Postęp w rozwoju szczepionek i strategiach ich stosowania w zwalczaniu chorób zakaźnych świń

ZYGMUNT PEJSKAK, MARIAN TRUSZCZYŃSKI*, HANNA LUTNICKA

Uniwersyteckie Centrum Medycyny Weterynaryjnej UJ-UR w Krakowie, Al. Mickiewicza 24/28, 30-059 Kraków

*ul. Kaniowczyków 6, 24-100 Puławy

Otrzymano 09.01.2020

Zaakceptowano 30.01.2020

Pejsak Z, Truszczyński M., Lutnicka H.

Progress in the development of vaccines and strategies of their application in the control of infectious diseases of swine

Summary

Data are presented concerning vaccines used in the prophylaxis and control of some viral and bacterial infectious diseases of swine, particularly against: MPS, PRRS, PMWS CSF, AD, SI, *E. coli*, *Cl. perfringens* type C and A and oedema disease.

The lower efficacy in immunization of inactivated vaccines is stressed. However in case of live vaccines against PRRS this is not always the case since also live attenuated vaccines deliver unsatisfactory results of immunization. This is explained by frequently occurring genetic changes in the genome of the field PRRSV strains in comparison with the strain or strains being in the vaccine. Vaccines against PMWS are characterized, underlining high efficacy of the vaccines in the Baculovirus system. After withdrawing from field use against CSF the vaccines Lapest and Cellpest a recombinant vaccine against CSF was introduced for control of this disease. A recombinant vaccine against AD of swine is mentioned, which was successfully used in eradication program in Europe. Of high practical value is mentioned a vaccine against SI containing subtypes H1N1, H3N2 and H1N1. Referring to vaccines against viral diseases of swine marker vaccines were mentioned enabling differentiation of animals infected from vaccinated (DIVA strategy). At the beginning of the XXI century several new and effective vaccines were developed, produced and used against diarrheal diseases of different etiology and for the first time against oedema disease.

The role of strategy of vaccination depending on the characteristic of the infectious disease, the vaccine and the production system of swine is present.

Keywords: vaccines, swine, strategies in vaccination

Medycyna weterynaryjna dysponuje znacznym potencjałem wiedzy na temat zwalczania chorób zakaźnych świń. Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie danych o dostępności szczepionek i strategii ich stosowania w zwalczaniu wybranych, ważnych w skali światowej, chorób zakaźnych świń (1, 2, 6, 9, 11).

Liczba opracowanych i urzędowo dopuszczonych do stosowania szczepionek rośnie z każdym kolejnym rokiem. Poprawia się ich skuteczność i nieszkodliwość oraz wiedza na temat jak najbardziej efektywnego ich stosowania. W ostatnim dziesięcioleciu ubiegłego wieku i niemal dwudziestu latach dwudziestego pierwszego stulecia wprowadzone zostały do praktyki w licznych państwach świata szczepienia przeciw wielu ważnym z ekonomicznego i epidemiologicznego punktu widzenia, znanym od lat oraz ostatnio pojawiającym się chorobom zakaźnym świń, w tym

m.in.: mykoplazmowemu zapaleniu płuc (MPS), którego czynnikiem etiologicznym jest *Mycoplasma hyopneumoniae* (Mhp) oraz zespołowi rozrodczo-oddechowemu świń (PRRS), którego czynnikiem etiologicznym jest wirus (PRRSV).

W opinii lekarzy weterynarii praktyków oraz na podstawie wyników badań naukowych stwierdzono, że aktualna efektywność szczepionek przeciwko wywoływanemu przez Mhp, mykoplazmowemu zapaleniu płuc (MPS) jest zróżnicowana. Najlepsze tego rodzaju biopreparaty, wpływają istotnie na ograniczenie występowania objawów klinicznych choroby i zmniejszenie zakresu zmian chorobowych w płucach immunizowanych świń. Niestety, drogą szczepień nie ma możliwości całkowitej eliminacji objawów klinicznych i wymienionych zmian patologicznych. W zasadzie jednak wszystkie dopuszczone przez weterynaryjne instancje rządowe szczepionki przyczyniają się do

poprawy efektów chowu świń. Według Maesa i wsp. (4), wprowadzenie szczepień przeciwko omawianej chorobie poprawia o około 2-8% dobowe przyrosty masy ciała (m.c.) oraz zmniejsza o około 0,2-5,0% zużycie paszy na przyrost jednostki m.c. Niestety, szczepienia przeciw MPS nie zapobiegają zakażeniom i kolonizacji przez *Mhp* górnych dróg oddechowych. Z tego powodu stosując wyłącznie programy szczepień, nie ma możliwości eradykacji *Mhp* ze stada. Dodatkowo w przypadku szczepień przeciwko MPS, przede wszystkim w fermach wielkotowarowych zaczyna przeważać stosowanie szczepionek „one shot”, czyli w jednej iniekcji niejednokrotnie dwu immunogenów zawierających antygeny *Mhp* i cirkowirusa typu 2 (np. FlexCombo lub Porcilis PCV Mhyo (3)), który często wikła MPS.

Szczególne wątpliwości odnośnie do skuteczności nadal budzi efektywność szczepionek inaktywowanych przeciwko PRRS. Szczepionki przeciwko omawianej chorobie, które zawierają w swoim składzie żywy, atenuowany, homologiczny w stosunku do krążącego w zakażonym stadzie szczep PRRSV, zapewniają zdecydowanie lepszą odporność poszczepienną. Wprawdzie chronią one w stopniu istotnym immunizowane świny przed występowaniem objawów klinicznych choroby, jednak nie eliminują nosicielstwa i siewstwa PRRSV (11). Przyczyną tego są m.in. właściwości biologiczne wspomnianego wirusa. Jak wiadomo, w jego zbiorze szczepów rozróżniamy dwa genotypy – genotyp 1 – europejski i genotyp 2 – północnoamerykański. Tylko w około 60% są one podobne genetycznie, co wyraża się różnego stopnia swoistością antygenową. Ponadto, w obrębie obu genotypów PRRSV obecne są szczepy znacznie różniące się budową genomu. Powyższe determinuje różnice w immunogenności poszczególnych szczepów, wykorzystywanych w produkcji tego rodzaju biopreparatów i decyduje w szeregu przypadków o mniejszej ich skuteczności. W nawiązaniu do tego wykazano, że genom PRRSV podlega częstym zmianom, co prowadzi do pojawiania się w immunizowanych stadach nowych genetycznie i antygenowo odmian szczepów PRRSV, których nie ma w stosowanej szczepionce. Tego rodzaju wyraźnie różny szczep PRRSV pojawił się w 2006 r. w Chinach. Kilka lat temu obecność podobnego szczepu wykazano w USA. Jego dotarcie do amerykańskich stad świń doprowadziło do poważnych strat, mimo że prowadzono w nich intensywne szczepienia przeciwko omawianej chorobie, niestety szczepem szczepionkowym o innej swoistości.

Jednym ze sposobów prowadzących do zwiększenia skuteczności szczepionek przeciw PRRS jest wytwarzanie szczepionek zawierających kilka różnych, odpowiednio dobranych szczepów PRRSV. Szczepionki tak skonstruowane określa się mianem *multi strain vaccines* (msv). Szczepionki zawierające kilka odpowiednio dobranych, atenuowanych szczepów PRRSV wpłynęły na poszerzenie swoich właściwości uodporniających,

dzięki poszerzeniu swoistości biopreparatu, w stosunku do różnych antygenowo terenowych szczepów PRRSV. W tym kontekście warto zdawać sobie sprawę z faktu, że niejednokrotnie nawet w jednym stadzie możliwe jest krążenie kilku różnych antygenowych wariantów PRRSV, a jak na razie nie udało się opracować szczepionki dającej w pełni zadowalające rezultaty w profilaktyce zakażeń PRRSV, niezależnie od tego, jaki wariant tego wirusa jest przyczyną zachorowań, co łączy się z przedstawioną zmiennością antygenową PRRSV.

Warto wspomnieć, że postęp technologiczny w zakresie sposobu uzyskiwania immunogennego antygenu szczepionkowego PRRSV pozwolił na opracowanie oryginalnej szczepionki (Suvaxyn PRRS MLV, prod. Zoetis), która może być podawana prosiątom, z pozytywnym efektem, już w pierwszym dniu ich życia. W omawianym przypadku swoiste – uzyskane drogą siarową – przeciwciała przeciwko PRRSV nie są w stanie zneutralizować zawartego w szczepionce immunogenu, który znajduje się wewnątrzkomórkowo w organizmie prosiąt noworodków po immunizacji. Powyższe stało się możliwe dzięki zastosowaniu innowacyjnego procesu atenuacji wirusa szczepionkowego, co umożliwia jego silne powinowactwo do makrofagów płucnych i intensywnej replikacji szczepu szczepionkowego w organizmie prosięcia. Dzięki temu możliwe jest przełamanie odporności matczynej (siarowej) u uodpornianych prosiąt, w przypadku gdy pochodzą one od seropozytywnych loch. Wykazano, że wczesna immunizacja prosiąt osesków wprawdzie nie chroni ich w 100% przed infekcją, ale istotnie ogranicza wiremię, siewstwo wirusa terenowego oraz wpływa na ograniczenie zmian w płucach oraz wzrost w.c.c., w przypadku infekcji uodpornianych prosiąt.

Podsumowując problem nie w pełni zadowalającej skuteczności szczepionek przeciwko PRRS można stwierdzić, że mimo znacznego postępu nadal konieczne jest prowadzenie badań nad doskonaleniem omawianego rodzaju biopreparatów, przede wszystkim w aspekcie poszerzenia ich spektrum ochrony przeciwinfekcyjnej, co powinno zwiększyć ich skuteczność w zwalczaniu zakażeń zróżnicowanymi, ciągle zmieniającymi się antygenowo szczepami PRRSV.

W początku XXI w. pojawiła się, jednocześnie w wielu krajach świata, poczynając od Europy, nowa wirusowa choroba świń określana początkowo jako wielonarządowy zespół wyniszczenia poodсадzenowego prosiąt (PMWS). Czynnikiem etiologicznym choroby jest koronawirus typu 2 (porcine corona virus type 2 – PCV2) (3). Ustalenie przyczyny masowych zachorowań prosiąt i ogromnych, globalnie rejestrowanych strat z tym związanych, dało początek badaniom zmierzającym do opracowania stosownej szczepionki. Pierwszą szczepionką przeciw PMWS był inaktywowany biopreparat przeciwko tej chorobie, o nazwie Circovac (prod. Merial). Następnie pojawiły się na rynku biopreparaty z żywymi, atenuowanymi

szczepami. W najbardziej udoskonalonych szczepionkach przeciwko omawianej chorobie wykorzystuje się tzw. chimery wirusów macierzystych, w których apatogenego szczepu cirkowirusów – PCV1 używa się jako systemu do ekspresji immunogennych białek, które podane zwierzętom w szczepionce indukują powstanie swoistych przeciwciał przeciwko PCV2. Inne podejście wykorzystuje ORF2, kodujące i w systemie *Baculowirusa* eksprujące białko jako immunogeny antygen szczepionkowy (6). Według autorów hiszpańskich (5) immunizacja przeciwko temu wirusowi chroni w stopniu istotnym nie tylko przeciwko klinicznej postaci choroby, ale zmniejsza też skutki często występującej podklinicznej postaci zespołów chorobowych, związanych z infekcją PCV2. W tym kontekście warto wspomnieć, że immunizacja przyczynia się m.in. do ograniczenia strat związanych z rozrodczą postacią zakażeń cirkowirusowych (5). Można dodać, że szczepienia przeciwko zakażeniom PCV2 są od wielu lat najczęściej stosowanymi w skali świata szczepionkami świń. Warto też zwrócić uwagę, że w ostatnim dziesięcioleciu dość powszechne stało się stosowanie dwuważnych, komercyjnie produkowanych biopreparatów przeciwko zakażeniom PCV2 i *Mhp* (7).

Dzięki osiągnięciom biologii molekularnej i genetyki opracowano skuteczne, rekombinowane szczepionki także przeciw innym chorobom zakaźnym świń, w tym przeciwko klasycznemu pomorowi świń (CSF). Czynnikiem etiologicznym tej groźnej choroby, znajdującej się na liście chorób zgłaszanych do OIE, jest należący do gatunku *pestivirus* – wirus klasycznego pomoru świń (CSFV). Do wytwarzania rekombinowanej szczepionki przeciwko CSF wykorzystano – jako wektor – produkujący immunogenne białko E2 – należący także do gatunku *pestivirus*, wirus wirusowej biegunki i choroby błon śluzowych bydła (BVDV). Szczepionka wyprodukowana z wykorzystaniem białka E2, jako wysoce immunogenne, spełnia jednocześnie warunki szczepionki znakowanej (6) dzięki temu, że pozwala na serologiczne odróżnienie świń i dzików szczepionych od zakażonych szczepem terenowym CSFV. Biopreparat ten może być w krajach UE wykorzystywany w zwalczaniu CSF. Upřednio używano w tym celu w Polsce i w wielu innych krajach biopreparatów Lapest (oparty na szczepie chińskim CSFV) lub Cellpest (prawie niepatogeny szczep terenowy CSF zaadaptowany do hodowli komórkowej nerki świni). Ze względu na niemożliwość odróżnienia zwierząt immunizowanych od zakażonych CSFV, stosowanie wymienionych biopreparatów zostało w UE wiele lat temu zabronione.

Pierwszą rekombinowaną szczepionką, wykorzystywaną powszechnie w programach zwalczania choroby Aujeszkiego (chA) w Europie, był biopreparat zawierający w swoim składzie genetycznie zmodyfikowany (pozbawiony genów kodujących ekspresję kinazy tymidynowej – TK, i glikoproteiny E – gE) szczep

Begonia (10). Dzięki tej, opracowanej w 1989 r., szczepionce i stosownemu zestawowi ELISA możliwe było uwolnienie niektórych krajów UE od chA.

Na początku XXI w. opracowana została pierwsza inaktywowana szczepionka przeciw grypie świń (SI). Do produkcji wspomnianego biopreparatu wykorzystywano podtypy: H1N1, H3N2 i H1N2 wirusa grypy świń (SIV). Dzięki zastosowaniu adiuwantu z grupy karbomerów uzyskano wysoką skuteczność i równocześnie nieszkodliwość tej szczepionki. Co ważne, tak opracowana szczepionka przeciwko grypie okazała się nieszkodliwa także w przypadku stosowania jej u loch prośnych, niezależnie od terminu ich uodporniania. Fakt ten pozwolił na wprowadzenie tak zwanych szczepień „dywanowych” stada podstawowego przeciwko SI (2), których istotą było stosowanie szczepień całego stada podstawowego w tym samym czasie.

Kilka lat temu opracowana została szczepionka jednoważna z pandemicznym szczepem H1N1 (pdnH1N1), odpowiedzialnym za pandemiczną postać SI. Co ważne, pandemiczny – szczepionkowy – szczep wirusa grypy zaadaptowano do hodowli komórkowej komórek świnki morskiej, w związku z czym zaistniały możliwości namnażania wirusa w hodowli komórkowej, a nie na zarodkach kurzych, co w stopniu zasadniczym wpłynęło na koszty produkcji wspomnianego biopreparatu.

Na początku XXI w. przygotowano kilka nowych szczepionek przeciw chorobom bakteryjnym świń, stosując techniki konwencjonalne lub oparte na osiągnięciach biologii molekularnej i genetyki (6, 9). Uzyskano i wprowadzono do praktyki biopreparaty łączące immunogenne szczepy *E. coli* – przeciw kolibakteriozie świń i antygeny *Clostridium perfringens* typu C. Jakkolwiek wspomniane szczepionki dwuważne były z powodzeniem wykorzystywane od lat, to jednak w 2011 r. opracowano po raz pierwszy szczepionkę z toksoidem alfa i beta 2 *Cl. perfringens* typu A. W 2017 r. otrzymano szczepionkę zawierającą w swoim składzie toksyny wytwarzane przez *Cl. perfringens* typu A i typu C. bez dodatku immunogenu *E. coli*, co miało swoje uzasadnienie epidemiologiczne. Należy podkreślić, że świniom immunizowanym przeciwko *Cl. perfringens* mogą ulegać infekcji toksynotwórczymi szczepami, niemniej wydalają z kałem istotnie mniej komórek tych beztlenowców (6).

Równolegle wprowadzono do stosowania w praktyce kilka nowych, atenuowanych szczepionek przeciwko kolibakteriozie świń. Zawierają one m.in. antygeny fimbrialne – F4 i F8 i spełniają ważną rolę w profilaktyce biegunek okresu odsadzenia (np. Coliprotect – prod. CEVA). W przypadku chorób przewodu pokarmowego, w profilaktyce których szczególną rolę odgrywa miejscowa odporność śluzowa w przewodzie pokarmowym, szczepionki te dostosowane są do podawania doustnego (6).

Stosunkowo niedawno po wieloletnich próbach opracowano pierwszą, skuteczną szczepionkę prze-

ciw chorobie obrzękowej świń (Ecoporc Shiga prod. IDT) (7).

W przypadku wprowadzonych do praktycznego stosowania szczepionek inaktywowanych przeciw leptospirozie świń połączono immunogenne antygeny leptospir z antygenem parwowirusa świń (PPV) i antygenem włoskowca różycy. Tym sposobem uzyskano wieloważną szczepionkę przeciwko ważnym chorobom zakaźnym układu rozrodczego świń i dodatkowo przeciw różycy (6).

Uzupełniając i reasumując przedstawione w obecnym artykule dane, lekarze weterynarii otrzymali w okresie ostatnich kilkunastu lat, licząc od 2007 r., szereg nowych szczepionek przeznaczonych do immunoprofilaktyki odnośnych chorób zakaźnych świń wraz z wytycznymi odnośnie do strategii ich stosowania (6).

Do urzędowo zarejestrowanych do stosowania szczepionek w omawianym czasie należy pierwsza szczepionka przeciwko zakażeniom świń cirkowirusem typu 2 (Circovac). W kolejnych latach uruchomiono produkcję kolejnych, bardziej zaawansowanych technologicznie, szczepionek przeciwko tej chorobie (Circoflex, Porcilis PCV, Suvaxyn PCV). Wszystkie wymienione tu szczepionki są biopreparatami inaktywowanymi, co jest możliwe do przyjęcia ze względu na silną immunogenność PCV2, co też umożliwia jedno a nie, jak to ma miejsce często, dwukrotne ich stosowanie, z około dwutygodniową przerwą.

W 2010 r. do praktyki wprowadzona została trójwalentna szczepionka przeciw grypie świń (Respiorc Flu 3), w 2011 r. szczepionka przeciwko skutkom infekcji prosiąt bakteriami *C. perfringens* typu A (Clostriporc A); w 2013 r. wprowadzony został do praktyki biopreparat przeciw chorobie obrzękowej Ecoporc Shiga; w 2015 r. szczepionka przeciw biegunkom prosiąt odsadzonych z antygenem fimbrialnym F-4 (Coliprotect F4); w 2017 r. szczepionka przeciw leptospirozie w połączeniu z antygenami PPV i różycy; w tym samym roku pojawiła się na rynku szczepionka przeciw pandemicznej grypie świń – H1N1pdm (Respiorc Flupan H1N1); także w 2017 r. udostępniona została szczepionka przeciwko biegunce prosiąt odsadzonych z antygenami fimbrialnymi F4 i F8, *E. coli* (Coliprotect F4/F18).

Niezależnie od powyższego dopuszczono urzędowo w UE, a wcześniej w USA możliwość łączenia kilku szczepionek w jeden biopreparat. Biopreparaty takie określa się nazwą „rtu” – ready to use – gotowe do jednoczesnego użycia. Łączy się w jednej szczepionce antygeny Mhp i PCV2 czy też antygeny różycy, leptospirozy i PPV lub *E. coli* i *Cl. perfringens* typu A. W USA znajdują się na rynku szczepionki wieloważne, zawierające immunogeny: PPRSV, Mhp i PCV2. Wykazano, że łączenie wymienionych preparatów immunogennych nie wpływa niekorzystnie na efektywność szczepień, natomiast istotnie ogranicza koszty profilaktyki swoistej, ogranicza też stresy związane z częstym szczepieniem, kiedy szczepionki

podawane są osobno. Jednak przy intensywnych zakażeniach i jednocześnie nienajlepszych warunkach chowu świń stosowanie biopreparatów wieloważnych typu rtu wydaje się mniej efektywne niż szczepienia szczepionkami jednoważnymi (2).

Ze względu na znaczenie adiuwantu w podnoszeniu efektywności szczepień, w tym prezentacji zawartych w szczepionce antygenów immunokompetentnym komórkom układu odpornościowego prace nad uzyskaniem nowych rodzajów adiuwantów prowadzi się w wielu ośrodkach naukowych i są one wysoce pożądane.

Ze względu na szczególnie wskazaną indukcję odporności miejscowej w jelitach, ale także w celu ograniczenia pracochłonności szczepień parenteralnych oraz dla zmniejszenia stresu związanego z tego rodzaju immunizacją coraz częściej zalecane i możliwe staje się doustne podawanie szczepionek prosiętom. Należy pamiętać, że to wygodne rozwiązanie efektywne jest tylko w stosunku do niektórych jednostek chorobowych. W odniesieniu do większości chorób świń iniekcja domięśniowa lub podskórna biopreparatu daje efekty lepsze niż aplikacja doustna szczepionki. Doustne podawanie biopreparatów zalecane jest w przypadku szczepień żywymi (atenuowanymi) szczepionkami przeciwko: PRRS, salmonellozie, zakażeniom *Lawsonia intracellularis* (adenomatoza) i biegunkom okresu okołoodsadzeniowego (*E. coli* i *Cl. perfringens*).

Co niezwykle ważne w omawianej tematyce, dzięki skonstruowaniu odpowiednich strzykawek zaistniała możliwość śródskórnego podawania szczepionek, na razie przeciwko grypie świń, PRRS i zakażeniom PCV2. Wydaje się, że ta droga aplikacji immunogenu szczepionkowego, przynajmniej przy niektórych chorobach – np. PRRS, daje lepsze efekty niż iniekcja podskórna czy domięśniowa.

Ważnym zagadnieniem w uodpornianiu zwierząt jest interferencja odporności biernej (matczynej) za pośrednictwem siary z indukowaną odpornością czynną. By ograniczyć te niepożądane działania i mieć szansę efektywnego podania szczepionki prosiętom z resztkową odpornością bierną „dodawane” są do szczepionek „komponenty” chroniące zawarty w biopreparacie antygen przed neutralizacją przez krążące we krwi uodpornianego prosięcia swoiste przeciwciała siarowe. Powyższe oraz wysoka koncentracja antygeny w dawce biopreparatu pozwalają na skuteczne stosowanie niektórych szczepionek u prosiąt w bardzo młodym wieku – nawet w 1., 2., 3., 4. czy 7. dniu życia, to znaczy wtedy, kiedy ilość obecnych we krwi swoistych przeciwciał siarowych jest wysoka.

We wniosku końcowym, podsumowującym niniejszy artykuł, można stwierdzić, że w okresie minionych 30 lat przede wszystkim dzięki osiągnięciom biologii molekularnej, genetyki i immunologii poszerzyły się i udoskonalili możliwości profilaktyki swoistej

i zwalczanie chorób zakaźnych świń. Na poprawę skuteczności szczepień znaczny wpływ miało udoskonalenie strategii szczepień w zależności od warunków środowiska, w którym zwalczanie i eradykacja choroby zakaźnej się odbywa.

W powiązaniu z powyższym realne jest dużego stopnia ograniczenie stosowania w zwalczaniu chorób zakaźnych świń antybiotyków, zgodne z apelami WHO i OIE oraz ideą „One health one World”.

Piśmiennictwo

1. Brandtzaeg P., Pabst P.: Let us go mucosal communication on slippery ground. Trends Immunol. 2004, 25, 570-577.
2. Durrwald R., Herwig V., Selbitz H. J.: Prüfung der Schutzwirkung eines frivadenten Influenzavirus_Inaktivitat – Impstoffes für Schweine in Infektiosversuchen mit aktuellen Feldstämmen der Subtypen H1N1, H3N2 und H1N2. Tierärztl. Praxis 2009, 37, 103-112.
3. Gerts V., Zakhatchouk A.: Vakzines for porcine epidemic diarrhea virus and other swine coronaviruses. Vet. Microbiol. 2017, 206, 45-51.
4. Maes D., Segales J., Mayns T., Sibila M., Pieters M., Haesebrouck F.: Control of Mycoplasma hyopneumoniae infections in pigs. Vet. Microbiol. 2008, 126, 297-309.
5. Oliver-Fernando S., Segales J., Lopes Seria S., Colen A., Merdy O.: Exploratory field study on the effect of PCV2 sow vaccination on serological, virological and reproductive parameters in a PCV2 subclinically infected sow herd. BMC Vet. Res. 2018, 16, 1196-1192.
6. Selbitz H. J.: Impstoffe und Impfkonzeppte beim Schwein. Tierärztliche Umschau. 2019, 6, 226-230.
7. Truszczyński M., Pejsak Z.: Choroba obrzękowa świń z uwzględnieniem osiągniętego postępu. Med. Weter. 2014, 70, 387-390.
8. Truszczyński M., Pejsak Z.: Szczepionki nowej generacji. Med. Weter. 2006, 62, 855-858.
9. Truszczyński M., Pejsak Z.: Szczepionki przeciw kolibakteriozie prosiąt, zwłaszcza okresu poodсадzeniowego. Med. Weter. 2014, 70, 3-6.
10. Visser N., Lutticken D., Egger D.: Intradermal application of Aujeszky's disease strain Begonia with tocopherol-based adjuvant and a novel design injection device. Acta Vet. Hung. 1994, 42, 413-418.
11. Vu H. L., Pattnaik K., Osorio F. A.: Strategies to borden the cross protection efficacy of vaccines against porcine reproductive respiratory syndrome virus. Vet. Microbiol. 2017, 206, 29-34.

Adres autora: prof. dr hab. Zygmunt Pejsak, ul. Kościuszki 8B, 24-100 Puławy; e-mail: z@pejsak.pl