот), что предотвращало вирулентность. При этом обнаружен ряд недостатков, в связи с тем что вакцина не очищается и не концентрируется, воздействующие факторы негативно влияют на антигенную структуру патогена, что снижает иммуногенность полученного продукта.

Готовый препарат представляет из себя смесь адьювантов с инактивированными вирусами, которые содержат в своем составе геном, что ведет к риску выявления генетического материала при исследовании продукции методом ОТ ПЦР.

Важным моментом является то, что у вакцинированной птицы образуются антитела не только к иммунологически значимым эпитопам белков HA и NA, но и к внутренним белкам M1 и NP. Как следствие, использование традиционных иммунологических методы анализа, невозможно отличить вакцинированную птицу от инфицированной.

С появлением информации о стерилизующих свойствах гамма-облучения появилась быстрая и безопасная альтернатива для инактивации штаммов с ограниченным или нулевым воздействием на антигенные детерминанты. Однако в настоящее время вакцины, полученные данным способом, на рынок еще не поступали.

Низкая иммуногенность инактивированных вакцин и их ограниченная способность стимулировать опосредованные Т-клетками компоненты адаптивного иммунного ответа (особенно те, которые обладают высоким антигенным разнообразием) относятся к определенным рискам.

Данный тип вакцин, применяемых в птицеводстве, является самым распространенным и имеет в составе вирусы гриппа птиц с подтипами HA H5, H7 и H9 [4].

### Рекомбинантные векторные вакцины

Достижения в области молекулярной биологии сделали возможным быстрое и экономичное секвенирование геномов вирусных патогенов. Гены, которые не являются необходимыми для репликации, могут быть удалены и заменены определенными сегментами генов, кодирующими белки (факторы вирулентности) из неродственных патогенов. Вирусы с относительно большими двухцепочечными геномами ДНК, такие как вирусы оспы, герпеса и аденовирусы, широко используются в качестве вирусных векторов.

Вакцины на основе вирусных векторов имеют значимые профили безопасности, поскольку вставка гена, кодирующего один белок, а не целый вирус, в вирусный вектор устраняет неотъемлемый риск возврата к вирулентности, связанный с модифицированными живыми вакцинами. Так как для вируса гриппа важно иметь возможность отличать серологические реакции, спровоцированные вакцинацией, от реакций, вызванных воздействием и инфицированием.

Имеются сообщения о разработке векторных вакцин против высокопатогенного гриппа птиц (ВПГП) H5N1 с использованием таких вирусных векторов, как вирус оспы кур (rFPV), герпесвирус индеек (rHVT), вирус болезни Ньюкасла (rNDV), вирус инфекционного ларинготрахеита (rILTV), вирус лейкоза птиц (rALV). В качестве бактериальных векторов для создания гриппозных вакцин могут использоваться аттенуированные штаммы таких бактерий, как *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes*, *Shigella flexneri*.

Тем не менее использование векторных вакцин имеет ряд недостатков:

- векторная вакцина лицензирована для применения только у кур;
- наличие участка генома патогена выявляется методом ПЦР при исследовании тканей.

### Субъединичные вакцины

В отличие от обычных цельноклеточных вакцин, субъединичные вакцины содержат только выбранные антигенные части патогена (эпитопы) в качестве иммуногенов. Производство традиционных субъединичных вакцин включает размножение патогена и последующее извлечение различных потенциальных антигенных детерминант, которые могут эффективно вызывать более быстрый и мощный иммунный ответ: вирусные гликопротеины и бактериальные цельноклеточные белки, белки наружной мембраны, очищенные жгутиковые белки, фимбриальные белки, белки пилей и липополисахариды.

Субъединичные вакцины были разработаны против различных бактериальных, вирусных и паразитарных патогенов путем клонирования гена, кодирующего специфические антигены, с последующей их экспрессией в соответствующей системе, такой как бактериальные, дрожжевые или клеточные млекопитающих. Последующие этапы включают изоляцию, очистку, концентрацию и формулирование экспрессированных белков.

### Перспективы субъединичных вакцин

В сложившейся ситуации, связанной с ограниченным количеством представленных на российском рынке вакцин, стоит задача поиска вакцин, отвечающих ряду требований, в частности: высокая иммуногенность; отсутствие риска возникновения вирулентности вакцинного штамма; чистота вакцинного препарата — отсутствие вторичных агентов (вирусной и бактериальной природы), токсических составляющих, вторичных клеточных составляющих (шмер), которые могут вызвать реактогенность у организма птицы.

До настоящего времени ветеринарная служба птицеводческого предприятия была ограничена в выборе типов вакцин против гриппа:

Таблица 1. Результаты проведенных испытаний вакцины на цыплятах

Вакцина	Доза	Обнаружение антигена	Титр антител log <sub>2</sub> (по дням)						
			0	7	14	19	24	30	40
ВироваксАви А1 Н9	0,1	AIV H9 SD	0,6	2,0	3,4	8,1	9,5	10,1	9,7
ВироваксАви А1 Н9	0,15	AIV H9 SD	0,6	1,9	3,8	8,4	10,1	10,6	10,3

Таблица 2. Сравнительный технологический анализ

Параметры	Виды вакцин		
	Субъединичные	Инактивированные	Векторные
Реверсия патогенности	нет	нет	маловероятно
Остаточная патогенность и реактогенность	нет	нет	слабая, связана с вектором
Иммunosupрессия	нет	нет	нет (слабо выражена, зависит от вектора)
Срок циркуляции антител	долгий (благодаря адъювантам)	долгий (благодаря адъювантам)	невысокий, но продолжительный
Формирование клеточного иммунитета	нет	нет	да (нет)
Совместимость с другими вакцинациями	да	да	на одном векторе несовместимы
Влияние материнского иммунитета	слабое	слабое	слабое
Скорость формирования иммунитета	14 дней	3–4 недели	7–14 дней
Перекрестная защита (относится к характеристикам штамма)	управляемая, зависит от выбранного антигена	напрямую обусловлена от выбранного штамма и методом инаktivации	невысокая перекрестная защита, наличие риска несовпадения с локациями приживления «полевого» изолята и векторного носителя
Осведомленность ветврачей о технологии	низкая	высокая	высокая
Стоимость производства	дешевле векторов	высокая, обусловлена необходимостью специфического культивирования и применением активных адъювантов	высокая, обусловлена необходимостью специфического культивирования и высокими научными затратами
Разнообразие полевых изолятов	гарантированно не привносят новый генетический материал в популяцию	не привносят новый генетический материал в популяцию	сохраняют разнообразие
Обнаружение генетического материала в тканях и органах, а также готовой продукции	нет	ограниченно	возможно

пять инактивированных и одна векторная.

В 2024 году на рынке РФ разработана новая вакцина против низкопатогенного вируса гриппа (H9) — «ВироваксАви А1 H9» (компания Immuovax), которая относится к субъединичным вакцинам.

В отличие от простой инактивированной или живой аттенуированной, у нее как субъединичной вакцины есть ряд особенностей, а именно:

- нет структурных составляющих, включая РНК, только несколько внешних антигенов, в результате чего есть контролируемый иммунный ответ по заданным белкам;
- в связи с отсутствием геномного материала (даже теоретически) такая вакцина не может ускорить изменчивость циркулирующих полевых изолятов и не определяется в ПЦР;
- поскольку субъединичные вакцины не вызывают антител к различным другим компонентам вируса,

эти вакцины являются дифференцирующими инфицированных животных от вакцинированных (DIVA) и полезны во время вспышек заболеваний или для эпидемиологических исследований с целью разработки мер по борьбе с заболеваниями;

- вакцина содержит только заданный участок антигена в повышенной концентрации, следовательно, объем прививочной дозы будет меньше — 0,1–0,3 см<sup>3</sup> против 0,25–0,5 см<sup>3</sup> у стандартных вакцин.

Исходя из выше сказанного, субъединичная вакцина способствует развитию более быстрого и высокого иммунологического ответа, так как иммунная система отвечает только на заданные антигены.

В таблице 1 представлены результаты проведенных испытаний вакцины на цыплятах.

Исходя из данных исследований, отмечаем раннее формирование иммунного ответа (уже начиная с 14 дней) и высокий уровень защиты в более позднем периоде.

Стоит отметить, что эффективность профилактики вирусных заболеваний зависит не только от типа иммунобиологического препарата. Успех заключается в комплексном подходе, который включает в себя биобезопасность, технологию применения, высокий уровень компетенций сотрудников, работающих с препаратом.

Специалисты ГК ВИК оказывают полное техническое сопровождение применения вакцин — от технологии содержания птиц и формирования биобезопасности на предприятии до обучения сотрудников, работающих с препаратами.

Шульгин В.В.,  
заместитель директора департамента  
развития и экспертизы дивизиона  
птицеводства

Хошафян Л.С.,  
директор департамента развития  
и экспертизы дивизиона птицеводства

Аносов Д.Е.,  
директор дивизиона птицеводства,  
канд. ветеринар. наук ГК ВИК