

ТЕХНИЧЕСКИЙ БЮЛЛЕТЕНЬ



CattleMaster® GOLD™ обеспечивает надежную защиту плода от аборта, вызываемого инфекционным ринотрахеитом КРС

Ключевые моменты

- Исследование эффективности было проведено для оценки возможности вакцинации перед осеменением с **CattleMaster® GOLD™ FP® 5**, для защиты стельных тёлочек от абортов и мертворожденных телят, вызванных внутривенным инфицированием вирусом инфекционного ринотрахеита (ИРТ) примерно на 6-м месяце стельности¹.
- Диагностические лабораторные исследования подтвердили микробиологические и/или гистопатологические доказательства абортов, вызванных вирусом ИРТ, у 92% плодов тёлочек контрольной группы и лишь у 8% тёлочек, привитых **CattleMaster GOLD**.
- Термочувствительному штамму вируса ИРТ, входящего в состав **CattleMaster GOLD**, присущи характеристики безопасности инактивированного вакцинного вируса ИРТ с иммуногенностью модифицированного вакцинного вируса ИРТ.

Проблемы репродукции, вызванные вирусом ИРТ включают временное бесплодие, аборты и инфекции половых путей как у быков, так и у коров и телок². Наибольшие экономические потери являются следствием абортов из-за ИРТ, которые происходят главным образом во второй половине стельности, часто без других клинических признаков³. Около 25% восприимчивых коров, перенесших аборт из-за вируса ИРТ, демонстрируют значительные потери как с точки зрения ценного генетического потенциала, так и в плане рыночной стоимости⁴. В стадах мясных коров аборты, как правило, случаются в течение 3–4 месяцев, что может вызвать аборт у 50% и более коров⁵. В молочных стадах вспышки абортов, выз-

ванных вирусом ИРТ, могут длиться до 1 года и более, что влияет на прибыль за счет падежа телят, потери генетического потенциала, а также неспособности достичь пика лактации.⁵

Представленный в июле 2004 года **CattleMaster GOLD** является первой неживой вакциной вирусной диареи крупного рогатого скота, лицензированной в США, которая предназначена к использованию в качестве средства профилактики абортов из-за ИРТ и хронической инфекции ВД КРС (типов 1 и 2). В буклете представлен краткий обзор исследования эффективности **CattleMaster GOLD**, демонстрирующего защиту плода от абортов, вызванных ИРТ.

Обзор исследования: защита плода от ИРТ

Анализируемая вакцина

Иммунные ответы на вирус ИРТ были стимулированы вакциной (*CattleMaster GOLD FP 5*), содержащей лишь минимальные иммунизирующие дозы (МИД) вакцинного антигена ИРТ. Значения МИД установлены до регистрации вакцины и отражают содержание антигена, которое, вероятно, будет в конце срока годности в выпускаемом продукте. Используя заражение МИД антигена, исследователи вводят антиген в максимально неудобные условия. Когда вакцина показывает эффективность в этих условиях, она будет, по крайней мере, столь же эффективной, когда нормальное количество антигена будет присутствовать при выпуске вакцины. Партии коммерческой вакцины содержат значительно большее количество антигена, что обеспечивает эффективность на протяжении всего срока годности продукта.

Структура исследования

Исследуемая группа серонегативных к вирусу ИРТ телок (возраст около 16 месяцев) была привита либо *CattleMaster GOLD FP 5*, либо плацебо за 5 и 2 недели до осеменения (дни 0 и 21-й, соответственно). После синхронизации течки, все исследуемые телки были осеменены методом искусственного осеменения сертифицированной негативной к вирусам ИРТ и ВД КРС спермой. Примерно на 60-й день стельность была подтверждена с помощью ректальной пальпации. После первых 6 месяцев стельности, 25 телок, стельность которых была подтверждена, были отобраны для инфицирования. На 216-й день после введения первой дозы вакцины каждой стельной телке внутривенно ввели дозу 2 мл вируса ИРТ (штамм Соорер) (12 в контрольной группе, 13 привитых). Ткани плодов после аборта, мертворожденных телят и телят, павших в неонатальном периоде, были взяты для лабораторных исследований потенциальных причин аборта, включая вирус ИРТ.

Анализ данных

Критерии удовлетворительности заражения продемонстрированы клинически значимым числом абортов, мертворожденных или больных телят в контрольной группе в результате заражения вирусом ИРТ. Связь с причиной аборта, мертворождения или болезни телят была установлена исследователями в Ветеринарном диагностическом центре Университета штата Небраска в городе Линкольн в штате Небраска. Доказательство иммунитета как результата вакцинации *CattleMaster GOLD FP 5* было основано на значительном снижении частоты абортов, мертворождения и/или болезни телят, вызванных инфекцией вируса ИРТ, в привитой группе, по сравнению с контрольной группой.

Отдел биostatистики и обработки данных Pfizer отвечал за все сводки и анализы. Клинические наблюдения и число абортов, мертворождений и больных телят были сведены в таблицы. Визуальные аналоговые шкалы, показывающие

заболеваемость телят, были обобщены, и рассчитаны среднее значение и стандартное отклонение. Ректальные температуры, выделение вируса и конечные титры сыворотки, нейтрализующей вирус, были обобщены. Частота абортов, мертворождений и заболевания телят были проанализированы, средние значения сравнивали с помощью точного критерия Фишера. Ректальные температуры и конечные титры телок были проанализированы с использованием смешанной линейной модели с повторными измерениями. Были построены предварительные контрасты для сравнения средних значений групп. Для оценки статистических различий был использован 5% уровень значимости ($p < 0,05$).

Результаты

Серологический анализ

Как показано на рис. 1, привитые с *CattleMaster GOLD* имели значительно ($p < 0,05$) более высокий средний геометрический титр (СГТ) сыворотки, нейтрализующей вирус (СНВ) ИРТ, во все выбранные дни после вакцинации. Все животные контрольной группы, получившие плацебо, оставались серонегативными до дня инфицирования (216-й день). На 230-й день (14 дней после инфицирования) СГТ СНВ во всех группах превысило титры, имевшие место до инфицирования, демонстрируя серологическую реакцию на заражение (данные не представлены).

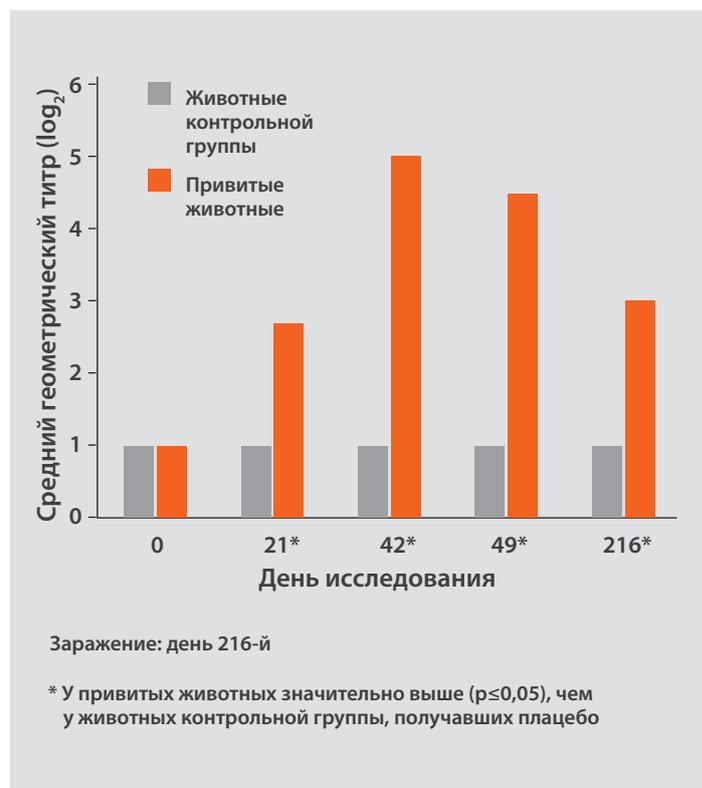


Рис. 1. Титры СНВ ИРТ после вакцинации.

Клинические и лабораторные наблюдения

Клинические наблюдения выявили большую численность выделений из носа и глаз в контрольной группе и немного больше, незначительно чаще кашель, среди привитых животных (табл. 1). У контрольной группы была значительно ($p < 0,05$) более высокая ректальная температура, чем у привитой, в течение пяти дней подряд (218–222-й дни) после заражения в 216-й день (рис. 2).

В табл. 2 и 3 дополнительно приведены клинические, микробиологические и гистологические результаты после заражения вирусом ИРТ. В ходе исследования не было падежа среди телок. В привитой группе имела место значительно ($p < 0,05$) более низкая частота аборт и мертворождений из-за ИРТ, по сравнению с контрольной группой телок (8,0% против 92,0%). У 11 из 12 стельных телок контрольной группы стельность прервалась между 19-м и 110-м днями после заражения вирусом ИРТ и у всех 11 плодов были микробиологические и/или гистологические признаки поражения вирусом ИРТ. Аборты в контрольной группе произошли в два пика, первый с 19-го по 28-й день после заражения, а второй с 57-го по 60-й день после заражения. Только у 1 из 13 привитых телок после заражения стельность прервалась (237-й день), и только у этого недоношенного плода выделен изолят вируса ИРТ. Еще у одной привитой телки отмечено мертворождение в результате дистоции. Диагностические исследования этого теленка не показали никаких признаков поражения вирусом ИРТ. Все лабораторные исследования на предмет наличия других абортотенных агентов (ВД КРС, *Leptospira*, *Campylobacter fetus*, *Neospora*, бактериальных агентов (неспецифических), и грибковых агентов (неспецифических) у недоношенных и мертворожденных телят или телят, павших в неонатальном периоде, были отрицательными (данные не представлены).

Сравнение больных телят между группами не имело достаточного объема выборки для проведения анализа, потому что только был доступен для оценки лишь один жизнеспособный контрольный теленок.

Выводы и обсуждение

Эффективность вакцинации **CattleMaster GOLD FP 5** до осеменения была подтверждена значимым ($p < 0,05$) уменьшением числа аборт, мертворождений и/или



Рис. 2. Ректальные температуры.

Таблица 1. Клинические наблюдения (процент положительных на специфические клинические признаки)

Вакцина	Число животных	Выделения из носа	Выделения из глаз	Нарушение дыхания	Кашель	Выделения из влагалища
Плацебо	12	3,4%	0,5%	0%	0,5%	0%
CattleMaster GOLD	13	0,9%	0%	0%	0,9%	0%

Таблица 2. Клинические проявления у животных привитой и контрольной групп после заражения вирусом ИРТ

Вакцина	Число животных	Выделения из носа	Выделения из глаз	Нарушение дыхания
	Нормальных*	Аборт**	Мертворожденных	Больных***
Плацебо	1/12	11/12	0/12	НД****
CattleMaster GOLD FP 5	11/13	1/13	1/13*****	0/11

*Нормальных = телят не мертворожденных и доношенных; **Аборт = телок, зачавших плод; ***Больные телята = считаются больными по клинической оценке; ****Нет данных, размер выборки (1 жизнеспособный теленок родился в контрольной группе) был недостаточным, для статистического анализа. *****Не связанные с вирусом ИРТ мертворождения (дистоции) не учитываются в качестве ИРТ-аборта.

Таблица 3. Резюме лабораторных ответов у животных привитой и контрольной групп после заражения вирусом ИРТ на 216-й день после вакцинации

Вакцина	Лабораторные показатели – число телят				
	ИРТ-положительные	Гистопатологические поражения	ИРТ-аборты*	Клинические ИРТ-аборты	ИРТ-аборты, мертворожденные, слабые телята
Плацебо	5/12	11/12	11/12	11/12	11/12 (92,0%)
CattleMaster GOLD FP 5	1/13	1/13	1/13	1/13**	1/13 (8,0%)***

* Только на основании результатов лабораторных исследований; ** На основании результатов лабораторных исследований; *** Значимая ($p < 0,05$) разница, по сравнению с контрольной группой.

заболеваний телят из-за инфицирования вирусом ИРТ в привитой группе, по сравнению с контрольной группой. Вакцинация защитила 92,0% серонегативных к вирусу ИРТ телок от аборт и мертворождений, вызванных заражением вирусом ИРТ (после вакцинации на 216-й день), вызвавшим прерывание стельности в 92,0% случаев в плацебо привитых телок в контрольной группе. Больные телята не были проанализированы из-за низкого числа жизнеспособных телят, рожденных в контрольной группе.

Результаты исследования, приведенные в данном буклете, подтверждают результаты более раннего исследования, в котором тот же компонент ИРТ вводили до искусственно осеменения 10 серонегативным к ИРТ телкам⁶. Между 177 и 187-м днями стельности, 10 привитых и 10 серонегативных непривитых телок, были заражены внутривенно вирусом ИРТ 10^{6.0}TCID штамма Соорег. Разница в числе абортов и мертворождений между привитыми (1/10) и контрольными группами (10/10) является статистически значимой ($p < 0,05$).

Индукция защиты плода инактивированным вирусом ИРТ способствует недостаточному клеточному иммунному ответу, который, как полагают, играет ключевую роль в остановке распространения вируса ИРТ от клетки к клетке⁷. Чувствительный к температуре (ТЧ), модифицированный живой вирус (МЖВ) ИРТ, используемый в **CattleMaster GOLD FP 5**, устранил этот недостаток. Штамм ИРТ подвергается ограниченной репликации после введения, и, таким образом, имеет следующие иммуногенные свойства, присущие другим ослабленным противовирусным вакцинам⁸⁻¹⁰:

- стимулирование синтеза интерферона, подавляющего репликацию вируса⁹,

- активация и клеточного и гуморального иммунного ответа,
- создание защитных уровней Т-клеток.

Защита от последствий заражения вирусом ИРТ предполагает сложное взаимодействие между гуморальной и клеточной частями иммунной системы, которые обе активируются с помощью вакцинации. Клеточный иммунный ответ, однако, имеет первостепенное значение, так как вирус ИРТ распространяется от клетки к клетке путем внутриклеточных мостиков и не подвергается воздействию антител, циркулирующих в крови⁷. Вирус ИРТ стимулирует быстрый, сильный клеточный иммунный ответ на заражение, что помогает избежать дорогостоящих клинических признаков и абортов у коров.

Ограничение роста температуры при инфекции вируса ИРТ также обеспечивает безопасность вакцинного штамма для использования у стельных коров и телок. В тестировании *in utero* вакцинный вирус вводили непосредственно в плод и амниотическую жидкость стельных коров. Из 9 плодов только один ответил серологически на вакцинный штамм ИРТ и через 3 недели после прививки случился аборт. Вирус не выделен ни у одного плода¹¹. Дополнительные исследования подтвердили, что штамм ИРТ не распространяется после введения¹²⁻¹⁴ и не производит задержку или повторное выделение вируса после иммуносупрессии^{15,16}.

Рассматриваемые совместно результаты исследований безопасности и эффективности, проведенных с вирусом ИРТ, используемым в **CattleMaster GOLD**, подтверждают тот факт, что вакцинный штамм имеет безопасность инактивированных антигенов ИРТ при сохранении характеристик иммуногенности антигенов МЖВ.

Список литературы

1. Data on file, Study Number 3131C-60-98-170, Pfizer Inc.
2. Miller JM. The effects of IBR virus infection on reproductive function of cattle. *Vet Med* 1991;86(1):95-98.
3. Kirkbride CA. Infectious bovine rhinotracheitis (bovine herpesvirus group 1) viral abortion. In: Kirkbride CA, ed. *Laboratory diagnosis of livestock abortion*. Ames, IA: Iowa State University Press, 1990;91-94.
4. Kahrs RF. *Viral Diseases of Cattle*. Ames, IA: Iowa State University Press, 1981:135-136.
5. Fulton RW, Pollreis J, Kirkbride CA, et al. Infectious bovine rhinotracheitis. *Bovine Vet Forum* 1992;7:3-16.
6. Cravens RL, Ellsworth MA, Sorensen CD, et al. Efficacy of a temperature-sensitive modified-live bovine herpesvirus type-1 vaccine against abortion and stillbirth in pregnant heifers. *JAVMA* 1996;208(12):2031-2034.
7. Notkins AL. Immune mechanisms by which the spread of viral infections is stopped. *Cell Immunology* 1974;11:478-483.
8. Tizard I. *Veterinary Immunology: An Introduction*, 4th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1992:261-276.
9. Woolums AR, Siger L, Johnson S, et al. Rapid onset of protection following vaccination of calves with multivalent vaccines containing modified-live or modified-live and killed BHV-1 is associated with virus-specific interferon gamma production. *Vaccine* 2003;21:1158-1164.
10. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *Immunology: The Immune System in Health and Disease*, 4th ed. Elsevier/ Garland Publishing, London/New York: 1999:124-35, 280, 386.
11. Talens LT, Beckenhauer WH, Thurber ET, et al. Efficacy of viral components of a nonabortogenic combination vaccine for prevention of respiratory and reproductive system diseases in cattle. *JAVMA* 1989;194(9): 1273-1280.
12. Zygraich N, Vascoboinic E, Huygelen C. Replication of a temperature sensitive mutant of infectious bovine rhinotracheitis virus in the tissues of inoculated calves. *Zentralbl Veterinarmed [B]* 1974;21:138-144.
13. Data on file, Study Number CVLS 24/94, Pfizer Inc.
14. Zygraich N, Huygelen C, Vascoboinic E. Vaccination of calves against infectious bovine rhinotracheitis using a temperature sensitive mutant. *Develop Biol Standard* 1974;(B)21:138-144.
15. Thiry E, Brochier B, Saliki J, et al. Excretion and re-excretion of thermosensitive and wild-type virus strains of infectious bovine rhinotracheitis virus after co-infection of two successive infections. *Veterinary Microbiology* 1985;10:371-380.
16. Jones C, Newby TJ, Holt T, et al. Analysis of latency in cattle after inoculation with a temperature sensitive mutant of bovine herpesvirus 1 (RLB106). *Vaccine* 2000;18:3185-3195.

ООО «Зоэтис»

123317, Москва, Пресненская набережная, 10, башня С

Тел : +7 (499) 922-30-22

Факс : +7 (499) 922-30-21

www.zoetis.ru

zoetis