

Veterinary Medicine named after N.E. Bauman.- 2023.- Vol. 253.- No.1.- pp. 82-87.

3. Evstifeev, V.V. Development of an associated vaccine against irt, pg-3, vd-bs and bovine chlamydia / V.V. Evstifeev, V.G. Gumerov, F.M. Khusainov, I.G. Karimullina, I.R. Akbashev, S.I. Yakovlev, R.H. Ravilov // A veterinarian.- 2020.- No.6.- pp.21-28.

4. Evstifeev, V.V. Specific prevention of agricultural chlamydia of animals / V.V. Evstifeev, L.A. Barbarova, F.M. Khusainov // In the collection: Problems of prevention and control of especially dangerous, exotic and poorly studied infectious diseases of animals. International scientific and practical conference dedicated to the 50th anniversary of

VNIIViM.- 2008. - pp. 240-242.

5. Khusainov, F.M. Prevalence of cattle chlamydia in the region of the Middle Volga region, the Urals and specific prevention / F.M. Khusainov, V.V. Evstifeev, L.A. Barbarova // A veterinarian.- 2013. -No. 4.- pp. 19-22.

6. Oehme, A. Chlamydiae as pathogens - An overview of diagnostic techniques, clinical features, and therapy of human infections / Oehme A., Musholt P. B., Dreesbach K. // Klin. Wochenschr.-69.-1991.-P. 463-473.

7. Wheelhouse, N. Endemic and emerging chlamydial infections of animals and their zoonotic implications / Wheelhouse N, Longbottom D. // Transbound Emerg Dis.- 59.-2012.-P.283-291.

УДК 616.98:579

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2024.3.47

КАЗЕОЗНЫЙ ЛИМФАДЕНИТ У ОВЕЦ И КОЗ: СЕМИОТИКА И ОПЫТ БОРЬБЫ

Пименов Николай Васильевич, д-р.биол.наук, проф., orcid.org/0000-0003-1658-1949

Алмуслимави Хасан Абдулвахаб М. Д., orcid.org/0000-0001-7852-6617

Иванникова Регина Фановна, канд.биол.наук, доц., orcid.org/0000-0002-3522-0447

Московская Государственная Академия Ветеринарной Медицины и Биотехнологий имени К.И. Скрябина (МГАВМиБ им. К.И. Скрябина), Россия

РЕФЕРАТ

В данной работе на основе проведенного анализа исследовательского опыта различных ученых за последние годы приведено описание как характерной, так и неспецифической картины проявления казеозного лимфаденита, возможные методы борьбы с эпизоотией, в том числе посредством активной иммунизации животных. Существующие данные недостаточно раскрывают патогенез и могут использоваться для предварительной диагностики, а разработанные в ходе многолетних исследований и испытаний методы борьбы не всегда позволяют эффективно решить проблему с эпизоотией, что связано, в том числе с отсутствием вакцин.

Ключевые слова: казеозный лимфаденит, вакцинация, анализ, семиотика, адъювант, антиген, иммунизация, эпизоотия.

ВВЕДЕНИЕ

Казеозный лимфаденит (CLA) – это инфекционное заболевание, вызываемое бактерией *Corynebacterium pseudotuberculosis*, которое поражает лимфатическую систему, приводя к абсцессам в лимфатических узлах и внутренних органах.

Инфекции, вызванные *C. pseudotuberculosis*, у овец и коз классически связаны с образованием пиогранулем, и это объясняет название «казеозный лимфаденит». Характерным клиническим проявлением наружного казеозного лимфаденита является развитие абсцессов в области периферических лимфатических узлов. Распространенными очагами развития инфекции являются подчелюстные, околоушные, предлопаточные и предплюсневые узлы. Реже возникает абсцесс надмамарных или паховых лимфатических узлов, в дополнение к случайной эктопии вдоль лимфатической цепи. Образующие абсцессы, как правило, не причиняют боли и особого беспокойства животным [1; 2; 4].

При отсутствии лечения поражения со временем перерастают в открытые дренирующие абсцессы. Гнойный экссудат из этих поражений не имеет запаха и варьирует по консистенции от мягкого и пастообразного (чаще встречается у коз) до густого и казеозного (чаще встречается у овец). После естественного дренирования поражение кожи заживает с образованием рубцов [1; 5].

Рецидивы заболевания могут возникать зача-

стую спустя месяцы и представляются обычным явлением. Казеозный лимфаденит следует с высокой степенью вероятности заподозрить у овец или коз с абсцессами в областях, уже ранее вовлеченных в процесс. Хотя абсцессы могут вызывать и другие микроорганизмы, при наличии в стаде или отаре эти случаи следует рассматривать как рецидивирующий казеозный лимфаденит, пока не будет доказано обратное.

Висцеральная форма казеозного лимфаденита обычно проявляется хроническим снижением веса и прекращением роста. Наличие других клинических признаков зависит от вовлеченных в процесс пораженных органов. Такая форма заболевания чаще встречается у овец и получила название «синдром худой овцы».

Абсцесс легкого является наиболее распространенной формой висцерального казеозного лимфаденита. В этих случаях могут отмечаться признаки хронического заболевания легких с кашлем, гнойными выделениями из носа, лихорадкой и тахипноэ с усилением легочных шумов.

Частота абсцессов и развитие клинических признаков, как при внешней, так и при внутренней форме казеозного лимфаденита увеличиваются с возрастом.

При установлении диагноза в неблагополучном хозяйстве вводятся карантинные мероприятия. Организуют систематические клинические осмотры всех животных. Больных изолируют и

сдают на убой с последующим проведением комплекса ветеринарно-санитарных и организационно-хозяйственных мероприятий.

При проведении стрижки в первую очередь стригут молодняк, затем – здоровых животных и в последнюю очередь – пораженных. Дополнительно проводят обработки ран и ссадин после купания животных в противопаразитарных ваннах.

При оздоровлении неблагополучного по псевдотуберкулезу хозяйства осуществляют клинико-эпизоотологические исследования животных в течение 2 лет до исчезновения специфических поражений, выявляемых при убое животных.

К специфическим методам борьбы также можно отнести искусственную активную иммунизацию животных. *Corynebacterium pseudotuberculosis*, этиологический агент, является факультативной внутриклеточной бактерией. Следовательно, «идеальная» вакцина должна индуцировать как клеточный, так и гуморальный иммунитет. Доступная коммерческая технология вакцинации от казеозного лимфаденита основана на традиционной вакцинологии. Только в последние несколько лет современные стратегии начали тестироваться на экспериментальном уровне, что способствует повышению эффективности и безопасности CLA-вакцин. Большинство исследователей использовали IgG и IFN- γ в качестве иммунологических маркеров для вакцин CLA хорошего качества. Однако за весь период исследований было протестировано ограниченное количество адъювантов, поэтому необходимы новые исследования с использованием различных комбинаций антиген-адъювант.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На основе теоретических методов исследования, таких как: актуальный обзор и системный анализ статей зарубежных и отечественных авторов из различных баз данных электронных библиотек (PubMed, ScienceDirect и др.) рассмотрены меры борьбы и профилактики казеозного лимфаденита у овец и коз.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По опубликованным данным различных авторов можно сделать вывод о том, что семиотика казеозного лимфаденита за длительный период исследования имеет характерную картину, описание которой у разных авторов не вызывает разногласий. Одним из характерных специфических признаков, который способствует дифференцировке казеозного лимфаденита от другой патологии, является образование пиогранулем и абсцессов в области периферических лимфатических узлов, а так же во внутренних органах.

Меры борьбы, не основанные на иммунизации, должны четко регулироваться в хозяйствах, так как несоблюдение данных противоэпизоотических мер влечет за собой заражение поголовья даже в том случае, если была проведена вакцинация.

Основными проблемами иммунопрофилактики казеозного лимфаденита являются эффективность вакцины и ее правильное использование в сочетании с санитарно-противоэпизоотическими мероприятиями.

В большинстве стран для контроля уровня заболеваемости используют вакцинацию; однако, как сообщалось, в Австралии заболевание сохраняется даже после регулярной вакцинации [7; 19]. Windsor A.P. было отмечено, что по мере исключения из стада пожилых животных инфицирование имеет тенденцию к снижению [17].

В ходе проведенного анализа данных были отмечены такие вакцины, как Glanvac® (Vetrepharm Inc, England), Biodectin® (Fort Dodge LTD, Australia), Caseous D-T® (Colorado Serum Co., USA), Case-Bac® (Colorado Serum Co., USA), которые достаточно популярны и коммерчески доступны во многих странах. Некоторыми авторами [3] было установлено, что использование живой аттенуированной вакцины LinfoVac при экспериментальном заражении коз показало уровень защищенности 83,3%. В то же время исследования других коммерческих вакцин показали слабый иммунный ответ и отсутствие протективных свойств против возбудителя казеозного лимфаденита. Таким образом, не смотря на доступность и применение вакцин несколько десятилетий, ни одна из них не обеспечивает полной защиты от казеозного лимфаденита. Они также имеют сомнительный уровень безопасности, вызывая побочные эффекты, такие как развитие инфильтратов или абсцессов в месте инъекции, лихорадку, вялость и снижение молочной продуктивности [12].

Рядом исследователей было установлено, что для оптимальной защиты необходимо проводить ежегодную ревакцинацию большими дозами биопрепаратов [2; 15].

Moyle P.M., Toth I. и другие отмечают, что использование субъединичных рекомбинантных вакцин против казеозного лимфаденита является более безопасным, в то время как при применении вакцин на основе анатоксина, а так же живых аттенуированных в некоторых случаях способствует развитию аллергических реакций и образованию на месте введения абсцессов [9].

Ряд авторов проводили исследования по применению субъединичной рекомбинантной вакцины против казеозного лимфаденита [13; 14; 8; 10]. По результатам тестирования различных адъювантов было установлено, что их комбинация с одним и тем же белком может привести к различным результатам, так, например, комбинация с водно-спиртовым экстрактом бразильского красного прополиса повышала протективные свойства до 70% и уровни IgG, IFN- γ и IL-10 [10].

Анализ исследований в сфере использования и внедрения ДНК-вакцин, указывает на то, что данная технология еще не изучена полностью. На модели мышей [3; 16; 17] была разработана ДНК-вакцина, кодирующая последовательность белка CP09720, которая была определена как перспективная для вакцины в исследовании двух штаммов *C. pseudotuberculosis* (1002 и C231) [11].

Доказана возможность применения для профилактики CLA векторных вакцин, экспрессирующих гетерологичные гены. Были проведены исследования по оценке использования *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) в качестве рекомбинантной вектор-

ной вакцины. БЦЖ подходит для создания рекомбинантных векторных вакцин благодаря своим преимуществам, таким как пригодность адьюванта и низкая стоимость [8; 18]. При использовании вакцинного состава рекомбинантной *Mycobacterium bovis* BCG, экспрессирующей белок rPLD, для иммунизации лабораторных мышей BALB/C выживаемость увеличилась до 88%; кроме того, была описана значительная продукция IFN- γ .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении анализа литературных данных были освещены основные семиотические признаки казеозного лимфаденита и экспериментальный опыт применения вакцин. Как было отмечено, протективные свойства вакцинации зависят не только от правильного использования вакцин, но и от условий содержания животных. Ведутся разнонаправленные работы по поиску высокоэффективных вакцин против казеозного лимфаденита, но следует отметить, что изменение отношения фермеров к вопросам охраны здоровья животных и их благополучия по-прежнему является основной проблемой.

Коммерчески доступные вакцины не обеспечивают полной защиты от заболевания. Они имеют сомнительный уровень безопасности, часто сопровождаются нежелательными побочными эффектами, такими как развитие абсцессов, лихорадка, вялость и снижение продуктивности, что подчеркивает необходимость в поиске новых вакцин. Было протестировано ограниченное количество адьювантов с небольшим количеством антигенов. Основными адьювантами, о которых сообщали разные авторы, были соли алюминия, эмульгаторы и сапонины. Известно, что один и тот же антиген, используемый с разными адьювантами, может давать разные результаты, поскольку адьювант стимулирует врожденный иммунитет разными путями и запускает адаптивный иммунный ответ. Следовательно, в дальнейших исследованиях следует изучить различные комбинации антиген-адьювант, направленные на достижение адекватного клеточно-опосредованного иммунного ответа, необходимого для борьбы с казеозным лимфаденитом у разных видов животных.

Использование новых ассоциированных стратегий и поиск новых адьювантов в исследованиях с использованием целевых видов необходимы, поскольку предварительные исследования на лабораторных мышах показали хорошие результаты. Важно подчеркнуть, что выбор модельного животного и методов исследования имеет решающее значение для успеха разработки вакцины [6]. Не смотря на высокую стоимость проведения исследований по оценке безопасности и эффективности вакцины на целевых животных, этот этап исследований является основополагающим, позволяющим сделать выводы перспективах при-

менения в сравнительном аспекте и возможном широком внедрении препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кудряшов, А.А. Патологоанатомические изменения при казеозном лимфадените коз / А.А. Кудряшов, В.А. Кузьмин, А.В. Забровская, В.И. Балабанова // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. – 2015. – № 4 (28). – С. 73-78. – EDN VBEWAV.
2. Кузьмин, В.А. Псевдотуберкулез. Инфекционные болезни животных [Текст] / В.А. Кузьмин, Ю.Ю. Данко, Т.М. Киндрас; под ред. А.А. Кудряшова, А.В. Святковского. – СПб.: Лань, 2007. – С. 96–100.
3. Bastos B.L., Portela R.W.D., Dorella F.A., Ribeiro D., Seyffert N., (2012) *Corynebacterium pseudotuberculosis*: immunological responses in animal models and zoonotic potential. J Clin Cell Immunol 01:1–15. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.S4-005>.
4. Christensen D. (2016) Vaccine adjuvants: why and how. Hum Vaccin Immunother 12:2709–2711. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.121900>.
5. Faccioli-Martins P.Y., Alves F.S.F., Pinheiro R.R. (2014) Linfadenite Caseosa: perspectivas no diagnóstico, tratamento e controle. EMBRAPA Doc Online 113.
6. Gerdtts V., Wilson H.L., Meurens F., Van den Hurk S. van D.L., Wilson D., Walker S., Wheler C., Townsend H., Potter A.A. (2015) Large animal models for vaccine development and testing. ILAR J.56:53–62 <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv009>.
7. Hobernik D., Bros M. (2018) DNA Vaccines – How Far from Clinical Use? 1–28. <https://doi.org/10.3390/jrms19113605>.
8. Leal K.S., de Oliveira Silva M.T., de Fátima Silva Rezende A., Bezerra F.S.B., Beghini K., Seixas F., Colares T., Dellagostin O., Portela R.W., de Carvalho Azevedo V.A., Borsuk S. (2018) Recombinant *M. bovis* BCG expressing the PLD protein promotes survival in mice challenged with a *C. pseudotuberculosis* virulent strain. Vaccine 36:3578–3583 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.049>.
9. Moyle P.M., Toth I. (2013) Modern subunit vaccines: development, components, and research opportunities. 1–18. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200487>.
10. Rezende A.F.S., Brum A.A., Bezerra F.S.B., Braite D.C., Sá G.L., Thurow H.S., Seixas F.K., Azevedo V.A.C., Portela R.W., Borsuk S. (2020) Assessment of the acid phosphatase CP01850 from *Corynebacterium pseudotuberculosis* in DNA and subunit vaccine formulations against caseous lymphadenitis. BrazVet72:199–207.
11. Rezende A.F.S., Brum A.A., Reis C.G., Angelo H.R., Leal K.S., Silva M.T.O., Simionatto S., Azevedo V., Santos A.R., Portela R.W., Dellagostin O., Borsuk S. (2016) In silico identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigenic targets and application in immunodiagnosis. J Med Microbiol 65:521–529.
12. Ribeiro D., Rocha F.D.S., Morais K., Leite C., Soares S.D.C., Silva A., Wagner R., Portela D., Meyer R., Miyoshi A., Oliveira S.C., Azevedo V., Dorella F.A. (2014) An iron-acquisition-deficient mutant of *Corynebacterium pseudotuberculosis* efficiently protects mice against challenge. Vet Res 45(1):1–6.
13. Selim S.A., Ghoneim M.E., Mohamed K.F. (2010) Vacinal efficacy of genetically inactivated phospholipase D against caseous lymphadenitis in small ruminants. Int J Microbiol Res 1(3):129–136.

CASEOUS LYMPHADENITIS IN SHEEP AND GOATS: SEMIOTICS AND THE EXPERIENCE OF STRUGGLE

Nikolay V. Pimenov, Dr.Habil. of Biological Sciences, Professor, orcid.org/0000-0003-1658-1949

Almusalimavi Hassan Abdulwahab M. D., PhD student, orcid.org/0000-0001-7852-6617

Regina F. Ivannikova, PhD of Biological Sciences, Docent, orcid.org/0000-0002-3522-0447

Moscow State Academy of Veterinary Medicine and Biotechnology named after K.I. Scriabin, Russia

Based on the analysis of the research experience of various scientists in recent years, this article describes both the characteristic and non-specific pattern of the manifestation of caseous lymphadenitis, possible methods of combating epizootics, including through active immunization of animals. Existing data do not sufficiently disclose the pathogenesis and can be used for preliminary diagnosis, and control methods developed during many years of research and testing do not always effectively solve the problem of epizootics, which is due, among other things, to the lack of vaccines.

Key words: caseous lymphadenitis, vaccination, analysis, semiotics, adjuvant, antigen, immunization, epizootics.

REFERENCES

1. Kudryashov, A.A. Pathoanatomic changes in caseous lymphadenitis of goats / A.A. Kudryashov, V.A. Kuzmin, A.V. Zabrovskaya, V.I. Balabanova // Current issues of veterinary biology. – 2015. – № 4(28). – Pp. 73-78. – EDN VBEWAV.
2. Kuzmin, V.A. Pseudotuberculosis. Infectious diseases of animals [Text] / V.A. Kuzmin, Yu.Yu. Danko, T.M. Kindras; edited by A.A. Kudryashov, A.V. Svyatkovsky. – St. Petersburg: Lan, 2007. – pp. 96-100.
3. Bastos B.L., Portela R.W.D., Dorella F.A., Ribeiro D., Seyffert N., (2012) *Corynebacterium pseudotuberculosis*: immunological responses in animal models and zoonotic potential. J Clin Cell Immunol 01:1–15. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.S4-005>.
4. Christensen D. (2016) Vaccine adjuvants: why and how. Hum Vaccin Immunother 12:2709–2711. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.121900>.
5. Faccioli-Martins P.Y., Alves F.S.F., Pinheiro R.R. (2014) Linfadenite Caseosa: perspectivas no diagnóstico, tratamento e controle. EMBRAPA Doc Online 113.
6. Gerdts V., Wilson H.L., Meurens F., Van den Hurk S. van D.L., Wilson D., Walker S., Wheler C., Townsend H., Potter A.A. (2015) Large animal models for vaccine development and testing. ILAR J.56:53–62 <https://doi.org/10.1093/ilar/ilv009>.
7. Hobernik D., Bros M. (2018) DNA Vaccines – How Far from Clinical Use ? 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms19113605>.
8. Leal K.S., de Oliveira Silva M.T., de Fátima Silva Rezende A., Bezerra F.S.B., Begnini K., Seixas F., Collares T., Dellagostin O., Portela R.W., de Carvalho Azevedo V.A., Borsuk S. (2018) Recombinant M. bovis BCG expressing the PLD protein promotes survival in mice challenged with a C. pseudotuberculosis virulent strain. Vaccine 36:3578–3583 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.049>.
9. Moyle P.M., Toth I. (2013) Modern subunit vaccines: development, components, and research opportunities. 1–18. <https://doi.org/10.1002/cmdc.201200487>.
10. Rezende A.F.S., Brum A.A., Bezerra F.S.B., Brite D.C., Sá G.L., Thurow H.S., Seixas F.K., Azevedo V.A.C., Portela R.W., Borsuk S. (2020) Assessment of the acid phosphatase CP01850 from *Corynebacterium pseudotuberculosis* in DNA and subunit vaccine formulations against caseous lymphadenitis. Braz Vet 72:199–207.
11. Rezende A.F.S., Brum A.A., Reis C.G., Angelo H.R., Leal K.S., Silva M.T.O., Simionatto S., Azevedo V., Santos A.R., Portela R.W., Dellagostin O., Borsuk S. (2016) In silico identification of *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigenic targets and application in immunodiagnosis. J Med Microbiol 65:521–529.
12. Ribeiro D., Rocha F.D.S., Morais K., Leite C., Soares S.D.C., Silva A., Wagner R., Portela D., Meyer R., Miyoshi A., Oliveira S.C., Azevedo V., Dorella F.A. (2014) An iron-acquisition-deficient mutant of *Corynebacterium pseudotuberculosis* efficiently protects mice against challenge. Vet Res 45(1):1–6.
13. Selim S.A., Ghoneim M.E., Mohamed K.F. (2010) Vacinal efficacy of genetically inactivated phospholipase D against caseous lymphadenitis in small ruminants. Int J Microbiol Res 1(3):129–136.
14. Silva M.T.D.O., Bezerra F.S.B., de Pinho R.B., Begnini K.R., Seixas F.K., Collares T., Portela R.D., Azevedo V., Dellagostin O., Borsuk S. (2018) Association of *Corynebacterium pseudotuberculosis* recombinant proteins rCP09720 or rCP01850 with rPLD as immunogens in caseous lymphadenitis immunoprophylaxis. Vaccine 36:74–83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.029>.
15. Silva M.T.O., Pinho R.B., Bezerra F.S.B., Campos V.F., Azevedo V., Borsuk S. (2019) Establishment of an objective endpoint in mice model for caseous lymphadenitis vaccine trials. Vet Microbiol 230:86–89. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2019.01.017>.
16. Windsor P.A., Bush R.D. (2016) Caseous lymphadenitis: present and near forgotten from persistent vaccination? Small Rumin Res 142:6–10. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2016.03.023>.
17. Windsor P.A. (2011) Control of caseous lymphadenitis. Vet Clin N Am Food Anim Pract 27:193–202. <https://doi.org/10.1016/j.cvfa.2010.10.019>.
18. Windsor P. (2014) Managing control programs for ovine caseous lymphadenitis and paratuberculosis in Australia, and the need for persistent vaccination. Vet Med Res Rep 11. <https://doi.org/10.2147/vmrr.s44814>.
19. Young J.R., Evans-Kocinski S., Bush R.D., Windsor P.A. (2015) Improving smallholder farmer biosecurity in the Mekong region through change management. Transbound Emerg Dis 62:491–504. <https://doi.org/10.1111/tbed.12181>