

2. ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

УДК 619:616-085.37

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ИММУНИЗАЦИИ ЖИВОТНЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**П. А. Красочки, М. А. Понаськов, Д. В. Бучукури,
К. А. Крюкова, Е. В. Локун**

*УО «Витебская ордена “Знак Почета”
государственная академия ветеринарной медицины»,
Витебск, Республика Беларусь*

Резюме. Приводится анализ литературных данных о пероральных вакцинах для иммунизации животных. Установлено, что разработанные пероральные вакцины обладают высокой иммуногенностью, низкой себестоимостью и легкостью в применении. Поэтому перспективным направлением исследований является разработка и внедрение в производство пероральных вакцин.

Ключевые слова: пероральная вакцина, биопрепарат, иммунизация, дикие животные, бездомные животные, сельскохозяйственные животные, вакцинация.

Summary. The authors provide an analysis of literature data on oral vaccines for immunization of animals. It has been established that the developed oral vaccines are highly immunogenic, low cost and easy to use. Therefore, a promising area of research is the development and introduction into production of oral vaccines.

Keywords: oral vaccine, biological product, immunization, wild animals, stray animals, farm animals, vaccination.

Несмотря на значительные достижения в ветеринарной науке и практике, единственным эффективным способом борьбы с большинством инфекционных болезней животных по-прежнему является специфическая профилактика с использованием вакцин [1–3].

Чаще всего в сельскохозяйственном производстве применяются вакцины в инъекционной форме, которые вызывают формирование напряженного и стойкого иммунного ответа. Однако инъекционные вакцины имеют

свои недостатки. Например, использование игл для введения вакцин может вызвать у животных стрессовые реакции, что представляет опасность для ветеринаров. Кроме того, применение многоразовых игл может привести к распространению болезней, передающихся через кровь. Данный тип вакцинации практически неприемлем для иммунизации диких и бродячих животных [8].

Учитывая вышесказанное, перспективным направлением исследований является разработка и внедрение в производство пероральных вакцин.

Пероральная вакцина представляет собой особый тип вакцины, которая вызывает иммунный ответ слизистой оболочки путем перорального введения компонентов биопрепарата в организм. Из-за легкости использования, высокой безопасности пероральные вакцины обладают значительными преимуществами перед инъекционными формами.

Капсула, в которую заключена вакцина, служит для защиты антигена от кислой среды и пищеварительных ферментов желудочно-кишечного тракта и доставляет компоненты биопрепарата в тонкий кишечник. В тонком кишечнике капсула вакцины разрушается и всасывается микроскладчатыми клетками (М-клетками) в пейеровых бляшках стенки кишечника.

Антигенпрезентирующие клетки (дendритные клетки), экспонируют (презентируют) антигены CD4+ Т-клетками лимфоидной ткани, ассоциированными с кишечником, тем самым вызывает клеточный иммунный ответ и создание гуморальный иммунитет слизистой оболочки. Кроме того, моноциты, расположенные на базальной стороне слизистой оболочки кишечника, могут напрямую захватывать антигены из полости кишечного тракта, что приводит к индукции иммунного ответа слизистой оболочки. Антитела, вырабатываемые гуморальным иммунитетом слизистой оболочки после пероральной вакцинации, представляют собой в основном секреторные IgA (sIgA) и IgG. Секреторные иммуноглобулины A (sIgA) необходимы для функционирования барьера слизистой оболочки, так как обычно локализуется во внешнем слое слизистой оболочки. Основной функцией sIgA является связывание и кластеризация патогенов, блокирование их проникновения в эпителиальные клетки слизистой оболочки, связывание и уничтожение чужеродных агентов [7, 12, 22, 34].

Термин «пероральные вакцины» включает множество типов биопрепараторов, среди которых пероральные аттенуированные вакцины, рекомбинантные векторные пероральные вакцины, пероральные вакцины на основе наночастиц (субъединичные вакцины или вакцины на основе нуклеиновых кислот) и пероральные вакцины на основе трансгенных растений (табл. 1) [30].

Таблица 1. Сравнение параметров различных пероральных вакцин

| Тип пероральной вакцины | Преимущества | Недостатки |
|--|---|---|
| Пероральная аттенуированная вакцина | Дешевые, высокая иммуногенность | Риск реверсии вирулентности, редкость побочных эффектов, низкая стабильность |
| Рекомбинантная векторная пероральная вакцина | Возможность массовых обработок, мультивалентность | Риск реверсии вирулентности, редкость побочных эффектов, низкая стабильность |
| Пероральная вакцина на основе наночастиц | Возможность включение адьювантов, биоразлагаемость | Сложность производства, возможность побочных эффектов и передачи через биологические барьеры животным |
| Трансгенная растительная пероральная вакцина | Высокая экономическая эффективность, экологически чистое производства, стабильность при комнатной температуре | Низкий уровень экспрессии, риск заражения трансгеном через пыльцу или семена |

В представленной статье авторы приводят анализ литературных данных об разработанные пероральные вакцины для иммунизации животных [16, 25].

Работа выполнена на кафедре эпизоотологии и инфекционных болезней УО ВГАВМ. Проведен анализ литературных источников отечественных и зарубежных авторов, который позволил получить следующие сведения.

Городские бездомные и дикие животные, в том числе собаки, хорьки, барсуки, лисы и скунсы, часто служат резервуарами для таких патогенов, как вирус бешенства и микобактерия туберкулеза *Mycobacterium bovis*. Использование пероральных вакцин для таких животных является одним из самых эффективных мер по ликвидации данных возбудителей.

В табл. 2 приведены типы и профилактическая эффективность существующих пероральных вакцин для городских бездомных и диких животных [5, 9, 10, 14, 17, 19, 21, 27, 28, 31].

Пероральные аттенуированные вакцины характеризуются транзиторной репликацией патогена в организме хозяина, обычно демонстрируют высокую иммуногенность без необходимости добавления адьювантов и широко используются для городских бездомных и диких животных. Тем не менее пероральные аттенуированные вакцины несут риски, включая горизонтальную или вертикальную передачу в естественных условиях и возможность реверсии вирулентности. Однако исследования показывают, что штамм SPBN-GASGAS вируса бешенства представляет минимальный риск

горизонтальной и вертикальной передачи у различных видов животных, включая лисиц, енотовидных собак, мангустов, полосатых скунсов, домашних собак, домашних кошек и домашних свиней; следовательно, этот штамм демонстрирует благоприятные профили экологической безопасности [3, 18].

Таблица 2. Пероральные вакцины для городских бездомных и диких животных

| Испытанные животные | Тип | Профилактическая эффективность | Штамм/вектор | Антиген |
|----------------------------------|------------------|--------------------------------|------------------------|--------------|
| <i>Бешенство</i> | | | | |
| Белые мыши | Аттенуированный | 90 % | LBNSE-GMCSF | – |
| Белые мыши | Аттенуированный | 90 % | LBNSE-флагеллин | – |
| Белые мыши | Аттенуированный | 100 % | ERAG3G | – |
| Хорьки, барсуки | Аттенуированный | – | SRV9 – | – |
| Белые мыши | Аттенуированный | 100 % | ERA | – |
| Собаки | Аттенуированный | 100 % | LBNSE-dGM-CSF | – |
| Волки | Аттенуированный | – | SAG2 | – |
| Лисы | Аттенуированный | 89,6 % | SPBN GASGAS | – |
| Лисы, енотовидные собаки | Аттенуированный | >90 % | SPBN GASGAS | – |
| Собаки | Аттенуированный | – | SPBN GASGAS | – |
| Лисы, енотовидные собаки | Аттенуированный | – | SPBN GASGAS | – |
| Мышки | Аттенуированный | 90 % | LBNSE-U-OMP19 | – |
| Рыжие лисицы, енотовидные собаки | Аттенуированный | – | SAD-Bern | – |
| Собаки | Аттенуированный | – | SPBN GASGAS | – |
| Белые мыши | Рекомбинантный | 50–60 % | <i>Salmonella</i> | Гликопротеин |
| Рыжие лисицы | Рекомбинантный | 33–62 % | Аденовирус | ONRAB® |
| Скунсы | Рекомбинантный | 81–100 % | Аденовирус | ONRAB® |
| Хорьки, барсуки | Рекомбинантный | – | Аденовирус | Гликопротеин |
| Мангусты | Рекомбинантный | – | Аденовирус | ONRAB® |
| Белые мыши | Рекомбинантный | 60 % | <i>Lactobacillus</i> | Гликопротеин |
| Козы, лисы | Рекомбинантный | – | Вирус болезни Ньюкасла | Гликопротеин |
| <i>Туберкулез</i> | | | | |
| Дикий кабан | Инактивированный | – | – | – |
| Благородный олень | Инактивированный | – | – | – |
| Дикий барсук | Аттенуированный | – | Липорал–БЦЖ | – |
| <i>Сибирская язва</i> | | | | |
| Белые мыши | Аттенуированный | – | Споры 34F2 | – |
| <i>Хламидиоз</i> | | | | |
| Белые мыши | Аттенуированный | – | CMmut/IntrOv | – |

Дальнейшее совершенствование пероральных аттенуированных вакцин направлено на повышение стабильности биопрепарата к условиям окружающей среды и колебаний температур.

Действие данных показателей может значительно снизить иммуногенность биопрепарата.

Пероральные вакцины для сельскохозяйственных животных. Сельскохозяйственные животные – крупный и мелкий рогатый скот, свиньи и домашняя птица – являются основным источником продовольствия для человечества. Поэтому животноводство – одна из ключевых отраслей сельского хозяйства любой страны. Кроме того, животные в большинстве случаев сосредоточены в крупномасштабных помещениях, поэтому инъекционные вакцины требует значительных человеческих и материальных ресурсов. В табл. 3 приведены типы и профилактическая эффективность существующих пероральных вакцин для сельскохозяйственных животных [4, 6, 11, 13, 15, 20, 24, 26, 29, 32, 35, 36].

Таблица 3. Пероральные вакцины для сельскохозяйственных животных

| Испытанные животные | Тип | Профилактическая эффективность | Штамм/вектор | Антиген |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------------------|---------------|
| <i>Парвовирусная инфекция</i> | | | | |
| Домашняя свинья | Аттенуированный | 100 % | Bartha | – |
| <i>Классическая чума свиней</i> | | | | |
| Свинья | Аттенуированный | – | C-Strain | – |
| Дикий кабан | Аттенуированный | – | C-Strain | – |
| <i>Эпизоотическая диарея свиней</i> | | | | |
| Белые мыши, поросыта | Рекомбинантный | – | Yeast | S1 |
| Белые мыши | Рекомбинантный | – | <i>Lactobacillus casei</i> | COE |
| Поросыта | Рекомбинантный | – | <i>Bacillus subtilis</i> | COE |
| Белые мыши | Рекомбинантный | – | <i>Adenovirus</i> | COE + LTB |
| Поросыта | Растительный | – | Maize grain | Spike protein |
| Белые мыши | Растительный | – | <i>Nicotiana benthamiana</i> | COE-PIGs |
| Белые мыши | Рекомбинантный | – | <i>Lactobacillus</i> | S1 |
| <i>Вирус Hunax</i> | | | | |
| Свиньи | Рекомбинантный | – | Attenuated RABV | NiVG, NiVF |
| <i>Яцур</i> | | | | |
| Белые мыши | Рекомбинантный | – | <i>Lactococcus lactis</i> | VP1 |
| Морские свинки | Рекомбинантный | – | PLGA | VP1, VP3 DNA |

Окончание табл. 3

| Испытанные животные | Тип | Профилактическая эффективность | Штамм/вектор | Антиген |
|----------------------|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------------------|
| <i>Бруцеллез</i> | | | | |
| Белые мыши | Рекомбинантный | – | <i>Salmonella</i> | PrVgB |
| <i>Лептоспироз</i> | | | | |
| Крысы | Рекомбинантный | – | <i>Salmonella</i> | LipL32 |
| <i>Микоплазмоз</i> | | | | |
| Поросыта | Наночастицы | – | Silica SBA-15 | Extraction proteins |
| <i>Эшерихиоз</i> | | | | |
| Белые мыши | Растительный | – | Canola seeds | STxB, CfaB, LTB, Intimin |
| Птица | Рекомбинантный | 100 % | <i>Salmonella</i> | O-antigen |
| Кошки | Аттенуированный | – | E16991, E16992, E16993 | – |
| Поросыта | Модифицированная субъединица | – | αAPN-pIgA | FedF |
| <i>Сальмонеллез</i> | | | | |
| Белые мыши | Аттенуированный | 100 % | KST0556 | – |
| Кролики | Аттенуированный | 100 % | HB1 | – |
| Макака-резус | Аттенуированный | 80 % | CVD 1926 | – |
| <i>Стафилококкоз</i> | | | | |
| Белые мыши | Рекомбинантный | – | <i>Salmonella</i> | rEsxAB, rHla _m |
| <i>Пастереллез</i> | | | | |
| Белые мыши | Растительный | – | <i>Nicotiana benthamiana</i> | LktA + PlpE |

Что касается типов пероральных вакцин для сельскохозяйственных животных, то пероральные субъединичные вакцины и пероральные нуклеиновые вакцины представляют собой инновационные направления имунологии. В то время как активные компоненты субъединичных вакцин состоят из антигенных эпитопов патогенов и адьювантов, пероральные вакцины имеют в основе нуклеиновые кислоты. Кроме этого профилактическая эффективность их меньше, чем у пероральных аттенуированных и векторных вакцин. Поэтому будущие исследования должны быть направлены на разработку методов повышения стойкости пероральных субъединичных вакцин и пероральных вакцин на основе нуклеиновых кислот к условиям окружающей среды.

Таким образом, пероральные вакцины для иммунизации животных обладают высокой иммуногенностью, отсутствием побочных реакций, неограниченными возможностями для ассоциации антигенов, низкой себестоимостью, легкостью применения и полнейшей экологической безопасностью. Поэтому перспективным направлением исследований является разработка и внедрение в производство пероральных вакцин.

Литература

1. Современные подходы к конструированию вакцин для профилактики вирусных респираторных и желудочно-кишечных инфекций телят / П. А. Красочки [и др.] // Ветеринарный журнал Беларуси. – 2022. – № 2 (17). – С. 33–38.
2. Средства специфической профилактики инфекционных болезней крупного рогатого скота и свиней : [практическое пособие] / П. А. Красочки [и др.] ; ред. П. А. Красочки. – Минск : ИВЦ Минфина, 2018. – 367 с.
3. An assessment of shedding with the oral rabies virus vaccine strain SPBN GASGAS in target and non-target species / A. Vos [et al.] // Vaccine. – 2018. – № 36. – P. 811–817.
4. Analysis of effective spatial range of oral vaccination against classical swine fever for wild boar / Y. Hayama [et al.] // Preventive Veterinary Medicine. – 2023. – № 221. – P. 106080.
5. Analysis of seroprevalence in target wildlife during the oral rabies vaccination programme in Lithuania / D. Zienius [et al.] // Acta Veterinaria Scandinavica. – 2021. – № 63. – P. 12.
6. Development of a plant-based oral vaccine candidate against the bovine respiratory pathogen *Mannheimia haemolytica* / A. Kaldis [et al.] // Frontiers in Plant Science. – 2023. – № 14. – P. 1251046.
7. Development of a salmonella-based oral vaccine to control intestinal colonization of shiga-toxin-producing *E. coli* (STEC) in Animals / F. Iannino [et al.] // Vaccine. – 2022. – № 40. – P. 1065–1073.
8. Dwivedy, A. Importance of innate mucosal immunity and the promises it holds / A. Dwivedy, P. Aich // International Journal of General Medicine. – 2011. – № 4. – P. 299–311.
9. Efficacy of the oral rabies virus vaccine strain SPBN GASGAS in foxes and raccoon dogs / C. M. Freuling [et al.] // Vaccine. – 2019. – № 37. – P. 4750–4757.
10. Evaluation of immune responses in dogs to oral rabies vaccine under field conditions / T. G. Smith [et al.] // Vaccine. – 2019. – № 37. – P. 4743–4749.
11. Evaluation the efficacy of oral immunization of broiler chickens with a recombinant *Lactobacillus casei* vaccine vector expressing the carboxy-terminal fragment of α -toxin from *Clostridium perfringens* / M. A. Shamshirgaran [et al.] // BMC Veterinary Research. – 2023. – № 19. – P. 13.
12. Forbes, S. J. Inhibition of *Salmonella enterica* serovar *Typhimurium* motility and entry into epithelial cells by a protective an-tilipopolysaccharide monoclonal immunoglobulin a antibody / S. J. Forbes, M. Eschmann, N. J. Mantis // Infection and Immunity. – 2008. – № 76. – P. 4137–4144.
13. High immune efficacy against different avian influenza H5N1 viruses due to oral administration of a *Saccharomyces cerevisiae*-based vaccine in chickens / H. Lei [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – № 11. – P. 8977.
14. Immune response after oral immunization of goats and foxes with an NDV vectored rabies vaccine candidate / M. Murr [et al.] // PLoS Neglected Tropical Diseases. – 2024. – № 18. – P. 11639.
15. Immunogenicity and efficacy of an oral live-attenuated vaccine for bovine Johne's disease / R. Eshraghisamani [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – № 14. – P. 1307621.
16. Immunogenicity of different types of adjuvants and nano-adjuvants in veterinary vaccines : a comprehensive review / S. Nooraei [et al.] // Vaccines. – 2023. – № 11. – P. 453.
17. Immunogenicity of oral rabies vaccine strain SPBN GASGAS in local dogs in Bali, Indonesia / I. L. Megawati Saputra [et al.] // Viruses. – 2023. – № 15. – P. 1405.

18. *In vivo* safety studies with SPBN GASGAS in the frame of oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies / S. Ortmann [et al.] // Frontiers in Veterinary Science. – 2018. – № 5. – P. 91.
19. Induction of transmucosal protection by oral vaccination with an attenuated *Chlamydia* / Y. Wang [et al.] // Infection and Immunity. – 2023. – № 91. – P. 4323.
20. Kunu, W. Bread-based lyophilized C-strain CSF virus vaccine as an oral vaccine in pigs / W. Kunu, J. Jiwakanon, S. A. Porntrakulpipat // Transboundary and Emerging Diseases. – 2019. – № 66. – P. 1597–1601.
21. Long-term immunogenicity and efficacy of the oral rabies virus vaccine strain SPBN GASGAS in foxes / C. M. Freuling [et al.] // Viruses. – 2019. – № 11. – P. 790.
22. Mantis, N. J. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut / N. J. Mantis, N. Rol, B. Corthésy // Mucosal Immunology. – 2011. – № 4. – P. 603–611.
23. Novel oral rabies vaccine enhances the immunogenicity through increasing dendritic cells activation and germinal center formation by expressing U-OMP19 in a mouse model / J. Zhao [et al.] // Emerging Microbes & Infections. – 2021. – № 10. – P. 913–928.
24. Oral DNA vaccine adjuvanted with cyclic peptide nanotubes induced a virus-specific antibody response in ducklings against goose parvovirus / H.-Y. Wang [et al.] // Veterinary Quarterly. – 2023. – № 43. – P. 1–9.
25. Oral immunization with a plant HSP90-SAG1 fusion protein produced in tobacco elicits strong immune responses and reduces cyst number and clinical signs of toxoplasmosis in mice / E. F. Sánchez-López [et al.] // Frontiers in Plant Science. – 2021. – № 12. – P. 726910.
26. Oral immunization with recombinant *Saccharomyces cerevisiae* expressing viral capsid protein 2 of infectious bursal disease virus induces unique specific antibodies and protective immunity / H. Li [et al.] // Vaccines. – 2023. – № 11. – P. 1849.
27. Oral rabies vaccination of small Indian mongooses (*Urva auropunctata*) with ONRAB via ultralite baits / A. R. Berentsen [et al.] // Viruses. – 2021. – Vol. 13, № 5. – P. 734.
28. Oral vaccination of foxes and raccoon dogs against rabies with the 3rd generation oral rabies virus vaccine, SPBN GASGAS, in Finland / A. Vos [et al.] // Acta Veterinaria Scandinavica. – 2021. – № 63. – P. 40.
29. Oral vaccination with a recombinant *Lactobacillus plantarum* expressing the *Eimeria tenella* rhoptry neck 2 protein elicits protective immunity in broiler chickens infected with *Eimeria tenella* / T. Zhang [et al.] // Parasites & Vectors. – 2024. – № 17. – P. 277.
30. Oral vaccines: a better future of immunization / K. W.-Y. Kwong [et al.] // Vaccines. – 2023. – № 11. – P. 1232.
31. Protective antibody response following oral vaccination with microencapsulated *Bacillus anthracis* sterne strain 34F2 spores / J. Benn Felix [et al.] // NPJ Vaccines. – 2020. – № 5. – P. 59.
32. Protective immunity induced by oral vaccination with a recombinant *Lactococcus lactis* vaccine against H5Nx in chickens / Y. Ren [et al.] // BMC Veterinary Research. – 2022. – № 18. – P 3.
33. Recent advances in oral vaccines for animals / K. Zhong [et al.] // Veterinary Sciences. – 2024. – № 11. – P. 353.
34. Secretory IgA is concentrated in the outer layer of colonic mucus along with gut bacteria / E.W. Rogier [et al.] // Pathogens. – 2014. – № 3. – P. 390–403.
35. Targeted delivery of oral vaccine antigens to aminopeptidase N protects pigs against pathogenic *E. coli* challenge infection / H. Van der Weken [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2023. – № 14. – P. 1192715.
36. Yeast display platform technology to prepare oral vaccine against lethal H7N9 virus challenge in mice / H. Lei [et al.] // Microbial Cell Factories. – 2020. – № 19. – P. 53.