

**Л.Є. Корнієнко, В.П. Главацький, Б.М. Ярчук, Л.М. Корнієнко,
М.С. Мандигра, О.Б. Домбровський, Р.В. Тирсін**

ВІРУСНА ГЕМОРАГІЧНА ХВОРОБА КРОЛИКІВ

Біла Церква
Білоцерківський державний аграрний університет
2001

ББК

УДК 619:616. 9-098:636

Автори: **Л.Є. Корнієнко, В.П. Главацький, В.М., Б.М. Ярчук, Л.М. Корнієнко, М.С. Мандигра, О.Б. Домбровський, Р.В. Тирсін**

Рецензенти: д-р вет. наук **В.П. Литвин** (Національний аграрний університет), канд. вет. наук **В.А. Синіцин** (Інститут ветеринарної медицини).

Вірусна геморагічна хвороба кроликів / Л.Є. Корнієнко, В.П. Главацький, Б.М. Ярчук та ін.– Біла Церква, 2001.– 60 с.

У книзі описано вірусну геморагічну хворобу кроликів. Наведені сучасні відомості про збудника даного захворювання, клінічний і патолого-анатомічний прояви хвороби, дана характеристика патогенезу, описані епізоотологічні особливості, викладені сучасні методи діагностики, специфічної профілактики й заходи боротьби з цим захворюванням.

Розрахована на широке коло спеціалістів, які цікавляться проблемами вірусних захворювань дрібних домашніх тварин, і кролівників-любителів, фахівців ветеринарної медицини, наукових працівників, викладачів і студентів сільськогосподарських і ветеринарних навчальних закладів.

ВСТУП

Вірусна геморагічна хвороба кроликів (некротичний гепатит, геморагічна пневмонія кроликів) – гостра висококонтагіозна хвороба кроликів старше 1,5 міс. віку, яка характеризується явищами геморагічного діатезу у всіх органах, особливо в легенях і печінці.

Вірусна геморагічна хвороба кроликів належить до емерджентних захворювань, які виникли наприкінці ХХ століття. Летальність серед молодняку кроликів старше 2 міс. віку і дорослих тварин може становити 95–100 %. Загальні економічні збитки для України, де традиційно вирощували велику кількість кроликів в індивідуальних господарствах та господарствах інших форм власності, після виникнення цієї нозологічної форми, складались із загибелі тварин, недоотримання шкурок. Внаслідок цього, значна кількість кролівницьких господарств зовсім припинила існування.

Блискавичний і спустошливий характер епізоотичних спалахів вірусної геморагічної хвороби кроликів вимагає постійного застосування вакцинопрофілактики з метою контролю даного захворювання (вакцинозалежність). Дещо змінюється епізоотичний перебіг хвороби, все менше впливає сезонність, почали реєструвати спалахи даного захворювання серед молодняку 1,5–2 міс. віку навіть влітку. Вимагають більш досконалого вивчення схеми застосування асоційованих вакцин проти вірусної геморагічної хвороби кроликів і міксоматозу, вірусної геморагічної хвороби кроликів, пастерельозу тощо. В умовах, що склалися (самозавіз окремих біологічних препаратів, не ліцензованих на території України), потрібно посилювати методи контролю нешкідливості та імуногенності вакцин.

Важливим питанням сьогодення залишається лікування й профілактика (перед щепленням у загрозованих зонах) даного захворювання із застосуванням гіперімунних сироваток, зокрема, отриманих співробітниками кафедри епізоотології Білоцерківського ДАУ спільно з представниками агробіологічних підприємств України і фахівцями ДНДКІВПтаКД.

Монографія містить також матеріали власних досліджень авторів стосовно сприйнятливості кроликів до вірусу геморагічної хвороби, вивчення питань патогенезу за умов експериментального зараження, інактивації й концентрування даного збудника з метою відпрацювання схем і методів отримання високоактивних антивірусних сироваток та застосування їх з лікувальною метою тощо.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗБУДНИКА

Збудник вірусної геморагічної хвороби кроликів – РНК-вмісний вірус, який належить до родини каліцивірусів.

Nianxing Du у 1989 р., а Zecheng із співавт. у 1992 р. висловлювали припущення, що вірус геморагічної хвороби кроликів належить до родини парвовірусів. Однак, у даний час загально визнано, що збудник даної хвороби належить до родини каліцивірусів. Вірус, позбавлений оболонки, має триангуляційне число, що дорівнює 3, має кубічний тип симетрії, форму ікосаедру, електронно-щільне ядро (20 нм). Діаметр віріонів – 33–37 нм. Капсид складається з 32 капсомерів із зовнішнім діаметром близько 9 нм. Після центрифугування в градієнті густини сахарози ідентифіковано 2 типи вірусних часток із різними коефіцієнтами седиментації – 130 і 160S. Виявлено 4 віріонних білки з мол.м. 66,4 65, 63,5 і 41кд. Геном вірусу геморагічної хвороби кроликів має одониткову РНК із мол.м. 2,1 кД. Він містить приблизно 7,6 тис. нуклеотидів (основ).

За допомогою комп'ютерної програми “RNA Paid” було проаналізовано 3'-кінцеві некодовані послідовності п'яти каліцивірусів кішок (FCV), вірусу геморагічної хвороби кроликів (RYDV) і двох вірусів морського лева *San miguel* (SMSV). Виявилось, що 3'-кінцеві послідовності FCV містили 40–46 нуклеотидів і мали гомологію на 72–91%. Подібність між двома ізолятами SMSV становила 75%. Капсидний білок вірусу геморагічної хвороби кроликів експресується в клітинах комах або у вигляді окремого білка, або як частина ліпопротеїну, що включає вірусну 3С-подібну протеазу й РНК-полімеразу. Обидва способи експресії призводять до збирання часток, що морфологічно й антигенно подібні до очищених віріонів (Nianxing Du, 1989; Ohlinger V.F. et al., 1989; Гуненко В.В., 1990; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Вірулентність збудника вірусної геморагічної хвороби кроликів надзвичайно висока. У печінці й шкурках кроликів, що загинули при експериментальному зараженні, вірус накопичується в титрах $10^{4,5-5,0}$ ЛД₅₀, а в

нирках, легенях, м'язах, лімфовузлах – $10^{1,0-2,0}$ ЛД₅₀ (Бакулов И.А. и соавт., 1992, 1994).

Морфологія і хімічний склад. Плавуча щільність повних віріонів складає 1,36, напівпорожніх – 1,32 і порожніх – 1,31 г/мл.

Віріони містять 17 ± 4 % РНК; $exE_{260nm} = 4,3 \pm 0,7$ см²/мг. Виявлено основний білок із мол.м. 65 кД і невелику кількість білка з мол.м. 67 кД, що взаємодіє з поліантитілами кролика. Мол.м. вірусу 15 ± 4 МД. При фракціонуванні очищених препаратів вірусу в SDS-PAGE виявлено 14 вірусних протеїнів, з яких 3 (61к, 38к і 52к) є мажорними протеїнами. Віріони являють собою порожні ікосаедричні частки діаметром 30 нм, що не мають оболонки. Геном представлений поліаденильованою РНК, що синтезує *in vitro* вірусний поліпептид із мол.м. 60 кД. За допомогою кДНК клоновано принаймні, половину вірусного геному.

У капсидах вірусу – 180 субодиниць, що формують пентамер-гексамери, 4 віріонних білки - VP1, VP2, VP3 і VP4 мол.м. 60-61, 54,7, 52 і 26–28 кД відповідно. VP1 – основний капсидний білок, на частку якого припадає 54,7% маси капсидних білків. Синтезовано білок VP60. Це унікальний компонент капсида вірусу геморагічної хвороби кроликів (Pages A., 1989; Rosell J.Ma., Vadiola J.I., Vadiola J.J., 1990; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Н.А. Власов (1995) вивчав ультраструктуру вірусу методами негативного і позитивного контрастування, ультратонких зрізів органів і тканин заражених кроликів. Для електронної мікроскопії автор використовував препарати нативного і фіксованого глутаровим альдегідом вірусу, безпосередньо в суспензіях печінки та інших тканин, препаратах очищеного вірусу тощо. Крім подібності структури поверхні віріонів із такою у каліцивірусів, результати показали наявність деяких відмінностей у віріонів. Так, розміри віріонів (35–37 нм), характерні вирости завдовжки 6 нм на поверхні часток говорять про існуючі відмінності.

Для визначення поліпептидного складу в редукуючих і нередукуючих умовах системи Laemmly автор використовував препарати очищеного вірусу в рівноваговому (висхідна концентрація 45 %, 25000 об/хв., Н 627, DuPont) градієнті густини хлористого цезію. Тестування результатів електрофоретичного розділення проводилось шляхом пофарбування пластин гелю Кумассі R-250 сріблом або в імунодотблотингу із сироватками реконвалесцентів і протеїн-А-пероксидазними кон'югатами. Результати показали, що при низьких концентраціях загального вірусного білку в пробах виявляється лише один поліпептид (VP60). При більш високих – 4 поліпептиди. При суттєвому перевантаженні гелю білком у препаратах виявляється до 10–15 поліпептидів, 4 з яких є мажорними. До того ж в редукованих умовах не було виявлено жодного поліпептиду з м. масою більше 60 кДа, тоді як у нередукованих виявляли 5 високомолекулярних (> 100 кДа) білків, один із яких є мажорним. Вірусна специфічність більшості виявлених поліпептидів, у тому числі 4 мажорних, підтверджувалась серологічно.

Стійкість. Вірус геморагічної хвороби кроликів стійкий до обробки ефіром, хлороформом, до рН 3 і 50°C протягом 60 хв. Він зберігається в суспензії інфікованої печінки при температурі 4°C протягом року, інактивується 0,1%-ним розчином формаліну або теотропіну при температурах 4°, 27°, 37°C протягом доби. Зберігається без зниження вірулентності при 40–50°C більше 5-ти років. Збудник виявився чутливим до формаліну, глутарового альдегіду (Бакулов І.А. и соавт., 1994; Шевченко А.А. и соавт., 1996), препаратів азиридинового ряду (Корнієнко Л.Є., Главацький В.П., 1999).

Препарат гліанол чи глутаровий альдегід у процесі відмочування шкурок із додаванням поверхневоактивних речовин (зокрема, неонола) і оцтової кислоти, за визначеними режимами інактивують вірус геморагічної хвороби кроликів, що міститься в інфікованих чи контамінованих шкурках кроликів. Рекомендований у практику й метод дезінфекції шкурок формаліном у процесі

пікелювання (Третьяков А.Д., 1988; Ярчук Б.М. зі співавт., 1993; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

При вивченні інактивуєчого впливу тепла, формальдегіду в 0,3 %-ній і димеру етиленіміну в 0,1 %-ній концентрації на збудника геморагічної хвороби кролів при отриманні гіперімунних сироваток встановили, що тепло й формальдегід не мають згубного впливу на антигенні детермінанти віріонів каліцивірусу (збудник вірусної геморагічної хвороби кроликів) на відміну від параміксовірусів (збудники чуми великої рогатої худоби й чуми м'ясоїдних). Титри комплементозв'язувальних антитіл донорів (бичків) після імунізації антигеном вірусу геморагічної хвороби кролів становили відповідно: на антиген, інактивований теплом, $-7,33 \pm 0,11 \log_2$, формальдегідом $-7,56 \pm 0,17 \log_2$, димером етиленіміну $8,0 \pm 0 \log_2$ відповідно, тобто відмінності не мали достовірної різниці (Корнієнко Л.Є., Главацький В.П., 1999).

Культивування. Вірус геморагічної хвороби кроликів за властивостями нагадує каліцивіруси, але має і певні відмінності. Збудник реплікується в клітинах кроликів *in vivo*, але з деякими труднощами репродукується в культурі перещеплюваних клітин нирки кролика.

И.А. Бакулов и соавт. (1992) вказують, що збудник не вдалось адаптувати до багатьох первинно-трипсинізованих клітин, органних культур дорослих кроликів, клітин нирок 2-денних кроленят (та їх субкультур), перещеплюваних культур клітин свинячого, телячого, собачого, щурячого походження тощо.

В спеціальній літературі є повідомлення про те, що культуральний вірус 5-, 10- і 16-го пасажів викликав у кроликів типову геморагічну хворобу. На пізній стадії інфекції як зрілі, так і незрілі, віріони виявлялись в цитоплазмі і довго асоціювалися з клітиною; виділення вірусу відбувалось після лізису останньої. Специфічний антиген спочатку з'являвся в ядрах інфікованих клітин, що виявляли за допомогою імунофлуоресценції, а потім переважно в цитоплазмі (Chuan V.J., Xjan-Xing D.U., Wei-Van X.G., 1991).

Гемаглютинабельні властивості. Гемаглютинабельна активність вірусу геморагічної хвороби кроликів пов'язана із цільними віріонами. Суспензія з печінки, селезінки, легень інфікованих тварин аглютинуює еритроцити овець, птахів і людини. Найкращі результати отримані з еритроцитами людини О (1) групи. Збудник хвороби європейських зайців також аглютинуює еритроцити групи О людини. У хворих кроликів вірусний гемаглютинабельний антиген виявлявся в сечі і кон'юнктивальних змивах, а в загиблих – у крові, печінці, селезінці, тимусі, серці, а іноді також у мозку, кісткових м'язах і підщелепних лімфовузлах. Наявність гемаглютинації корелювала з присутністю вірусної РНК (Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Корнієнко Л.Є., 2000).

Антигенна варіабельність і споріднення. Вірус здатний викликати утворення в організмі тварини вірусонейтралізуючих, комплементозв'язувальних та гемаглютинабельних антитіл, які можна виявляти за допомогою відповідних реакцій вже через 4–5 днів після вакцинації кроликів. Методом гібридизації у вірусу геморагічної хвороби кроликів виявлена певна гомологія з вірусом Н-1, дрібним вірусом мишей, парвовірусом свиней і парвовірусом гусаків. Між вірусом геморагічної хвороби кроликів і збудником “синдрому європейських зайців” встановлене антигенне споріднення, підтвердженням якого служить той факт, що контакт суспензії печінки зайців з антисироваткою до вірусу геморагічної хвороби кроликів значно знижував патогенність інокуляту.

Експериментальна інфекція. Суспензією з печінки загиблих кроликів інфікували внутрішньом'язово та інтраназально здорових кроликів. Результатом зараження був розвиток характерних уражень. У ряді випадків кров не зверталась протягом декількох годин, а при розтині органів (серця, легень, печінки, нирок) виливалась у великих обсягах у порожнину. При експериментальному зараженні інкубаційний період становив 12–72 год. Нагромадження вірусу в кишечнику через 48 год становило 4–4,51g ЛД₅₀/г. Найбільше нагромадження вірусу відбувається в печінці експериментально

заражених кроликів через 48–72 год після зараження (титр гемаглютинабельних антитіл становить 1:512–1:8192) (Бакулов І.А. и соавт., 1994, 1988; Шевченко А.А. и соавт., 1996; Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Корнієнко Л.Є., 2000).

ЕПІЗООТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Спочатку захворювання описували як захворювання зайців – “синдром зайців-русаків”, що реєструється в Європі з 1985 р. Обидві інфекції дуже схожі, однак між їхніми збудниками є деякі відмінності. За даними європейських учених, збудник вірусної геморагічної хвороби кроликів належить до родини *Caliciviridae*, проте учені Китаю і США протягом тривалого часу вважали його парвовірусом. Перше повідомлення про спалах геморагічної гарячки кроликів надійшло в 1987 р. зі Словаччини. Вивчення раніше зібраних сироваток кроликів показало, що подібний вірус циркулював у країні вже давно, однак він мав слабку патогенність (Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Євтушенко А.Ф., Толкачев В.А., Оненко В.І., 2000).

Способів передачі збудника інфекції відомо декілька. У даному випадку можна виключити трансмісивний, тому що сезонність хвороби переважно осінньо-зимова. Хоча останні роки в Україні відмічалась масова захворюваність молодняку 2–3-х міс. віку навіть улітку (Корнієнко Л.Є. зі співавт., 1999).

В розповсюдженні захворювання комахи не відіграють провідної ролі. Аналогічна сезонність відзначена у Китаї і в ряді інших закордонних країн. Передача збудника з кормами має місце, але вона не супроводжується таким швидким поширенням хвороби по всій країні. Респіраторний спосіб передачі, безумовно, має значення при поширенні збудника усередині господарства, сприяючи швидкому перезараженню всіх тварин, але мало ймовірно, що перенесення збудника можливе за повітрям на тисячі кілометрів. Внутрішньоутробний спосіб передачі вірусу не вивчений, хоч у багатьох

представників цієї родини він встановлений (Гуненков В.В., Кузнецов Г.Д., Карпов В.М., 1989; С.И. Братюха и соавт., 1987; Коломыцев А.А. и соавт., 1997; Сюрин В.Н. и соавт., 1991, 1998).

До збудника виявились чутливими лише кролики, незалежно від породи й статі. У тварин інших видів (телята, вівці, підсвинки, кури, білі щури й миші, морські свинки) при введенні вірусомісного матеріалу (підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, внутрішньочеревно, внутрішньоплеврально) захворювання викликати не вдалось (Бакулов И.А., Вишняков И.Ф., Семенихин А.Л., 1992).

Епізоотії (нині ензоотичні спалахи внаслідок проведення масової вакцинопрофілактики) вірусної геморагічної хвороби кроликів мають певні відмінності. Найбільш чутливі дорослі кролики масою 3–3,5 кг. Відзначено, що на початку епізоотії геморагічної хвороби кроликів першими починають хворіти дорослі особи, потім уражуються кролики усіх вікових груп, за винятком підсисного молодняку. Летальність досягає практично 100 %, надалі вона трохи знижується й становить 75–80 %. Джерело збудника – хворі і перехворілі кролики. Факторами передачі можуть бути корми, підстилка, гній, ґрунт, вода, інфіковані хворими кроликами, а також пух і шкурки від хворих тварин, вироби з хутряної сировини, що надійшли з неблагополучних за геморагічної хвороби кроликів пунктів. При цьому вірус може зберігатись в шкурках протягом 3-х міс.

Запропоновано проект використання даного каліцивірусу для зниження чисельності європейських кроликів, що спричинюють ерозію ґрунту і становлять небезпеку для місцевих видів рослин і тварин. Вірус не становить небезпеки для домашніх тварин і інших видів місцевої фауни (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Хвороба в 1984–1985 рр. була широко поширена в Китаї (Liu S.J. et al., 1984; Loliger H.Ch., Matthes S., Liess B., 1989).

У колишньому СРСР хворобу вперше зареєстровано в 1986 р. серед кроликів прикордонного з Китаєм радгоспу “Дальневосточный” Єврейської АО Хабаровського краю. Діагноз не був поставлений, кроликів забили, а 4410 шкурок відправили на Воскресенську фетрову фабрику Московської області.

За даними експертиз патологічного матеріалу, проведених у ВНДІВВіМ (м. Покров) в 1987 р., виявилась ураженою 31 адміністративна територія колишнього СРСР (область, край, республіка). Найбільш ураженими були Московська, Калінінська (Тверська), Владимирська, Смоленська, Тульська області, Краснодарський край, Молдова, Україна (Сумська, Харківська, Київська, Запорізька, Одеська області), Латвія, Білорусія, Узбекистан, Казахстан і Туркменистан.

У 1988 р. хвороба охопила нові території і перемістилась з центральних регіонів до периферії. Була уражена Ульяновська, Калінінградська, Саратовська, Іванівська, Волгоградська, Горьківська (Нижегородська), Ростовська, Оренбурзька, Рязанська, Костромська, Воронежська, Липецька, Іркутська області, Башкирія, Дагестан, Чувашія (Аверин С.А. и соавт., 1992; Бакулов И.А., Вишняков И.Ф., Семенихин А.Л., 1992; Бакулов И.А. и соавт., 1994; Шевченко А.А. и соавт., 1996).

Першою європейською країною, кролівництво якої серйозно постраждало від вірусної геморагічної хвороби кроликів, була Італія. До початку епізоотії в 1986 р. в Італії нараховувалось близько 80 млн. кроликів, крім цього, кролятину імпортували з країн Східної Європи й Китаю (Prigent A.Y., 1989). Як правило, в першу чергу уражувались дрібні фермерські господарства, а надалі – й більш великі. До 1988 р. нова невідома хвороба охопила більшість регіонів цієї країни, але її етіологія все ще не була розшифрована італійськими вченими. Лише у другій половині 1988 р. їх увагу привернули наукові повідомлення, опубліковані китайськими вченими, які описували так звану “геморагічну хворобу кроликів.” Описані клінічні й патолого-анатомічні ознаки були подібні до тих, які відмічались в Італії.

Потрібно відзначити, що під час перших епізоотичних спалахів вірусної геморагічної хвороби в цих районах виявляли велику кількість мертвих зайців і диких кроликів. Ураження у цих тварин виявились ідентичними до таких, що спостерігали у домашніх кроликів (Бакулов И.А. и соавт., 1994; Шевченко А.А. и соавт., 1996).

З 1988 р. вірусну геморагічну хворобу кроликів зареєстрували в Німеччині (НДР і ФРН), Чехословаччині, Швейцарії, Франції, Болгарії (Soike D. et al., 1989; Maeb J. et al., 1990).

У січні 1989 р. французькі та італійські експерти підготували для міжнародного епізоотичного бюро (МЕБ) доповідь, де були дані характеристики хвороби й рекомендовані відповідні заходи боротьби й профілактики. Саме тоді МЕБ прийняло її офіційну назву – “вірусна геморагічна хвороба кроликів” (Maeb J. et al., 1990).

Наприкінці 1988 р. вірусна геморагічна хвороба кроликів з'явилась на Американському континенті. Перші спалахи захворювання з'явились у Мексиці, спочатку в районі м. Мехіко. Протягом короткого проміжку часу ураженими виявились 13 штатів.

Потім вірусна геморагічна хвороба кроликів з'явилась в Австралії, Польщі, Іспанії, Югославії, надалі – у Португалії, Бельгії, Данії, Греції, Люксембурзі, Нідерландах, Великобританії й інших країнах (Fitzner A. Et al., 1998; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

З 1990 р. вірусну геморагічну хворобу кроликів реєстрували в Ізраїлі, Румунії, Камеруні, Тунісі, Реюньоні, Лівії, Кореї. З 1993 р. захворювання зареєстроване на Кубі (Lee C.S. et al., 1990; Maeb J. et al., 1990; Nicolae I. et al. 1990, Gamberini A., 1998; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Дослідження консервованих сироваток, відібраних у кроликів ще у 1975 р., дали можливість виявити наявність специфічних антитіл проти вірусної геморагічної хвороби кроликів у 19,4 %. Одержані дані свідчать про можливість існування даної інфекції у кроликів в інапарантній формі (Arguello

J.L., Llanos A., Perez-Ordoyo L.I., 1988; Marcato P.S. et al., 1988; Maeb J., Matthes S., Flaub G., 1989; Loliger H.Ch., Matthes S., Liess B., 1989; Arguello J.L., Perez-Ordoyo L.I., Llanos A., 1989).

Окремі автори вказують, що при блискавичному й гострому перебігу хвороби летальність становить 90–100 % (Бакулов И.А. и соавт., 1998; Рютова В.П., 1991; Gamberini A., 1998).

Як вказують М.А. Дымин и соавт. (1995), чутливість кроликів до вірусу геморагічної хвороби кроликів залежить від багатьох факторів. Безсимптомний перебіг хвороби переважає у природно-інфікованих кроликів. У експериментально заражених кроликів, завезених із Рязанської, Горьківської областей і Татарстану інкубаційний період становив 12–72 год, при цьому автори відмічали наступну динаміку падежу тварин: через 12 год загинуло 3,85 % кроликів, через 24 год – 46,15 %, 48 год – 93,46 %, 72 год – 93,85 %. Накопичення вірусу (10 %-на суспензія печінки) через 48 год становило 4,0–4,5 lg ЛД_{50/г}.

Найбільш чутливими виявились дорослі особини (старші 5–6-міс. віку, вагою більше 3,0 кг). Захворюваність становила 75–98 %, однак летальність дуже залежала від місцевості, із якої були отримані кролики. Так, падіж кроликів з індивідуальних господарств становив 90–100 %, а у кроликів, отриманих із господарств із шедовим утриманням, становив 46–56,6 %, у кроликів, отриманих із Горьківської області – 57–72 %, із Татарстану – 57 %. В експериментах встановлено, що кроленята 1–2 міс. віку не чутливі до вірусу геморагічної хвороби кроликів, однак, як вказують автори, до вірусу виявились чутливими 1,5–2 міс. кроленята від імунних кролематок, природно перехворілих або вакцинованих. Таким чином, дослідями було доведено, що найбільш чутливими до вірусу геморагічної хвороби кроликів виявились тварини з індивідуальних господарств, при цьому летальність становила 90–100 %. Найбільше накопичення вірусу в печінці експериментально заражених

кроликів відбувається через 48–72 год після зараження (титр гемаглютинабельних антитіл становив 1 : 512–1 : 8192).

А.А. Шевченко и соавт. (1997) у гострих дослідах встановили, що після зараження тварин вірулентним вірусом геморагічної хвороби кроликів із 65 кроленят 1,5–2 міс. віку з титром вірусоспецифічних гемаглютинабельних антитіл до вірусу геморагічної хвороби в сироватці крові 1 : 2–1 : 16 всі вони загинули через 48 год; із 232 голів 2,5–4 міс. віку з титром антитіл 1 : 2–1 : 8 – 36 тварин загинули через 48 год, а 196 – на 5–6-ту добу; із 98-ми тварин 4,5–6 міс. віку з рівнем антитіл 1 : 8–1 : 16 – 9 тварин загинули через 48 год, а 89 – на 5–6-ту добу; із 111 голів 10–12 міс. віку з титром вірусоспецифічних антитіл 1 : 32–1 : 64 – всі кролики залишились живими.

Таким чином, автори відмічали корелятивну залежність між рівнем вірусоспецифічних антитіл у сироватці крові кроликів і стійкістю їх до зараження вірусом геморагічної хвороби кроликів. Щоб кролики не захворіли вірусною геморагічною хворобою кроликів, титр специфічних антитіл у сироватці їх крові після вакцинації повинен бути не нижче 1 : 32.

Подібні дослідження були проведені співробітниками кафедри епізоотології Білоцерківського ДАУ й представниками агробіологічних підприємств України при паспортизації й депонуванні штаму вірусної геморагічної хвороби кроликів у ДНКІ біотехнології й штамів мікроорганізмів (Прискока В. зі співавт., 2000). Дослідних здорових інтактних кроликів (n=12) заражали суспензією з печінки загиблих тварин у дозі 2,0 мл внутрішньом'язово, підшкірно, внутрішньочеревно та інтраназально (табл. 1).

Таблиця 1 – Результати вивчення патогенності штаму вірусної геморагічної хвороби на кроликах

п	Спосіб зараження	Захворіло, гол	Загибель тварин після зараження, год			Вижило, гол
3	Контроль	–	–	–	–	–
3	Внутрішньом'язово	3	60	70	75	–
3	Підшкірно	2	44	120	–	1
3	Внутрішньочеревно	2	18	28	–	1
3	Інтраназально	3	28	28	28	–

У заражених особин розвивались характерні для вірусної геморагічної хвороби ураження. У більшості тварин кров не зверталась протягом декількох годин після загибелі, а при патолого-анатомічному розтині серця, легень, печінки та нирок витікала у великій кількості. При експериментальному зараженні інкубаційний період тривав 12–24 год, в одному випадку – до 90 год. Дві тварини, які вижили, ймовірно, залишились вірусоносіями, про що свідчили високі титри комплементозв'язувальних (1 : 64–1 : 128) та гемаглютинабельних (1 : 512–1 : 2048) антитіл. Вочевидь, кролі, які виживають після спалахів вірусної геморагічної хвороби кроликів, здатні виділяти вірус у довкілля, заражати інтактних тварин і, таким чином, сприяти поширенню хвороби. Контрольних тварин не заражали, всі вони залишились живими.

За кролями спостерігали постійно до їх загибелі. У 7-ми тварин відмічали легке пригнічення, відсутність апетиту і за 1–2 год до загибелі жовтувато-кров'янисті виділення з носа. У трьох розвивався пронос. Десять заражених тварин загинули протягом 18–20 год. Накопичення вірусу в печінці через 48 год становило 4,0–4,5 lg ЛД₅₀/мл у 10 %-ній суспензії. Найбільш висока концентрація вірусу була виявлена в печінці кроликів через 18–70 год після зараження (титр гемаглютинабельних антитіл становив 1 : 512–1 : 16384).

Отже, виділений штам вірусу геморагічної хвороби кроликів виявився високо патогенним і придатним для використання його у біологічній промисловості при виробництві вакцин і сироваток. У наступних дослідках визначали титр інфекційності (біотитр) 10 %-ної суспензії печінки (орган, у якому, за літературними даними, відбувається найбільше нагромадження вірусу).

Результати дослідження біотитру вірусу геморагічної хвороби кроликів наведені у табл. 2 (при використанні 10 %-ної тканинної суспензії печінки та

Таблиця 2 – Результати титрування 10 %-ної тканинної суспензії печінки з вірусом геморагічної хвороби на кроликах

Розведення суспензії	вірусної	n	Загинуло тварин, гол.	Біотитр ЛД ₅₀	вірусу,
1 : 10		4	4		10 ¹
1 : 100		4	4		10 ²
1 : 1000		4	4		10 ³
1 : 10000		4	4		10 ⁴
1 : 100000		4	2		10 ^{4,5}
1 : 1000000		4	–		10 ^{4,5}

введення вірусу внутрішньом'язово). Моноспецифічну гіперімунну сироватку отримували на кроликах з метою типізації штаму. Перший раз вакцину вводили у м'язи тазових кінцівок у дозі 0,2 мл на тварину; другий – безпосередньо в підколінні лімфатичні вузли (по 1,0 мл із кожного боку). Інтервал між введеннями становив 7 днів. Тотально тварин знекровлювали через 10 днів після третьої імунізації. Титри отриманих сироваток в РТЗК становили 1 : 512–1 : 1024 ($9,33 \pm 0,78 \log_2$) (Корнієнко Л.Є. зі співавт., 1999). У подальшому проводили пасажування й адаптацію штаму вірусу геморагічної хвороби до організму кроликів. Перед кожним зараженням тварин обов'язково досліджували серологічно на наявність у крові комплементозв'язувальних і гемаглютинабельних антитіл до вірусу геморагічної хвороби кроликів. Кролі, у сироватці крові яких антитіла до вірусу геморагічної хвороби кролів були відсутні, гинули протягом 18–24 год, із титрами 1 : 2–1 : 8 – через 72–120 год.

Порівняльний аналіз різних методів контрольного зараження кроликів вірусом геморагічної хвороби засвідчує, що найшвидше тварини гинули після інтраназального, потім внутрішньом'язового, внутрішньочеревного і підшкірного введень. Отже, інтраназальний спосіб зараження є природним, а тому й провідним при розвитку ензоотій вірусної геморагічної хвороби кроликів.

Із семи кролів із титрами вірусоспецифічних антитіл 1 : 16–1 : 32 через 144 год загинув один. Застосування стероїдних препаратів значно знижувало імунний захист. Зокрема, при введенні преднізолону в дозі 1,0 мл з

одночасним зараженням вірулентним вірусом, летальність збільшилась на 50 %.

Збільшення титрів антитіл на 2–3 розведення у тварин, які мали захисні титри, свідчить про те, що хоч такі кролики й несприйнятливі до контрольного зараження, однак вірулентний вірус у їхньому організмі приживається, реплікується і виділяється у довкілля. Крім того, такі тварини, залишаючись вірусоносіями, становлять небезпеку у епізоотичному відношенні.

Таким чином, між чутливістю кролів до зараження вірусом геморагічної хвороби й наявністю комплементозв'язувальних антитіл спостерігається певна корелятивна залежність. Наявність специфічних антитіл у зазначених титрах не забезпечує абсолютної несприйнятливості тварин до даної інфекції за умови обробки їх стероїдними препаратами. Введення преднізолону сприяє зниженню імунного захисту тварин і в подальшому – виникненню захворювання. У результаті дослідів, проведених співробітниками кафедри епізоотології Білоцерківського ДАУ й ДНКІ біотехнології й штамів мікроорганізмів, були з'ясовані характеристики й депоновано штам НК/99 вірусу геморагічної хвороби кроликів (*Calicivirus, Rabbit hemorrhagic virus disease*).

Нині перебіг вірусної геморагічної хвороби на Україні характеризується ензоотичними спалахами на тих кролівницьких фермах, де за якихось причин не були проведені профілактичні щеплення сприйнятливого поголів'я (вакцинозалежність).

Причинами розповсюдження вірусної геморагічної хвороби кроликів можуть бути: завезення в благополучні господарства інфікованих тварин, які знаходяться в інкубаційному періоді, стадії реконвалесцентів або вірусоносійства; контакт здорових кроликів з інфікованими на виставках, ярмарках, ринках, при транспортуванні, паруванні й обміні; використання без попередньої дезінфікуючої обробки транспорту для перевезення живих кроликів, сировини або кормів; м'ясо і шкурки хворих кроликів або

вірусоносіїв; концентровані корми, контаміновані на заготівельних пунктах (у заготконторах) при видачі товарів власникам кроликів за здавання шкурок; рослинні корми (трава, сіно), де могли знаходитись хворі кролики або трупи цих тварин; підприємства з переробки шкурок кроликів; хутрові бази; холодильники; забійні пункти, які не знезаражують відходи виробництва і стічні води (таким чином, розповсюдилась інфекція через незнезаражені відходи, які населення брало з Воскресенської фетрової фабрики); підприємства з переробки м'яса кроликів, виробництва м'ясо-кісткового борошна, виробництва кормів із харчових відходів (вторинної сировини); діагностичні лабораторії ветеринарної медицини при недотриманні заходів перестороги при проведенні експертиз або недостатньому знезараженні патологічного матеріалу (Евтушенко А.Ф., 1992; Ярчук Б.М. зі співавт., 1993; Бакулов И.А. и соавт., 1994; Шевченко А.А. и соавт., 1996).

Питання про походження вірусу геморагічної хвороби кроликів можна інтерпретувати подвійно: хвороба вперше зареєстрована в Китаї і, за твердженням китайських фахівців, занесена з ангорськими кроликами, імпортованими з Німеччини. Не виключено, що хвороба споконвічно існувала в Китаї, а європейські кролики виявились більш чутливими, ніж місцеві породи, і були начебто індикаторами, що сприяли її прояву. Однак, можливе європейське походження вірусу підтверджується даними про захворюваність найближчого по заgonу родича кроликів – європейського зайця. Епізоотії хвороби в зайців подібні за клінічними і патоморфологічними ознаками з хворими на геморагічну хворобу кроликами, були зареєстровані в Європі на кілька років раніш захворювання кроликів у Китаї. Перші повідомлення про масову загибель зайців з'явились у Швеції в 1983–1984 рр. (Weiyang Xu, Nianxing Du, Shenjiang Liu, 1988, 1989).

Однак Морісі переконаний, що подібне захворювання зайців було в країні раніше, у 1980 р. У наступні роки хвороба охопила зайців у країнах Центральної Європи – Німеччині, Франції, Італії, Данії, Швейцарії, Угорщині,

Бельгії, Португалії. З 1988 р. реєструється в Мексиці й Аргентині, з 1989 р. – у Великобританії (Morisse J.P., 1989; Rosell J.M. et al., 1989).

Хвороба в зайців була названа “синдромом коричневої печінки”, інша назва – “некротичний гепатит”. Встановлено, що до вірусу чутливі дорослі зайці, молодняк (старше 35 днів, а за іншими даними, старше 90 днів). Сезонність хвороби не відзначена, хоча в багатьох країнах Європи найбільше число загиблих зайців припадає на осінньо-зимовий період і на час спалахів геморагічної хвороби у кроликів. Збігались і території реєстрації спалахів захворювань. В Італії з 1989 р. по 1990 р. зареєстровано близько 55000 спалахів захворювань кроликів і зайців, в основному, з жовтня по березень. Загибель зайців продовжувалась 8–10 тижнів. Хворі зайці були малорухомі, не лякались людей, у них відзначали порушення координації рухів. При розтині постійно виявляли гіперемію трахеї й легень, кровонаповнення печінки і дегенеративні зміни в гепатоцитах, спленомегалію, наявність у порожнинах не зверненої крові. Електронною мікроскопією в печінці виявлені вірусні частки, за розмірами й морфологією подібні з вірусом геморагічної хвороби кроликів. Встановлено також їхнє антигенне споріднення, але не ідентичність. З використанням моноклональних антитіл показано, що з 6 поліпептидів, загальними були лише 4 (Maeb J. et al., 1990).

Французькі дослідники при введенні вірусомісної суспензії з печінки 2-х загиблих зайців відтворили хворобу на кроликах, за клінічними і патоморфологічними ознаками ідентичну геморагічній хворобі кроликів. Після великої епізоотії геморагічної хвороби кроликів у 1987 р. на території колишнього СРСР, на Україні (в Чернівецькій області) спостерігали масовий падіж зайців. При дослідженні проб патологічного матеріалу від зайців, що були направлені у ВНДІВВіМ, у печінці, селезінці, нирках, легенях виявили специфічний антиген у титрах 1 : 4–1 : 16 у РЗК і 1 : 25–1 : 625 в ІФА. Матеріал, що містив антиген, ввели дорослим кроликам, інтактним до вірусу геморагічної хвороби кроликів. Протягом 15 днів спостережень вони не

захворіли. Однак у сироватках крові виявлені специфічні комплементозв'язувальні антитіла в титрах 1 : 8–1 : 16. Аналогічний результат був отриманий і деякими закордонними дослідниками.

З 1989 р. по 1991 р. у ВНДІВВіМ проведені дослідження із застосуванням РЗК і ІФА 284 проб сироваток крові зайців в одному з районів Ростовської області. Із них у 1991 р. позитивними до вірусу геморагічної хвороби кроликів виявились до 11%, хоча не було повідомлень про будь-які захворювання зайців. У 1992 р. з цієї ж області були досліджені проби від 2372 зайців. Хворих серед них не виявили, але при дослідженні 86 проб сироваток крові до 18 % містили специфічні антитіла в РЗК і 20 % в ІФА за цією ж групою. Очевидно, у популяціях зайців деяких регіонів ближнього зарубіжжя й Росії циркулює слабовірулентний вірус, антигеннородинний вірусу геморагічної хвороби кроликів (Рютова В.П., 1991; Власова Т., 1996 ; Бакулов И., 1997; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

ПАТОГЕНЕЗ

Дослідження дозволили зробити висновок, що тяжкі ураження печінки – основний момент у патогенезі вірусної геморагічної хвороби кроликів, чим і зумовлюється її швидкоплинність і летальні наслідки. У даному органі раніш, ніж в інших, і в найбільшому титрі (1 : 4096–1 : 8192) накопичувався збудник і розвивався патологічний процес. Патологічні зміни, які з'являлись в інших органах на заключному етапі розвитку хвороби (розлади гемодинаміки, некродистрофічні процеси), – результат різкого порушення функції печінки. В передагональному стані розвиваються глибокі порушення мікроциркуляції у легенях у формі набряку, що і є головною причиною загибелі тварин.

З метою вивчення накопичення збудника в різних органах і тканинах кроликів нами були заражені комбінованим способом (інтраназально і внутрішньом'язово) вірулентним вірусом геморагічної хвороби кролів у дозі 100 ЛД_{50/мл} 30 гол. інтактних до даного вірусу тварин.

Через 48 год після зараження загинуло 18 тварин, ще сім кролів загинули протягом наступних 24 год. Більшість тварин загинули раптово, без будь-яких клінічних ознак (16 гол.), у решти проявились ознаки пригнічення, відмова від корму, температура тіла при цьому становила 40,7–41°C, в окремих тварин спостерігались серозні і кров'янисті витікання з носа. Після загибелі тварин найбільш характерні патолого-анатомічні зміни відмічались в органах дихання. Патолого-анатомічні зміни в інших органах виражені слабше і були менш постійними.

Для дослідження гемаглютинабельної і комплементозв'язувальної активності вірусомісних суспензій відбирали: головний і спинний мозок, легені, печінку, лімфатичні вузли, селезінку, тимус, нирки, сім'яники, матку, м'язи, серце, слизову кишкового тракту, кров, шматочки шкіри.

Як видно з матеріалів таблиці 3, найбільш висока гемаглютинабельна і комплементозв'язувальна активність вірусу виявлена нами у загиблих тварин у крові, печінці, селезінці, тимусі, шкірі, лімфовузлах, м'язах, серці. Вона становила, відповідно, від $10,5 \pm 0,58$ і $7,03 \pm 0,18$ до $5,23 \pm 0,1$ і $2,23 \pm 0,1$ лог₂.

Таблиця 3 – Дослідження патматеріалу від кролів, експериментально заражених вірусом геморагічної хвороби

Органи і тканини	Кількість досліджених проб	Активність вірусу (лог ₂)	
		гемаглютинативна	комплементозв'язувальна
Головний і спинний мозок	12	$5,16 \pm 0,1$	$2,59 \pm 0,18$
Легені	21	$8,19 \pm 0,22$	$5,52 \pm 0,15$
Печінка	30	$10,5 \pm 0,58$	$7,03 \pm 0,18$
Лімфовузли	12	$5,93 \pm 0,21$	$2,59 \pm 0,24$
Селезінка	12	$5,59 \pm 0,18$	$2,59 \pm 0,18$
Тимус	12	$6,25 \pm 0,24$	$3,16 \pm 0,26$
Нирки	21	$4,85 \pm 0,04$	$2,71 \pm 0,18$
Сім'яники	7	$4,0 \pm 0,15$	$1,57 \pm 0,25$
Матка	6	$4,16 \pm 0,09$	$2,33 \pm 0,25$
М'язи	21	$5,8 \pm 0,09$	$3,0 \pm 0,03$
Серце	21	$5,23 \pm 0,1$	$2,23 \pm 0,1$

Слизова кишечника	7	4,42 ± 0,22	2,14 ± 0,12
Кров	21	6,09 ± 0,06	3,14 ± 0,11
Шкіра	6	6,33 ± 0,25	3,5 ± 0,28

Дещо меншою вона виявилась у головному і спинному мозку, кишечнику, нирках, матці, сім'яниках і становила, відповідно, від $5,16 \pm 0,1$ і $2,59 \pm 0,18$ до $4,0 \pm 0,15$ і $1,57 \pm 0,25 \log_2$ (Корнієнко Л.Є., 2000).

Виділення вірусу геморагічної хвороби кролів з органів і тканин експериментально заражених кролів свідчить про присутність вірусу в досліджуваних об'єктах, що розширює діагностичні можливості використання для прямого виділення вірусу (індикації) в серологічних реакціях.

Результати досліджень, наведених у таблиці, свідчать також про різну чутливість реакції гемаглютинації і реакції зв'язування комплекменту. Більш чутливою виявилась реакція гемаглютинації, однак в цьому випадку дещо знижується специфічність (спонтанна гемаглютинація еритроцитів). З даних спеціальної літератури відомо, що наявність гемаглютинації корелює з присутністю вірусної РНК (Сюрин В.Н.и соавт., 1998).

Таким чином, найбільш активно вірус геморагічної хвороби кролів нагромаджується у печінці, а звідси – тяжкі ураження цього органа (провідний момент у патогенезі хвороби). Цим пояснюється її блискавичний характер і високий процент летальності серед захворілих тварин. В цьому органі раніше, ніж у інших, і в найбільш високих титрах ($9 - 12 \log_2$) нагромаджується вірус і розвивається патологічний процес. Поява в інших органах на заключному етапі розвитку хвороби патологічних змін (розлади гемодинаміки, некродистрофічні процеси) – результат різкого порушення функції печінки. В передагональному стані розвиваються глибокі порушення мікроциркуляції в легенях у формі набряку, що є основною причиною загибелі тварин.

Через 30 год після зараження кроликів вірусом геморагічної хвороби виявляють ознаки дисемінованого внутрішньосудинного звертання крові (ДВС-синдром) – подовження однобічного протромбінового часу, зниження

факторів V, VII і X і збільшення рівнів розчинних фібрин-мономерних комплексів і Д-димерів. Виявлено зниження числа тромбоцитів, гетерофілів і лімфоцитів. Тісний зв'язок ДВС-синдрому і некротичного гепатиту підтверджує, що ушкодження печінки може бути найбільш важливим фактором ДВС-синдрому, що виникає (Boujon C.E., Gafner F.R., Besteti G.E., 1989; Cancellotti F.M. et al., 1988; Loliger H.CH., 1989; Marcato P.S., 1988; Morisse J.P., 1988, 1989; Rosell J.Ma., Badiola J.I., Badiola J.J., 1990; Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Alonso C. Et al., 1998; Deptula W. et al., 1999; Корнієнко Л.Є., 2000).

Г.Ш. Мусина і У.И. Иглманов (2000) встановили, що за 5–6 год до загибелі у кроликів чітко проявляється адинамія, гіпертермія, гостра легенева недостатність, носова кровотеча, клонічні судоми, що тривають біля 10 хв. Явища геморагічного діатезу автори пояснюють розвитком гострого дисемінованого звертання крові, який є основним морфологічним показником інфекційно-токсичного шоку (ІТШ). Виявлені на розтині загиблих кроликів явища чіткого діатезу характеризували загальний поліморфізм явищ (точково-смугасті, дифузні геморагії, рідше – із зовнішніми носовими кровотечами). Наявність рідкої, не звернутої крові в трупах, незалежно від моменту загибелі, є проявом ДВС-синдрому. Автори відмічали також застійне повнокров'я й транссудацію в природні порожнини. При цьому мало місце повнокров'я одних органів при недокрів'ї інших, що пояснювалось при гістологічному дослідженні нерівномірним спазмом внутрішніх і поверхневих артеріальних і венозних судин. Як правило, відмічали значні геморагії у легенях і нирках, малому колу кровообігу, із вираженим недокрів'ям коркового шару судин, або недокрівними виявлялись як корковий, так і мозковий шари нирок. В легенях мали місце численні мікроателектази і дистелектази у поєднанні з інтерстиціальним або альвеолярним набряком. У внутрішніх органах виявлені мікротромби фібринового, тромбоцитарного, еритроцитарного та змішаного характеру. Перші мікротромби виявились у вигляді чисто фібринових,

гіалінових, глобулярних тяжів фібрину. Тромби при пофарбуванні за ОЧБ (оранжевий-червоний-блакитний) склалися з “молодого” фібрину жовто-оранжевого кольору з переходом у відтінок “зрілого” оранжево-червоного або червоного кольорів. Наявність переважно “молодих” із переходом у “зрілі” тромбів говорить про тяжкість і стрімкість – від 0 до 6 год (по Д.Д. Зербіно, 1975) і гостроту – 6–12 год, розвитку ДВС-синдрому крові, який, у свою чергу, зумовлений, головним чином, тяжким ураженням печінки, пов’язаним з гепатотропністю вірусу і є типовим для даної хвороби. В судинних стінках автори відмічали також плазморрагію, мукоїдне й фібриноїдне набрякання, аж до прояву некрозу, набрякання, десквамацію та пікноз ендотеліоцитів. Таким чином, виявлені критерії, які в сукупності визначають ІТШ. Такими є: ДВС-синдром, гіперемія венулярних сегментів, спазм і плазматизація артеріальних судин мікроциркулярного русла з ознаками шунтування кровотоку в нирках і легенях, рідкий стан трупної крові і геморагічний синдром.

Після прогресуючих процесів дегенерації й некрозу гепатоцитів, як встановили J.H. Park et al. (1997), розвивалась внутрішньосудинна коагуляція. Автори роблять висновок, що для поповнення циркулюючого фібриногену при геморагічній хворобі вмикається пусковий механізм його синтезу в гепатоцитах.

КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ

У кроликів інкубаційний період хвороби звичайно продовжується 48–72 год, іноді до 120 год, при експериментальному зараженні (внутрішньом’язово, підшкірно) він може становити 18–24 год. Клінічно хвороба майже не проявляється, переважає блискавичний перебіг. Звичайно зовні здорові кролики роблять кілька судорожних рухів кінцівками і гинуть. Лише в окремих особин відзначають легке пригнічення, відсутність апетиту і за 1–2 год до загибелі витікання з носа (жовті чи кров’яністі). Встановлено, що за 32 год до загибелі в кроликів підвищується температура тіла до 40,8°C. Як

правило, при зовнішньому огляді, навіть за кілька хвилин до загибелі, важко відрізнити хворого на вірусну геморагічну хворобу кролика від інших клінічно здорових. Безсимптомний перебіг хвороби переважає й у природно інфікованих кроликів. Пригнічення найчастіше спостерігають у вагітних самок, що іноді абортують (Мирось В.В., Калмиков К.В., Зайцев О.Г., 1990; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

С.А. Аверин и соавт. (1992) вказують, що при більш тривалому перебігу (підгостра форма), за декілька годин до загибелі температура тіла у кроликів підвищувалась на 1–2 °С, потім приходила до норми. Безпосередньо перед загибеллю відмічали пригнічення (його частіше відмічали серед вагітних самок, які іноді абортували), із носа у частини тварин виділялась кров'яниста або жовтувата рідина.

Безсимптомний, блискавичний перебіг у природних умовах переважає на початку епізоотії, надалі тривалість захворювання збільшується, процент загибелі знижується.

Масова загибель експериментально заражених тварин відбувається через 36–48 год після введення вірусомісного матеріалу. У кроликів розвивалась типова, з вираженим геморагічним симптомом, патоморфологічна картина, переважно подібна до такої при природному зараженні. В ряді випадків кров не зверталась протягом декількох годин, а при розтині внутрішніх паренхіматозних органів (серце, легені, печінка, нирки) виливалась у великих об'ємах у порожнини тіла.

Останнім часом зарубіжними дослідниками доведений зв'язок хондропатії вушної раковини з наявністю збудника геморагічної хвороби кроликів (Clark R.J. et al., 1999).

ПАТОЛОГО-АНАТОМІЧНІ ЗМІНИ

Макроскопічно найбільш значні зміни відзначають в органах дихання. Легені наповнені кров'ю, інтенсивно набряклі і нерівномірно пофарбовані, у

природно хворих кроликів мають сірувато-рожевий колір з поодинокими чи численними точковими і плямистими крововиливами під плеврою. З поверхні розрізу стікає червона чи майже безбарвна рідина, із бронхів при натисненні виділяється пінистий ексудат. Закономірностей у локалізації патоморфологічних змін у будь-якій частці легень (верхівкова, серцева, діафрагмальна) не встановлено: уражувались всі частки відразу або та чи інша частина.

Стінки трахеї, носових порожнин, рідше – гортані, були різко геморагічні. Їхній червоний колір частіше був зумовлений венозною гіперемією, а не рідкими крововиливами. Просвіт трахеї й гортані заповнений червонуватою чи безбарвною пінистою рідиною. Шерсть навколо носа в окремих особин забруднена кров'янистими витіканнями.

Зміни в печінці постійні, але не завжди однотипні, й зумовлені ступенем її кровонаповнення, що викликало зміну кольору й консистенції. У перші години після загибелі тварини печінка різко наповнена кров'ю, збільшена, легко рветься, має червоно-брунатний колір із жовтуватим відтінком у центральних ділянках часток. Капілярна мережа органа різко ін'єктована, особливо виразна на периферії, має вид червоних рисок і крапок неправильної форми. Поверхня розрізу печінки зерниста, але малянок швидко змінюється за рахунок виступаючої і швидко стікаючої крові. Іноді під капсулою органа знаходять точкові геморагії. Через кілька годин після загибелі тварини печінка, як правило, яскраво-брунатного кольору, щільної консистенції, краї загострені. З поверхні розрізу, що являв собою гомогенну масу, кров не стікала, а у вигляді згустків помітна була лише у великих судинах, орган нагадував варену печінку.

Жовчний міхур містив небагато жовчі, його слизова шорстка, іноді відшаровувалась.

Селезінка в 1,5–3 рази збільшена в об'ємі, набрякла, темно-вишневого кольору з характерним ліловим відтінком.

Нирки різко кровонаповнені, червоно-брунатного кольору і збільшені в кілька разів у порівнянні з нормою. Численні діapedезні геморагії зустрічаються досить часто. В окремих особин ниркова артерія, вена й сечовід у місці виходу з органа виглядають як єдиний темно-червоний джгут, при ушкодженні якого виливається значна кількість крові. Іноді геморагічний акцент відсутній, при цьому нирки здаються незміненими, яскраво-брунатного кольору, з нечітко окресленими жовтими вогнищами, капсула легко знімається.

Загрудинна залоза (тимус) злегка почервоніла, нерідко з численними точковими чи плямистими крововиливами в грудній частині.

Лімфовузли соковиті, сірувато-рожевого, рідше червоного кольору, розмір їх істотно не змінений (за винятком регіонарних місць введення вірусу у експериментально заражених тварин).

Серце (особливо його права половина) заповнене великою кількістю чорно-червоної крові, збільшене в об'ємі, стінки шлуночків розтягнуті, стоншені, ніздрюватої консистенції. Численні точкові й плямисті крововиливи під епі - і ендокардом часто зустрічаються у природно хворих кроликів і дуже рідко – у експериментально заражених. Зміни в шлунково-кишковому тракті характеризувались, як катаральне (рідше катарально-геморагічне) запалення, іноді відмічали крововиливи в 12-палій і прямій кишках, відшарування слизової шлунка.

Патолого-анатомічні зміни в інших органах виражені слабкіше і були не постійними. У формі геморагій їх іноді знаходили у матці і наднирниках, у статевих органах, зобній залозі, головному мозку. При патолого-анатомічному дослідженні загиблих кроликів виявлявся некротизуючий гепатит і геморагічний діатез.

Гістологічно на перший план виступали порушення гемоциркуляції, а в деяких органах – і некродистрофічні зміни. За важливістю, сталістю і діагностичною значимістю гістологічних змін, органи можна розташувати в

такий спосіб: печінка, органи дихання, нирки, селезінка, серце, головний мозок, тимус, інші органи.

У загиблих тварин печінка уражувалась в 100% випадків. Первинні зміни (дистрофія й некроз окремих клітин) з'являлись на відміну від інших органів уже через 12 год після експериментального зараження. Далі основним патологічним процесом в органі ставав тотальний некроз і некробіоз гепатоцитів: вони зморщувалися, округлялися, втрачали зв'язок один з одним, балкова структура порушувалася, або цілком зникла (дискомплектація). Ядра гепатоцитів піддавалися пікнозу чи рексису, на їхньому місці залишались слабопофарбовані округлі утворення, які практично втрачали базофільні властивості. Частина печіночних клітин цілком втрачала ядерну субстанцію і мала вигляд поліморфних еозинофільних утворень. На тлі некротичних змін чітко відрізнялись порівняно малозмінені жовчні протоки. Їхній покривний епітелій зберігався, але, як правило, відшаровувався від навколишньої сполучної тканини, епітелій жовчного міхура також, як правило, був некротизований. Іноді, в основному у кроликів, що загинули протягом першої доби після зараження, некротичні зміни були більш виражені в перипортальній тканині ниркових часточок. Ці ділянки складались з безформної еозинофільної маси, що містила безліч фрагментів ядер зруйнованих гепатоцитів і нейтрофілів (псевдоеозинофілів). Гепатоцити, що оточували центральні вени, знаходилися в стані зернистої дистрофії; ступінь кровонаповнення органа варіював: іноді печінка була нафарширована еритроцитами, що розташовувались в значно розширених синусоїдних капілярах, або містила невелику кількість червоних кров'яних тілець переважно у великих судинах.

Зміни в легенях характеризувались набряком і дифузними, рідше осередковими, крововиливами. Велика частина альвеол, а іноді і бронхіоли з оточуючою їх сполучною тканиною, частково чи цілком були заповнені ексудатом, часто з домішкою еритроцитів і макрофагів. Міжальвеолярні перетинки набрякли, а в місцях інтенсивного набряку і масових геморагій

зруйновані. Судини органа кровонаповнені, їхні стінки ніздрюваті, іноді некротизовані. У просвіті судин разом з еритроцитами була присутня оптично щільна, різко еозинофільна маса, що тісно прилягала до ендотелію.

У верхніх дихальних шляхах переважали явища венозного застою, в судинному руслі була присутня велика кількість еритроцитів.

Патологія нирок характеризувалась порушенням мікроциркуляції й процесів некродистрофічного характеру й охоплювала корковий і мозковий шари. Судинні клубочки були, як правило, зруйновані і являли собою скупчення еритроцитів із домішкою ядер ендотелію й моноцитів, обмежених капсулою Шумлянського-Боумена. Геморагії різної інтенсивності виявлялись в інтерстиції і просвіті ниркових каналців, епітелій останніх знаходився в стані зернистої дистрофії й некрозу, іноді цілком лізований, розширений просвіт каналців заповнювали оксифільні циліндри.

У селезінці спостерігали практично повну відсутність формених елементів крові, набряк ретикулярного каркаса був яскраво виражений. Ретикулярна тканина оголена, набрякла, численні синусоїди заповнені рідиною, що містила лізовані еритроцити, поодинокі плазмоцити і лімфоцити (останні у відносно великих кількостях зберігались лише в білій пульпі).

Міокард у стані зернистої дистрофії, серцеві судини кровонаповнені, сполучна тканина набрякла, іноді просякнута еритроцитами. Ідентичні порушення гемодинаміки виникали в тимусі і лімфатичних вузлах.

Зміни в інших органах, крім головного мозку, де досить часто відзначали негнійний енцефаліт, не були стабільні й істотного значення в патології хвороби не мали (Аверин С.А. и соавт., 1992; Ito K. et al., 1997; Шавшина А., 2000).

Детальні гістологічні дослідження при вірусній геморагічній хворобі були проведені В.И. Шевченко (1989, 1990). Автор відмічає, що в патологічний процес утягуються різні елементи нервової тканини: судинно-

сполучнотканинний апарат, невроглія і нервові клітини з нервовими волокнами.

За змінами судинно-сполучнотканинного апарату найбільш важливу групу становлять периваскулярні клітинні інфільтрати, патогенез яких характеризується розмноженням адвентиціальних клітин навколо кровоносних судин, головним чином, вен і капілярів. Виражені випадки характеризуються утворенням навколо судин клітинних муфт, які складаються з лімфоїдних клітин і незначної кількості гістіоцитів, що відповідає гострому перебігу енцефаліту. Автором були відмічені випадки, коли клітинні інфільтрати розповсюджувались на оточуючу глію і, таким чином, картина доповнювалась проліферативними явищами з боку останньої.

В інших змінах судин автор відмічав різку гіперемію, гомогенізацію їх стінок, набрякання, проліферацію і десквамацію ендотелію, периваскулярні набряки, васкуліти й крововиливи, які нерідко розповсюджувались на оточуючу глію. Крововиливи мали кільцеподібну форму і за своїм походженням були еритродіapedезними. Регресивні зміни клітин периваскулярних скупчень спостерігались у вигляді каріопікнозу й каріорексису.

Зміни глії виражались в мобілізації і розмноженні її клітин, в появі серед них дегенеративних форм, які виражались паличкоподібністю і фрагментацією ядер, гідропічною дистрофією. Проліферативні зміни елементів глії мали в більшості випадків вогнищевий, рідше дифузний характер. При цьому виявляли поліморфізм її клітин і перетворення їх у блукаючі форми. Вогнищевий проліферат зустрічався, головним чином, навколо судин і нервових клітин, а іноді й незалежно від них. В корі головного мозку ці зміни виявлялись частіше, в інших відділах – значно рідше.

Неврогліальна реакція порівняно часто мала вогнищевий, рідше дифузний характер, і проявлялась в розмноженні клітин глії, головним чином, навколо кровоносних судин і нервових клітин, а іноді й незалежно від них, і

супроводжувалась явищами справжньої й хибної нейронофагії з утворенням гліальних вузликів.

В нервових клітинах найбільш важливі зміни стосувались хроматофільної, тигроподібної речовини протоплазми, що характеризувала хроматоліз, тигроліз.

Зміни нейрофібрилярної структури відбувались паралельно із змінами хроматофільної речовини. Автор відмічав, що при розпилюванні тигроподібної речовини нейрофібрили утворювали сітку з дрібних петель. Вони виглядали потовщеними, місцями варикозно здутими або розпадались на окремі фрагменти й зерна. При повному розчиненні тигроподібної речовини зникала і нейрофібрилярна структура нервової клітини. Часто зустрічались клітини з розчиненням тигроїду на одному з полюсів. Досить часто виявляли нервові клітини, в яких нейрофібрилярні структури не виявлялись, межі їх були згладжені, і вони мали вигляд “тіней.”

В нервових клітинах автор також спостерігав зміни ядра, які в основному стосувались зміщення його до периферії тіла клітини, проявлялись каріопікноз, каріорексис, вакуолізація і каріолізис, зморщування ядерця, яке набувало форми ягоди шовковиці, що вказувало на тяжке ураження нервової клітини.

У внутрішніх органах кроликів автор виявив термінальні зміни, властиві для даного захворювання. У всіх випадках спостерігались розлади кровообігу у вигляді гіперемій, набряків, крововиливів діapedезного характеру. В кровоносних судинах відмічалось ураження клітин ендотелію, яке проявлялось у вигляді набрякання, проліферації й десквамації. Наслідком чого були дифузні набряки і численні діapedезні крововиливи.

Зменшення гемосидерину в селезінці та інших органах при пофарбуванні за Перлсом, дозволило автору стверджувати, що функція цих органів за синтезом заліза знаходиться в пригніченому стані, що ще раз вказує на гостроту перебігу даного захворювання.

Постійною ознакою при вірусній геморагічній хворобі кроликів було ураження печінки, яке характеризувалось як гострий паренхіматозний гепатит альтеративного типу, який переходить місцями в геморагічний. Показниками, що характеризують дану форму патології, є: судинні розлади у вигляді гіперемії і крововиливів; дистрофічні зміни гепатоцитів аж до дисконплексації балкової структури печінки; некробіоз і некроз.

В нирках під капсулою, а на розрізі в самому органі, спостерігались численні дрібноточкові крововиливи. При гістологічному дослідженні виявлялись судинні розлади у вигляді гіперемії та крововиливів, які локалізувались у мозковому шарі, а також на межі коркового й мозкового шарів. З альтеративних явищ спостерігались зерниста й гідропічна дистрофія епітелію звивистих і прямих каналців. Проліферативні явища виявлялись у вигляді різних за розмірами і формою скупчень, що складались, в основному, із лімфоїдних клітин і поодиноких лейкоцитів. Периваскулярні інфільтрати, представлені більшою кількістю лімфоїдних клітин, розміщувались у вигляді муфт навколо деяких кровоносних судин.

В нирках автор виявив зміни, які можна було характеризувати як гострий гломерулонефрит серозного, серозно-геморагічного або геморагічного типів. Крім того, слід відмітити наявність тубулярного некрозу, при якому на місці каналців видно ділянки із зернистим детритом, пофарбованим базифільно.

Дані В.И. Шевченко (1989, 1990) погоджуються з результатами Н.СН. Loliger (1989), який повідомляв про наявність набряку нирок, що проявлявся скупченням серозного трансудату в периваскулярній і інтерстиціальній тканинах.

Частота ураження шлунка і тонкого відділу кишечника (у вигляді гострого катарально-геморагічного гастроентериту з утворенням ерозій і геморагічних виразок у шлунку) ускладнює дистрофічні зміни в нирках, печінці.

Морфологічні зміни в легенях проявлялись, в основному, судинними розладами у вигляді гіперемії, крововиливів і набряків навколо судин, бронхів, бронхіол, стромі і міжальвеолярних перетинок, а також проліферативними явищами в інтерстиціальній сполучній тканині. При гістологічному дослідженні автор відмічав дрібні, а іноді й більш значні фокуси серозної, серозно-геморагічної й геморагічної бронхопневмонії.

Серцевий м'яз особливих змін не мав. Єдине, на що автор звернув увагу, це різні за розмірами геморагії під епікардом і ендокардом. Гістологічним дослідженням виявлялись, в основному, вогнищева гіперемія і різних розмірів крововиливи, а також проліферативні явища у вигляді вогнищевих скупчень, які складались переважно з лімфоїдних клітин і незначної кількості гістіоцитів. Крім того, були відмічені слабовиражені дистрофічні зміни з боку деяких м'язових волокон, зустрічались ділянки з наявністю скупчень серозного трансудату, збідненого клітинними елементами, в периваскулярній і міжм'язовій тканині.

В селезінці при гістологічному дослідженні, як в білій, так і в червоній пульпі, а в окремих випадках – у капсулі і трабекулах, зміни встановлювались постійно. Червона пульпа частіше містила значну кількість еритроцитів, іноді в ній були розсіяні значних розмірів крововиливи і переважала проліферація ретикулоендотеліальних клітин. В білій пульпі процеси розвивались також у напрямку проліферації клітин фолікулів, або, навпаки, спостерігалась атрофія фолікулів. В лімфатичних вузлах при гістологічному дослідженні морфологічні зміни характеризувались, з одного боку гіперпластичними процесами, з іншого – наявністю серозно-геморагічного і геморагічного лімфаденіту з судинними розладами у вигляді гіперемії й крововиливів. В деяких випадках, автором були зареєстровані мікронекротичні фокуси в лімфоїдній тканині.

В наднирникових залозах морфологічні зміни характеризувались дистрофічними і проліферативними явищами з переважанням останніх у

корковій речовині. В мозковій речовині спостерігались судинні розлади, причому гіперемія й крововиливи були досить інтенсивними.

Патоморфологічні зміни в тимусі проявлялись гіперемією і масовими крововиливами, активною проліферацією мозкової речовини і дистрофічними змінами тілець Гассаля.

В щитовидній залозі морфологічні зміни характеризувались гіперсекрецією і надлишковим накопиченням колоїду в фолікулах, гіперемією, геморагіями, атрофією й розпадом епітеліальних клітин.

Патоморфологічні зміни, які автор виявляв у слинних залозах, характерні для серозно-геморагічного сіалoadеніту і паротиту.

ДІАГНОСТИКА

Діагноз геморагічної хвороби кроликів ставлять на підставі епізоотологічних, клінічних, патоморфологічних даних і результатів лабораторних досліджень.

При епізоотологічному обстеженні звертають увагу на загальну епізоотичну ситуацію в господарстві, районі, стан вакцинопрофілактики, умови утримання й годівлі кроликів. Із специфічних факторів враховують наступні: масову раптову загибель кроликів, в основному дорослих; несприйнятливість кроленят віком до 1,5 міс. віку; швидке поширення хвороби і широке охоплення поголів'я; тварини інших видів не хворіють. На перших етапах епізоотії хвороба, як правило, протікає блискавично, без клінічного прояву.

Аверин С.А. и соавт. (1992) вказують, що при патолого-анатомічній діагностиці найбільш значимими змінами є: кров'янисті виділення з носа; венозний застій в стінках носових порожнин і трахеї ("червона трахея"); нерівномірне пофарбування, набряк і крововиливи в легнях; збільшення селезінки в 2–3 рази, багряний, із характерним фіолетовим відтінком колір органу; ніздрювата печінка, вона різко кровонаповнена і дещо збільшена в перші 3–4 год після загибелі тварини, а також блідість і ущільнення ("варена

печінка”) в більш пізній термін; крововиливи, червоно-брунатне пофарбування і збільшення нирок; численні точкові геморагії в тимусі і серці; загальний венозний застій крові, виражений особливо яскраво у великих венах і серці; тотальний некроз гепатоцитів і епітелію жовчного міхура при збереженні цілісності епітелію жовчних протоків; венозна гіперемія, крововиливи і набряк легень; крововиливи, дистрофія і некроз паренхіми нирок; набряк ретикулярної тканини і збіднення лімфоцитами червоної пульпи селезінки; зерниста дистрофія міокарду.

Виявлення більшості з цих змін дозволяє поставити попередній патолого-анатомічний діагноз вірусної геморагічної хвороби кроликів.

Лабораторну діагностику геморагічної хвороби кроликів проводять у спеціалізованих лабораторіях. Порядок діагностичних досліджень і постановку остаточного діагнозу виконують за наступною схемою: епізоотичне вогнище (відбір проб і їхня доставка у лабораторію) (2–3 год); підготовка проб до дослідження й постановка серологічних реакцій (РТЗК, РГА. ІФА) (3–5 год) – остаточний діагноз (Pages Mante A., 1989).

Добір і підготовка проб. При підозрі на геморагічну хворобу кроликів у лабораторію надсилають свіжі трупи тварин чи паренхіматозні органи (легені, серце, краще печінка). Розтин трупів проводять не пізніше, ніж через 2–3 год після загибелі тварини. Матеріал поміщають у скляний посуд з 30 %-ним гліцерином на буферному розчині або в подвійні поліетиленові пакети, і в термосі з льодом надсилають для дослідження у лабораторії ветеринарної медицини.

Експрес-методи діагностики. Розроблений подвійний антитільний “сандвіч” ІФА (ПАС-ІФА) для виявлення антитіл у сироватці крові кроликів (Малоголовкин С.А., Черных А.А., Власов Н.А., 1995).

Моноклональні антитіла, які секретувались двома клонами клітин, дозволяли виявляти специфічний антиген у “сандвіч”-варіанті твердофазного ІФА. Однак при цьому відмічали фонове пофарбування в негативному

контролі (10 %-на суспензія печінки здорового кролика). При використанні пероксидазних кон'югатів, сорбованих на твердій фазі (ПХ-кон'югати), виготовлених на основі імуноглобулінів кроликів, яких попередньо імунізували очищеними препаратами вірусної геморагічної хвороби і використовували для виявлення антигену, були отримані оптимальні результати (позитивна реакція – зв'язування з моноклональними антитілами). Найбільшу активність проявляв клон 4с11, який у поєднанні з ПХ-кон'югатом на основі поліклональних антитіл дозволяв виявляти антиген вірусної геморагічної хвороби кроликів у титрі до 1 : 6561. Причому, даний варіант ІФА виявляв специфічний антиген не лише в суспензії з печінки загиблих від вірусної геморагічної хвороби кроликів, але і у вакцинних інактивованих препаратах.

На основі цього методу був запропонований подвійний антитільний “сандвіч”-варіант ІФА (ПАС-ІФА) для виявлення антитіл у сироватках крові кроликів, хворих вірусною геморагічною хворобою.

Специфічність цих методів була підтверджена при дослідженні з гетерологічними антигенами (печінка здорового кролика, пастерельоз, міксоматоз тощо). Порівняльне вивчення “сандвіч”-варіанту ІФА та РГА, а також ПАС-ІФА та РЗГА, підтвердило придатність методів ТФ ІФА на основі моноклональних антитіл в якості сигнальних експрес-методів в схемі діагностики вірусної геморагічної хвороби кроликів. При цьому чутливість ТФ ІФА значно перевищувала чутливість РГА та РЗГА. Висока чутливість і специфічність запропонованого методу на основі моноклональних антитіл дозволяє рекомендувати його як для виявлення вірусного антигену, так і для ретроспективної діагностики хвороби.

Серологічно (при імунній електронній мікроскопії) встановлена подібність вірусу геморагічної хвороби кроликів із каліцивірусами (Rosell J.Ma., Badiola J.I., Badiola J.J., 1990).

У Китаї випробовувалися в порівняльному аспекті 3 методи експрес-діагностики геморагічної хвороби кроликів: імунопероксидазного фарбування (I), ІФА (II) і непрямой ІФ (III). При дослідженні зразків печінки від 17 експериментально інфікованих кроликів встановлено, що чутливість I становила 88,2%, II – 88,2 і III – 93,3 %. При цьому всі 3 методи характеризувались 100%-ною специфічністю (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

Індикація антигену вірусу геморагічної хвороби кроликів. Реакція тривалого зв'язування комплекменту. РТЗК розроблена у ВНДІВВіМ для діагностики геморагічної хвороби кроликів. Її можна застосовувати в 2-х варіантах: макроріанті у пробірках і мікроріанті у панелях з оргскла чи полістиролу. В якості компонентів діагностичного набору використовували сироватки крові гіперімунізованих кроликів. Титри сироваток у РТЗК повинні бути не нижче 1 : 32–1 : 64. В якості контролю використовують сироватку крові клінічно здорового кролика, нормальний антиген (суспензія печінки клінічно здорового кролика). Постановку РТЗК проводять при температурі 4–6°C протягом 16–18 год, а потім додають гемолітичну систему і поміщають у водяну баню при температурі 37–38°C на 15–20 хв. Результати реакції вважають позитивними на геморагічну хворобу кроликів при затримці гемолізу на 3 хрести, при розведенні випробуваної сироватки чи антигену, не менш, ніж 1 : 8.

Реакція гемаглютинації й реакція затримки гемаглютинації. Постановка цих реакцій можлива з використанням набору ВНДІВВіМ мікрометодом у пластинках із V- чи U-образними лунками. Діагностичним титром випробуваної сироватки вважається розведення її не нижче, ніж 1 : 64. У позитивних сироватках він досягає величин 1 : 128 і вище.

Імуноферментний аналіз. До складу набору входять: специфічні до вірусу геморагічної хвороби кроликів імуноглобуліни; специфічний імунопероксидазний кон'югат; специфічний органічний неінфекційний антиген; контрольний (нормальний) антиген; 10-кратний концентрат стандартизованого

фізіологічного розчину; 10-кратний концентрат трисбуфера; 4-кратний концентрат цитратно-фосфатного буфера; ортофенілєндіамін; 30%-ний перекис водню; казеїн. Реакцію проводять у 96-лункових планшетах, які попередньо сенсїбілізують специфічними імуноглобулінами 2 год при 37°C чи протягом 18 год при 4°C. Сенсїбілізовані пластини можна готувати заздалегідь і зберігати при 4–6°C протягом двох тижнів. Постановка ІФА займає не більш 3–3,5 год.

Позитивний діагноз геморагічної хвороби кроликів ставлять на підставі результатів дослідження патологічного матеріалу у двох реакціях: РГА і РТЗК, чи РГА й ІФА. Виявлення специфічного антигену в одній із зазначених пар реакцій є достовірним доказом для постановки діагнозу геморагічної хвороби кроликів. Повідомлялось про використання непрямого методу ІФА з використанням моноклональних антитіл (Малоголовкин С.А., Черных А.А., Власов Н.А., 1995). Розроблена імуногістологічна діагностика геморагічної хвороби кроликів (Бакулов И.А. и соавт., 1994; Шевченко А.А. и соавт., 1996; Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

ДИФЕРЕНЦІЙНА ДІАГНОСТИКА

Геморагічну хворобу кроликів необхідно диференціювати від сальмонельозу, пастерельозу, колібактеріозу, лістеріозу, віспи, парагрипу-2, бронхосептикозу, інфекційного стоматиту, синдрому коричневої печінки європейських зайців, еймеріозу, хвороби Тіззера, чуми, гастроентеритів аліментарного походження, отруєння, сонячного й теплового удару (Гончаров О.П., 1976; Шевченко В.И., 1989, 1990; Wojon S.E. et al., 1989; Okerman L., 1989; Marcato P.S. et al., 1989; Радчук Н.А. и соавт., 1991; Сюрин В.Н., Белоусова Р.В., Фомина Н.В., 1991; Евтушенко А.Ф., 1992; Фірсова Н.М., Волколупова В.А., Пінчук В.А., 1993; Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Alonso et al., 1998; Chrobocinska M. et al., 1999; Шевченко А.А., Шевченко Л.В., 2000).

Сальмонельоз – бактеріальна інфекція, яка перебігає у вигляді спорадичних випадків і ензоотичних спалахів, що характеризуються розладами травлення, іноді метритами та абортами. Перебіг захворювання гострий і підгострий. Найбільш сприйнятливі до захворювання кроленята 1–3-міс. віку і вагітні самки, які хворіють, як правило, в літньо-осінній період. Найбільш характерні клінічні ознаки: відмова від корму, пригнічення, сонливість, западання очей, пронос. При геморагічній хворобі кроликів найбільш сприйнятливі навпаки тварини, старші 4-х міс. віку. Западання очей, яке виникає внаслідок втрати води, практично ніколи не спостерігається при геморагічній хворобі кроликів.

Катаральне запалення шлунково-кишкового тракту з крововиливами в товстому відділі кишечника, серозно-фібринозне запалення жовчного міхура, сильне збільшення селезінки і наявність в ній некротичних вузликів, які спостерігаються при сальмонельозі, ніколи не відмічають при геморагічній хворобі кроликів. У вагітних кролиць виявляють метрит з некротичними вузликами під серозними оболонками й наявністю плівок фібрину на слизовій оболонці. Гістологічним дослідженням в товстому відділі кишечника виявляють запалення й некроз покривного епітелію слизової оболонки. Бактеріологічним дослідженням виявляють сальмонели.

Пастерельоз – бактеріальна інфекція, що перебігає у кролів у вигляді ензоотичних спалахів. Перебіг захворювання – надгострий, гострий, підгострий і хронічний. Хворіють кролики з 40-денного віку в будь-яку пору року. При надгострому перебігу, внаслідок впливу сильно вірулентних штамів, настає раптова загибель кроликів без наявності будь-яких характерних клінічних ознак. У випадку гострого перебігу швидко розвиваються ознаки септицемії – різко підвищується температура тіла до 41–42 °С, кролики пригнічені, дихання у них поверхневе, прискорене. Відмічається нежить, чхання, в подальшому – пронос, і через 1–3 дні тварини гинуть. При пастерельозі патогномонічними клінічними ознаками є численні точкові

крововиливи на всіх серозних і слизових оболонках, а також смугасті геморагії між кільцями трахеї. Саме наявність цих крововиливів приписують як патогномонічну ознаку при вірусній геморагічній хворобі кроликів. Однак, частіше – це змішана інфекція, коли при підгострій формі вірусної геморагічної хвороби свій патогенний вплив проявляє пастерела (попередне пастерелоносіяство).

Наявність некротичних вогнищ в печінці – патогномонічна ознака пастерельозу кроликів. Відмічається також пневмонія з випотіванням серозного і геморагічного ексудату в грудну порожнину. Зустрічається пневмонія гнійно-фібринозного характеру. Гістологічним дослідженням виявляють гепатоцити в стані зернистої й жирової дистрофії. В паренхімі печінки виявляють вогнищеві й розлиті геморагії, міліарні вогнища коагуляційного некрозу з наявністю в них зруйнованих лейкоцитів і лімфоїдних клітин. В центрі некротичних вогнищ відмічається скупчення пастерел. У дрібних судинах спостерігається тромбоемболія. Бактеріологічним дослідженням вдається виявити пастерел.

Колібактеріоз – бактеріальна інфекція, що перебігає у вигляді спорадичних випадків або ензоотичних спалахів у будь-яку пору року, і характеризується розладом функцій травного каналу.

На відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів, хворіє молодняк з перших днів життя й у будь-яку пору року. Сприятливими факторами у виникненні колібактеріозу є незадовільний мікроклімат і неповноцінна годівля, які знижують природну резистентність організму, інші захворювання – кокцидіоз, гельмінтози. У хворих кроликів відмічають пригнічення, поганий апетит, вони малорухомі, з'являється пронос. Тварини швидко худнуть і на відміну від геморагічної хвороби кроликів гинуть лише через 3–5 днів. На розтині спостерігають явища серозного й серозно-катарального гастроентериту, різку гіперемію і фібриноїдне набрякання стінок судин кишечника, дистрофію, місцями некроз і десквамацію епітелію слизової

оболонки. В печінці виявляють зернисту вакуольну й жирову дистрофію гепатоцитів. При бактеріологічному дослідженні виявляють ешерихії.

Лістеріоз – бактеріальна інфекція кроликів, яка характеризується ознаками ураження центральної нервової системи (менінгоенцефаліти), статевих органів (аборти, метрити), молочної залози (мастити), у вигляді загального гарячкового захворювання (септицемія). В господарствах лістеріоз кроликів проявляється, в основному, в вигляді спорадичних випадків або ензоотичних спалахів. Епізоотологам слід пам'ятати, що для лістеріозу характерна стаціонарність – хвороба повторюється в одних і тих же господарствах із року в рік, що пов'язано з тривалим лістеріоносійством. Реєструється лістеріоз у кроликів у будь-яку пору року, але частіше кролики хворіють у весняно-літній період, що пов'язано з наявністю найбільш сприйнятливої контингенту – вагітних самок. Сезонність вірусної геморагічної хвороби асоціюється з наявністю молодняку, що переважно досягає 4–5 міс. віку. Надгострий перебіг лістеріозу буває на початку спалаху і характеризується раптовою загибеллю самок у день окролу або під час пологів, а іноді за день-два до окролу. Для гострого перебігу лістеріозу властиві аборти у другій половині вагітності. Гістологічним дослідженням виявляють патолого-анатомічну картину, типову для гнійного енцефаліту з локалізацією в стовбуровій частині мозку, чого в жодному разі не реєструють при вірусній геморагічній хворобі кроликів. В місцях некробіозу і лейкоцитарної інфільтрації виявляють скупчення лістерій. При септичній формі в печінці, нирках та інших органах відмічають вогнища коагуляційного некрозу з явищами каріорексису. В центрі некротичних змін виявляють скупчення лістерій. При хронічному перебігу формуються гранульоми. При генітальній формі в порожнині матки вагітних кролиць виявляють плоди, що розкладаються, у вигляді сирнистої маси сіро-червоного кольору.

Вісна – висококонтagioзне захворювання вірусної етіології, що характеризується вузликовими висипаннями на шкірі вух, повік, черева, спини

й лап (чого в жодному разі не спостерігають при вірусній геморагічній хворобі кроликів). При даній хворобі відмічають масову загибель кроликів, летальність коливається в межах 35–100 %. На відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів, до віспи сприйнятливі кролики всіх вікових груп. Перебіг захворювання може бути надгострий, гострий і хронічний. При надгострому перебігу здоровий зовні кролик раптово гине, при гострому – відмічається пригнічення, підвищення температури тіла, прискорення пульсу й дихання. При віспі відмічають слиновиділення, слизовий або слизово-гнійний риніт, але на відміну від вірусної геморагічної хвороби тут реєструють збільшення лімфатичних вузлів, у хворих буває спрага, спостерігається кон'юнктивіт, кератит. Часто спостерігаються набряки шкіри і підшкірної клітковини в ділянці вух і повік, черева, спини і лап із наступною появою в цих місцях вузликових висипань і некрозу шкіри. Уражується також слизова оболонка травного каналу. Віспа у самців нерідко супроводжується орхітом. При віспі виявляють віспини та дифузні вогнища некрозу в шкірі та слизовій оболонці, лімфовузлах, кістковому мозку, сім'яниках і яєчниках. Гістологічним дослідженням виявляють зернисту дистрофію епітелію каналців нирок і некротичний нефроз. В оболонках головного мозку, м'язах матки, скелетних м'язах, лімфовузлах виявляють сіруваті вузлики коагуляційного некрозу.

Тяжко диференціювати *парагрип-2*, при якому, як і при вірусній геморагічній хворобі, патоморфологічні зміни концентруються в носових раковинах, трахеї, бронхах, в верхівкових долях легень, які характеризуються гіперемією, набряком слизових оболонок і наявністю крововиливів. В легенях реєструється катаральна верхівкова пневмонія, окремі геморагії, ділянки набряку. В серці відмічають серозно-фібринозний перикардит і крововиливи під епікардом. Слід відзначити, що дане захворювання менш контагіозне на відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів, уражуються, як правило,

лише молоді тварини. Кінцеву диференціацію вдається провести тільки вірусологічним дослідженням.

Бронхосептикоз, на відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів характеризується гнійним запаленням слизової оболонки носової порожнини, геморагічною, гнійно-геморагічною пневмонією, емфіземою легень.

Інфекційний стоматит – спричинюється вірусом і характеризується запаленням і виразковістю слизової оболонки ротової порожнини (переважно язика) й наявністю значної слинотечі. На відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів, при якій більш уразливим є молодняк 4–5 міс. віку, тут хворіють кроленята у віці від 20 днів до 3-х міс. Епізоотична особливість інфекційного стоматиту полягає в тому, що захворювання реєструють після відлучення молодняку, і охоплює воно іноді до 100 % тварин цієї вікової групи. Дорослі тварини практично не хворіють. Захворювання може проявлятися спорадично. Сезонність при даному захворюванні не виражена, воно спостерігається в будь-яку пору року і пов'язане з періодами окролу й відлучення кроленят. Смертність при даному захворюванні становить 20–30 % і більше. Трупни виснажені, мокрі, частина волосяного покриву склеєна і засохла, на нижній щелепі, підгрудді волосся іноді зовсім відсутнє, і на цих ділянках видно дрібні гнійники. В ротовій порожнині і на слизовій оболонці спостерігають ерозії і невеликі виразки. Часто морфологічною ознакою є катаральний ентерит.

Еймеріоз (кокцидіоз) – інвазійне захворювання кроликів, яке характеризується виснаженням і розладами функції шлунково-кишкового тракту. На відміну від вірусної геморагічної хвороби до еймеріозу сприйнятливі кролики переважно у віці до 4 міс. Захворювання за локалізацією патологічного процесу проявляється у двох клінічних формах: кишковій і печінковій. При даному захворюванні практично не буває надгострого або гострого перебігів, які спостерігаються при вірусній геморагічній хворобі кроликів. У тварин відмічають пригнічення, апетит

знижується, а потім втрачається, періодично здувається черево, проявляється пронос, відмічають жовтяничність видимих слизових оболонок. Тварини худнуть, черево в них відвисає, хутро стає тьмяним, скуйовдженим. Іноді порушується рухова функція, кролик падає, проявляються судоми. При кишковій формі ознаки виражені більш чітко, хвороба триває 10–15, при печінковій формі – до 50 днів. Гинуть кролики при вираженому виснаженні. Гістологічним дослідженням в печінці відмічають холангіти й перихолангіти, жовчні протоки закупорені епітеліальними клітинами і мертвими еймеріями на різних стадіях розвитку. При кишковій формі зміни локалізуються в товстому відділі кишечнику. Гістологічним дослідженням виявляють клітинну інфільтрацію слизової оболонки, заповнення просвіту кишок загиблими некротизованими клітинами епітелію, форменими елементами крові й паразитами. Надійний диференційно-діагностичний прийом – мікроскопія нативних мазків з умісту кишечнику і жовчних протоків, в яких виявляють значну кількість ооцист, а також пофарбування гістологічних зрізів за Шабадашем, в яких виявляють усі стадії еймерій.

Чума – гостре зоонозне захворювання кроликів, яке характеризується лімфаденітом, ураженням легень, чисельними крововиливами в органах і тканинах. При чумі, на відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів спостерігають гіперемію і набряк підшкірної клітковини, регіонарні лімфатичні вузли збільшені, просякнуті геморагічним ексудатом (геморагічний лімфаденіт), некротизовані. В селезінці, нирках і печінці зустрічаються вузлики, які складаються з полінуклеарних лейкоцитів, ядра яких – у стані розпаду. В печінці можуть бути некротичні вогнища, в легенях – геморагії.

Хвороба Тіззера – характеризується гострим перебігом із явищами профузного проносу. На відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів, в даному випадку хворіє молодняк у віці 1–10 тижнів. Перебіг захворювання – гострий. Кролики – пригнічені, малорухомі, відмічається пронос. Загибель

настає через 12–48 год і становить 20–25 %. Характерними патоморфологічними ознаками є набряклість стінок кишечника зі значними вогнищами некрозу, точкові вогнища некрозу в печінці й міокарді. При гістологічному дослідженні у цитоплазмі епітеліальних клітин кишечника, у клітинах печінки й міокарду, навколо некротизованих вогнищ виявляють скупчення збудника – *Vac. piliformis*.

Гастроентерити алиментарного походження – характеризуються запаленням шлунка та кишок. За перебігом бувають гострі й хронічні, за характером запального процесу – катаральні, геморагічні і виразкові, за походженням – первинні й вторинні. Хворіють кролики всіх вікових груп, але частіше молодняк (після відлучення від матерів). При патолого-анатомічному дослідженні на слизовій оболонці шлунка зустрічаються крововиливи й виразки у вигляді дрібних чорних крапок, яких не спостерігають при вірусній геморагічній хворобі кроликів. Кровоносні судини при гастроентеритах на поверхні слизової оболонки розширені й заповнені кров'ю. Слизова оболонка тонкого відділу кишечника катарально запалена, набрякла, вкрита слизом, на ній можуть бути точкові й смугасті крововиливи. Іноді спостерігається геморагічний ентерит. Поряд із вірусологічним дослідженням на предмет виключення вірусної геморагічної хвороби кроликів потрібно проводити аналіз раціонів годівлі тварин.

Отруєння кроликів – виникають при впливі на організм отруйних речовин (пестициди, акарициди, антгельмінтики, гербіциди тощо). На відміну від вірусної геморагічної хвороби кроликів, отруєння, як правило, характеризуються сильним збудженням тварин, лякливістю, блюванням, ціанозом слизових оболонок, судомами, парезами, паралічами. Гострі отруєння закінчуються загибеллю тварин. При розтині загиблих тварин виявляють запальні процеси на слизовій оболонці шлунка й кишечника, численні крововиливи в різних органах і тканинах, збільшення селезінки, нирок, печінки, набряк легень тощо.

Сонячний удар – настає внаслідок тривалого впливу сонячних променів на організм кроликів. *Тепловий удар* – настає внаслідок перегріву, особливо при утриманні тварин у погано вентильованих приміщеннях і підвищеній вологості повітря. В обох випадках кролики відмовляються від корму, стають пригніченими, дихання стає поверхневим, прискореним, відмічають депресію, ціаноз видимих слизових оболонок. Іноді тварини гинуть раптово, з явищами судом. При патолого-анатомічному розтині виявляють гіперемію і набряк легень і мозку, іноді точкові крововиливи в мозковій тканині.

За допомогою РГА й імуноелектронної мікроскопії вдається диференціювати геморагічну хворобу кроликів і *синдром коричневої печінки європейських зайців*. Із застосуванням моноклональних антитіл, специфічних до вірусу геморагічної хвороби кроликів, розроблений метод диференційної діагностики цих двох вірусів.

ІМУНІТЕТ, СПЕЦИФІЧНА ПРОФІЛАКТИКА Й ЛІКУВАННЯ

Застосування вакцин проти вірусної геморагічної хвороби кроликів є єдиним засобом боротьби й контролю над цим захворюванням (Loliger H., Matthes S, 1988; Thibault E., 1990; Xu Z.J., Chen W.X., 1989; Gamberini A., 1998; Литвинов А.М., Яременко Н.А., 2001). В епізоотології таке явище отримало специфічну назву – вакцинозалежність. Територія України є неблагополучною з вірусної геморагічної хвороби кроликів, відповідно, всі тварини незалежно від породи і системи утримання підлягають обов'язковій імунізації проти цієї хвороби.

Технологія практично усіх вакцин передбачає використання у якості сировини для виготовлення печінки експериментально заражених кролів (орган, у якому вірус накопичується в найбільш високих концентраціях) (Сергєєв В.О., 1993).

У зв'язку з відносно високим титром вірусу геморагічної хвороби кроликів, окремі автори (Чаленко О.М., 2000) пропонують при виготовленні

вакцин, у якості вірусомісного середовища (поряд із вірусом, отриманим із печінки, з метою більшого накопичення біомаси, із розрахунку її одержання від однієї голови), для виготовлення вакцини використовувати селезінку.

У колишньому СРСР та Російській Федерації з 1987 р. для специфічної профілактики геморагічної хвороби кроликів широко застосовувалась тканинна гідроокисалюмінієва формолвакцина, розроблена в ВНДІВВіМ. Препарат застосовується і нині. Вакцина являє собою суспензію печінки, отриману від кроликів, інфікованих вірусом геморагічної хвороби. Має світло-брунатний колір з осадом сірого кольору, вірус інактивованій 0,1–0,14%-ним розчином формаліну, в якості адсорбента-ад'юванта використовується гідроокис алюмінію. Після однократного застосування препарат забезпечує 100%-ний захист. У крові щеплених кроликів виявляють комплементозв'язувальні антитіла в титрах 1 : 16–1 : 64 при внутрішньом'язовій ін'єкції у дозі 0,5 см³. У щеплених з 1,5 міс. віку кроликів на 3-ю добу формується напружений імунітет тривалістю не менше 12 міс. Термін придатності такої вакцини 24 міс. при зберіганні її в умовах 8°C (Гуненков В.В., 1990; Сюрин В.Н. и соавт., 1998; Чумак Н.М., 1999; Шевченко А.А., Шевченко Л.В., 2000).

Пізніше в ВНДІВВіМ (м. Покров, Російська Федерація) розроблені 3 варіанти тканинної ліофілізованої вакцини проти геморагічної хвороби кроликів: формолвакцина, теотропінвакцина, термовакцина. У другому варіанті вакцини вірус геморагічної хвороби кроликів інактивується теотропіном, у третьому – теплом. Такі вакцини становлять собою суспензію печінки кроликів, інфікованих вірусом геморагічної хвороби кроликів, на фізіологічному розчині, інактивовану формаліном, теотропіном чи теплом, піддану ліофільному висушуванню із захисним середовищем (Шевченко А. и соавт., 1995, 1996).

Вакцини являють собою пористу суху масу сіро-білого чи блідо-рожевого кольору, що не розсипається при струшуванні, добре розчиняється в

стерильній дистильованій чи кип'яченій воді, чи фізіологічному розчині (незалежно від варіанта). Вакцини випускають по 1–120 імунізуючих доз у скляних, герметично закритих флаконах або ампулах. Препарати застосовують для імунізації у благополучних і неблагополучних за геморагічної хвороби кроликів господарствах і населених пунктах. Кроликів імунізують з 1,5 міс. віку внутрішньом'язово чи підшкірно (у ділянці внутрішньої поверхні стегон) одноразово в дозі 0,5 см³. Імунітет настає на 3-й день і триває не менше 12 міс. У неблагополучних господарствах вакцинують тільки клінічно здорових кроликів, що знаходяться в приміщеннях (шедах), де не було зареєстровано випадків захворювання чи загибелі кроликів від геморагічної хвороби. Вакцини зберігають свої імунобіологічні властивості протягом 24 міс зберігання при 2–8°C (Власова Т., 1996).

Культуральний вірус, розмножений у культурі клітин нирки кролика (лінія DJRK) і інактивований формальдегідом, стимулював утворення гемаглютинабельних антитіл і захищав кроликів від зараження вірулентним вірусом. Після введення інактивованої пропилактоном гідроокисалюмінієвої вакцини, гемаглютинабельні антитіла у титрі 1: 320 містились в крові щеплених тварин більше 18 міс (Chuan V.J., Xjan-Xing D.U., Wei-Van X.G., 1991).

Описано одержання й застосування нових асоційованих вакцин проти міксоматозу і геморагічної хвороби кроликів. Емульсована тканинна вакцина також має виражену імуногенність. У Чехії виробляється дві інактивовані вакцини: адсорбована на гідроокисалюмінії і з олійним ад'ювантом (Mizak B., Chrobocinska M., Gorski G., 1991). В Італії застосовують інактивовані формальдегідом вакцини (Galassi D. et al., 1989).

Виготовлено вакцину з культурального вірусу, інактивованого β -пропіолактоном, що містить гідроокис алюмінію. Вакцина володіє вираженою антигенною активністю й імуногенністю. Імунітет настає так само швидко і триває як і у вакцин, де інактиватором є формалін (Сюрин В.Н. и соавт., 1998).

У 1999 р. затверджено технічні умови України (ТУ) на інактивовану тканинну концентровану формолвакцину проти вірусної геморагічної хвороби кролів, з штаму ГК/99, призначену для профілактичних щеплень кролів проти вірусної геморагічної хвороби кроликів. Розробники препарату – Асоціація агробіологічних підприємств України, фахівці ДНДКІВПтаКД (м. Львів) та співробітники кафедри епізоотології Білоцерківського ДАУ. Вакцина може виготовлятися у кількох варіантах. Інактиванти – формалін або димер етиленіміну, а в якості адсорбента-ад'юванта може бути використаний гідроокис алюмінію або аеросил.

Резистентність після вакцинації пов'язана і з клітинними факторами захисту. Установлено кореляцію між ступенем поствакцинального імунітету й титром гемаглютинабельних антитіл. Вивчено динаміку формування імунітету до вірусу геморагічної хвороби на кроликах, підданих впливу мікотоксину Т-2 і загального γ -опромінення. Одноразове введення мікотоксину Т-2 знижувало напрацювання антитіл у два рази. При опроміненні тварин γ -променями рівень антитіл у період їхнього максимального нагромадження був у 3 (доза опромінення 4 Гр) і 5 (доза опромінення 6 Гр) разів нижче, ніж у контролі. Одночасний вплив мікотоксину Т-2 і γ -променів істотно не впливає на напрацювання антитіл у порівнянні з окремим впливом кожного фактору. При проведенні профілактичних (у т.ч. і специфічних) заходів необхідно враховувати вищенаведені дані (Купцова К.В. и соавт., 1995).

У опромінених, вакцинованих проти вірусної геморагічної хвороби кроликів з достатньо високими титрами специфічних антитіл (1 : 128–1 : 2048), після контрольного зараження інфекція не розвивалась, а лише спостерігалась картина гострої променевої хвороби (Сургучев Л.М. и соавт., 1995).

При хронічному затравлюванні кроликів мікотоксином Т-2 і гексахлораном, напрацювання антитіл після введення вакцини проти вірусної геморагічної хвороби сповільнювалось у часі, але їх концентрація відповідала захисним титрам (Купцова Т.В. и соавт., 1995).

Епізоотологічний аналіз показує, що в кролівницьких господарствах України і Російської Федерації зустрічається не лише вірусна геморагічна хвороба кроликів (як моноінфекція). Часто інфекційні хвороби кроликів мають змішаний характер. Це вірусна геморагічна хвороба й міксоматоз, пастерельоз і вірусна геморагічна хвороба тощо (Сергєєв В.О., 1993; Савченко В., 1998; Вишняков И., 1999).

На підставі вищесказаного в Російській Федерації для профілактики цих захворювань були створені асоційовані вакцини (Шевченко А.А., 1994; Шевченко А.А. и соавт., 1995; Шевченко А., Литвинов А., 1999).

Асоційована ліофілізована вакцина проти міксоматозу і вірусної геморагічної хвороби кроликів складається з вірусу геморагічної хвороби, інактивованого формаліном або теплом, і вакцинного вірусу міксоми, вирощеного в культурі клітин курячих фібробластів. Застосовують її внутрішньом'язово і підшкірно, в дозі 0,5 см³ або внутрішньошкірно в дозі 0,2 см³ (у підхвостове дзеркало або вухо). У благополучних або загрозливих пунктах кроликів імунізують одноразово з 1,5 міс. віку, кролиць дозволяється вакцинувати в період вагітності. Імунітет проти вірусної геморагічної хвороби кроликів настає на 3-у добу, проти міксоматозу – на 5-у і триває 12 міс., забезпечуючи не менше, ніж на 80 % захист від обох інфекцій. Лікувальних властивостей асоційована вакцина не має. Зберігати її можна протягом 18 міс при температурі 2–8°C.

В неблагополучних з міксоматозу і вірусної геморагічної хвороби кроликів пунктах хворих тварин убивають і спалюють разом із шкурами. Вакцинувати їх заборонено. Клінічно здорових кроликів і кроленят із 45-денного віку прищеплюють, потім молодняк ревакцинують через 3 міс. У випадку клінічного прояву міксоматозу або вірусної геморагічної хвороби кроликів (виключення при наявності сироватки) у щеплених тварин, їх також убивають і спалюють, місця утримання й реманент дезінфікують.

Асоційована вакцина проти пастерельозу і вірусної геморагічної хвороби кроликів містить у своєму складі змішані з ад'ювантом інактивовані антигени вірусної геморагічної хвороби та бактеріальну культуру збудника пастерельозу. У благополучних і загрозливих пунктах кроликів вакцинують з 1,5 міс. віку в дозі 1,5 см³ підшкірно, з інтервалом 7–10 діб. Кролиць вакцинують у період вагітності. Імунітет проти вірусної геморагічної хвороби кроликів настає на 4-ту добу після першого щеплення, проти пастерельозу – на 14-у після повторної вакцинації і триває 12 міс., забезпечуючи не менше, ніж на 80 % захист проти обох інфекцій.

В неблагополучних з пастерельозу і вірусної геморагічної хвороби кроликів пунктах хворих тварин лікують сироваткою проти вірусної геморагічної хвороби, сироваткою проти пастерельозу й антибіотиками. Через 15–25 днів після лікування всіх кроликів імунізують за тією ж схемою. Ця вакцина зберігає свої властивості протягом 12 міс. при зберіганні її при температурі 2–10°C.

Асоційована вакцина проти дерматофітозів (трихофітії і мікроспорії) і вірусної геморагічної хвороби кроликів (РАББІВАК-3) містить у своєму складі вірус геморагічної хвороби й культури роду трихофітон і мікроспорум, інактивовані формаліном. В загрозливих з дерматофітозів і вірусної геморагічної хвороби кроликів господарствах кроликів імунізують із 45-денного віку одноразово, підшкірно або внутрішньом'язово, в дозі 0,5 см³. В неблагополучних із дерматофітозів і вірусної геморагічної хвороби пунктах, а також хворих дерматофітозами кроликів вакцинують дворазово, з інтервалом 21–30 днів. Лікувальний ефект при дерматофітозах настає через 10–15 днів, після повторного введення вакцини і характеризується згасанням запального процесу в шкірі, розпушенням і відторгненням кірок із мікотичних вогнищ і поновленням волосяного покриву. Імунітет у кроликів до дерматофітозів формується до 15–25-ї доби після застосування вакцини і триває не менше 2-х

років, проти вірусної геморагічної хвороби кроликів – на 3-у добу і триває не менше 1 року.

Комбінована вакцина проти дерматофітозів (трихофітії і мікроспорії), міксоматозу і вірусної геморагічної хвороби кроликів складається з двох компонентів: рідкого (вакцина проти дерматофітозів і вірусної геморагічної хвороби кроликів) і сухого (ліофільно висушена вакцина проти міксоматозу). Рідкий компонент є розчинником для вакцини проти міксоматозу кроликів.

В загрозованих із дерматофітозів, вірусної геморагічної хвороби і міксоматозу пунктах кроликів імунізують із 45-денного віку одноразово підшкірно або внутрішньом'язово, в дозі 0,5 см³. В неблагополучних із дерматофітозів, вірусної геморагічної хвороби кроликів і міксоматозу пунктах, а також хворих на дерматофітози тварин вакцинують дворазово, в дозі 0,5 см³ з інтервалом 3 міс. У щеплених кроликів імунітет проти вірусної геморагічної хвороби кроликів і міксоматозу настає на 5–7-у добу, проти дерматофітозів – на 15–25-у добу і триває не менше року.

Оцінка післявакцинального імунітету. Ефективність багатьох вакцин можна оцінювати, порівнюючи титри відповідних специфічних антитіл у сироватці крові до і після імунізації. В даний час реакція затримки гемаглютинації наочно показує динамічну зміну продукування антитіл. Встановлено, що у кроликів, щеплених в експерименті гідроокисалюмінієвою формолвакциною й ліофілізованими формол-, теотропін- і термовакцинами, на 5-у добу виявляли антитіла у реакції затримки гемаглютинації у титрі 1 : 160–1 : 2560, у реакції тривалого зв'язування комплементу – 1 : 32–1 : 128. Тварини з такими титрами антитіл були стійкі до зараження вірулентним вірусом геморагічної хвороби кроликів. В умовах господарства було показано, що у кроликів, щеплених ліофілізованою вакциною, титр антитіл у РЗГА був у межах 1 : 32–1 : 2048 протягом 9 міс. спостережень. Такі тварини були стійкі до зараження вірулентним вірусом геморагічної хвороби кроликів. Кролики, що мали титр антитіл у РЗГА нижче 1 : 16, як правило, після зараження

вірусом гинули. Вивчено пасивний імунітет у кроленят, отриманих від кролиць, імунізованих рідкою і ліофілізованою вакцинами. В експерименті встановлено, що пасивний імунітет у кроленят 30-денного віку забезпечував 100%-ний захист, у 50–60-денному віці – 75–80 % після зараження вірулентним вірусом геморагічної хвороби кроликів. В умовах господарства показано, що у 75–80 % кроленят титр антитіл у РЗГА протягом 6 міс. після народження коливався в межах 1 : 32–1 : 1024, а у 20–25 % тварин титр антитіл становив 1 : 16. Визначено ступінь кореляції між рівнем антитіл і стійкістю кроликів до вірусу геморагічної хвороби кроликів.

Кроленята в 1,5–2 міс. віці з титром антитіл у сироватці крові 1 : 2–1 : 16 (16 голів) гинули через 48 год після зараження вірулентним вірусом геморагічної хвороби кроликів. Серед 2,5–4 міс. кроликів, титр антитіл у яких становив 1 : 2–1 : 8, 36 гол. загинули через 48 год, а 196 гол. – на 5–6-у добу. Серед 4,5–6 міс. тварин, титр антитіл серед яких становив 1 : 8–1 : 16, 9 гол. загинули через 48 год, а 89 – на 5–6-у добу після зараження. У 111 кроликів 10–12 міс. віку в сироватці крові яких виявляли антитіла у титрі 1 : 32–1 : 64, після контрольного зараження усі залишилися живими. Тобто гарантією стійкості кроликів до зараження вірулентним вірусом геморагічної хвороби кроликів є наявність вірусонейтралізуючих антитіл у титрі, не менш 1 : 32 (Шевченко А.А., Бадаєв Ф.А., Беляєва Т.Г., 1995).

Нині в Україні налагоджено виробництво інактивованої тканинної гідроокисалюмінієвої вакцини проти вірусної геморагічної хвороби кроликів. Також дозволені для використання Державним науково-дослідним контрольним Інститутом ветеринарних препаратів та кормових добавок (м. Львів) на території нашої держави вакцини “Рівак” (інактивована вакцина проти геморагічної хвороби кроликів, фірма “Мевак,” Словачія) і “Песторін Мормікс” (вакцина проти вірусної геморагічної хвороби й міксоматозу кроликів, фірма “Біовета,” Чехія) (Малинівський В.М. із співавт., 2000; Блоцька О.Ф. із співавт., 2000).

Ефективність вищезгаданих вакцин співробітники ДНДКІВПтаКД визначали на чотирьох групах кроликів 2 міс. віку (по 35–37 гол. у кожній групі). Першій групі вводили вакцину “Рівак,” другій – вакцину “Песторін Мормікс,” третій – вакцину проти геморагічної хвороби кроликів (тканинну інактивовану гідроокисалюмінієву, виробництва Сумської біофабрики), четверта група була контрольною. Внаслідок проведених досліджень було встановлено, що відсоток захисту становив: в першій групі – 94,3 %, у другій групі – 85,7 %, у третій групі – 97,4 %. В контролі залишились живими після зараження 5,2 % тварин.

Серопротекція й лікування. Про можливість лікування й профілактики вірусної геморагічної хвороби кроликів із застосуванням специфічних гіперімунних сироваток повідомляв ще у 1989 р. А. Pages.

У ВНДІВВіМ розроблена специфічна сироватка проти геморагічної хвороби кроликів, що володіє захисною 30-денною дією, в дозі 0,5 см³ через 2 год після одноразового підшкірного чи внутрішньом’язового введення, а також лікувальною дією після одноразового введення в період розвитку первинних клінічних ознак. Сироватка проти геморагічної хвороби кроликів являє собою прозору, злегка опалесцентну рідину світло-жовтого або світло-брунатного кольору з червонуватим відтінком. На дні флакона (ампули) при тривалому зберіганні випадає осад, що при струшуванні легко розбивається, утворюючи рівномірну суспензію. Перед застосуванням флакони (ампули) із сироваткою необхідно підігріти на водяній бані до 36–37 °С і ретельно струснути. Сироватка зберігає свої лікувально-профілактичні властивості протягом 2-х років із дня виготовлення, при зберіганні в сухому, темному приміщенні – 5 років (при 8–10 °С).

Досить ефективно сироватка була випробувана у виробничих умовах. Так, в радгоспі “Таширово” Московської області з поголів’ям 10 тис. кроликів був відмічений падіж тварин від пастерельозу (попередній діагноз). В перші 6 днів гинуло 25–50 гол. на добу. Лікування від пастерельозу потрібного ефекту

не дало, кролики продовжували гинути. При дослідженні матеріалу від трупів у ВНДІВВіМ протягом 2,5 год було поставлено діагноз – вірусна геморагічна хвороба кроликів. Вакцинацію проти цього захворювання в господарстві не проводили.

В розпал епізоотії (на 10-у добу від початку загибелі кроликів) застосували специфічну сироватку. Її вводили одноразово, підшкірно, в дозі 0,5 см³ всім кроликам, які залишились (9 тис.), незалежно від віку і статі. Їх не розділяли на хворих, підозрілих у захворюванні і підозрілих у зараженні (умовно здорові), що було пов'язано з гострим перебігом хвороби й неможливістю виявлення типових клінічних ознак. Після цього падіж кроликів знизився до 9–20 гол. на добу, а потім – до звичайних показників санітарного бракування. Врятувати вдалося 97 % тварин.

З метою виготовлення лікувальних гіперімунних сироваток проти вірусної геморагічної хвороби кроликів нами спочатку були відпрацьовані більш технологічні схеми імунізації великої рогатої худоби і кролів інактивованими концентрованими антигенами, виготовленими з штаму НК/99.

В якості донорів у дослідах використано 18 кролів 5–6-місячного віку, живою масою 2,5–3 кг та відгодівельних бичків віком 12–18 міс. (12 гол.). При отриманні гіперімунної сироватки як вірусний антиген використовували 10%-ну суспензію печінки загиблих із клінікою вірусної геморагічної хвороби кролів, яку концентрували поліетиленгліколем і аеросилом. Активність отриманих сироваток перевіряли в реакціях тривалого зв'язування комплементу (РТЗК) і гемаглютинації (РГА), які ставили за загальноприйнятими методиками.

Оскільки одноразово від живої тварини (кроля) можна отримати лише 15–25 мл сироватки крові, а при тотальному знекровлюванні – 120–150 мл, нами у виробничих умовах була відпрацьована схема імунізації універсального донора сироваток (велика рогата худоба) та природно сприйнятливою до вірусу геморагічної хвороби виду тварин (кролі), яка

відповідає вимогам напрацювання однаково високих титрів антитіл (комплементозв'язувальних, гемаглютинабельних). Запропоновані способи попередньо були відпрацьовані нами на моделях вірусів хвороби Ауескі та чуми м'ясоїдних (Мищенко В.А. и соавт., 1995; Корнієнко Л.Є., Корнієнко Л.М., 1999). Від кролів, за запропонованим способом з використанням концентрованих антигенів, вдається отримувати гіперімунні сироватки з активністю на 4–5 розведень вищою, ніж в існуючих схемах. Концентрування антигену поліетиленгліколем або комбінованим способом (поліетиленгліколь з аеросилом) і введення його безпосередньо в лімфатичні вузли і внутрішньовенно, знижує кратність імунізацій до 3-х ін'єкцій і дозволяє отримати високоактивні специфічні сироватки на 29–35-й день після першої імунізації.

Схема отримання гіперімунної сироватки включає наступні технологічні етапи: інактивація концентрованого вірусного антигену формаліном, що забезпечує екологічну чистоту отримання продукту (гіперімунної сироватки); концентрування вірусного антигену поліетиленгліколем (ПЕГ-115) або комбінованим методом (ПЕГ-115, А-300); а також введення антигену у лімфатичні вузли (використання локальної реакції лімфатичних вузлів) і внутрішньовенно скорочує кратність імунізацій до трьох; застосування масляного ад'юванту на основі вазелінового масла (з емульгатором ланоліном) замість гідроокису алюмінію або сапоніну призводить до збільшення титрів антитіл на 3–4 розведення порівняно з відомими раніше методами.

Як видно з матеріалів таблиці 4, переваги запропонованого способу полягають не лише в скороченні терміну отримання гіперімунної сироватки, але й у підвищенні титрів комплементозв'язувальних і гемаглютинабельних антитіл, що є особливо важливим для лікувальних сироваток. Так, титри в РГА при отриманні сироватки на кроликах становлять $15,3 \pm 0,08 \log_2$, в РТЗК – $12,16 \pm 0,15 \log_2$. Вони є вірогідно вищими порівняно з аналогічним (3-й антиген) на 3–4 \log_2 .

Таблиця 4 – Активність гіперімунних сироваток, отриманих із використанням різних схем імунізації на кролях

Антиген	Тривалість імунізації (днів)	Активність сироваток (лог ₂)	
		РГА	РТЗК
1	29–35	12,33 ± 0,29	9,2 ± 0,18
2	29–35	14,17 ± 0,16	11,0 ± 0
3	29–35	15,3 ± 0,08	12,16 ± 0,15

Примітка – Антиген 1 – концентрований ПЕГ; Антиген 2 – концентрований комбінованим методом (ПЕГ з аеросилом); Антиген 3 – 10%-на суспензія печінки в масляному ад'юванті

При розробці схеми імунізації великої рогатої худоби антигеном вірусної геморагічної хвороби кроликів ми випробували методику отримання гіперімунної сироватки, відпрацьовану нами на моделі вірусу чуми м'ясоїдних.

Відпрацювання даного методу для отримання гіперімунної сироватки проти вірусу геморагічної хвороби кроликів на великій рогатій худобі має свої переваги. Так, запропонована схема дозволяє отримати не лише високоактивну гіперімунну сироватку із широким спектром противірусних антитіл (10,2±0,2 лог₂ в РТЗК і 13,4±0,3 в РГА), а також, зважаючи на масу донора, достатню кількість сироватки за один технологічний прийом відбору крові (1,5–3 л сироватки) (табл. 5).

Таблиця 5 – Активність гіперімунних сироваток, отриманих з використанням різних схем імунізації на великій рогатій худобі

Антиген	Тривалість імунізації (днів)	Активність сироваток (лог ₂)	
		РГА	РТЗК
1	29–35	9,8 ± 0,2	7,66 ± 0,39
2	29–35	11,57 ± 0,25	9,0 ± 0
3	29–35	13,4 ± 0,3	10,2 ± 0,2

Примітка – Антиген 1– концентрований ПЕГ; Антиген 2 – концентрований комбінованим методом (ПЕГ з аеросилом); Антиген 3 – 10%-на суспензія печінки в масляному ад'юванті.

Отже, запропонований метод імунізації забезпечує екологічну чистоту отримання продукту, концентрування вірусного антигену, а застосування олійного ад'юванту і введення його безпосередньо у лімфатичні вузли і

внутрішньовенно різко зменшує термін отримання сироватки із значним збільшенням об'єму отриманого продукту, що є особливо важливим для біофабрик і науково-дослідних установ при виробництві діагностичних і лікувальних препаратів (Корнієнко Л.Є., 2000).

У подальших досліджах порівнювали активність гіперімунних сироваток проти вірусу геморагічної хвороби кроликів при застосуванні тваринам-донорам (бички) вірусної суспензії живого вірусу геморагічної хвороби кроликів, другій – інактивованій формальдегідом вірус геморагічної хвороби кроликів в емульсії типу “вода в олії”, третій – живий вірус геморагічної хвороби кроликів у масляному ад'юванті (висхідна активність антигену вірусної геморагічної хвороби кроликів становила 1 : 128–1 : 256 в реакції зв'язування комплементу).

Як показали результати досліджень, антитіла проти вірусної геморагічної хвороби кроликів з'явилися у донорів вже після першої ін'єкції антигену. Результати досліджень активності отриманих сироваток наведені в таблиці 6.

Таблиця 6 – **Активність гіперімунних сироваток, отриманих із застосуванням в якості антигену живого та інактивованого вірусу геморагічної хвороби кроликів**

Антиген	Спосіб приготування антигену	Активність отриманих гіперімунних сироваток в РЗК (лог ₂)				
		Дні після введення антигену				
		10	20	30	40	50
Вірус геморагічної хвороби кроликів	Живий вірус	2,66±0,77	5,33±0,37	4,33±0,77	4,0±0	3,66±0,96
	Живий вірус з масляним ад'ювантом	4,0±0	6,0±0,58	8,33±0,67	9,33±0,78	11,33±0,67
	Інактивованій вірус з масляним ад'ювантом	4,6±0,4	6,33±0,67	8,0±0	9,0±0,58	10,0±0,58

Як видно з матеріалів таблиці 6, при застосуванні живого вірусу для імунізації донорів приріст комплементозв'язувальних антитіл відбувається лише до 20-го дня після його введення. Надалі титри антитіл дещо знижуються, що пояснюється нейтралізацією збудника при наступних ін'єкціях антигену. Досить високі титри комплементозв'язувальних антитіл відмічаємо при застосуванні антигенів з масляними ад'ювантами. До того ж,

як бачимо, комплементозв'язувальна активність сироваток, де в якості антигену для імунізації використовували живий вірус з ад'ювантом на $1,33 \log_2$, перевищувала активність сироваток, отриманих на інактивованій антиген.

По-перше, інактивація вірусу формальдегідом деякою мірою негативно впливає на антигенні структури віріонів. По-друге, при застосуванні емульсії типу “вода в маслі” не відбувається нейтралізації живого вірусу. Механізм асиміляції такого антигену полягає у захопленні макрофагами масляної кульки, в якій знаходиться живий вірус, який є недоступним для нейтралізуючих антитіл сироватки. Потрапляння збудника (антигену) з наступними ін'єкціями призводить до підвищення титрів відповідних антитіл.

Нами була досліджена лікувальна ефективність специфічних гіперімунних сироваток при експериментальному зараженні кроликів вірусом геморагічної хвороби. Кролі (30 тварин) були розділені нами на 2 групи, які, у свою чергу, були розподілені на 3 підгрупи по 5 тварин у кожній (3 тварини залишили для контролю). Умови досліду виключали контакти тварин після зараження. Усіх тварин попередньо дослідили в РГА на наявність антитіл до вірусу геморагічної хвороби кроликів, всі вони виявились інтактними. Згодом кро-
лів піддали зараженню вірулентним вірусом геморагічної хвороби в дозі $100 \text{ ЛД}_{50}/\text{мл}$ (Корнієнко Л.С., 2000).

Через 12 год після зараження один кріль із 1-ї дослідної підгрупи загинув, ще у декількох тварин проявились ознаки пригнічення, відмови від корму, температура тіла при цьому становила $40,7\text{--}41^\circ\text{C}$. Через 36 год після зараження всі тварини (32 гол.) мали пригнічений вигляд, у декількох тварин поряд із витоками з носа (жовтої або жовто-червоної рідини) проявився пронос. В цей час усім тваринам (крім контрольних) увели гіперімунну сироватку.

Тваринам перших 3-х підгруп увели гіперімунну сироватку проти вірусу геморагічної хвороби, отриману на кролях (титри її активності в РГА становили $13,1 \pm 0,43$, в РЗК – $10,0 \pm 0$). Кролям першої підгрупи ввели по $0,5 \text{ см}^3$ сироватки (4 тварини), 2-й – по $1,0 \text{ см}^3$ (5 тварин), третій – по $2,0 \text{ см}^3$ (5 тварин). 4–6-й підгрупам вводили гіперімунну сироватку проти вірусу геморагічної хвороби кроликів, отриману на великій рогатій худобі. Активність останньої становила $11,01 \pm 0,19$ у РГА і $8,63 \pm 0,13$ в РЗК. Сироватку вводили у відповідних, що і тваринам перших трьох підгруп, дозах. В цих підгрупах нараховувалось по 5 тварин (табл. 7).

Таблиця 7 – Ефективність гіперімунної сироватки проти вірусної геморагічної хвороби при експериментальному зараженні

Препарат	Підгрупа	Кількість тварин (гол.)	Доза препарату (см^3)	Загинуло/вижило (гол.)
Гіперімунна сироватка кролів	1	4	0,5	0/4
	2	5	1	0/5
	3	5	2	0/5
Гіперімунна сироватка великої рогатої худоби	4	5	0,5	1/4
	5	5	1	0/5
	6	5	2	0/5
–	контроль	3	–	3/0

Через 48 год після зараження загинуло 2 контрольні тварини й одна дослідна з четвертої підгрупи (кролі, яким перед зараженням увели по $0,5 \text{ см}^3$ сироватки, отриманої від великої рогатої худоби), ще через 12 год. загинула 3-тя контрольна тварина. Загальний стан решти тварин через 4–10 год значно покращився, у них відновився апетит, температура тіла всіх тварин була в нормі.

В дослідах на 18 кроликах відпрацьовували дозу сироватки з метою встановлення превентивної її дії після введення тваринам. Сироватку ввели в дозі $0,5$, $1,0$ і $2,0 \text{ см}^3$ всім тваринам (по 6 кролів у кожній групі). По 2 тварини з кожної групи піддавали зараженню відповідно через 1–1,5 год, 20 і 40 днів після введення сироватки. Нами було встановлено, що при введенні тваринам гіперімунної сироватки з активністю $13,1 \pm 0,43 \text{ лог}^2$ у РГА, несприйнятливість

тварин до зараження настає через 1–1,5 год. при введенні сироватки навіть у кількості 0,5 см³. Жодна з тварин усіх трьох дослідних груп не захворіла після контрольного зараження у зазначені вище строки.

За результатами експериментальних досліджень фахівцями асоціації Агробіологічних підприємств України сумісно із співробітниками ДНДКІВПтаКД (м. Львів) та кафедри епізоотології Білоцерківського ДАУ складена і затверджена науково-технічна документація на гіперімунну специфічну сироватку проти вірусної геморагічної хвороби кроликів.

Препарат проявляє лікувальні властивості після одноразової підшкірної ін'єкції в об'ємі 0,5 см³ у період розвитку первинних клінічних ознак хвороби у кролів, і захисну дію через 1–1,5 год після одноразового введення в тому ж об'ємі. Несприйнятливість до зараження триває до 40 діб. Дозування 0,5 см³ при внутрішньом'язовому або підшкірному введенні (у ділянці внутрішньої поверхні стегон) одноразово дорослим кроликам та кролятам з 1,5 міс. віку. Під час епізоотії підозрюваним у зараженні тваринам вводиться сироватка, а через 6 діб – вакцина.

Протягом останніх років спостерігається падіж молодняку віком 2–3 міс., отриманого переважно від щеплених кролематок, але цим кролятам із будь-яких причин не було проведене профілактичне щеплення, починаючи з 1,5-міс. віку. Процентне співвідношення кількості кроликів, захворілих у віці 2–3 місяці, до загального числа захворілих становить лише 10–15 %.

У 2000 р. для профілактичних щеплень в Білоцерківському міському підприємстві ветеринарної медицини застосовували “вакцину проти ВГБК тканевую інактивовану гидроокисью алюминия” (м. Покров, Російська Федерація), “ассоциированную вакцину против миксоматоза и вирусной геморрагической болезни кроликов лиофилизированную” (м. Покров, Російська Федерація) і “тканинну гидроокисью алюминия формол вакцину проти ВГХК” (Сумська біофабрика, Україна). Саме після щеплень ліофілізованою вакциною проти міксоматозу і вірусної геморагічної хвороби кролів (серія №

14, контроль № 14, виготовлена 26.06.2000 р.) виробництва ВНДІ ветеринарної вірусології і мікробіології (м. Покров, Російська Федерація) на вакцину почали надходити нарікання від громадян. Всього Білоцерківським міським підприємством державної ветеринарної медицини у ПП “Віталфарма” (м. Київ), було закуплено 3080 доз цього препарату (накладна № 171 від 20.07.2000 р.). При використанні вакцини, згідно діючої настанови, протягом 2-х місяців з початку її застосування, від власників кролів, де застосовували цю вакцину для щеплення кролів, почали надходити скарги на якість проведеного щеплення. Хворіли щеплені кролі з ознаками, типовими для вірусної геморагічної хвороби. Після надходження масових скарг про захворювання та загибель кролів, проведення клінічних обстежень хворих тварин та проведення патолого-анатомічних досліджень трупів загиблих кролів, використання даної вакцини було призупинено. Після звернення в ПП “Віталфарма” з проханням розібратися в ситуації, яка склалася, була також направлена 12.10.2000 р. рекламація від Головного державного інспектора ветеринарної медицини міста Біла Церква в Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів. Однак 17.11.2000 р. науково-контрольний інститут відповів офіційним листом, що результати проведених ними досліджень лише підтверджують високу імуногенність даного препарату і він відповідає вимогам нормативно-технічних документів за показником “імуногенна активність”.

Ефективність інактивованих вакцин можна оцінювати, порівнюючи титри вірусоспецифічних антитіл у сироватці крові до і після імунізації. В даний час реакція затримки гемаглютинації наочно показує динамічну зміну продукування антитіл. В умовах індивідуальних господарств кролівників-любителів було показано, що у кроликів, щеплених асоційованою вакциною проти міксоматозу і вірусної геморагічної хвороби (вищезгадана серія) виробництва ВНДІВВіМ, титр антитіл у РЗГА на 21-й день був у межах 1:2–1:16. Після застосування моновалентної вакцини проти ВГХК тканинної

інактивованої гідроокисалюмінієвої виробництва ВНДІВВіМ, титри антитіл в РЗГА становили 1:160–1:1280. При введенні моновалентної тканинної гідроокисалюмінієвої вакцини виробництва Сумської біофабрики титри гемаглютинабельних антитіл були найбільшими – 1: 160–1 : 2560. Таким чином, результати дослідження титрів гемаглютинабельних антитіл в РЗГА свідчать про низьку ефективність “Вакцины ассоциированной против миксоматоза и ВГХК” (серия 14, контроль 14) і низьку її імуногенність.

Наприкінці 70-х років при скринінгу протівірусних препаратів було виявлено, що введення деяких похідних акридоноцтової кислоти мишам стимулює у них напрацювання ендogenous інтерферону. Отримані результати вражали: титри інтерферону збільшувались більше, ніж у 1000 разів. Перший препарат петербурзької фірми “Медітер” – камедон – виявився не тільки засобом лікування й профілактики вірусних інфекцій, які могли бути використані як бактеріологічна зброя, але й ефективним радіопротектором. Разом із тим відмінні результати застосування камедону для лікування багатьох вірусних захворювань собак і котів дозволили рекомендувати його для широкого застосування. Досить ефективним відносно вірусів виявився інший індуктор ендogenous інтерферону – фоспреніл. Однак, як було помічено, у подальших дослідах, високі титри інтерферону пригнічували проліферацію клітин імунної системи. Ось чому більш сучасним нині є анандин (“Медітер”), який поєднує у собі властивості суперіндуктора інтерферону та імунної системи. Застосування цих препаратів може бути показаним при лікуванні високоцінних і племінних кролів, уражених вірусом геморагічної хвороби (Пронин А.В., 1996; Травкин О., Шведов О., 1996). Нами, з профілактичною метою було оброблено анандином біля 30 гол. кролів, що належали кролівнику-любителю. Тварини не були щеплені своєчасно. В сусідніх дворах, серед кролів, була зареєстрована вірусна геморагічна хвороба. Всі оброблені анандином тварини були щеплені вакциною через 3 дні після обробки анандином, жодна з тварин не захворіла.

ПРОФІЛАКТИКА Й ЗАХОДИ БОРОТЬБИ

З метою попередження занесення збудника вірусної геморагічної хвороби кроликів у господарство, фахівці ветеринарної медицини, керівники ферм (господарств), підприємств, організацій кролівників-любителів і інших організацій, які мають кролів, індивідуальні власники зобов'язані:

- проводити в кролівницьких господарствах і населених пунктах щеплення всього сприйнятливого поголів'я кроликів, починаючи з 1,5 міс. віку;

- здійснювати систематичний нагляд за загальним станом тварин;

- суворо дотримуватись виконання основних ветеринарно-санітарних правил для кролівницьких ферм;

- усіх кроликів, які надходять у господарство (ферму), піддавати карантинуванню протягом 30 діб і щепленню вакциною проти вірусної геморагічної хвороби (незалежно від терміну проведення попередньої вакцинації);

- забезпечувати роботу кролівницьких ферм як підприємств закритого типу, огорожувати їх територію, обладнувати в'їзні дезбар'єри й дезмати при входах у приміщення, доставляти корми лише через перевальний майданчик, закріплювати для цього постійний внутрішньофермський транспорт;

- кролівницькі ферми укомплектовувати постійним обслуговуючим персоналом, і у випадку наявності кролів в індивідуальних господарствах працівників забезпечувати суворий контроль схем профілактичних щеплень цього поголів'я проти даної хвороби;

- обслуговуючий персонал кролівницьких ферм забезпечити змінним спецодягом, спецвзуттям і предметами особистої гігієни;

- на фермах і у подвір'ях громадян організувати й проводити дератизацію й дезінсекцію;

– проводити масову роз'яснювальну роботу серед працівників ферм і населення про суть даної хвороби.

При виникненні підозри на вірусну геморагічну хворобу кролів припиняють реалізацію останніх і продуктів їх забою, обмежують рух обслуговуючого персоналу і транспорту, забороняють перегрупування кроликів у середині господарства, а також ввезення нових партій цих тварин.

При встановленні діагнозу на вірусну геморагічну хворобу кроликів ферму, фермерське чи індивідуальне господарство, біологічне підприємство або відповідний населений пункт оголошують неблагополучним і вводять обмеження за цим захворюванням.

У неблагополучному господарстві розробляється план організаційно-господарських і ветеринарно-санітарних заходів з оздоровлення господарства (ферми) від вірусної геморагічної хвороби кроликів, який затверджується рішенням районної державної адміністрації чи виконкому міської ради за поданням головного державного інспектора ветеринарної медицини району (міста).

Керівники господарств (ферм) незалежно від форм власності та власники забезпечують здійснення організаційно-господарських та ветеринарно-санітарних заходів з охорони кроликів від зараження їх збудником вірусної геморагічної хвороби, а в разі виникнення даного захворювання – запровадження обмежень із ліквідації вогнища інфекції.

За умовами обмежень забороняється:

- заготівля кроликів та продуктів їх забою;
- перегрупування кроликів у господарстві без дозволу головного лікаря ветеринарної медицини господарства;
- доступ людей, за виключенням обслуговуючого персоналу на територію ферми (двору), де утримуються кролі;
- проведення виставок тварин, торгівля кролями й продуктами їх забою в даному населеному пункті.

На неблагополучній фермі (господарстві) усе поголів'я кроликів, починаючи з 1,5 міс. віку обробляють специфічною сироваткою в дозі 0,5 мл одноразово підшкірно. Через 6 днів після введення сироватки застосовують вакцину (згідно настанови із застосування).

У випадку відсутності специфічної сироватки, дорослих здорових кроликів забивають, тушки проварюють і реалізують у межах неблагополучного адміністративного регіону. Голови, лапи, внутрішні органи, кров та інші конфіскати утилізують або переробляють на м'ясо-кісткове борошно. Кроленят до 2 міс. віку прищеплюють. За відсутності специфічної сироватки, введення дорослим кролям даного господарства навіть інактивованої вакцини може спровокувати захворювання тварин в інкубаційному періоді (доцільність забою на м'ясо). Хворих тварин піддають забою й утилізації.

Трупи кроликів, що загинули від геморагічної хвороби, підлягають утилізації або спалюванню разом із шкурами.

Гній, підстилку, рештки кормів обробляють розчином 2–4 %-ного формальдегіду і закопують на глибину 1,5–2 м.

В неблагополучних пунктах проводять дезінфекцію приміщень (шедів, кліток) для утримання кроликів, комор та ін. одразу після їх звільнення від тварин, кормів, підстилки, шкур. Приміщення забійних пунктів і обладнання дезінфікують у кінці зміни, спецодяг обслуговуючого персоналу – щоденно, транспортні засоби, які використовують для перевезення тварин і продуктів їх забою – після кожного рейсу, взуття обслуговуючого персоналу – при вході на територію ферми і в кожне ізольоване приміщення й виході з них, інвентар – після робочої зміни.

Перед дезінфекцією приміщень проводять їх механічне очищення з попереднім зволоженням усіх поверхонь 2 %-ним гарячим розчином їдкою натрію. Для обробки поверхонь шедів, кліток та інших відкритих об'єктів, крім їдкою натрію, використовують 1%-ний розчин формальдегіду,

освітлений розчин хлорного вапна або розчин нейтрального формальдегіду, освітлений розчин хлорного вапна або розчин нейтрального гіпохлориту кальцію з вмістом 3 %-ного активного хлору. Норма витрат розчину – 0,3–0,5 л/м².

Для дезінфекції приміщень, кліток і шедів застосовують 5 %-ний розчин хлораміну, 2 %-ний розчин формальдегіду, освітлений розчин хлорного вапна або розчин нейтрального гіпохлориту кальцію з вмістом 5 %-ного активного хлору, 1 %-ний (за діючою речовиною) розчин глутарового альдегіду. Закриті кролівницькі приміщення й комори можна дезінфікувати також аерозолями 37 %-ного розчину формальдегіду.

Переносні годівниці, напувалки й окремо реманент для прибирання знезаражують зануренням на 3 год в 1 %-ний розчин формальдегіду, освітлений розчин хлорного вапна або нейтрального гіпохлориту кальцію з вмістом 3 %-ного активного хлору або 0,5 %-ного розчину глутарового альдегіду.

Дезінфекцію гноївки і виробничих стоків проводять сухим хлорним вапном (не менше 25 % активного хлору), шляхом додавання 1,5 кг препарату на 10 л гноївки. Гній у гноєсховищах посипають зверху хлорним вапном (0,5 кг/м²), потім поміщають у траншею і закопують на глибину 1,5 м.

У неблагополучному господарстві (фермі) проводять дератизацію й дезінфекцію.

У загрозовій зоні всіх кролів щеплюють інактивованою вакциною.

Шкурки, заготовлені в неблагополучній зоні, підлягають обов'язковій дезінфекції. Дезінфікують шкурки термічною обробкою, вологим методом у розчині композиції гліанолу, пікелюванням у спеціальних розчинах.

Обмеження з неблагополучного господарства (ферми) знімають через 15 днів після останнього випадку захворювання або забою в ньому кролів, проведення вакцинації і заключних ветеринарно-санітарних заходів. Після зняття обмежень у неблагополучній у минулому пункті дозволяється ввезення

туди лише щеплених кролів (Третьяков А.Д., 1988; Ярчук Б.М. із співавт., 1993).

ЛІТЕРАТУРА

1. А.С. 2036660 РФ, МКИ 6А 61К 39/42. Способ получения диагностической сыворотки к вирусу болезни Ауески/ В.А.Мищенко,

Л.Н.Корниенко, М.Г. Костюченко, В.С. Белоконь, Л.Е. Корниенко (РФ).- № 5051099; Заявлено 12.05.92; Опубл. 09.06.95, Бюл.№ 16.- С. 4.

2. Болезни пушных зверей / С.И. Братюха, А.Ф. Евтушенко, А.А. Шевцов, В.И. Береза.-2-е изд., перераб. и доп.-К.: Урожай, 1987.- 182 с.

3. Бакулов И. Заразные болезни диких животных // Ветеринарная газета. – 1997. – № 9 (123). – С.6.

4. Бакулов И. Заразные болезни диких животных // Ветеринарная газета. – 1997. – № 11. – С.7.

5. Бакулов И.А., Вишняков И.Ф., Семенихин А.Л. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов (расшифровка этиологии, разработка методов диагностики и борьбы) // Ветеринария. – 1992. – № 7–8. – С. 30–32.

6. Вакцинация – наиболее эффективный способ защиты кроликов от инфекционных болезней / А. Шевченко, И. Бакулов, И. Вишняков, Т. Власова // Ветеринарная газета. – 1996. – № 18 (106). – С. 3.

7. Ветеринарне забезпечення виробництва продукції кролівництва: Методичні вказівки для студентів факультету ветеринарної медицини і слухачів Інституту післядипломного навчання / Білоцерківський с.-г. Інститут; Уклад.: Б.М. Ярчук, М.В. Сімоненко, Л.Є. Корнієнко та ін. – Біла Церква. – 1993. – 49 с.

8. Ветеринарное законодательство. Т 4. Ветеринарный устав Союза ССР, положения, указания, инструкции, наставления правила по ветеринарному делу / Под. общ. ред. А.Д. Третьякова. – М.: Агропромиздат, 1988. – 671 с.

9. Ветеринарная микробиология и иммунология / Н.А. Радчук, Г.В. Дунаев, Н.М. Колычев и др. Под ред. Н.А. Радчука. – М.: Агропромиздат, 1991. – 383 с.

10. Вірусна геморагічна хвороба кролів / В.М. Малинівський, І.К. Авдосьєва, І.Л. Мельничук, В.В. Регенчук // Проблеми вет. обслуговування

дрібних домашніх тварин: Зб. мат-лів V-ї Міжнар. наук.-практ. конф.– К., 2000. – С. 57 – 58.

11. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов / И.А. Бакулов, И.Ф. Вишняков, Т.А. Власова, А.А. Шевченко. – М.: Центр научно-технической информации, пропаганды и рекламы, 1994. – 38 с.

12. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов / А.А. Шевченко, И.Ф. Вишняков, И.А. Бакулов, Т.А. Власова. – М.: Две короны, 1996. – 56 с.

13. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов – новая патология / А.И. Бакулов, В.А. Балабанов, А.Л. Семенихин и др. // Ветеринария. – 1988. – № 11. – С. 71–72.

14. Вирусные болезни животных / В.Н. Сюрин, А.Я. Самуйленко, Б.В. Соловьев, Н.В. Фомина.– М.: ВНИТИБП, 1998.– 928 с.

15. Вишняков И. 40 лет на защите животных от инфекционных заболеваний // Ветеринарная газета. – 1999. – № 11. – С. 10.

16. Власов Н.А. Вирус геморрагической болезни кроликов // Матер. Международн. научн. конф.: общая эпизоотология: иммунологические, экологические и методологические проблемы. – Харьков, 1995. – С. 322–324.

17. Власова Т. Пушные звери и мелкие домашние животные: актуальные проблемы заболеваемости. – 1996. – № 22 (110). – С.3.

18. Влияние микотоксина Т-2 и гексахлорана на формирование иммунитета у кроликов / К.В. Купцова, Г.П. Лаврусенко, В.Н. Волков и др. // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всерос. научн.-практ. конф. – Владимир, 1995. – С. 198.

19. Гончаров О.П. Хвороби кролів. – 2-е видання, перероб. і доп. – К.: Урожай, 1976. – 152 с.

20. Гуненко В.В. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов // Ветеринария. – 1990. – № 5. – С. 13–15.

21. Гуненков В.В., Кузнецов Г.Д., Карпов В.М. Вирусная геморрагическая болезнь // Кролиководство и звероводство. – 1989. – № 3. – С. 20.
22. Депонування і паспортизація штаму вірусної геморагічної хвороби кролів / В.Прискока, Д. Котляр, Н. Палійчук та ін. // Ветеринарна медицина України. – 2000. – № 8. – С. 18–19.
23. Диагностика вирусных болезней животных : Справочник / В.Н. Сюрин, Р.В. Белоусова, Н.В. Фомина. – М.: Агропромиздат, 1991. – 528 с.
24. Довідник кролівника і звіророда / В.В. Мирось, К.В. Калмиков, О.Г. Зайцев. – 3-є вид., перероб і доп. – К.: Урожай, 1990. – 256 с.
25. Евтушенко А.Ф. Болезни кроликов. – К.: Урожай, 1992. – 160 с.
26. Євтушенко А.Ф., Толкачев В.А., Оненко В.І. Кролі в господі // Бібліотека ветеринарної медицини. – Київ, 2000. – № 3. – 63 с.
27. Иммунобиологические свойства ассоциированной вакцины против пастереллеза и вирусной геморрагической болезни кроликов / А.А. Шевченко, А.Л. Семенихин, Н.В. Малоголовкина и др. // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всеросс. научн.-практ. конф. – Владимир, 1995. – С. 130.
28. Корнієнко Л.Є. Вивчення деяких патогенетичних особливостей вірусної геморагічної хвороби кролів із застосуванням серологічних реакцій // Вісн. Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 2000. – Вип. 14. – С. 206–209.
29. Корнієнко Л.Є. Лікувальна ефективність гіперімунних сироваток при експериментальному зараженні кролів вірусом геморагічної хвороби // Ветеринарна медицина: Міжвідомчий тематичний зб. з матер. Міжнар. наук.-практ. конф.: Ветеринарна наука на порозі ХХІ віку. – Харків, 2000. – Вип. 78. – Ч. 1. – С. 160–164.
30. Корнієнко Л.Є. Раціональні методи отримання гіперімунних сироваток на антигени вірусу геморагічної хвороби кролів // Проблеми

зооінженерії та ветеринарної медицини: Зб. наук. праць Харківського зоовет. інституту. – Х.: РВВ ХЗВІ. – 2000. – Вип. 6. – Ч.2. – С. 118–121.

31. Корнієнко Л.Є. Одержання гіперімунних сироваток на неінактивовані антигени // Вісн. Полтавського держ. с.-г. ін-ту: наук.-виробн. фаховий журнал. – 2000. – № 5 (12). – С. 37–38.

32. Корнієнко Л.Є., Главацький В.П. Вплив різних інактивантів на антигенну властивість вірусів при отриманні специфічних гіперімунних сироваток // Вісн. Білоцерків. держ. аграр. ун-ту: Зб. наук. праць. – Біла Церква, 1999. – Вип. 9. – С. 87–91.

33. Корнієнко Л.Є., Корнієнко Л.М. Спосіб отримання специфічних сироваток на антигени вірусів чуми м'ясоїдних, чуми великої рогатої худоби і хвороби Ауескі // Вісн. Білоцерків. держ. аграрн. ун-ту: Зб. наук.праць. – Біла Церква, 1999.– Вип. 8. – Ч.1.– С.124–129.

34. Литвинов А.М., Яременко Н.А. Ветеринарные проблемы звероводства // Ветеринария. – 2001. – № 5. – С. 3–5.

35. Малоголовкин С.А., Черных А.А., Власов Н.А. Применение моноклональных антител для диагностики вирусной геморрагической болезни кроликов // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всеросс. научн.-практ. конф. – Владимир, 1995. – С. 71.

36. Мусина Г.Ш., Иглманов У.И. К патогенезу вирусной геморрагической болезни кроликов // Сборник научных трудов: Матер. Всеросс. научн.-метод. конф. патологоанатомов вет. медицины. – Омск, 2000. – С. 362–363.

37. Нові препарати для профілактики міксоматозу та геморагічної хвороби кролів / О.Ф. Блоцька, В.А. Прискока, Ф.С. Вабіщевич, Т.Н. Богдан // Ветеринарна медицина: Міжвідомчий тематичний зб. з матер. Міжнар. наук.-практ. конф.: Ветеринарна наука на порозі ХХІ віку. – Харків, 2000. – Вип. 78. – Ч. 1. – С. 20–23.

38. Новые препараты для специфической профилактики инфекционных болезней кроликов / А.А. Шевченко, Н.В. Малоголовкина, А.И. Неверовский и др. // Матер. Международн. научн. конф.: Общая эпизоотология: иммунологические, экологические и методологические проблемы. – Харьков, 1995. – С. 496–497.

39. Патоморфодиагностика и патогенез вирусной геморрагической болезни кроликов / С.А. Аверин, Г.П. Дымина, Н.И. Архипов и др. // Ветеринария. – 1992. – № 7–8. – С. 32–35.

40. Получение и оценка вирусосодержащего сырья при производстве вакцины против геморрагической болезни кроликов / М.А. Дымин, В.И. Жестерев, Н.К. Крюкова и др. // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всеросс. научн.-практ. конф. – Владимир, 1995. – С. 150.

41. Производственные испытания вакцины против вирусной геморрагической болезни кроликов / А.А. Шевченко, Н.В. Малоголовкина, А.И. Неверовский и др. // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всеросс. научн.-практ. конференции. – Владимир, 1995. – С. 154.

42. Пронин А.В. Наступление на вирусы // Ветеринарная газета.– 1996.–№ 8 (96).– С.6.

43. Профилактика опасных болезней кроликов / А.А. Шевченко, А.И. Неверовский, В.П. Князев и др. // Кролиководство и звероводство. – 1995. – № 1. – С. 22.

44. Формирование иммунитета против вирусной геморрагической болезни кроликов при сочетанном воздействии микотоксина Т-2 и гамма-облучения / К.В. Купцова, В.Н. Волков, А.А. Шевченко, Н.В. Малоголовкина // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всеросс. научн.-практ. конф. – Владимир, 1995. – С. 131.

45. Результаты научных исследований – основа регламентирования противоэпизоотических мероприятий против особо опасных болезней

животных / А.А. Коломыщев, Н.А. Власов, В.М. Дубровин, С.В. Миколайчук // Ветеринарная газета. – 1997. – № 3 (117). – С. 1–2.

46. Рютова В.П. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов // Кролиководство и звероводство. – 1991. – № 2. – С. 34.

47. Савченко В. Кролики – це не тільки дієтичне м'ясо // Ветеринарна медицина України. – 1998. – № 1. – С. 42–44.

48. Сергеев В.О. Вірусні вакцини. – К.: Урожай, 1993. – 368 с.

49. Течение вирусной геморрагической болезни у облученных кроликов / Л.М. Сургучев, В.А. Бударков, Ф.А. Бадаев и др. // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всеросс. научн.-практ. конф. – Владимир, 1995. – С. 196.

50. Травкин О., Шведов О. Противовирусные препараты на основе акридонуксусной кислоты // Ветеринарная газета.– 1996.– № 5 (93).– С.6.

51. Фірсова Н.М., Волколупова В.А., Пінчук В.А. Кролі і нутрії в присадибному господарстві. – К.: Урожай, 1993. – 156 с.

52. Чаленко О.М. Індикація вірусу геморагічної хвороби в різних органах експериментально заражених кролів // Ветеринарна медицина: Міжвідомчий тематичний зб. з матер. Міжнар. наук.-практ. конф.: Ветеринарна наука на порозі ХХІ віку. – Харків, 2000. – Вип. 78. – Ч. 1. – С. 302–305.

53. Чумак Н.М. Про дозування бджолої обніжі для кроленят при вакцинації проти геморагічної хвороби // Вісн. Сумського ДАУ: Наук.-методичн. журнал. – 1999. – Вип. 4. – С. 200–202.

54. Шавшина А. Вирусная геморрагическая болезнь кроликов // Ветеринарная газета. – 2000. – № 2. – С. 5.

55. Шевченко А.А. Специфическая профилактика инфекционных болезней кроликов: вирусной геморрагической болезни, миксоматоза и пастереллёза: Дис. ...докт. вет. наук: 16.00.03. – Покров, 1994. – 285 с.

56. Шевченко А., Литвинов А. Вакцинация кроликов от инфекционных болезней // Ветеринарная газета. – 1999. – № 23–24. – С. 6.
57. Шевченко А.А., Шевченко Л.В. Вирусные болезни кроликов. – М.: Аквариум, 2000. – 80 с.
58. Шевченко А.А., Бадаев Ф.А., Беляева Т.Г. Чувствительность кроликов к вирусу геморрагической болезни // Вирусные болезни сельскохозяйственных животных: Тез. докл. Всеросс. научн.-практ. конф. – Владимир, 1995. – С. 197.
59. Шевченко А.А., Бакулов И.А., Власова Т.А. Некоторые вопросы эпизоотологии ВГБК // Ветеринария. – 1997. – № 7. – С. 17–19.
60. Шевченко В.И. Диагностика вирусной геморрагической болезни кроликов // Степные просторы. – 1989. – № 12. – С. 26.
61. Шевченко В.И. Патоморфологические изменения и дифференциальная диагностика вирусной геморрагической болезни кроликов: Автореф. дис. ...канд. вет. наук: 16.00.02 / Моск. вет. академия. – М., 1990. – 16 с.
62. Щодо вивчення факторів, які впливають на чутливість кролів до вірусу геморагічної хвороби при експериментальному зараженні / Л.Є. Корнієнко, Л.М. Корнієнко, В.І. Головаха та ін. // Проблеми вет. обслуговування дрібних домашніх тварин: Зб. Матер. IV-ї Міжнар. наук.-практ. конф.– К., 1999. – С. 46 – 49.
63. A chondropathy of the pinna in rabbits associated with rabbit haemorrhagic disease / R.J. Clark, Sanson R.L., Donaldson J.W. et al. // N. Z. Veter. J. – 1999. – Vol. 47. – № 1. – P. 6–12.
64. An outbreak of rabbit sudden death in Korea suspected of a new viral hepatitis / C.S. Lee, C.K. Park, T.K. Shin et al. // Japan. J. Veter. Sc. – 1990. – Vol. 52. – № 5. – P. 1135–1137.

65. An outbreak of rabbit hemorrhagic disease in Shizuoka prefecture / K. Itou, K. Kawashima, Y. Ooba et al. // *J. Japan Vet. Med. Assoc.* – 1997. – Vol. 50. – № 9. – P. 523–526.
66. A new viral disease in rabbits / S.J. Liu, H.P. Xue, B.Q. Pu et al. // *Animal Husb. Vet. Med.* – 1984. – Vol. 16. – P. 253–255.
67. Arguello J.L., Llanos A., Perez-Ordoyo L.I. Enfermedad Virica Hemorragica del conejo en Espana // *Med. Vet.* – 1988. – Vol. 5. – № 12. – P. 645–650.
68. Arguello J.L., Perez-Ordoyo L.I., Llanos A. Contribucion al estudio de la profilaxis vacunal frente a la Enfermedad Virica Hemorragica del conejo // *Med. Vet.* – 1989. – Vol. 6. – № 11. – P. 607–615.
69. Boujon C.E., Gafner F.R., Besteti G.E. Die “Infectiose necrotisierende Hepatitis” erste Falle in der Schweiz // *Schweiz Arch. Tierheilk.* – 1989. – Vol. 131. – P. 71–76.
70. Calicivirus: firme candidato como agente inductor de la enfermedad virica hemorragica / J. Plana, M. Vayreda, M. Bastons, X. Vila // *Med. Vet.* – 1989. – Vol. 6. – № 2. – P. 87–88.
71. Chuan V.J., Xjan-Xing D.U., Wei-Van X.G. Adaptation of the viral haemorrhagic disease virus of rabbits to the DJRK cell strain // *Rev. Sci. et. tech./ Off int. Epizoot.* – 1991. – Vol. 10. – № 2. – P. 337–345.
72. Die infektiöse hamorrhagische Krankheit der Kaninchen – eine durch ein Calicivirus verursachte Tierseuche / V.F. Ohlinger, B. Haas, R. Ahl, F. Weiland // *Tierarztl. Umsch.* – 1989. – B. 44. – № 5. – S. 284–294.
73. Dynamics of selected parameters in rabbits infected with rabbits infected with rabbit haemorrhagic disease virus / W. Deptula, A. Kesy, B. Tokarz-Deptula et al. // *Folia veter.* – Kosice. – 1999. – Vol. 43. – № 4. – P. 186–190.
74. Entermedad Virica Hemorragica del conejo. I/ *Epizootiologia y Clinica / J.M. Rosell, J.I. Badiola, J. Pujols et al. // Med. Vet.* – 1989. – Vol. 6. – № 5. – P. 275–284.

75. Erste Erfahrungen bei der Diagnostik und Bekämpfung der Hamorrhagischen Septikämie der Kaninchen im Bezirk Potsdam / D. Soike, I. Wilke, B. Tutte, M. Stropp // *Mh. Vet. Med.* – 1989. – B. 11. – S. 376–378.
76. Gamberini A. Malattia “X” un flagello per i conigli // *Terra Vita.* – 1998. – Vol. 29. – P. 50–53.
77. Krwotoczna choroba krolikow (VHD) w Polsce – ocena na podstawie badan serologicznych / A. Fitzner, A. Keszy, W. Niedbalski, G. Paprocka // *Med. Wet.* – 1998. – R. 54. – № 3. – S. 175–177.
78. Le inside della malattia X del coniglio / F.M. Cancellotti, C. Villeri, M. Renzi, G.E. Besteti // *Coniglicoltura.* – 1988. – Vol. 9. – P. 41–46.
79. L’epatite necrotica infettiva del coniglio / P.S. Marcato, G. Vecchi, L.D. Salda et al. // *Coniglicoltura.* – 1988. – Vol. 9. – P. 41–46.
80. L’epatite necrotica infettiva del coniglio / P.S. Marcato, C. Benazzi, G. Vecchi et al. // *Coniglicoltura.* – 1988. – Vol. 9. – P. 59–64.
81. Loliger H.CH. Malattia emorragica virale del coniglio (ex malattia “X”) // *Riv. Coniglicoltura.* – 1989. – B. 26. – № 9. – S. 33–35.
82. Loliger H.CH. The rabbit hemorrhagic virus disease (Syn.: viral hemorrhagic tracheopneumonia) // *IV Jor. Tec. Cunic. Expoaviga, Barcelona.* – 1989.
83. Loliger H., Matthes S. Acute Infektionskrankheit bei Hauskaninchen // *Schweineprod.* – 1988. – Vol 40. – № 47. – P. 1388.
84. Loliger H.Ch., Matthes S., Liess B. Über das Auftreten einer infectiosen hamorrhagischen Erkrankung bei Hauskaninchen in der Bundesrepublik Deutschland // *Tierarztl. Umsch.* – 1989. – B. 44. – S. 22–25.
85. Maeb J., Matthes S., Flaub G. Serologische Untersuchungen über das Vorcommen der infectiosen hamorrhagischen Erkrankung der Hauskaninchen (Rabbit Viral Hemorrhagic Disease) in Norddeutschland // *Tierarztl. Umsch.* – 1989. – B. 44. – S. 423–425.

86. Malattia emorragica virale del coniglio: epidemiologia e profilassi / D. Galassi, P. Semprini, B. Di Emidio, D. Antonucci // Riv. Coniglicoltura. – 1989. – Vol. 26. – № 9. – P. 43–47.
87. Mizak B., Chrobocinska M., Gorski G. Nieszkodliwosc i skuteczznosc jednoczesnego szczepienia krolek przeciwko pomorowi i myksomatozie // Medycyna Wet. – 1991. – B. 47. – № 9. – S. 395–397.
88. Morisse J.P. Le syndrome “Septicemie hemorrhagique” chez le lapin: premieres observations en France // Point. Vet. – 1988. – Vol. 20. – № 117. – P. 79–83.
89. Morisse J.P. La maladie hemorrhagique virale du lapin (VHD) // L'Elev. Lapins. – 1989. – Vol. 26. – P. 18–27.
90. Nachweis der infectiosen hamorrhagischen Erkrankung der Hauskaninchen (Rabbit Viral Hemorrhagic Disease) bei Wildkaninchen (*Oryctolagus cuniculus*) / J. Maess, U. Green, S. Matthes, U. Guber // Tierarztl. Prax. – 1990. – Vol. 18. – № 1. – P. 77–79.
91. Nianxing Du. Rabbit Hemorrhagic Disease – a New Viral Disease caused by a Parvovirus // Im Druck. – 1989.
92. Okerman L. Diseases domestic rabbits // Oxford etc. Library of veterinary practice. – 1989. – Vol. 8. – 120 p.
93. Pages Mante A. Aspetti epidemiologici e di laboratorio della malattia emorragica virale del coniglio in Spagna // Riv. Coniglicoltura. – 1989. – Vol. 26. – № 9. – P. 19–23.
94. Pages A. Consideraciones tecnicas de la sueroterapia y de la profilaxis vacunal en la enfermedad virica del conejo (R.D.H.V.) // Med. Vet. – 1989. – Vol. 6. – № 5. – P. 285–291.
95. Park J.H., Lee Y.S., Itacura C. Fibrin (ogen) – related antigens in rabbits experimentally infected with rabbit haemorrhagic disease virus // Res. in Veter. Sc. – 1997. – Vol. 63. – № 2. – P. 123–127.

96. Prigent A.Y. La maladie "X" ou pneumonie hemorrhagique du lapin en Italie // *Caniculture*. – 1989. – Vol. 85. – P. 48.
97. Programmed cell death in the pathogenesis of rabbit hemorrhagic disease / C. Alonso, J.M. Oviedo, J.M. Martin-Alonso et al. // *Arch. Virol.* –1998. – Vol. 143. – № 2. – P. 321–332.
98. Przypadek zakazenia zajaca wirusem krwotocznej choroby zajecy / M. Chrobocinska, W. Kozaczynski, Z. Mizak, B. Mizak // *Med. weter.* – 1999. – R. 55. – № 11. – S. 750–752.
99. Rosell J.Ma., Badiola J.I., Badiola J.J. Maladie hemorrhagique virale (VHD) du lapin. Epidemiologie et controle // *Caniculture*. – 1990. – Vol. 17. – № 91. – P. 22–26.
100. Sindromul hemoragic viral al iepurelui in Romania / I. Nicolae, D. Trepcea, P. Stiube et al. // *Rev. Rom. Med. Vet.* – 1990. – Vol. 1. – № 1. – P. 65.
101. Thibault E. La prophylaxie sanitaire dans les elevages. Un plan de lutte contre la maladie hemorrhagique virale // *Caniculture*. – 1990. – Vol. 17. – № 94. – P. 175–178.
102. Weiyang Xu, Nianxing Du, Shenjiang Liu. A new virus isolated from hemorrhagic disease in rabbits // *IV Congress WRSA*. – 1988. – 3t. – P. 456–462.
103. Weiyang Xu, Nianxing Du, Shenjiang Liu. The control of hemorrhagic disease in rabbits // *IV Jorn. Tec. Cunic.* – 1989. – Expoaviga, Barcelona.
104. Xu Z.J., Chen W.X. Viral haemorrhagic disease in rabbits: A review // *Veter. Res. Communic.* – 1989. – Vol. 13. – № 3. – P. 205–212.

ЗМІСТ

Вступ

Характеристика збудника

Епізоотологічні особливості

Патогенез

Клінічні ознаки

Патолого-анатомічні зміни

Діагностика

Диференційна діагностика

Імунітет, специфічна профілактика й лікування

Профілактика й заходи боротьби

Література

Наукове видання

Корнієнко Леонід Євгенович, **Главацький** Валерій Петрович,
Ярчук Броніслав Миронович, **Корнієнко** Любов Миколаївна,
Мандигра Микола Станіславович, **Домбровський** Олександр Борисович,
Тирсін Роман Володимирович

ВІРУСНА ГЕМОРАГІЧНА ХВОРОБА КРОЛИКІВ

Редактор О. М. Т р е г у б о в а

Комп'ютерна верстка: О. В. К у х а р є в а, Л. Ю. Г у б і н а

Здано до складання 28.05.2001. Підписано до друку
Формат 60x84 1/16. Ум. Друк. Арк. Зам. Тираж
Редакційно-поліграфічний сектор відділу НТПП БДАУ
09117, Біла Церква, Соборна площа, 8/1, тел. 3-11-01