

УДК 636.09:615.371:616.98:636.4

**А. М. ГОЛОВКО**, доктор ветеринарних наук, професор, академік НААН

**Н. Г. ПИЧУК**, кандидат ветеринарних наук

*Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів (ДНКІБШМ), м. Київ*

## **МІЖНАРОДНІ ВИМОГИ ЩОДО КОНТРОЛЮВАННЯ ЯКОСТІ ВАКЦИН ПРОТИ БЕШИХИ СВИНЕЙ**

*У даній статті проведено аналіз і визначення відповідності основних методів контролювання якості вакцин проти бешихи свиней в країнах Європейського Союзу (ЄС) та діючих на цей час в Україні, з метою гармонізації їх до міжнародних вимог. Представлені основні підходи щодо контролювання якості вакцин живих та інактивованих проти бешихи згідно міжнародних рекомендацій.*

*Ключові слова: бешиха свиней, вакцини, методи контролювання якості, ефективність.*

Одним із головних напрямків ветеринарної науки і практики є створення та виробництво засобів діагностики і профілактики хвороб тварин, захист країни від заносу збудників особливо небезпечних захворювань тварин. У зв'язку з цим, забезпечення практики ветеринарної медицини ефективними лікувально-профілактичними препаратами є одним з головних завдань.

Бешиха – одне з найбільш поширених і небезпечних захворювань, переважно свиней у віці від 3 до 12 місяців, яке характеризується при гострому і підгострому перебігах септицемією, запальною еритемою шкіряного покриву, гастроентеритом і гіперплазією селезінки, а при хронічному – дерматитом, бородавчастим або виразковим ендокардитом і серозно-фібринозними артритамі.

Випадки епізоотичних спалахів бешихи були відмічені серед коней, великої рогатої худоби, вівців, оленів, собак і котів. Також відомі спалахи серед домашніх і диких птахів. Носійство збудника хвороби встановлено в багатьох видів гризунів, комахоїдних, риб і деяких видів мух. До збудника цієї хвороби сприйнятлива і людина, тому профілактика та ліквідація бешихи свиней має важливе епідеміологічне значення [1].

На сьогодні захворювання продовжує наносити значні збитки свинарству в багатьох країнах світу. Боротьба з цією інфекцією включає комплекс протиепізоотичних та ветеринарно-санітарних заходів, оптимізацію технологій утримання та переміщення тварин, їх транспортування, забезпечення необхідних вимог при формуванні та ремонті стад.

Основним методом попередження як масових спалахів, так і окремих випадків бешихи свиней в господарствах лишається специфічна імунопрофілактика.

Для специфічної імунопрофілактики як в Україні, так і за кордоном розроблено і запропоновано широкий спектр живих (переважно на основі атенуйованого штаму *Erysipelothrix rhusiopathiae* BP-2) та інактивованих вакцин проти бешихи [2–5].

Вакцини, які застосовуються в господарстві, повинні забезпечувати високий рівень захисних антитіл проти всіх можливих небезпечних серотипів збудника бешихи, серед яких 80 % становлять ізоляти серотипів 1a, 1b та 2b [6,7].

Сучасні дослідження з удосконалення специфічної профілактики бешихи повинні бути акцентовані не лише на покращення антигенної "якості" вакцин, але й на підвищення біодоступності, адекватності вакцинного антигенного матеріалу імунній системі тварини та її функціональному потенціалу.

Важливими критеріями оцінки імунопрофілактичних препаратів, окрім напруженості та тривалості захисту, залишаються біологічна безпека, відсутність залишкової патогенності, максимальне уникнення стресування тварин, відсутність негативного впливу на системний природний та адаптаційний імунітет тощо [3].

Вважаємо за необхідне підкреслити, що в господарствах України здебільшого (більше 80 %) застосовуються вакцини проти бешихи зарубіжного виробництва, що створює потенційну небезпеку залежності України від закордонного виробника.

Відтак, пріоритетним напрямком у найближчому майбутньому повинно стати впровадження адекватних заходів з нарощування конкурентоспроможності українських виробників, а відповідно і узгодження вітчизняних вимог щодо якості ветеринарних імунобіологічних засобів (ВІЗ) з нормами міжнародних вимог.

**Метою даної роботи** було проведення аналізу й визначення відповідності основних методів контролювання якості вакцин проти бешихи свиней в країнах Європейського Союзу (ЄС) та діючих на цей час в Україні, з метою гармонізації їх до міжнародних вимог.

**Матеріали і методи.** Були піддані аналізу міжнародні рекомендації стосовно якості ветеринарних імунобіологічних засобів, що викладені у *European Pharmacopoeia; Manual of Diagnostic Tests and Vaccines for Terrestrial Animals; Code of Federal Regulations. Animals and Animal Products; Council of Europe; European Union. The Rules Governing Medicinal Products in the European Union. Office Publications of the European Communities.*

Крім того, проведено порівняльний аналіз методів контролювання якості вакцин проти бешихи, що викладені в матеріалах реєстраційних досьє на препарати:

- «Вакцина БС» жива ліофілізована проти бешихи свиней, НВП «Біо-Тест-Лабораторія», Україна;
- Вакцина проти бешихи свиней із штаму BP-2 жива суха, ФДУП «Армавірська біофабрика», Російська Федерація;
- «Емульсин-вакцина проти бешихи свиней інактивована», Інститут ветеринарної медицини НААН, Україна;
- «Концентрована гідроокисалюмінієва формолвакцина «Бешиформ», Державне підприємство – Дніпропетровська біологічна фабрика, Україна, реєстраційне посвідчення;

- «Ерисін Сінгл Шот, Erysin Single Shot – вакцина інактивована проти бешихи свиней», АТ “Біовета”, Чеська Республіка;
- «Порциліс® Ері, Porcilis® Ery - вакцина інактивована проти бешихи свиней», Інтервет Інтернешнл Б.В., Нідерланди та матеріали реєстраційних досьє на інші комбіновані препарати, до складу яких входить активно діючий компонент *Erysipelothrix rhusiopathiae*.

**Результати досліджень.** У результаті проведеного аналізу матеріалів реєстраційних досьє та вимог міжнародних рекомендацій встановлено, що основними методами контролювання якості вакцин інактивованих проти бешихи свиней є: визначення зовнішнього вигляду, цілісності пакування та щільності укупорки, рН, залишкової кількості інактивантів, консервантів, повнота інактивації, стабільність емульсії та в'язкість, стерильність, нешкідливість та імуногенна активність;

живих – розчинність, наявність/відсутність вакууму, масова частка вологи, визначення зовнішнього вигляду, цілісності пакування та щільності укупорки, ідентичність, відповідність доз у флаконі (концентрація життєздатних мікроорганізмів у 1 см<sup>3</sup>), контамінація бактеріальною і грибною мікрофлорою, нешкідливість та імуногенна активність.

Одержані в результаті проведеного аналізу дані свідчать про те, що на сьогодні в Україні не має чітких єдиних вимог щодо методів контролювання якості вакцин інактивованих проти бешихи.

Так, для контролювання якості «Концентрованої гідроокисалюмінієвої формолвакцини «Бешиформ», виробництва Державне підприємство – Дніпропетровська біологічна фабрика за показником «імуногенна активність» використовують голубів, без проведення випробувань на цільових видах тварин (свинях), що суперечить міжнародним рекомендаціям. Крім того, сам підхід щодо використання референтного препарату, який пройшов випробування з позитивним результатом за показником «імуногенна активність» на цільових видах тварин, і з яким проводиться порівняння всіх послідовних виготовлених серій вакцини проти бешихи шляхом визначення рівня антитіл в сироватці крові лабораторних тварин, з використанням відповідних імунохімічних методів, на сьогодні в Україні відсутній.

Ураховуючи означене вище, у цій статті ми хочемо звернути увагу на основні підходи щодо контролювання якості вакцин інактивованих та живих проти бешихи згідно міжнародних рекомендацій, а саме:

1. **Для контролювання імуногенної активності вакцин інактивованих** використовують не менше ніж 15 підсвинків, не старше 12-тижневого віку, масою не менше ніж 20 кг, що вільні від антитіл до *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Підсвинків ділять на групи, що становлять не менше, ніж по 10 особин у дослідних групах та 5 особин у контрольній і щеплюють вакциною у рекомендованій виробником дозі. За дослідними та контрольними тваринами ведуть спостереження впродовж 21 доби після щеплення. Через 3 тижні після вакцинації тварин дослідних та контрольних груп шляхом внутрішньошкірного введення заражають по 0,1 см<sup>3</sup> вірулентним штамом кожного серотипу *Erysipelothrix rhusiopathiae* (серотип 1 та серотип 2), що входять до складу

вакцини. За підсвинками ведуть спостереження впродовж 7 днів після зараження вірулентним штамом *Erysipelothrix rhusiopathiae* із щоденним вимірюванням температури тіла та огляду наявності чи відсутності уражень шкіри в місцях ін'єкції. Вважається, що вакцина витримала випробування, якщо не менше ніж 90 % щеплених тварин залишаються здоровими та вільними від проявів захворювання в місцях ін'єкції. Дослідження вважається недійсним, якщо у менше ніж 80 % контрольних тварин спостерігаються типові ознаки захворювання.

2. **Дослідження ефективності серії.** Серія препарату, що пройшла випробування на свинях вважається референтною, і з нею проходить порівняння усіх послідовних виготовлених серій вакцини впродовж терміну придатності референтного препарату.

Для контролювання ефективності серії використовують лабораторних білих мишей відповідних ліній, масою 17-20 г, що вільні від антитіл до *Erysipelothrix rhusiopathiae*. Лабораторних тварин ділять на групи, що становлять не менше, ніж по 10 особин у дослідній та контрольних групах і щеплюють підшкірно вакциною у відповідній дозі (зазвичай це 1/10 дози свині) кожній лабораторній тварині дослідної групи. Через визначений інтервал (21-28 діб), у залежності від препарату, що досліджується, дослідних тварин знекровлюють з дотриманням правил біоетики. Об'єднують сироватки крові, використовуючи рівні об'єми від кожної лабораторної тварини. Визначення рівня антитіл проводять з використанням відповідних імунохімічних методів (наприклад серологічного методу (ELISA)) [8,9].

Рівні АТ повинні бути не суттєво нижчими за рівні АТ, отримані при дослідженні референтного препарату.

3. Відповідно до нових вимог Фармакопеї Європейського Союзу (2008:0064), зазначення активного компоненту *Erysipelothrix rhusiopathiae* в складі вакцини здійснюють у PPD (pig protective dose – захисна доза 1 свині), що становить > 1 PPD/дозу.

4. Крім того, викликає занепокоєння відсутність на сьогодні високовірулентного контрольного штаму *Erysipelothrix rhusiopathiae* для цільових видів тварин (свиней), який може бути використаний для стандартизації контролю якості вакцин живих та інактивованих проти бешихи як вітчизняного, так і зарубіжного виробництва за показником «імуногенна активність».

### **Висновки:**

1. З метою гармонізації до міжнародних рекомендацій методів контролювання якості вакцин інактивованих проти бешихи свиней, необхідно взяти до уваги позитивний досвід країн Європейського Союзу щодо використання референтних препаратів при проведенні контролювання якості виготовлених серій вакцин.

2. Аналіз відповідності основних методів контролювання якості вакцин інактивованих проти бешихи свиней в країнах Європейського Союзу (ЄС) та діючих на цей час в Україні, свідчать про певні відмінності в основних підходах до контролювання якості препаратів за показником «імуногенна активність».

3. Відсутність на сьогодні високовірулентного контрольного штаму *Erysipelothrix rhusiopathiae* для цільових видів тварин (свиней) вимагає здійснення комплексних досліджень з відбору кандидатів у контрольні з епізоотичних ізолятів *Er. rhusiopathiae*, виділених з різних регіонів України, та створення стандартної заражаючої культури *Er. rhusiopathiae* для контролювання якості вакцин проти бешихи свиней.

**Перспективи подальших досліджень.** 1. Відсутність єдиних державних вимог до методів та системи контролювання якості вакцин інактивованих проти бешихи свиней викликає ряд непорозумінь під час контролювання їх якості та застосування, що створює передумови до розробки Державного стандарту України, в якому будуть регламентуватися вимоги та методи контролювання якості вакцин інактивованих проти бешихи, гармонізовані з міжнародними рекомендаціями.

2. Вивчення даного питання відкриває шлях до розробки засобу стандартизації контролю якості вакцин живих та інактивованих проти бешихи свиней.

#### Список використаної літератури

1. Wood R.L. Erysipelas // Diseases of Swine. Iowa State University. – 1992. –р. 475–486.
2. Ображей А.Ф. Вивчення нешкідливості та імуногенності живої сухої вакцини проти бешихи свиней // Вет. Біотехнологія. – 2006. – № 9. – С. 196–202.
3. Cussler K., Balks E. 100 years of erysipelas prophylaxis: significance and reduction of animal experiments // ALTEX. – 2001. – № 18 (1). – Р. 29–33.
4. Protective effect of NaOH-extracted *Erysipelothrix rhusiopathiae* vaccine in pigs / T. Kitajima, E. Oishi, K. Amimoto, S. Ui et al. // J Vet Med Sci. – 1998. – № 60 (1). – Р. 9–14.
5. Деклараційний патент України на корисну модель № 10833, С12N1/20, штам бактерій *Erysipelothrix rhusiopathiae* М-2 ВК для виготовлення вакцини проти бешихи свиней / Тарасов О.А., Ображей А.Ф., Дерябін О.М. (Україна); А61К39/02; Заявлено 27.07.2005; Опубл. 15.11.2005, Бюл. № 11. – 3 с.
6. Eames G.J., Turner M.J., Catt R.E. Serotypes of *Erysipelothrix rhusiopathiae* in Australian pigs, small ruminants, poultry and captive wild birds and animals // Aust. Vet. J. 1998; № 65: 249–252.
7. Wood R.L., Harrington R. Serotypes of *Erysipelothrix rhusiopathiae* isolated from swine and from soil and manure of swine pens in the United States // Am. J. Vet. Res. 1978; № 39: 1833–1840.
8. European pharmacopoeia 6.0. Swine erysipelas vaccine (inactivated), 01/2008:0064.
9. PEI (1999). Validation of a serological method for the potency testing of erysipelas vaccines. Final Report BMBF Research project №: 0311200.57 pp. Paul Ehrlich Institute.

## **МЕЖДУНАРОДНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ВАКЦИН ПРОТИВ РОЖИ СВИНЕЙ / А.Н. Головки, Н.Г. Пинчук.**

*В данной статье проведен анализ и определение соответствия основных методов контроля качества вакцин против рожи свиней в странах Европейского Союза (ЕС) и действующих в это время в Украине, с целью гармонизации их к международным требованиям. Представлены основные подходы относительно контроля качества вакцин живых и инактивированных против рожи согласно международных рекомендаций.*

*Ключевые слова: рожа свиней, вакцины, методы контроля качества, эффективность.*

## **INTERNATIONAL REQUIREMENTS TO CONTROL OF QUALITY OF SWINE ERYSIPELAS VACCINES / A.N. Golovko, N.G. Pinchuk.**

*It is carried out the analysis and definition of conformity of the basic methods of control quality swine erysipelas vaccines in the countries of the European Union (EU) and effective for today in Ukraine, for the purpose of their harmonisation to the international recommendations. The basic approaches to quality assurance of swine erysipelas vaccines are presented agree the international recommendations.*

*Keywords: swine erysipelas, vaccines, methods of control of quality, efficiency. .*

**Рецензент – кандидат ветеринарных наук Л. М.Виговська**

Рукопис надійшов 26.09.2013 р.