

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ БІОТЕХНОЛОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Інститут ветеринарної медицини та тваринництва
Факультет ветеринарної медицини
Кафедра епізоотології і мікробіології

ВАКЦИНОЛОГІЯ У ВЕТЕРИНАРНІЙ МЕДИЦИНІ

Курс лекцій
Методичні рекомендації для студентів 2-3 курсів
спеціальності 211- Ветеринарна медицина
другого (магістерського) рівня

Харків – 2022

УДК 619:616.98:615.371:578/579

Методичні рекомендації (курс лекцій) для студентів 2-3 курсів ФВМ спеціальності 211- «Ветеринарна медицина» другого (магістерського) рівня - Мала Данилівка, 2022 - 285 слайдів.

Викладені рекомендації призначені для освоєння теоретичних знань (навичок) під час вивчення курсу "Вакцинологія у ветеринарній медицині". Обсяг дисципліни за навчальним планом 90 годин, з них 14 годин лекцій, 16 годин лабораторних занять і 60 годин самостійних занять. Рекомендації містять основні положення лекцій .

Укладачі: Гарагуля Г.І., Баско С.О.

Затверджено науково-методичною комісією факультету ветеринарної медицини Державного біотехнологічного університету «22» грудня 2022р.
(протокол №61)

Відповідальний за випуск,
завідуюча кафедрою, доцент

Р.В.Северин



Лекція 1.



ВСТУП ДО ВАКЦИНОЛОГІЇ.



Лектор Гарагуля Г.І.
2022

План.

1. Ветеринарна вакцинологія як наука, її місце та значення в циклі біологічних наук. Коротка історія і перспективи розвитку вакцинології.
2. Види антигенів мікроорганізмів різних груп. Особливості вакцинних антигенів бактерій, грибів та вірусів.
3. Антигенність, чужорідність та імуногенність антигенів мікроорганізмів. Протективні антигени.
4. Фактори, які змінюють антигенну структуру мікроорганізмів.

ВАКЦИНОЛОГІЯ – наука, що вивчає методи профілактики та лікування в основному інфекційних захворювань за допомогою імунологічних препаратів (вакцин, сироваток, пробіотиків)

ВАКЦИНА – це біологічний препарат, що містить **антиген** (антигени), призначений для створення **активного** імунітету і використовується для профілактики інфекційних захворювань.

СИРОВАТКА – це біологічний препарат, що містить **специфічні антитіла**, призначений для створення **пасивного** імунітету і використовується для лікування або профілактики інфекційних захворювань.

Вакцинологія базується на використанні таких імунних

механізмів:

- індукції активного імунітету;
- індукції пасивного імунітету;
- стимуляції або інгібіції роботи імунної системи в цілому або окремих її реакцій.

ІМУНІТЕТ (від грец. *immunitas*) – це комплекс специфічних реакцій організму, які спрямовані на збереження його генетичної постійності (сталості) при дії генетично чужорідних факторів, які потрапляють ззовні або утворюються всередині організму.

Імунні реакції відбуваються завдяки речовинам, клітинам та органам імунної системи.

Найголовніші речовини - **АНТИГЕНИ** та **АНТИТІЛА**.

Імунотропна терапія – методи впливу на функцію імунної системи

- **Вакцинація** – імунізація антигенами.
- **Серотерапія** – імунізація антитілами.
- **Замісна імунотерапія** – введення в організм речовин або клітин, яких недостатньо для роботи імунної системи, наприклад, введення цитокінів, гормонів, цільної донорської крові або її компонентів.
- **Імунодепресивна терапія** – зниження активності імунної системи шляхом введення хіміопрепаратів при трансплантації, аутоімунних захворюваннях, хронічних запаленнях (глюкокортикоїди, циклофосфамід).
- **Імуностимулююча терапія** – стимуляція імунної відповіді речовинами різного походження.

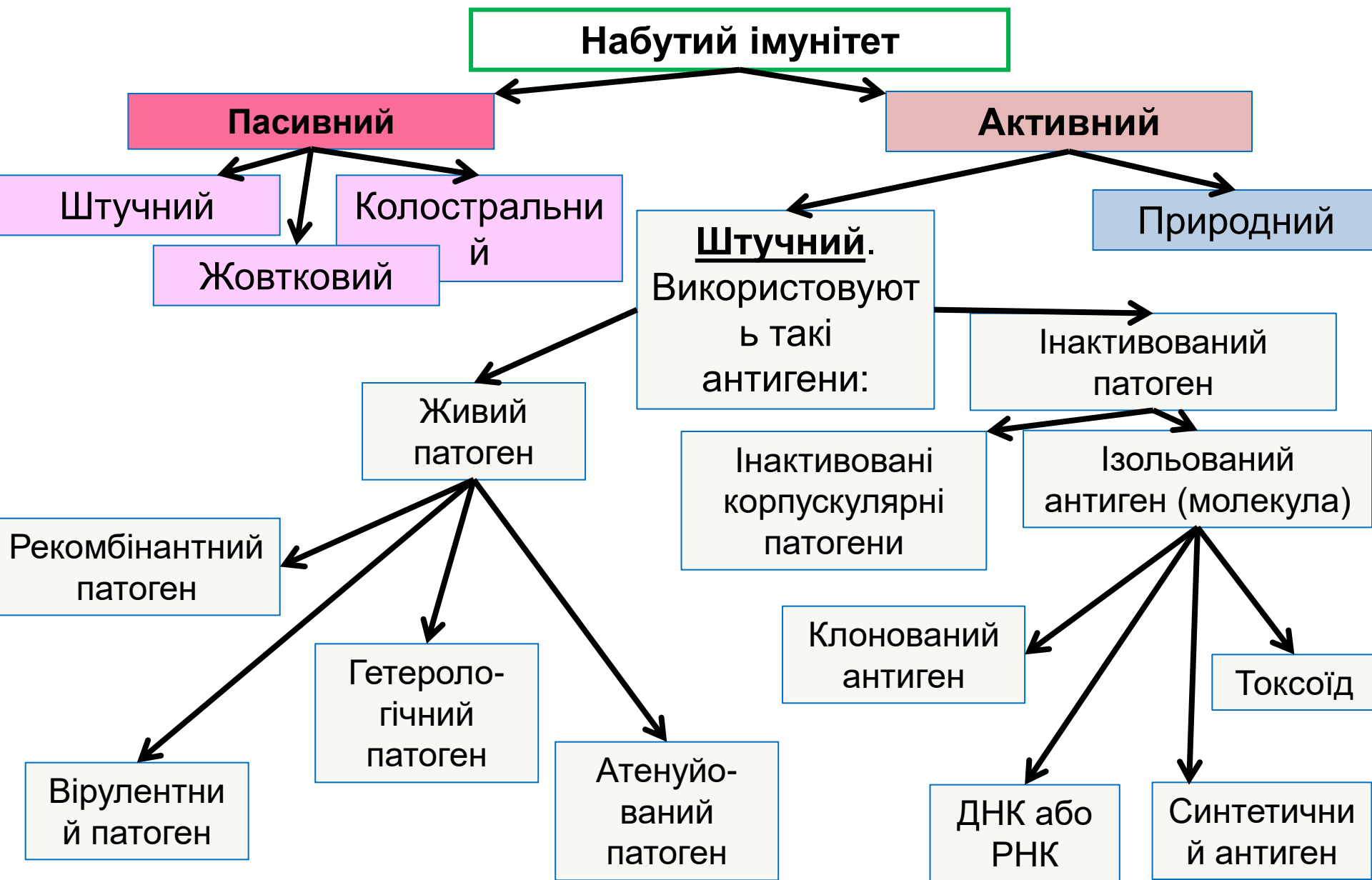
ІМУНІЗАЦІЯ – процес потрапляння або введення до організму імунологічно активного компонента

- Найголовніше прикладне значення належить двом імунологічно важливим компонентам – антигенам (АГ) та антитілам (АТ).
- АГ та АТ можуть потрапляти в організм природним шляхом або вводитися штучно
- Введення імунологічно активного компонента (АГ або АТ) в організм здорової тварини називається **ПРОФІЛАКТИКОЮ**
- Введення імунологічно активного компонента (частіше АТ) в організм хворої тварини називається **ЛІКУВАННЯМ**

Види імунізації

- Штучна імунізація антигеном або вакцинація: введення антигенів для створення активного штучного імунітету проти певних антигенів (збудників).
- Природна імунізація антигеном: імунізуюча субінфекція сапрофітами, природне захворювання
- Штучна імунізація антитілами – серопротекція: введення імунних сироваток (або імуноглобулінів) для лікування або профілактики конкретних захворювань
- Природна імунізація антитілами: потрапляння антитіл через плаценту, з молозивом, молоком або жовтком.

Класифікація різних типів адаптивного імунітету та методів, що використовуються для створення захисту



Роль вакцинопрофілактики

- За один рік у світі від інфекційних хвороб помирає до 9 млн дітей, причому 3 млн – від захворювань, проти яких є вакцини.
- Завдяки вакцинації в Україні ліквідовано чуму ВРХ та МРС, ящур; реєструються лише поодинокі випадки сказу, класичної чуми свиней, ньюкаслської хвороби птахів.
- Більшість небезпечних хвороб тварин вдається контролювати (сибірка, хвороба Ауєскі, дерматомікози, лептоспіроз, бешиха свиней, ешеріхіоз, сальмонельоз, чума м'ясоїдних, міксоматоз і геморагічна хвороба кролів, більше 15 хвороб птиці).

Евристичний період в історії вакцинології:

період поступового накопичення фактів (1776 – Едвард Дженнер виконав перше щеплення проти віспи людини).

Період становлення наукового методу в вакцинології

- Створення перших інактивованих вакцин
- Наукове обґрунтування використання вакцин та сироваток
- Розробка живих атенуйованих вакцин
- Сучасні напрями в розробці вакцин (векторні вакцини, РНК- та ДНК-вакцини, алерговакцини) та препаратів, що корегують роботу імунної системи (моноклональні антитіла, цитокіни)

Перші вакцинації

- 1769 – Е.Дженнер першим вакцинував людину проти віспи вірусом коров'ячої віспи
- 1882-1885 – Л.Пастер отримав у лабораторії вакцини проти холери курей, сибірки та сказу.

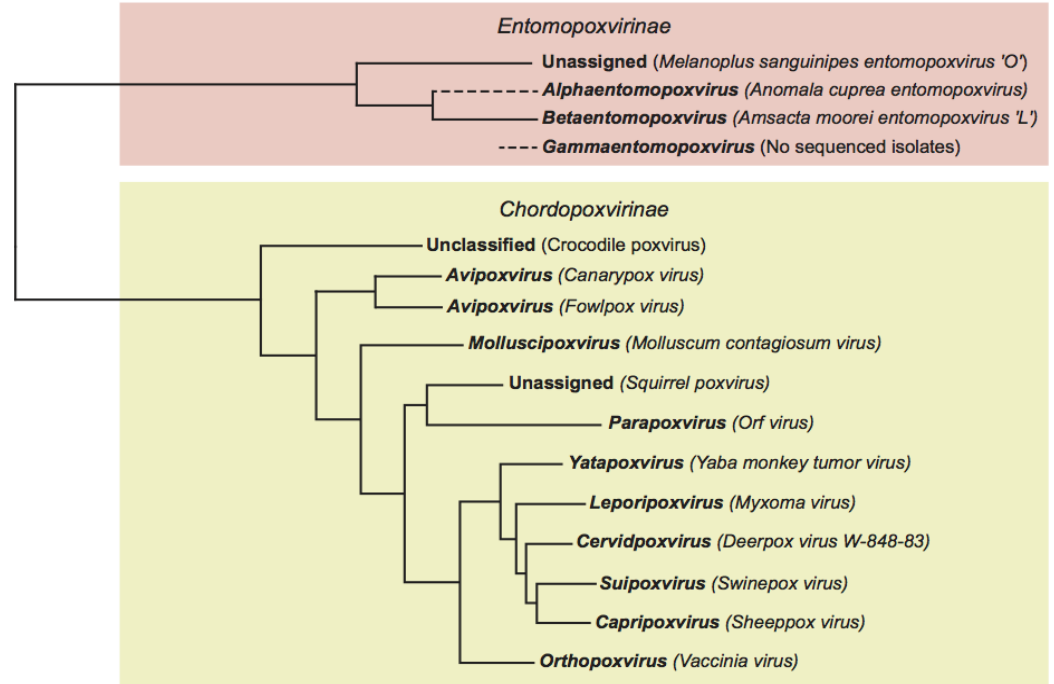
Нобелівські лауреати:

- 1901 – Е.Берінг (імунопрофілактика та імуноterapia дифтерії)
- 1905 – Р.Кох (дослідження туберкульозу)
- 1951 - М.Тейлер (створення вакцини проти жовтої лихоманки)
- 1954 - Д. Ендерс, Т.Веллер та Ф.Роббінс - за культивування поліовірусу в культурі клітин

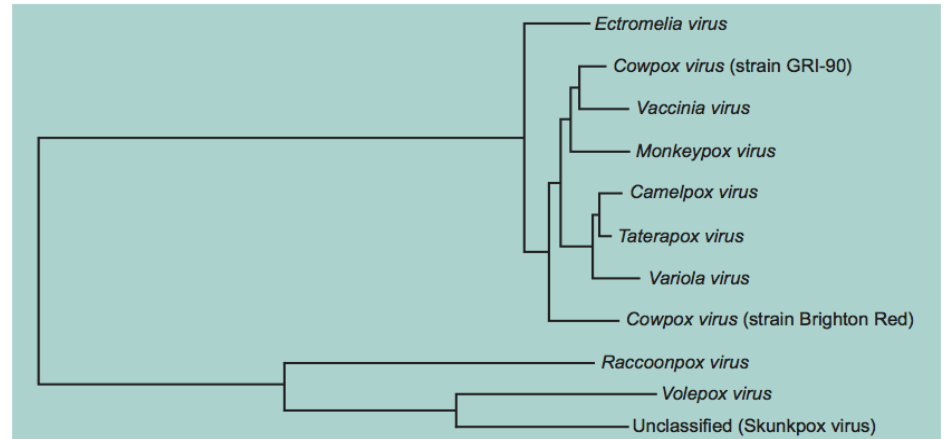
Віспа і людина: історія протистояння

- Вірус віспи людини (натуральної віспи) відноситься до родини Poxviridae
- До поксвірусів відносять десятки видів вірусів, які інфікують тварин, від комах до хребетних і людини

A. Poxviridae



B. Orthopoxvirus



https://ictv.global/report_9th/dsDNA/poxviridae

Віспа і людина: історія протистояння



Стимул до пошуків захисту:

- Віспа – одна з найдавніших смертельних хвороб людства: описана раніше 480 р. до н.е.
- Летальність віспи: від 30% у дорослих до 80% у дітей; третина перехворілих залишалися сліпими.
- У 1750-х роках від епідемії віспи у Лондоні загинуло більше 10% жителів. Всього на Землі до 20ст. від віспи померло майже 300мільйонів людей.

<https://www.gresham.ac.uk/watch-now/vaccination>

Віспа і людина: історія протистояння

- Варіоляція («вакцинація» проти віспи у Азії) – матеріал із уражень шкіри (вміст пустул) втирали у слизову носа, щоб відтворити легке перехворювання. До 2% людей після такої маніпуляції гинули від важкої віспи, інші ставали імунними.
- В Європі почали використовувати у 18 ст. (в Англії у 1721р. провели дослід на засуджених – усі вони вижили).
- Ілюстрація – одна з прихильниць варіоляції – леді

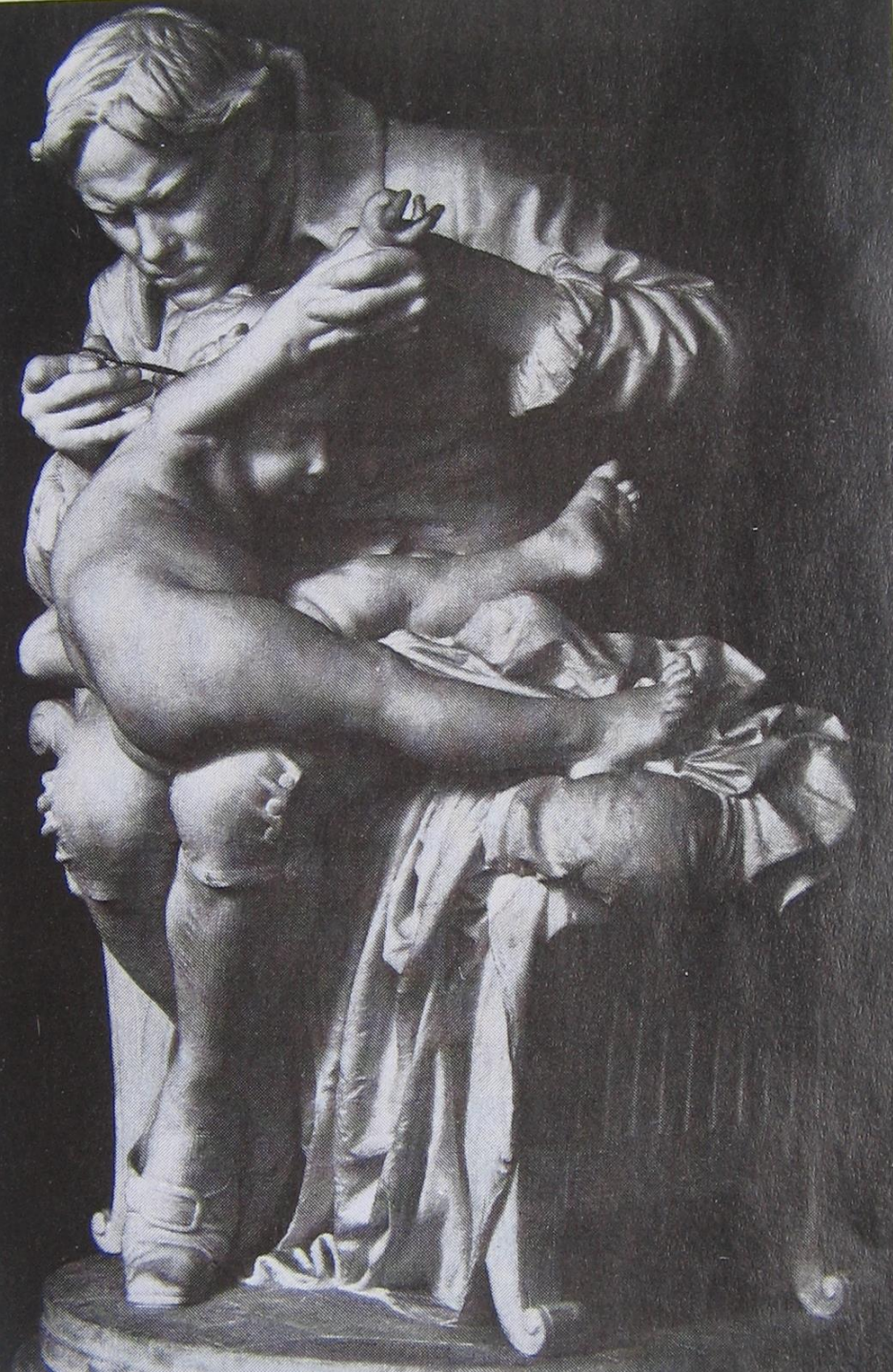


<https://www.grosham.ac.uk/watch-now/vaccination>

Віспа і людина: історія протистояння

- Більш безпечний варіант – використання антигенно схожого збудника – вірусу віспи корів – спостереження Едварда Дженнера (1749- 1823) щодо стійкості доярок до **віспи**.
- Дженнер виконав інокуляцію віспи корів 8-річному хлопчику Джеймсу Фіппсу (14.05.1796р.); через 14 діб заразив польовим штамом; результат – віспа у легкій формі. Дженнер зроби висновок про можливість захисту від віспи шляхом зараження коров'ячою віспою.
- Перша вакцина, отримана із природного збудника!





Пам'ятник Е.Дженнеру

Віспа і людина: історія протистояння

- У 20 столітті отримали атенуйований штам вірусу віспи – вірус вісповакцини – який використовували для вакцинації людей по всьому світу.
- У 1959 році на Асамблеї ВООЗ була прийнята програма ерадикації (викорінення) віспи людини.
- Останній випадок природної віспи людини був зареєстрований 1977 році (останнє зараження лабораторним штамом – у 1978р.).
- З 1980 року віспу вважають викоріненою (ерадикація завершена).



Сучасний метод
вакцинації проти віспи

<https://www.gresham.ac.uk/watch-now/vaccination>

Віспа і людина: історія протистояння

- Всесвітня організація охорони здоров'я у липні 2022 року оголосила спалах **мавпячої віспи** надзвичайною ситуацією світового масштабу. Це найвищий рівень небезпеки, яку організація може надати епідемії чи пандемії. Рішення організації пов'язано з різким зростанням кількості заражених вірусом у світі.
- Наразі виявлено 16 тисяч випадків зараження в 47 країнах та зафіксовано 5 смертей від мавпячої віспи. Однак під час деяких спалахів епідемії у Західній Африці кількість летальних випадків сягала 10%.
- У Великій Британії активно вакцинують проти віспи, а уряд уже ініціював програму відстеження контактів заражених, подібну на ту, яка діяла на піку пандемії ковіду. Пацієнтів лікують вакциною від чорної віспи або противірусними препаратами.

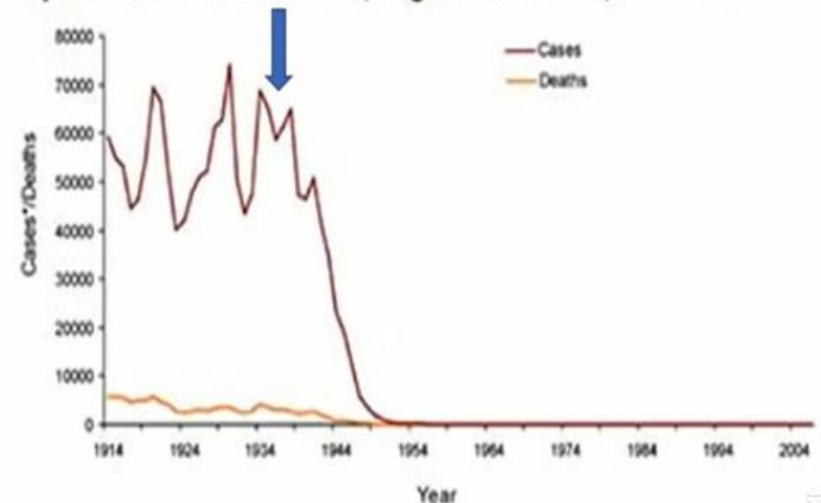
<https://www.bbc.com/ukrainian/news-62279874>

Дифтерія – лише дитяча смерть?

- Клінічну картину описав Гіпократ (V-IV ст. до н.е.).
- 1894р. – Е.Беринг запропонував **лікувальну сироватку**.
- 1923р. – Г.Рамон одержав **анатоксин**, який стали застосовувати для вакцинації.
- До 1930 року дифтерія на третьому місці за кількістю дитячих смертей.
- **Світова вакцинація** різко зменшила кількість смертей від дифтерії. www.gresham.ac.uk/watch-now/vaccination



Diphtheria cases* and deaths, England and Wales, 1914 - 2008



Чи підкорений поліомієліт?

- Поліомієліт – дитячий спинальний параліч. Ураження нервової системи призводить до парезів, паралічів, іноді смерті.
- 1959 р. – **інактивована вакцина** (Джонас Солк) та **жива пероральна вакцина** (Альберт Себін).
- У 1988 році 41-а сесія Всесвітньої асамблеї ВООЗ прийняла резолюцію про ліквідацію поліомієліту, який спричинює дикий поліовірус.
- Сучасні випадки поліомієліту спричинені низьким рівнем вакцинації населення та використанням переважно живих вакцин.



Children's Hospital, Boston, Mass.
RareHistoricalPhotographs.com



<https://www.gresham.ac.uk/watch-now/vaccination>

Чому не вдається вберегтися від грипу?

- Існування кількох типів вірусу: А, В, С.
- Високий рівень мінливості, особливо вірусів типу А (антигенний дрейф та антигенний шифт).
- Періодичний вихід вірусу із популяції тварин (птиці, свиней) у популяцію людини та здатність передаватися від людини до людини.

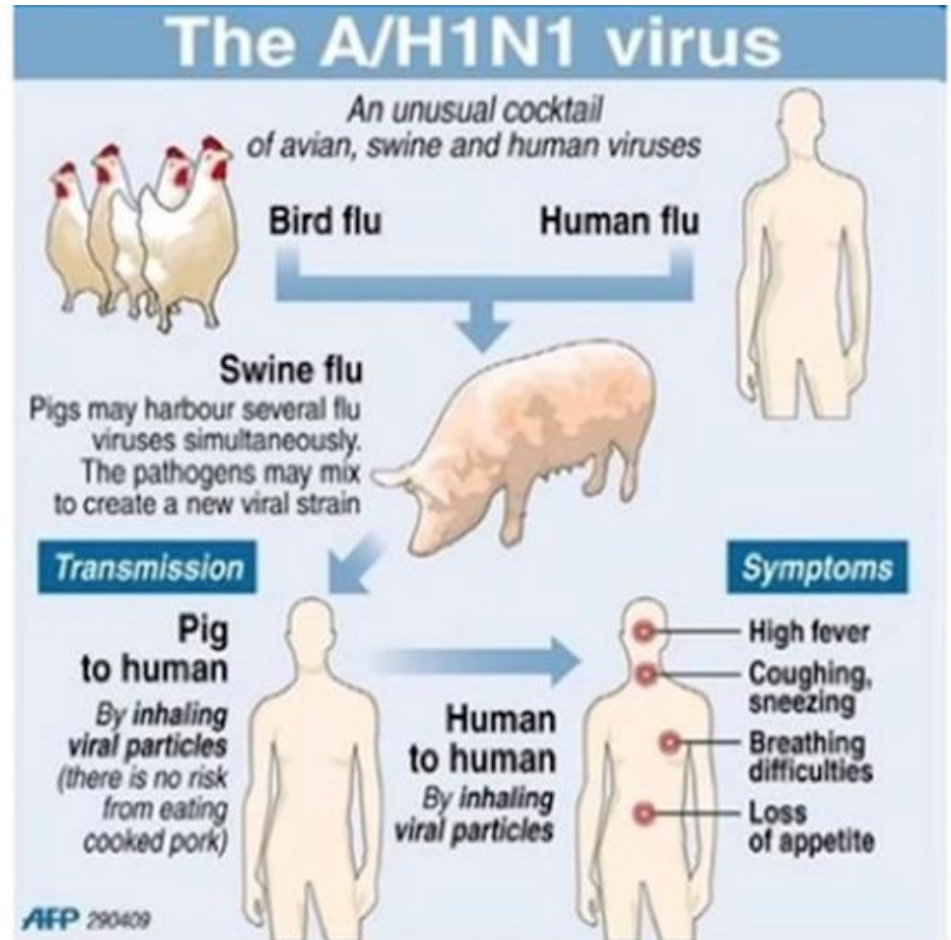
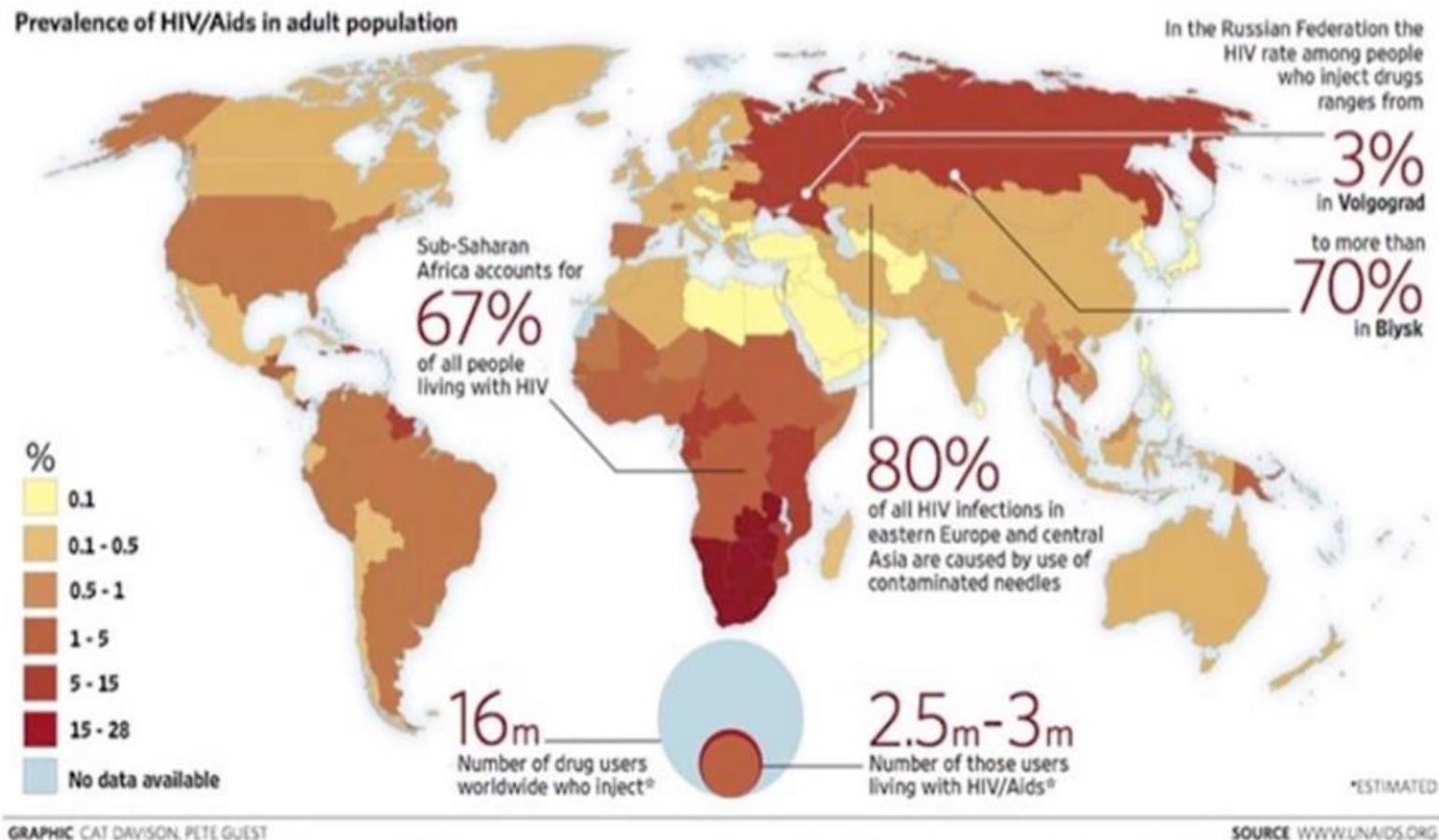


Схема утворення вірусу свинячого грипу в результаті рекомбінації між трьома штамми вірусів

<https://www.youtube.com/watch?v=zfHno163zRo>

Рукотворна «божа кара» – ВІЛ та СНІД

Захворюваність на СНІД у світі (2013р.)

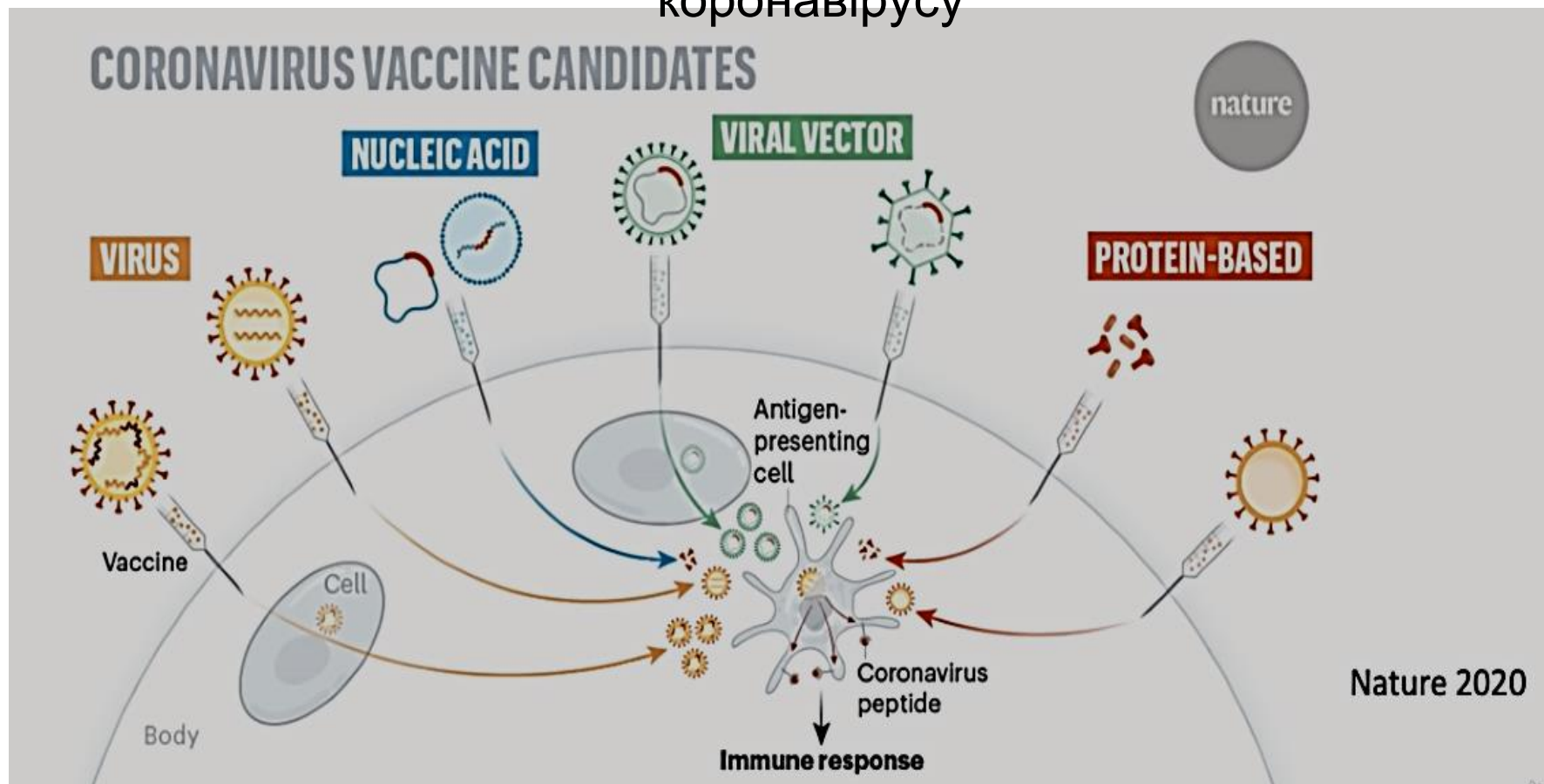


35 million people living with HIV

<https://www.youtube.com/watch?v=zfHno163zRo>

Коронавірусна інфекція – приклад найшвидшого створення цілої низки вакцин в історії людства

Схема основних технологій при створенні вакцин проти коронавірусу



<https://www.gresham.ac.uk/watch-now/vaccination>

Сказ – це неминуча смерть?

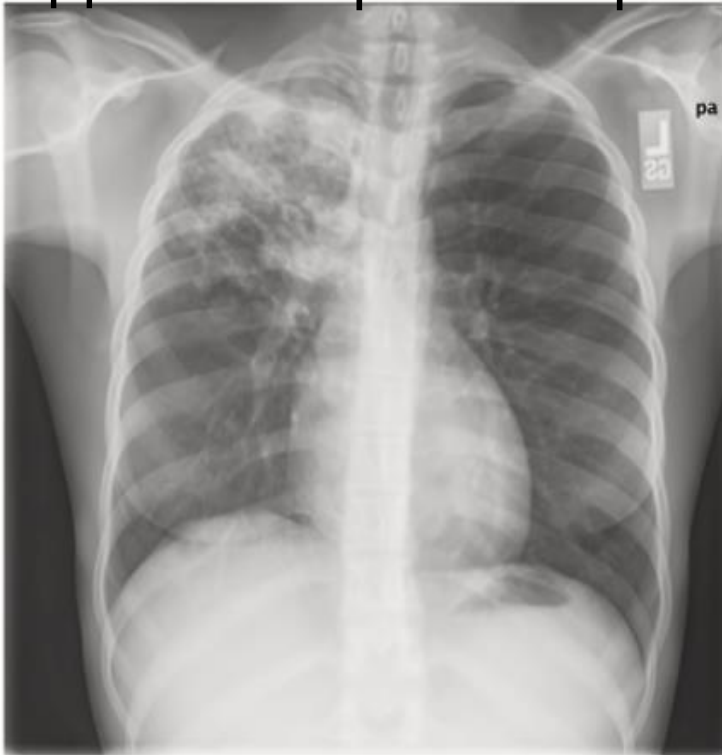
- За даними ВООЗ щорічно від гідрофобії (сказу) гине майже 60000 чоловік, бо не в усіх країнах вакцинують домашніх тварин.
- **Першу інактивовану вакцину створили** у 1885 році Луї Пастер та Еміль Ру.
- У розвинутих країнах вакцинують домашніх тварин, а також диких м'ясоїдних. В результаті є країни, вільні від сказу.



<https://www.gresham.ac.uk/watch-now/vaccination>

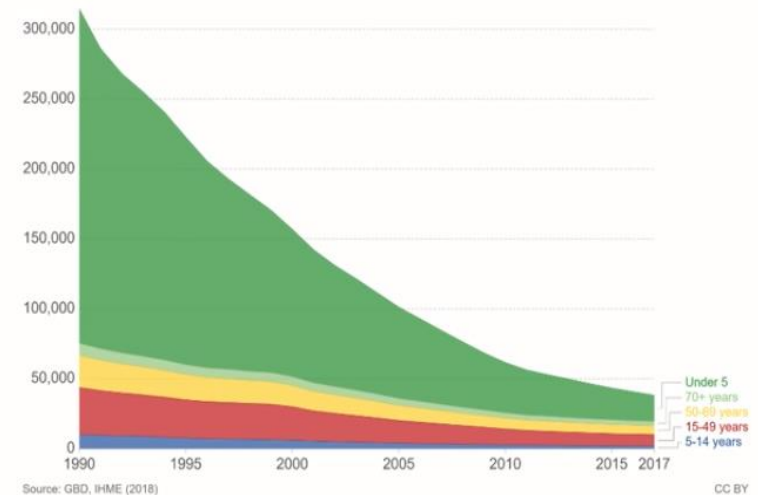
Туберкульоз – нова чи стара проблема?

- Перша **жива атенуйована вакцина проти туберкульозу (БЦЖ)** була використана у 1921 році, але хвороба і досі не відступила.
- Досі не вирішена проблема профілактики прокази (лепри)



Летальна токсикоінфекція – правець (tetanus)

- Клінічну картину описав Гіпократ (V-IV ст. до н.е.).
- Летальність без лікування від 85 до 90% (найвища у новонароджених).
- 1890р. – С.Кітасато виділив **токсин** і разом з Е.Берингом отримав **протиправцеву сироватку**.
- 1923р. – Г.Рамон отримав анатоксин (токсоїд) – інактивований токсин, який почали використовувати в якості **вакцини**.

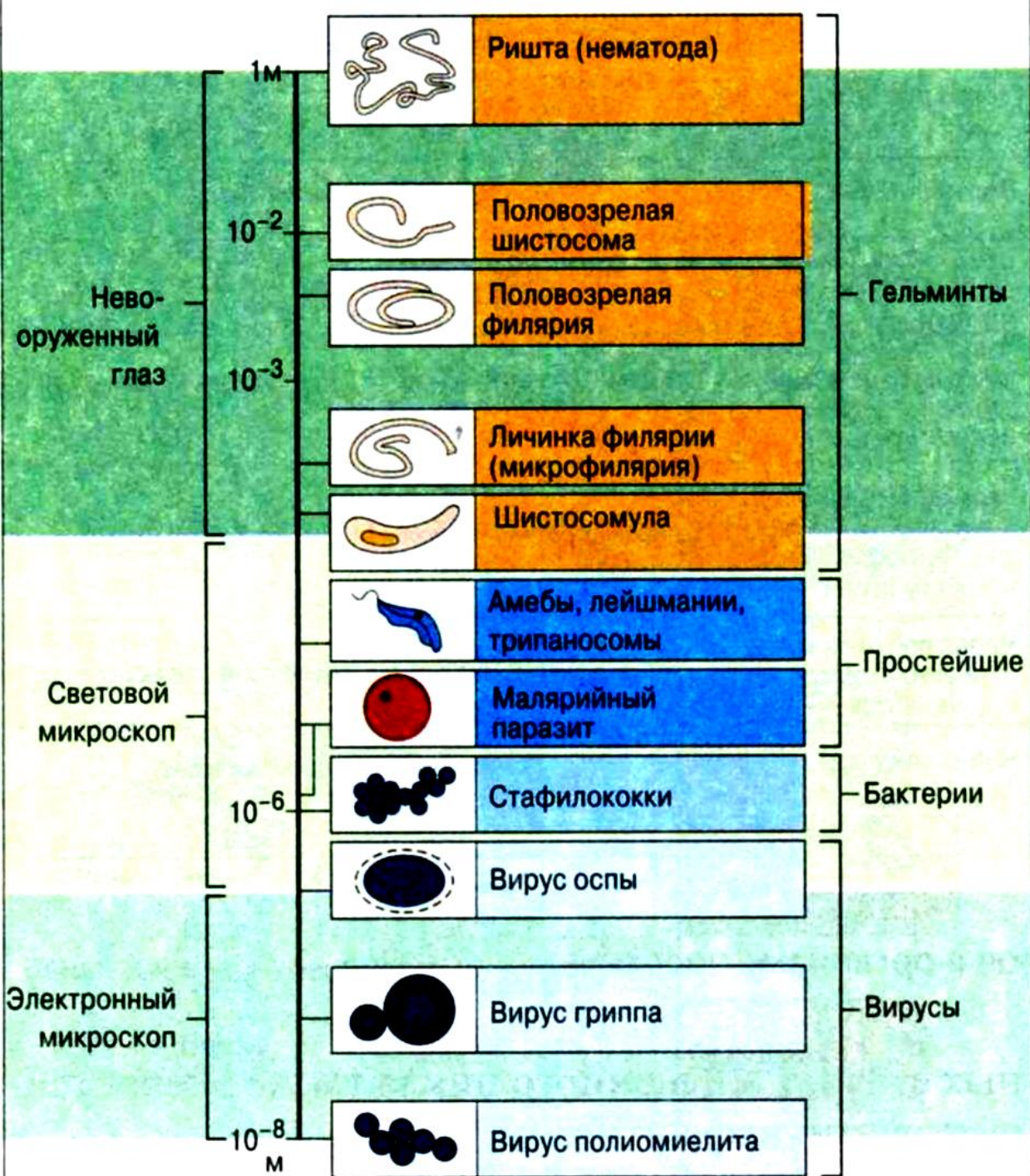


Випадки загибелі від правця у світі (1990-2017рр.)

<https://www.gresham.ac.uk/watch-now/vaccination>

Види вакцинних антигенів

- Корпускулярні – цілі мікроорганізми (бактерії, віруси, найпростіші, гриби, еритроцити зі збудниками),
- Рекомбінантні мікроорганізми – генетично модифіковані бактерії чи віруси,
- Окремі компоненти збудника, отримані при його руйнуванні або штучно синтезовані: білки, поліпептиди, полісахариди),
- Гаптени,
- Продукти життєдіяльності мікроорганізмів: токсини,
- Ідіотипічні або моноклональні антитіла,
- ДНК (РНК) або їх фрагменти, вбудовані у непатогенний мікроорганізм (вектор).



Порівняльні розміри різних патогенів

Антигени – це речовини, які

- несуть генетичну інформацію,
- можуть бути розпізнані імунною системою організму тварини (людини),
- при потраплянні в організм здатні викликати імунологічні реакції (синтез антитіл, реакції клітинного імунітету, імунологічну пам'ять, підвищену чутливість, імунологічну толерантність).

Властивості антигенів:

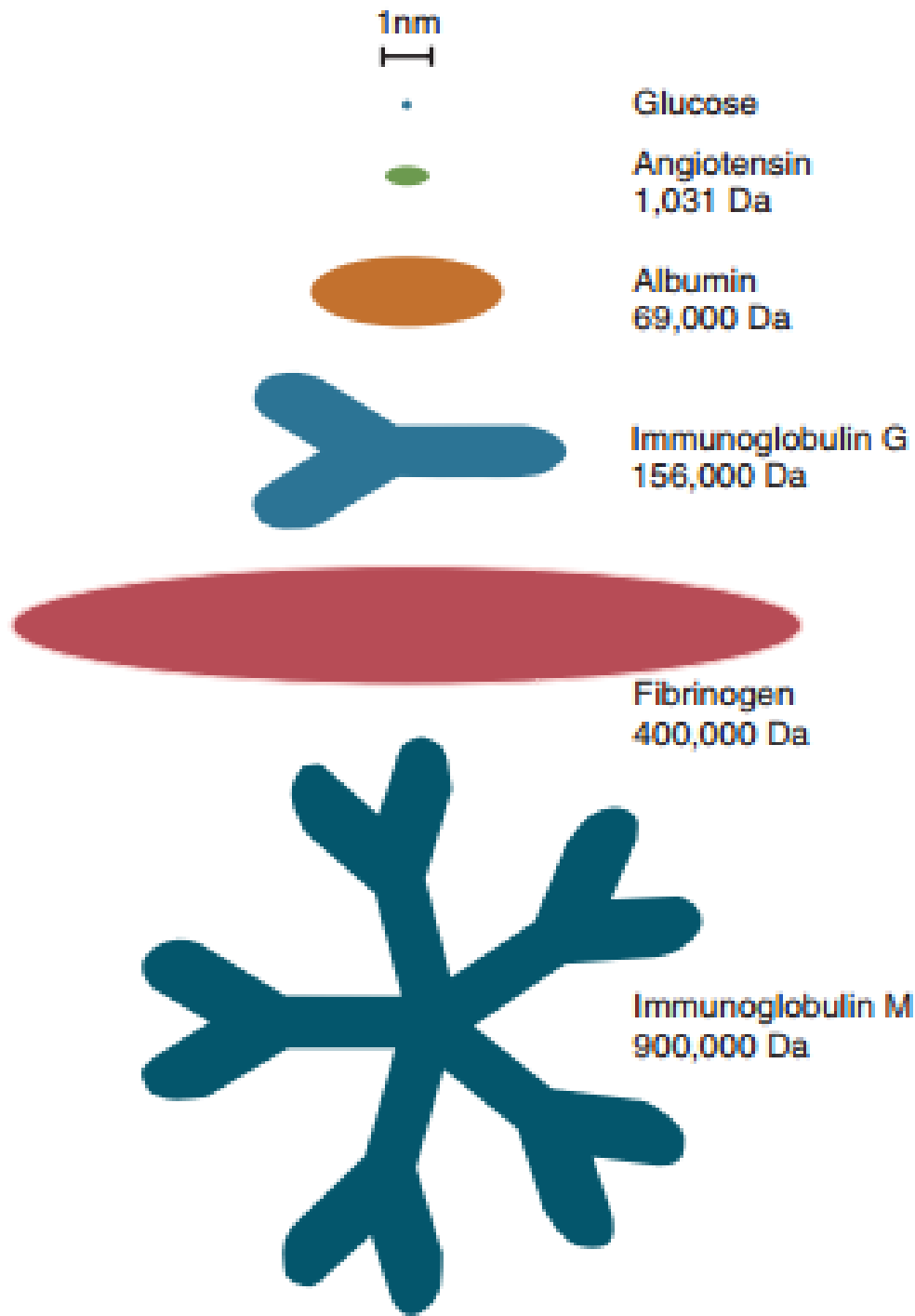
- Імуногенність
- Антигенність
- Чужорідність
- Специфічність
- Валентність

Властивості антигенів

- **Чужорідність** – потенційна здатність бути розпізнаним факторами імунної системи
- **Імуногенність** – здатність викликати імунологічні реакції
- **Антигенність** – міра імуногенності

Імуногенність та антигенність залежать від:

- **хімічної природи** (зменшення імуногенності відбувається в такому порядку: глікопротеїни, складні білки, складні вуглеводи, ліпіди, нуклеїнові кислоти)
- **молекулярної маси речовини** (імуногенність характерна для органічних молекул з масою не менше 10 000 Д)



Антигенність
залежить від розміру
молекули антигену:.

Великі молекули
мають більшу
антигенність, дрібні
– малу або взагалі
не є антигенами.

Види антигенів за характером імунної реакції

Повноцінні антигени – це антигени, які індукують імунну відповідь та зв'язуються із специфічними антитілами.

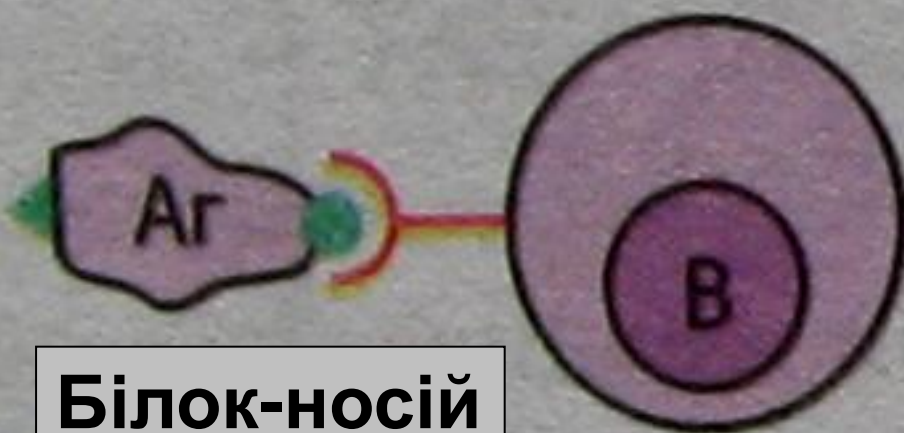
- Приклади: органічні речовини – білки, нуклеїнові кислоти.

Неповноцінні антигени – гаптени – це антигени, які не здатні індукувати синтез антитіл, але можуть реагувати з готовими антитілами

- Якщо гаптен прикріплюється до білка-носія, то гаптен перетворюється на повноцінний антиген
- Приклади: неорганічні речовини (йод, хром, нікель), продукти життєдіяльності бактерій та грибів, гормони, лікарські препарати, миючі засоби і т.ін.



ГАПТЕН



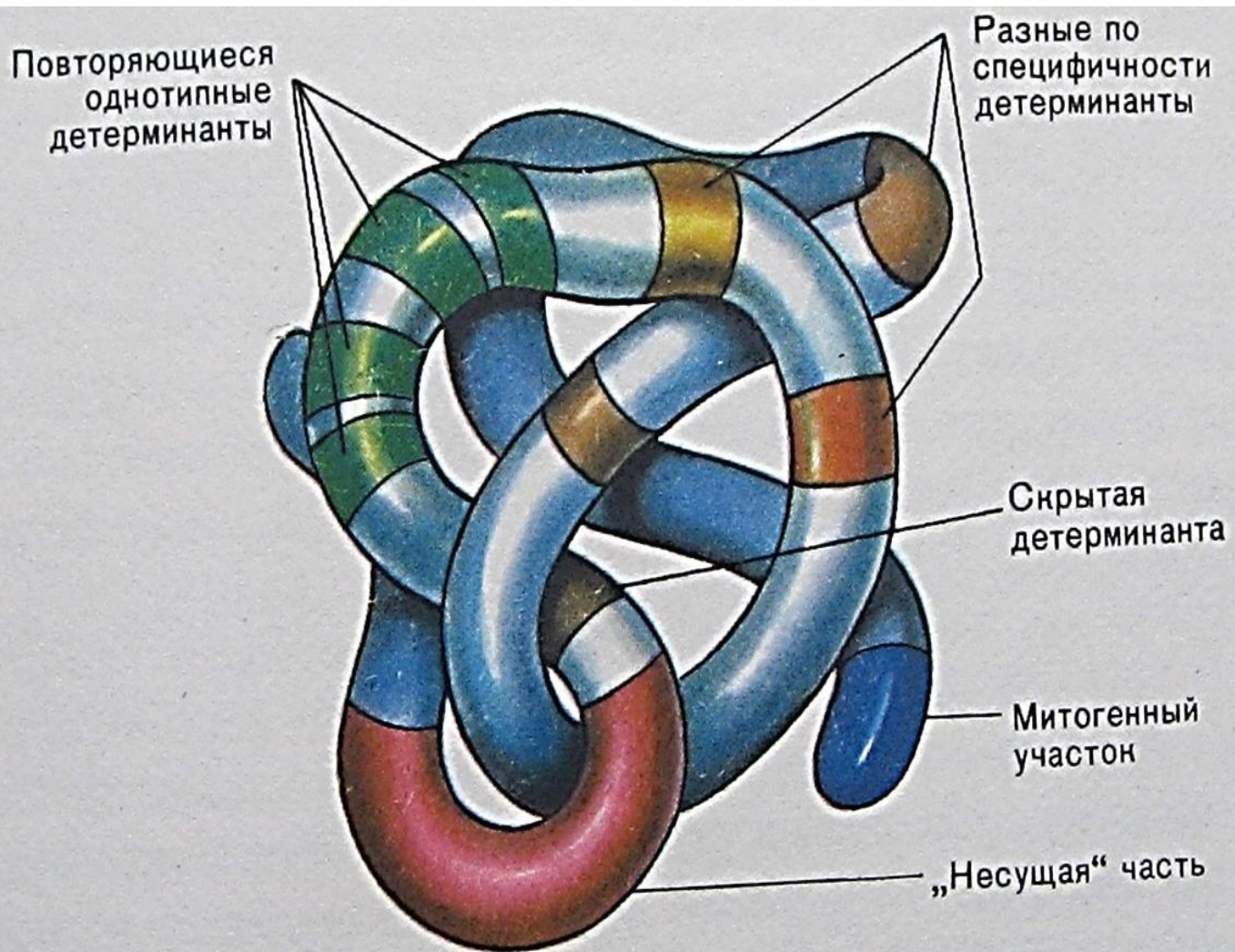
**Білок-носій
з гаптеном**

Взаємодія неповноцінного антигену з В-лімфоцитом:

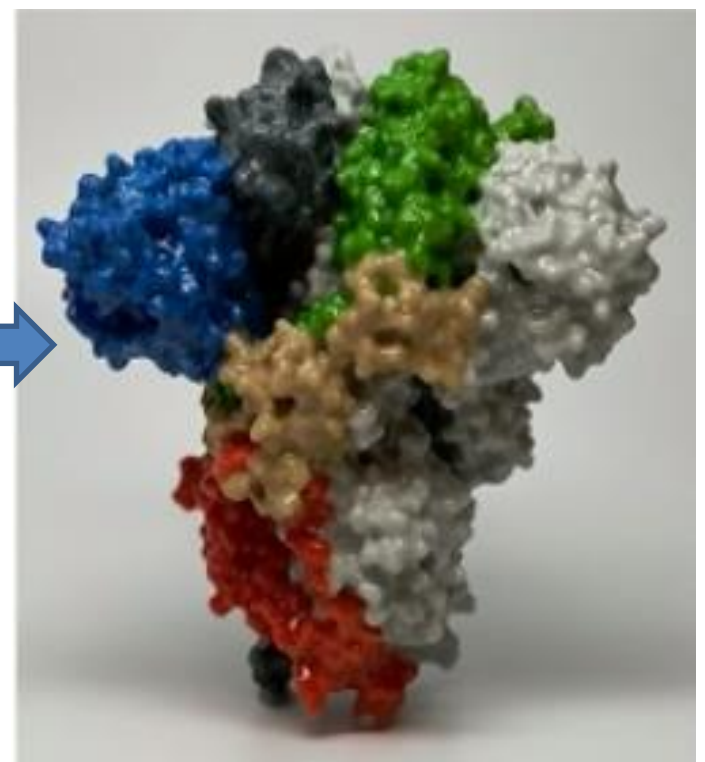
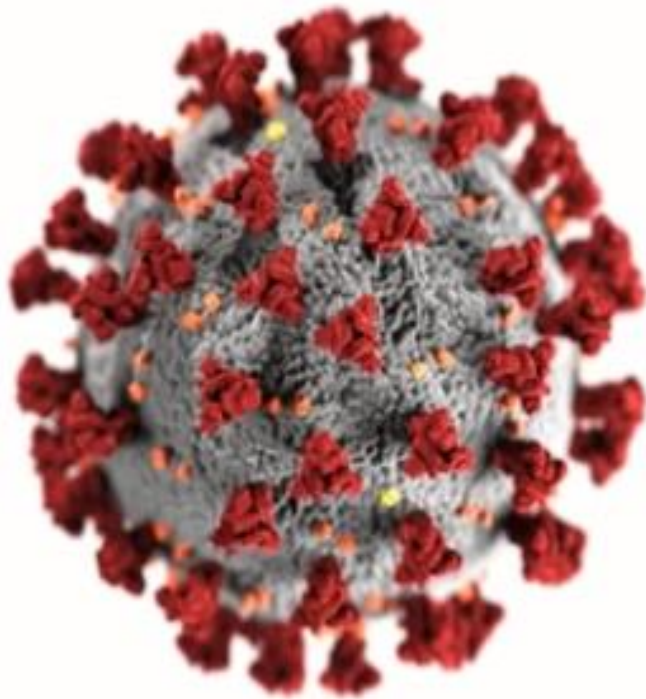
1 – гаптен не може активувати лімфоцит;

2 – гаптен, який приєднався до білка-носія, може активувати лімфоцит

Епітоп антигену (антигенна детермінанта) - хімічно активний фрагмент молекули антигену, що має відмінні (особливі) ознаки; найменша частина антигену, яка може бути розпізнана, і зумовлює його специфічність.



Валентність
ь антигену
визначається
кількістю
різних
епітопів в
молекулі
антигену.



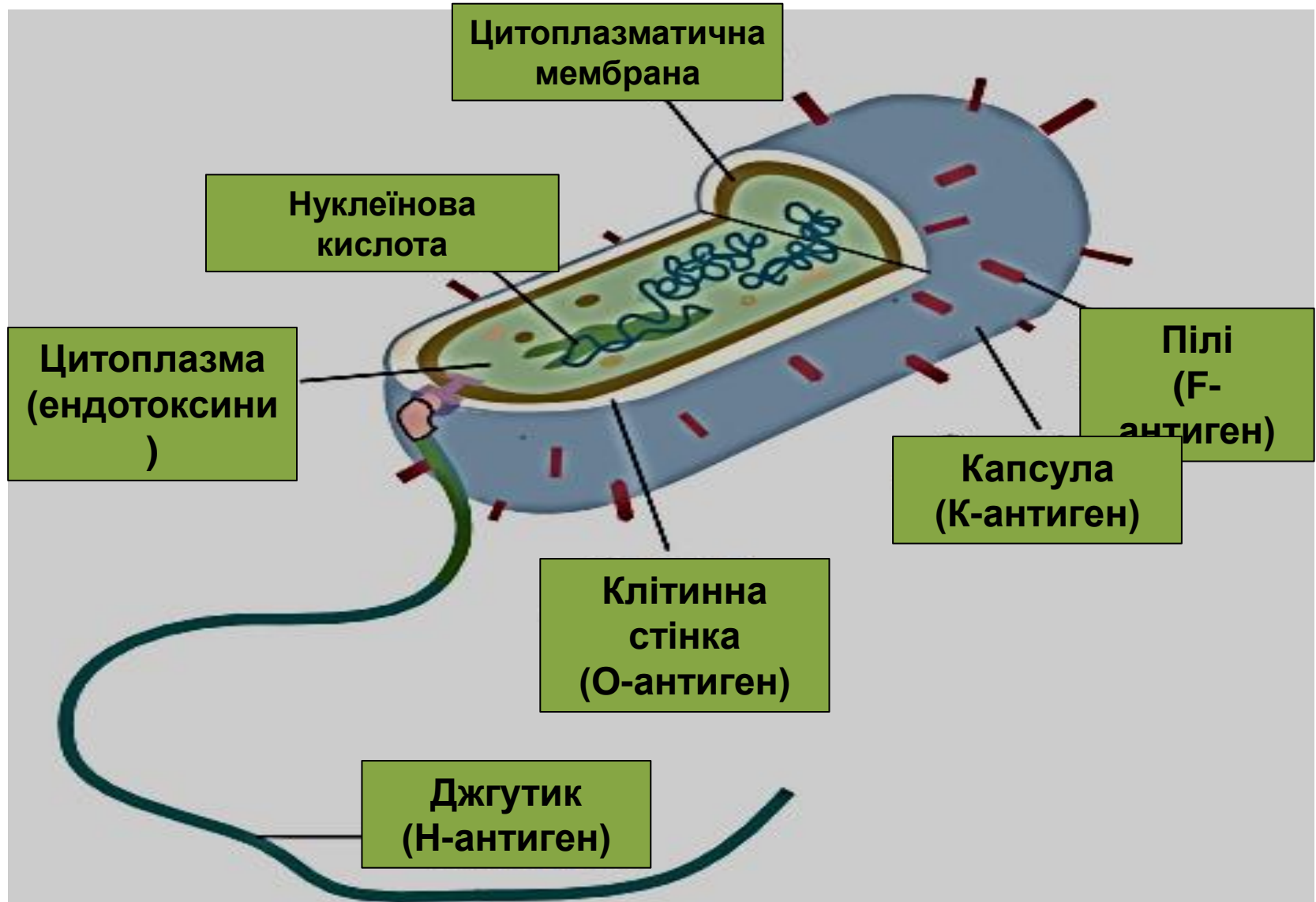
Валентність молекули антигену залежить від вількості епітопів в молекулі:

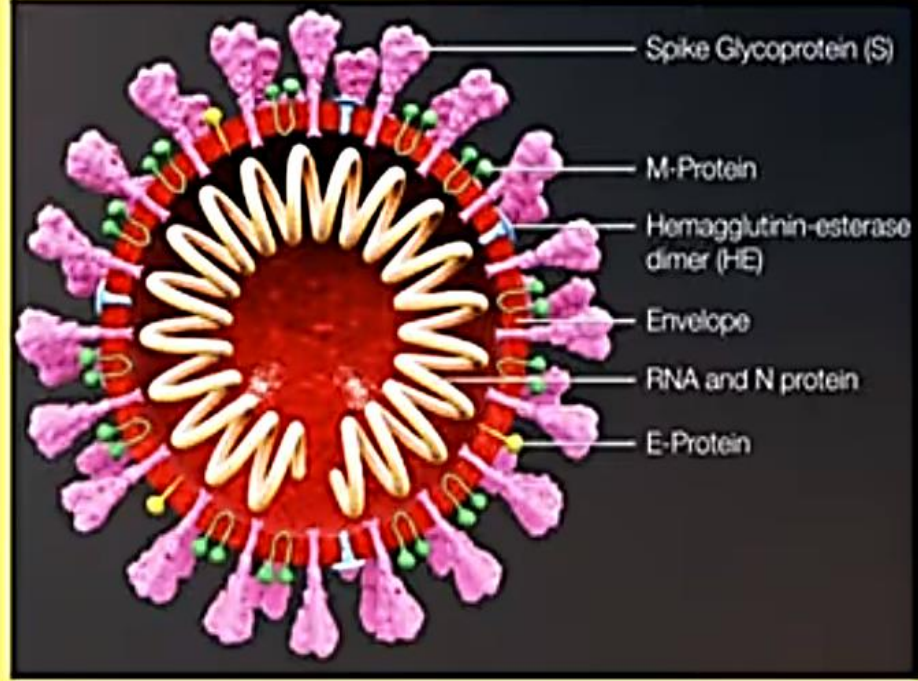
Великі молекули мають більшу валентність.
Схема молекули глікопротеїнового шипа коронавірусу.
Кольорами показані різні епітопи молекули.
Імунна система продукує антитіла проти всіх епітопів.

Антигена структура збудників

- Набільш важливі антигени мікроорганізмів – їх поверхневі молекули.
- Набільш імуногенні антигени називають протективними антигенами.
- Антигени, загальні для всієї популяції мікроорганізмів одного виду це видові антигени.
- Групові антигени визначають особливості варіантів збудників одного виду.
- Популяції збудників зі схожими груповими антигенами називають підвидами (варіантами, сероваріантами, штамами).

Антигена структура бактерій (на прикладі кишкової палички)





Особливості вірусів як антигенів

- Антигенами вірусів виступають усі компоненти вірусів (вірусні білки та нуклеїнові кислоти);
- Обов'язковий (облігатний) внутрішньоклітинний паразитизм;
- Високий рівень мінливості (швидкість розмноження та частота мутацій).

Фактори, що змінюють антигену структуру збудників

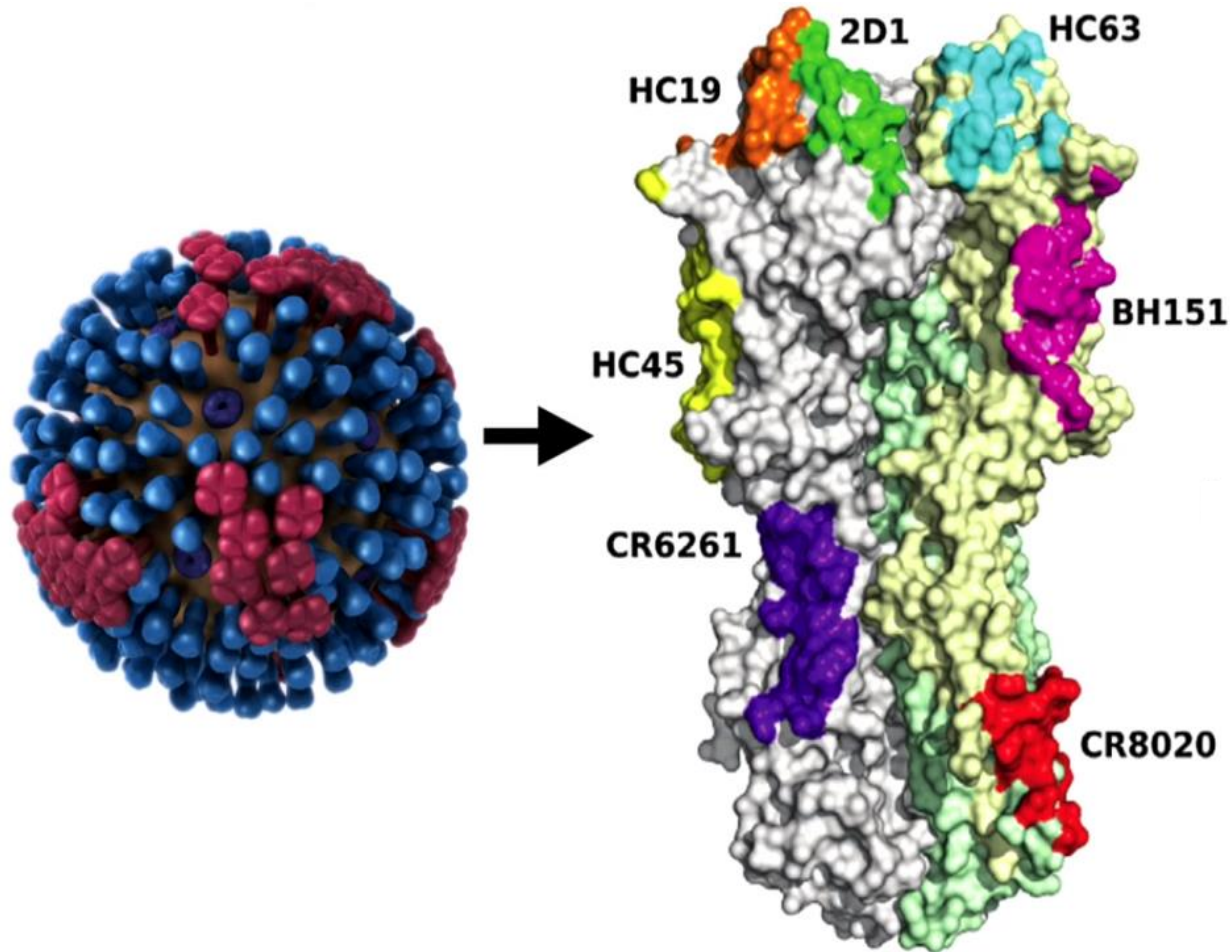
Фізичні фактори: зміни температури, дія ультрафіолетових та рентгенівських променів;

Хімічні фактори: зміни рН середовища, дія лугів, кислот, розчинників, дезінфектантів;

Біологічні фактори:

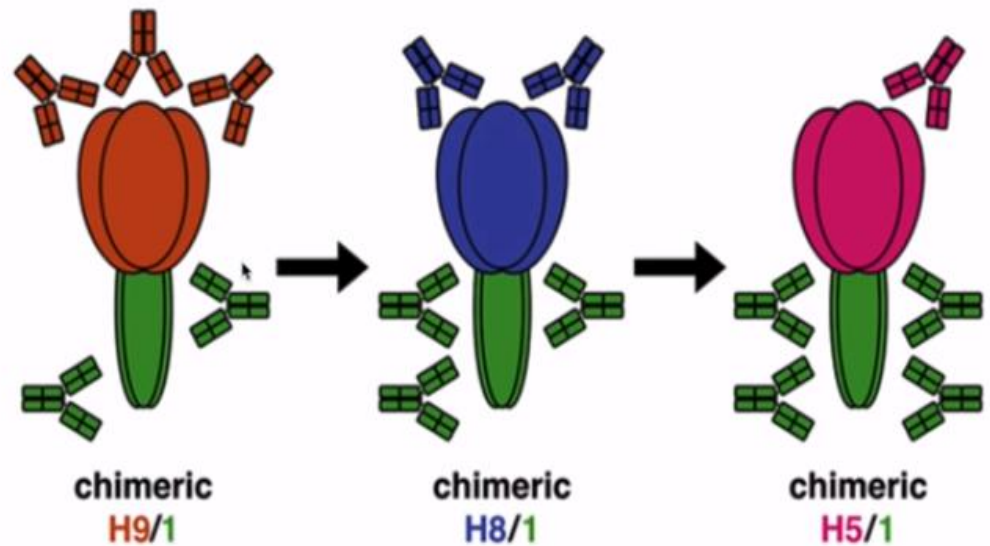
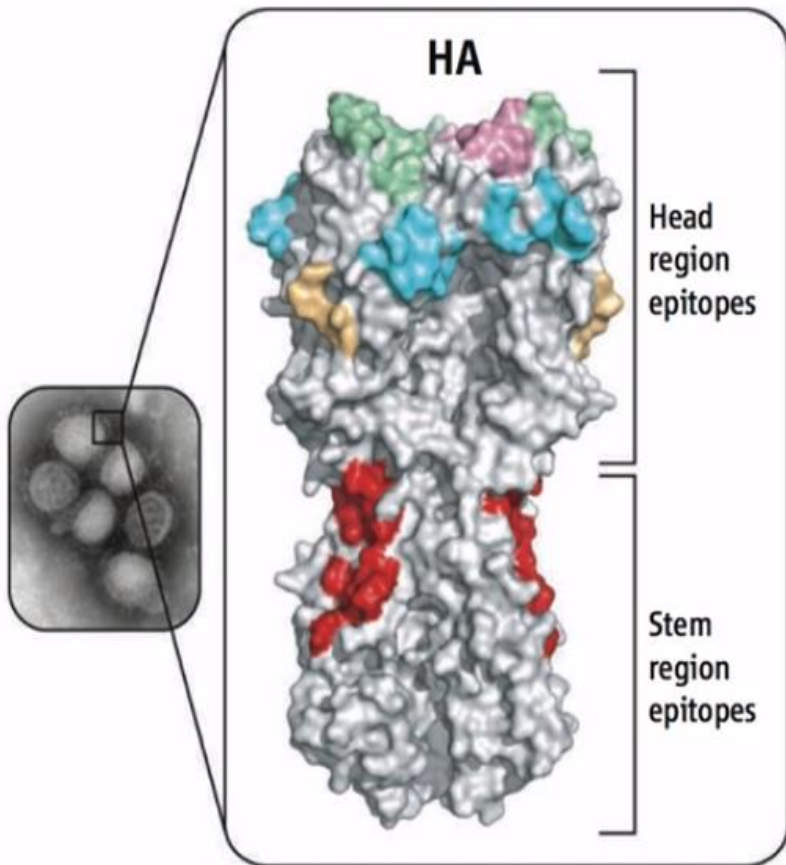
- Генетичні зміни самого збудника;
- Попадання в іншу тканину чи орган;
- Зміна хазяїна (попадання в організм іншого виду тварини або в організм людини);
- Протидія сильної імунної системи;
- Слабкість або відсутність дії імунної системи.

Зміна геному (антигенний дрейф) та антигенні варіанти вірусу грипу



- На схемі показані епітопи одного з поверхневих глікопротеїнів вірусу грипу – гемаглютиніну.
- Кожний колір позначає окремий епітоп.

Антигенні варіанти вірусу грипу та варіанти взаємодії антитіл з різними епітопами молекули гемаглютиніну (HA)

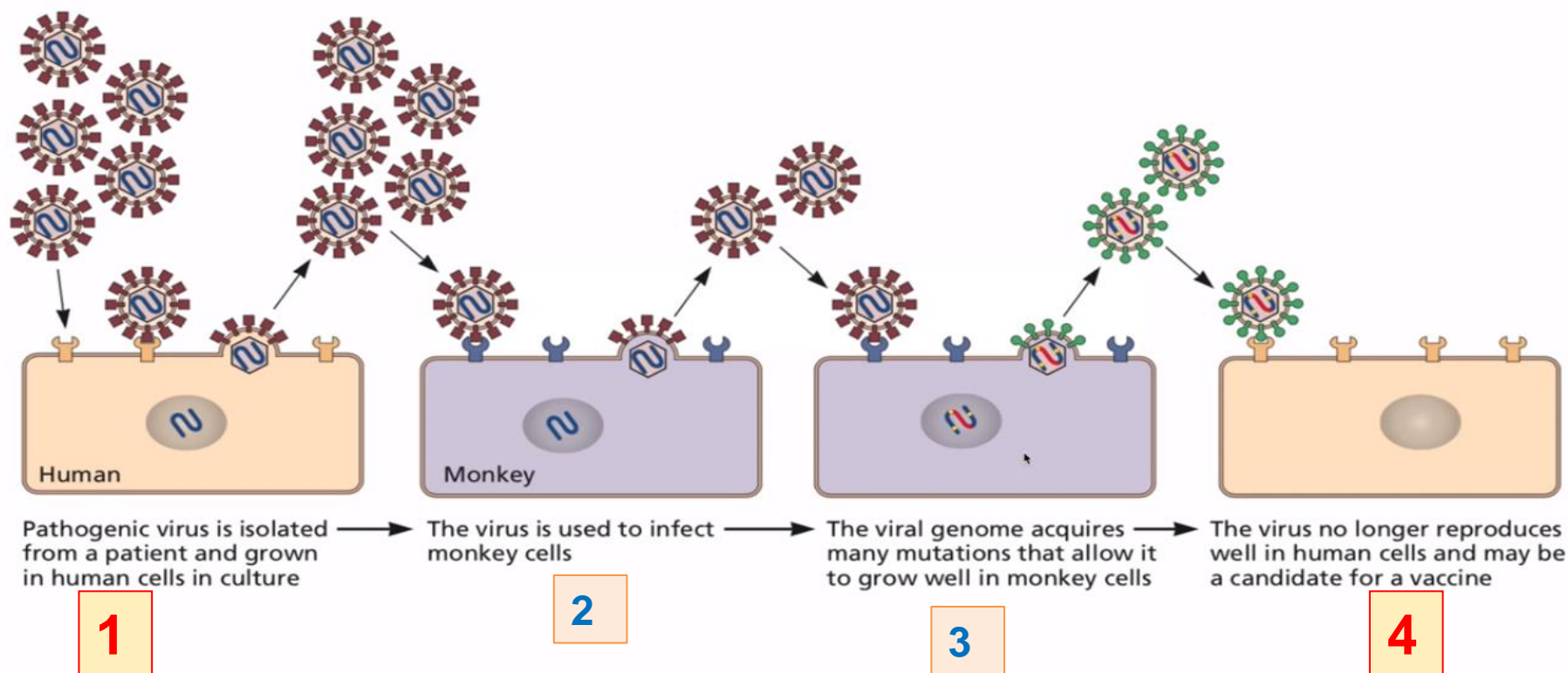


By exchanging the HA head domains, but retaining the same HA stalk domain, the antibody response can be redirected towards the otherwise immuno-subdominant stalk region.

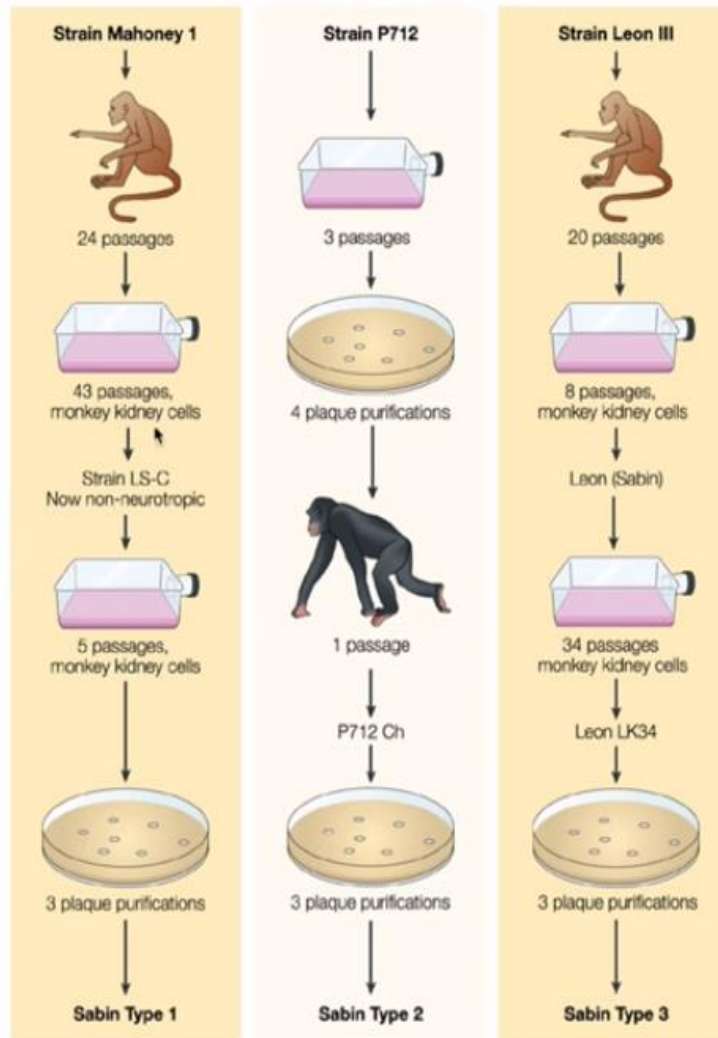
NPJ Vaccines. 2017; 2: 26.

Зміни вірусу грипу під час репродукції в різних клітинах:

- 1 – репродукція в клітині організму людини під час захворювання;
- 2-3 – тривале культивування вірусу в лабораторії в клітинах мавпи;
- 4 – змінений (ослаблений, атенуйований) вірус при попаданні в організм людини (клітини людини) не викликає захворювання і може бути використаний в якості вакцинного.



Приклад впливу на польовий варіант вірусу поліомієліту під час розробки вакцини (жива вакцина А.Сабіна)



А.Сабін випробував 3 варіанти атенуації польового вірусу:

1 та 3 – пасажування через організм мавп, а потім – тривале культивування в клітинах нирки мавп до одержання атенуйованого штаму вірусу;

2 – культивування в клітинах нирки мавп, а потім пасажування через організм мавп.

Albert Sabin's three strains of OPV licensed in the US in 1961

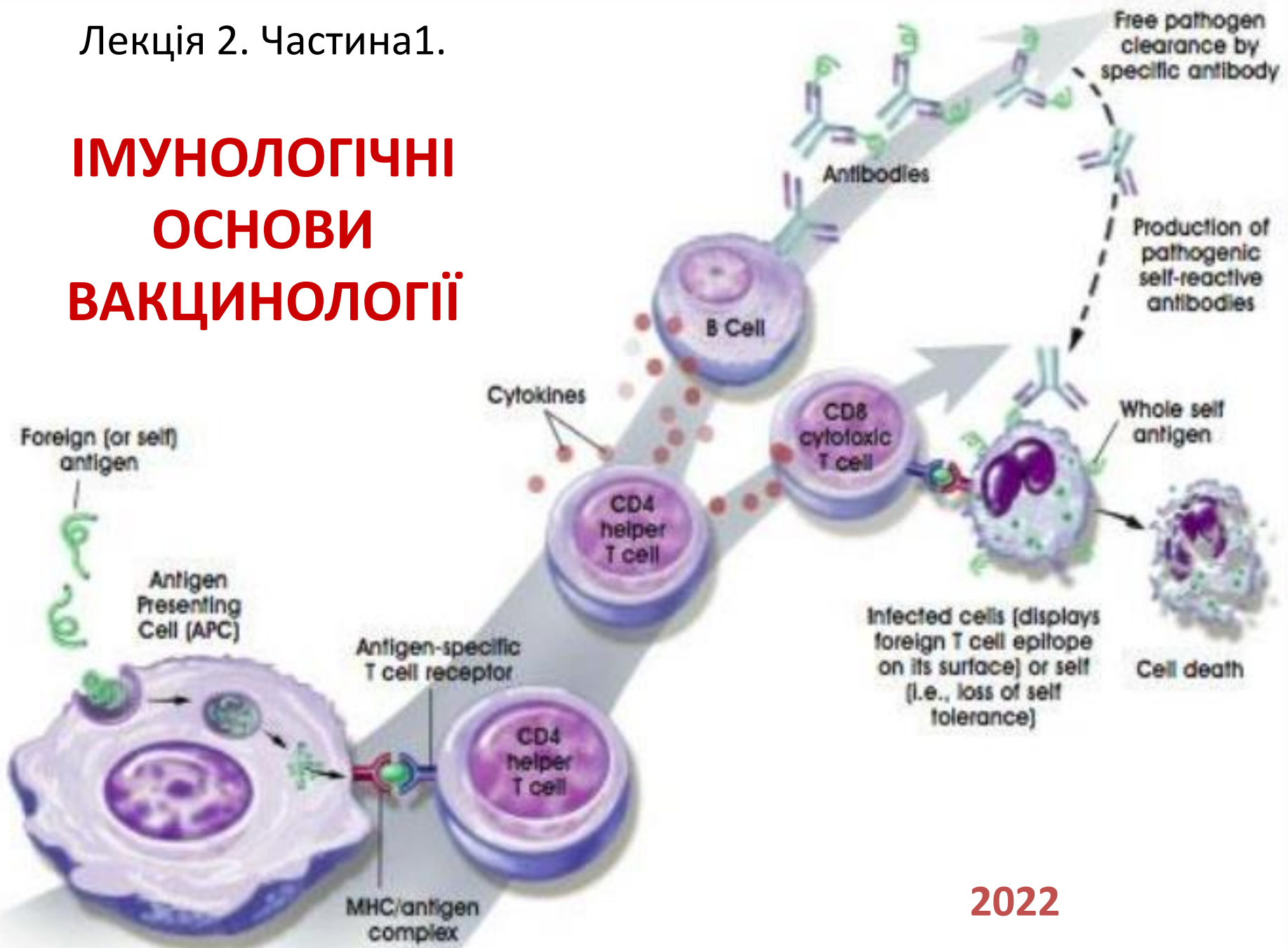
Домашнє завдання: дайте коротку і чітку
відповідь на запитання.

Дженнер не міг нічого знати про збудника чорної віспи, але запропонував спосіб її профілактики.

Які знання допомогли йому в розробці
методу вакцинації?

Лекція 2. Частина 1.

ІМУНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ВАКЦИНОЛОГІЇ



2022

План лекції

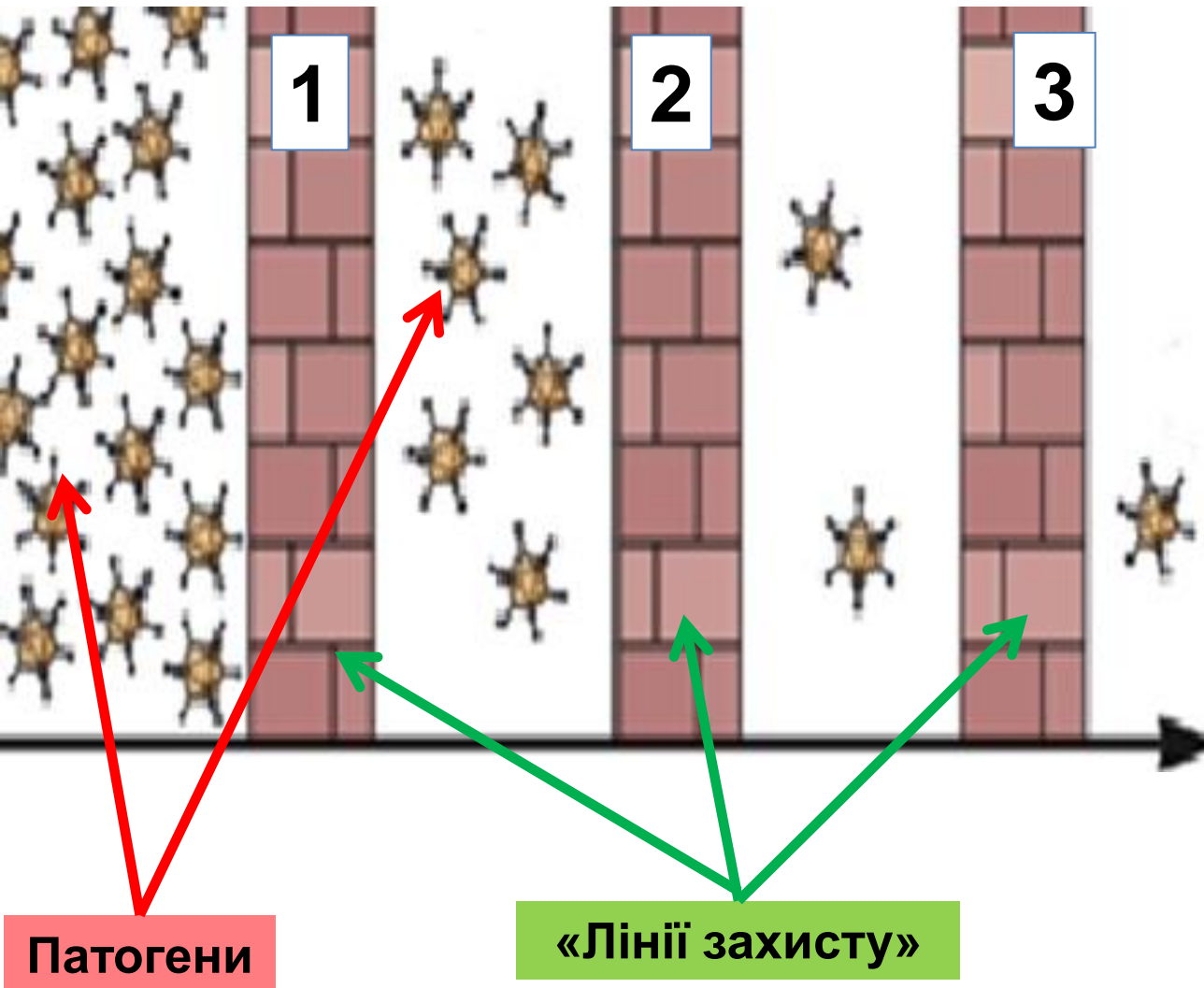
1. Роль клітинних та гуморальних факторів у формуванні імунної відповіді. Механізми пасивної передачі імунітету молодняку.
2. Форми імунного реагування.
3. Фактори впливу на формування імунної відповіді.
4. Формування та збереження імунної пам'яті.
5. Врахування особливостей імунної відповіді на бактерії та віруси. Здатність патогенів ухилятися від імунної відповіді та пригнічувати її.
6. Первинна і вторинна імунна відповідь.

Мета та головний підсумок імунної відповіді – елімінація антигену (виведення, видалення, руйнування або нейтралізація токсичності)

В ході будь-якої імунної відповіді антиген елінується двома шляхами:

- Цитотоксичний (клітинний) ефект – руйнування клітин-мішеней (змінених, «ненормальних» або чужорідних клітин), наприклад: інфікованих збудником або пухлинних клітин.
- Гуморальний ефект – дія РЕЧОВИН та елімінація антигену з їх допомогою (активація фагоцитозу, лізис клітин, зв'язування і виведення антигену, нейтралізація патогенності)

«Лінії захисту» багатоклітинного організму



1 – анатомічні бар'єри:

шкіра, слизові оболонки, сліна, сльози, кислоти, луги, апоптоз, аутофагія;

2 – неспецифічний імунітет:

фагоцити, комплемент, опсоніни, натуральні кілери;

3 – специфічний імунітет:

T-лімфоцити і B-лімфоцити.

Імунні реакції відбуваються завдяки речовинам, клітинам та органам (факторам) імунної системи.

Фактори імунітету

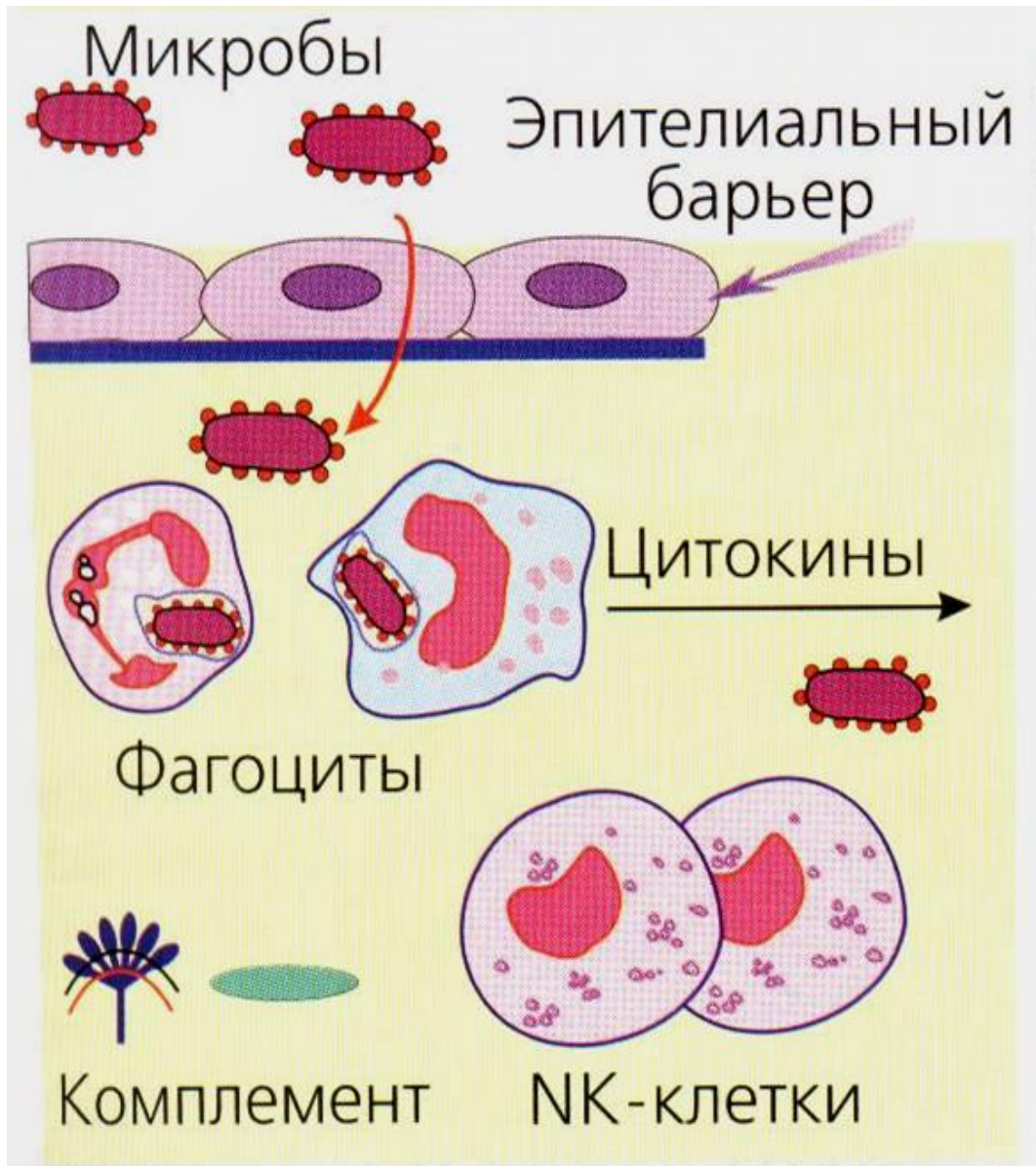
Вроджені (неспецифічні):

- Фактори, що залежать від органів та тканин: шкіра, слизові оболонки, бар'єрна функція лімфовузлів, **запалення**, **гіпертермія**
- Гуморальні фактори: кислоти, луги, лізоцим, **комплемент**, **інтерферон**, **природні антитіла**
- Клітинні фактори: **фагоцитоз**, **цитотоксичність** нульових кілерів

Набуті (специфічні):

- Фактори, що залежать від органів та тканин: гіперчутливість, імунологічні нагляд, толерантність та **імунологічна пам'ять**
- Гуморальні фактори **комплемент**, **специфічні антитіла**
- Клітинні фактори: **антитілозалежні фагоцитоз** та **цитотоксичність**

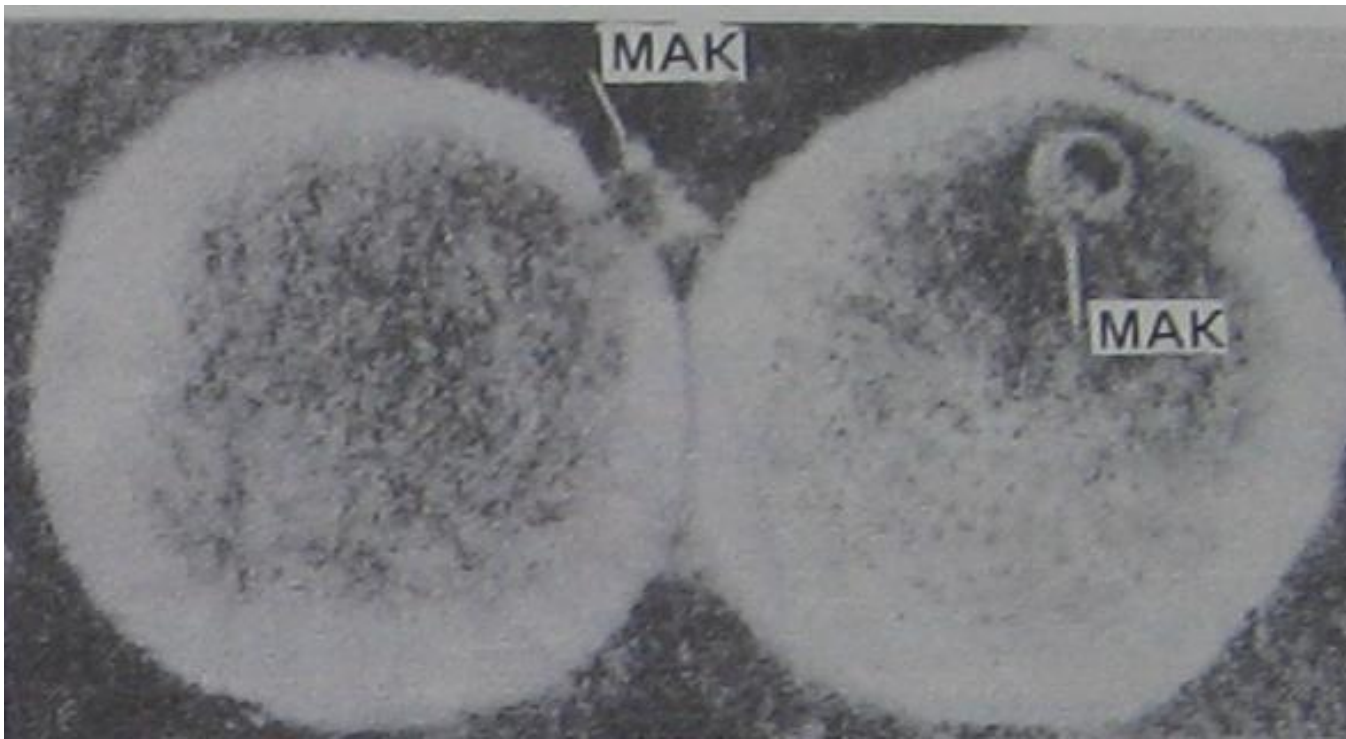
Схема формування вродженого (НЕспецифічного) імунітету



- Діють одразу після попадання антигену,
- Діють усі фактори одночасно,
- Діють проти більшості антигенів (збудників, токсинів),
- Не формується імунна пам'ять,
- Найбільш вірулентні збудники можуть обходити неспецифічні імунні механізми захисту.

Система комплементу – це складна каскадна система білків плазми крові, яка забезпечує захист від збудників (клітинних мікроорганізмів) і тісно пов'язана зі специфічними факторами. **Результат активації комплементу** – лізис (руйнування) клітини-мішені (бактерії, гриба, інфікованої або пухлинної клітини, клітин трансплантату)

Мембраноатакуючий комплекс (МАК) на поверхні клітини



Імунокомпетентні клітини (ІКК) – це клітини, які беруть участь в імунних реакціях

Класифікація ІКК:

За функціями:

АПК
Ефекторні
Регуляторні
Клітини пам'яті

За морфологією:

Дендритні АПК
Лімфоцити
Фагоцити (макрофаги і мікрофаги)

Фагоцитоз – це клітинний механізм зв'язування, поглинання і перетравлення антигенів (речовин і клітин)

До фагоцитів відносяться два типи клітин:

- гранулоцити (нейтрофіли, базофіли, еозинофіли)
- агранулоцити (моноцити та тканинні макрофаги)

Функції фагоцитів: захисна, дренажна, стимулювання синтезу медіаторів запалення, регуляторна

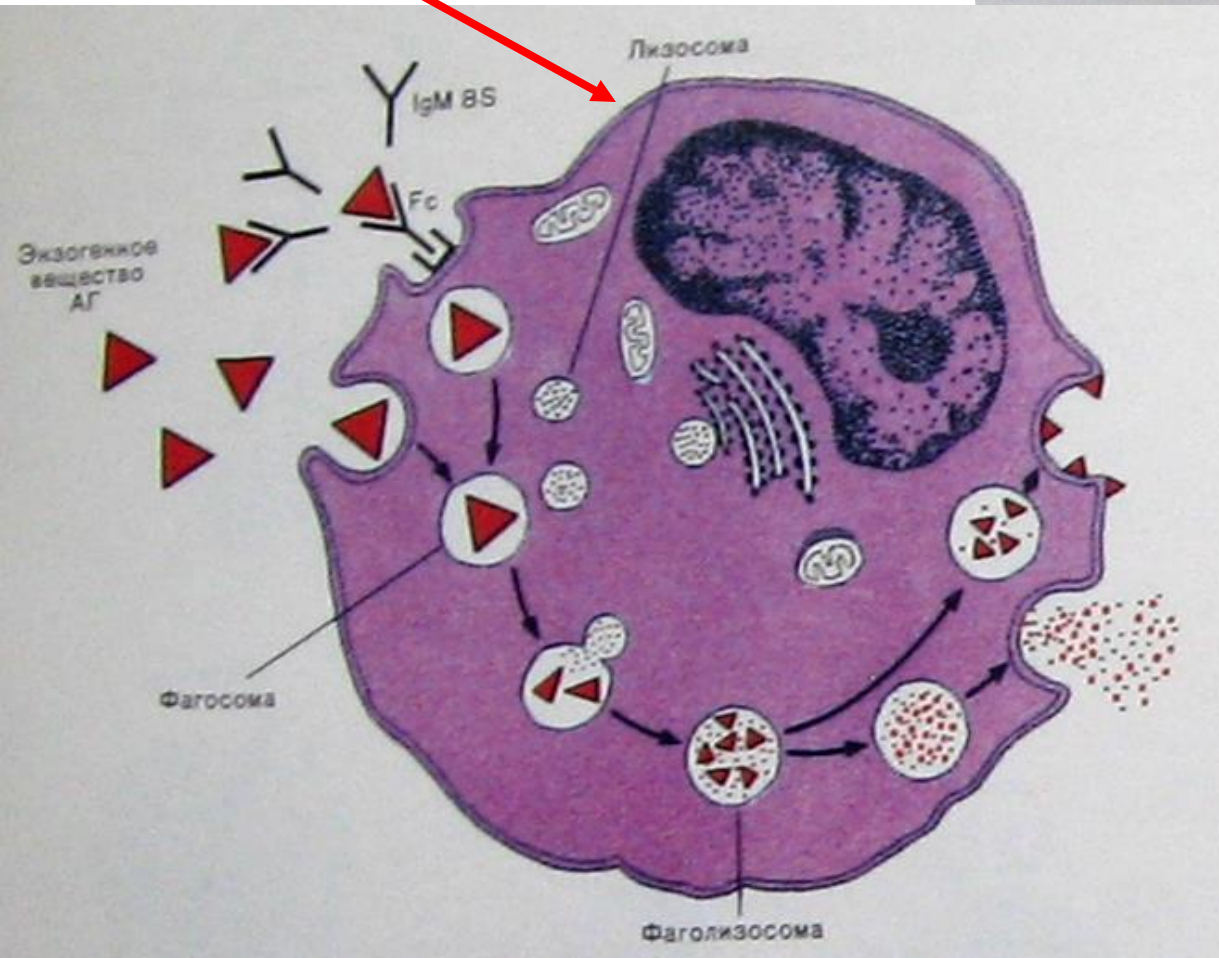
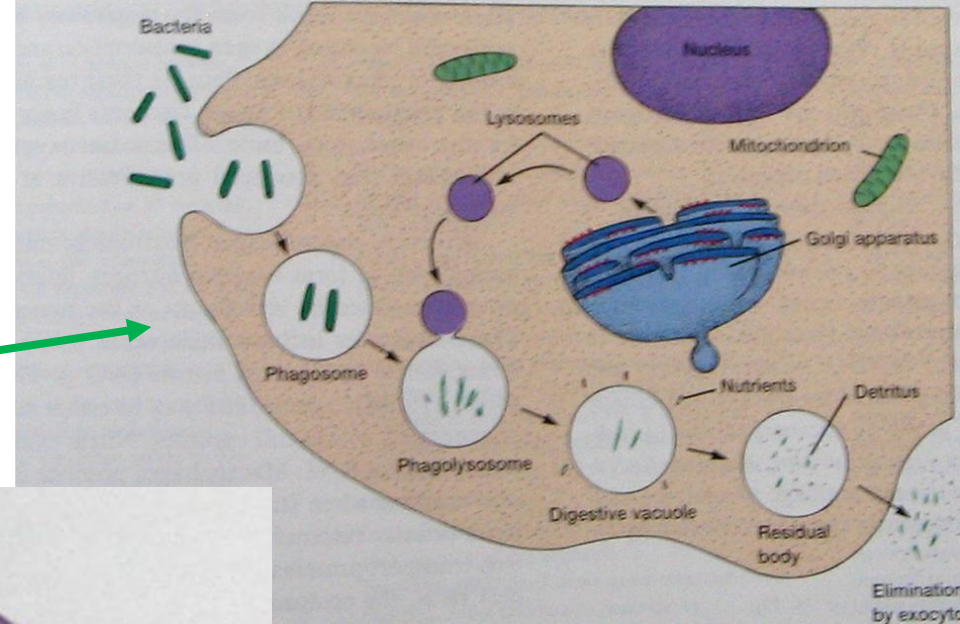
- Рецептори розпізнавання патогенів (PRR - Pattern recognition receptors)
- PRR виявляють на багатьох типах клітин (нейтрофіли, макрофаги, дендритні клітини, опасисті клітини). Основну групу PRR називають толл-подібними рецепторами (TLR).
- У ссавців і людини охарактеризовані 15 TLR (розташовані на мембрані, в ендосомах або в цитоплазмі клітин),

Рецептори макрофагів, які мають найбільше значення для фагоцитозу

- Лектин-зв'язуючі ділянки мембрани для **неспецифічного зв'язування неопсонізованих** бактерій (Toll-, TLR-рецептори);
- Рецептори для С3-компонента комплементу **для неспецифічного зв'язування неопсонізованих** бактерій;
- Рецептори для комплементу та Fc-фрагментів IgM **для неспецифічного зв'язування** опсонізованих бактерій;
- Рецептори для Fc-фрагментів IgG або IgA для **специфічного зв'язування** опсонізованих бактерій;
- Рецептори для С1-компонента комплементу для **специфічного зв'язування** опсонізованих бактерій

Порівняння фагоцитозу різними клітинами

(макрофагом і нейтрофілом)



Запалення (*inflammatio*) –

це комплекс судинно-тканинних,
клітинно-опосередкованих реакцій на дію
пошкоджуючого фактору

- Запалення — це захисна реакція багатоклітинного організму, яка розвивається як відповідь імунітету на дію пошкоджуючих факторів (травми, опіки, бактерії, віруси), направлена на усунення пошкодження та відновлення цілісності і функції тканин.
- В основі запалення лежить складний комплекс взаємодії клітинних і гуморальних факторів, що розвивається каскадно (поетапно), причому усі процеси пов'язані зі змінами в термінальних кровоносних судинах (капілярах).
- Запалення є механізмом, який індукує специфічну імунну відповідь.

Форми імунного реагування (специфічного):

Антитілоутворення - в організмі в невеликій кількості є **нормальні антитіла (IgM)**, які першими зустрічаються з антигеном; під час розвитку специфічної імунної відповіді синтезуються АТ різних класів; антитіла маркують антигени для клітинно-опосередкованих реакцій.

Кілінг, опосередкований клітинами (імунологічна клітинна цитотоксичність)

– це механізм знищення клітин-мішеней з участю імунних факторів: інфіковані клітини знищуються шляхом дії на них Т-кілерів; бактеріальні клітини та найпростіші - шляхом дії комплекменту.

Імунний (антитілозалежний) фагоцитоз – фагоцитоз антигену, який входить до складу імунного комплексу (АГ + АТ або АГ + АТ + комплекмент)

Імунологічна пам'ять – здатність організму до прискореної імунної відповіді при повторному контакті з антигеном. Результат первинної імунної відповіді - утворення Т- і В-клітин пам'яті. При повторній зустрічі з АГ імунна відповідь починається не з презентації АГ, а з активації Т- і В-клітин пам'яті

Імунологічна толерантність.

Реакції гіперчутливості

Етапи специфічної імунної відповіді

1. Розпізнавання, процесинг та презентація антигену АПК
2. Утворення клітин-ефекторів (Т-кілерів і плазматичних клітин) в результаті трьохклітинної кооперації: макрофаг, Т-хелпер та лімфоцит-ефектор
3. Імунний ефект (форма імунного реагування) – елімінація антигену завдяки цитотоксичному ефекту Т-клітин або шляхом синтезу антитіл плазматичними клітинами.
4. Формування імунної пам'яті

Види антигенпрезентуючих клітин (АПК)

- Дендритні АПК
- Макрофаги (моноцити крові та тканинні макрофаги)
- Мікрофаги (нейтрофіли крові)
- В-лімфоцити



Основні функції різних АПК

- розпізнавання антигенів за допомогою набору рецепторів, які взаємодіють з патогенами, комплементом, опсонінами, імуноглобулінами; фагоцитоз антигену;
- розщеплення (процесинг) антигенів на епітопи;
- утворення комплексів з молекул МНС та епітопу і експресія (виведення) його на поверхню клітини;
- презентація (представлення) епітопів АГ **лімфоцитам, які знаходяться в тканинах**;
- продукція медіаторів запалення;
- міграція в лімфатичні вузли або селезінку з метою активації **лімфоцитів, які знаходяться у вторинних лімфоїдних органах**;
- активація лімфоцитів та створення умов для **проліферації лімфоцитів та їх диференціювання у клітини-ефектори**.
- «зберігання» антигенів для постійної активації **клітин пам'яті**.

Схема процесингу та презентації антигену

- Майже всі повноцінні антигени розщеплюються протеолітичними ферментами з утворенням епітопів;
- Епітопи антигенів зв'язуються із молекулами головного комплексу гістосумісності (МНС) обох типів (I або II);
- Епітопи частини антигенів (наприклад, вірусів) в ендоплазматичній сітці з'єднуються з МНС I класу; а утворений комплекс презентується цитотоксичним лімфоцитам (**T_к**; **CD8+**);
- Епітопи інших антигенів (наприклад, бактерій і грибів) в везикулах з'єднуються з МНС II класу; а утворений комплекс презентується **T-хелперам (CD4+)**;
- T-хелпери можуть активувати клітинну імунну відповідь (T_{х1}) або гуморальну імунну відповідь (T_{х2})

Особливості розпізнавання та презентації антигенів в залежності від шляхів проникнення

- Процесинг антигену, що потрапив в тканини або шкіру, відбувається в тканинних АПК або клітинах Лангерганса, які мігрують в регіонарні лімфатичні вузли та активують розташовані там лімфоцити;
- Процесинг та презентація антигену, що потрапив в кров, відбувається в селезінці.
- Антиген, який попав на слизову оболонку, захоплюють спеціалізовані М-клітини і передають антиген АПК, що знаходяться в лімфоїдній тканині, асоційованій зі слизовими оболонками; АПК активують лімфоцити ЛТАС; при необхідності залучаються імунокомпетентні клітини (ІКК) лімфатичних вузлів (брижових, середостінних).

Результат активації Т-хелперів (CD4+)

1. Проліферація (перетворення у бластні клітини та їх ділення з утворенням клону ідентичних клітин),
2. Синтез цитокінів (ІЛ-2,-3,-4,-5; ІФН γ ; ГМ-КСФ) та експресія рецепторів до них;
3. Диференціювання нульових (неактивованих, T α 0) хелперів в одну з популяцій:

T α 1 – координують і регулюють клітинну імунну відповідь (цитотоксичний ефект і активація макрофагів)

T α 2 – координують і регулюють гуморальну імунну відповідь (диференціювання В-лімфоцитів у плазмоцити та синтез ними антитіл)

Властивості цитотоксичних Т-лімфоцитів (CD8+, Т-кілери, Т-ЦТЛ)

- Діють лише на клітини-мішені; можуть зв'язуватися з будь-якою зміненою клітиною організму
- Розпізнають антиген лише в комплексі з МНС І класу при корцепції CD8 або за допомогою FcR;
- Синтезують та накопичують білки перфोरини і гранзими, а також секретують фактор некрозу пухлин (ФНП)
- Знищують клітини-мішені трьома шляхами:
 - 1) утворення перфоринових отворів в оболонці клітини і дезінтеграція ДНК клітини гранзимами,
 - 2) включення механізму апоптозу клітини,
 - 3) антитілозалежний лізис клітини

Особливості гуморальної імунної відповіді

- Антиген може презентуватися різними клітинами: АПК, дендритними клітинами або самими В-лімфоцитами;
- На більшість повноцінних антигенів формується тимусзалежна імунна відповідь, коли В-лімфоцит обов'язково активується Т-хелпером;
- Окремі антигени В-лімфоцити можуть самостійно розпізнавати, презентувати та формувати тимуснезалежну імунну відповідь (без допомоги Т-хелперів);
- **Головний результат гуморальної імунної відповіді – синтез антитіл**

Антитіла (гамаглобуліни, імуноглобуліни, Ig) - це

унікальні розчинні глікопротеїни, які синтезуються у відповідь на введення антигену і здатні на специфічні реакції з ним

Ефекторні молекули гуморальної імунної відповіді.

Синтезуються плазмоцитами (плазматичними клітинами), які утворюються з В-лімфоцитів.

Властивості антитіл

- Валентність
- Специфічність
- Афінність (афінітет)
- Авідність

Специфічність антитіл це здатність антитіла реагувати тільки з тим антигеном, на який воно було синтезовано

Область рецептора, яка розпізнає антиген

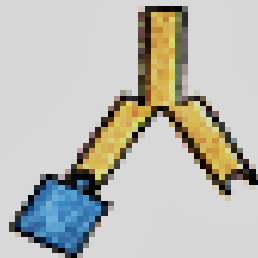


Валентність антитіл це число активних антигензв'язуючих фрагментів антитіл. Валентність залежить від кількості мономерів у молекулі антитіла.

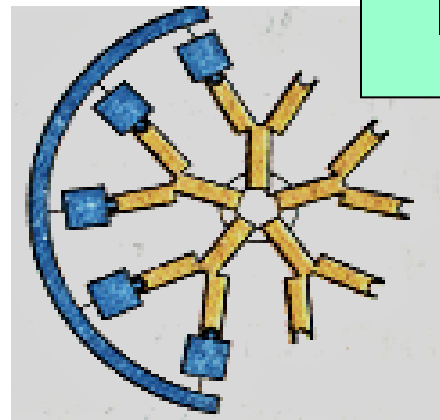
Fab-фрагмент і зв'язаний з ним антиген



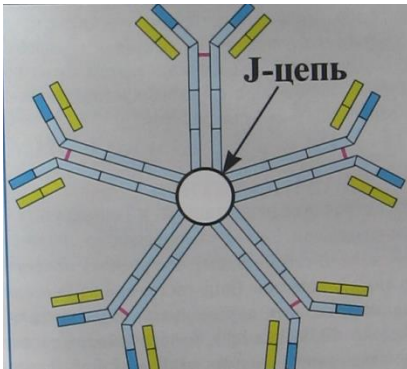
IgG



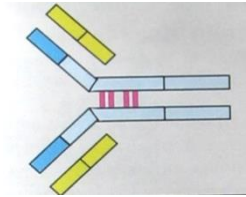
IgM



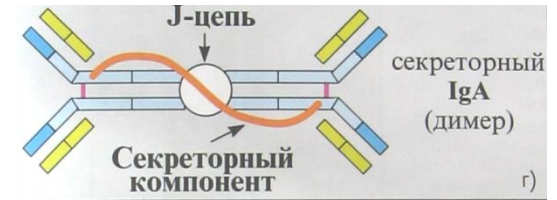
Ig M



Ig G



Ig A



- Природні (нормальні) антитіла, найменша специфічність;
- Синтезуються першими
- Активують комплемент сильніше інших класів Ig
- Не є антитілами імунної пам'яті

- Становлять 80% імуноглобулінів.
- Є регуляторами імунної відповіді за типом зворотного зв'язку.
- Схеми вакцинацій базуються на вивченні законів синтезу IgG.
- Мають найвищу специфічність (афінність);
- Для синтезу обов'язково участь Т-хелперів;
- Основні антитіла імунної пам'яті
- Проходять через плаценту

- Димер – секреторний імуноглобулін А – (S-IgA) знаходиться на слизових оболонках, в молозиві, молоці, сльозах; попереджає прикріплення бактерій до слизової оболонки; нейтралізує віруси і токсини бактерій
- Не активує комплемент
- Не проходить через плаценту

Способи переходу материнських антитіл нащадкам

Тварини	Передача через плаценту	Передача з молозивом
Коні, ВРХ, вівці, свині, олені, косулі, верблюди	відсутня	<i>IgG, IgM, IgA</i>
М'ясоїдні ссавці, миші, пацюки	<i>IgG</i>	<i>IgG, IgA</i>
Примати, комахоїдні, кажани, кролі, мурчаки (морські свинки)	<i>IgG</i>	відсутня
Птахи	передача <i>IgM</i> з жовтком яйця	відсутня

Лекція 2. Ч. 1.

ТЕСТИ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ЗНАНЬ

1. Специфічну імунну відповідь запускають такі механізми:

1. АПК захоплює та презентує антиген лімфоцитам, які потім активуються і диференціюються у ефektorні клітини.
2. Зустріч будь-якого лімфоциту з антигеном та активація цього лімфоциту.
3. В-лімфоцити самостійно можуть індукувати імунну відповідь (як гуморальну, так і клітинну).
4. Т-лімфоцити самостійно можуть індукувати імунну відповідь (як гуморальну, так і клітинну).

2. За клітинну специфічну імунну відповідь відповідають такі клітини:

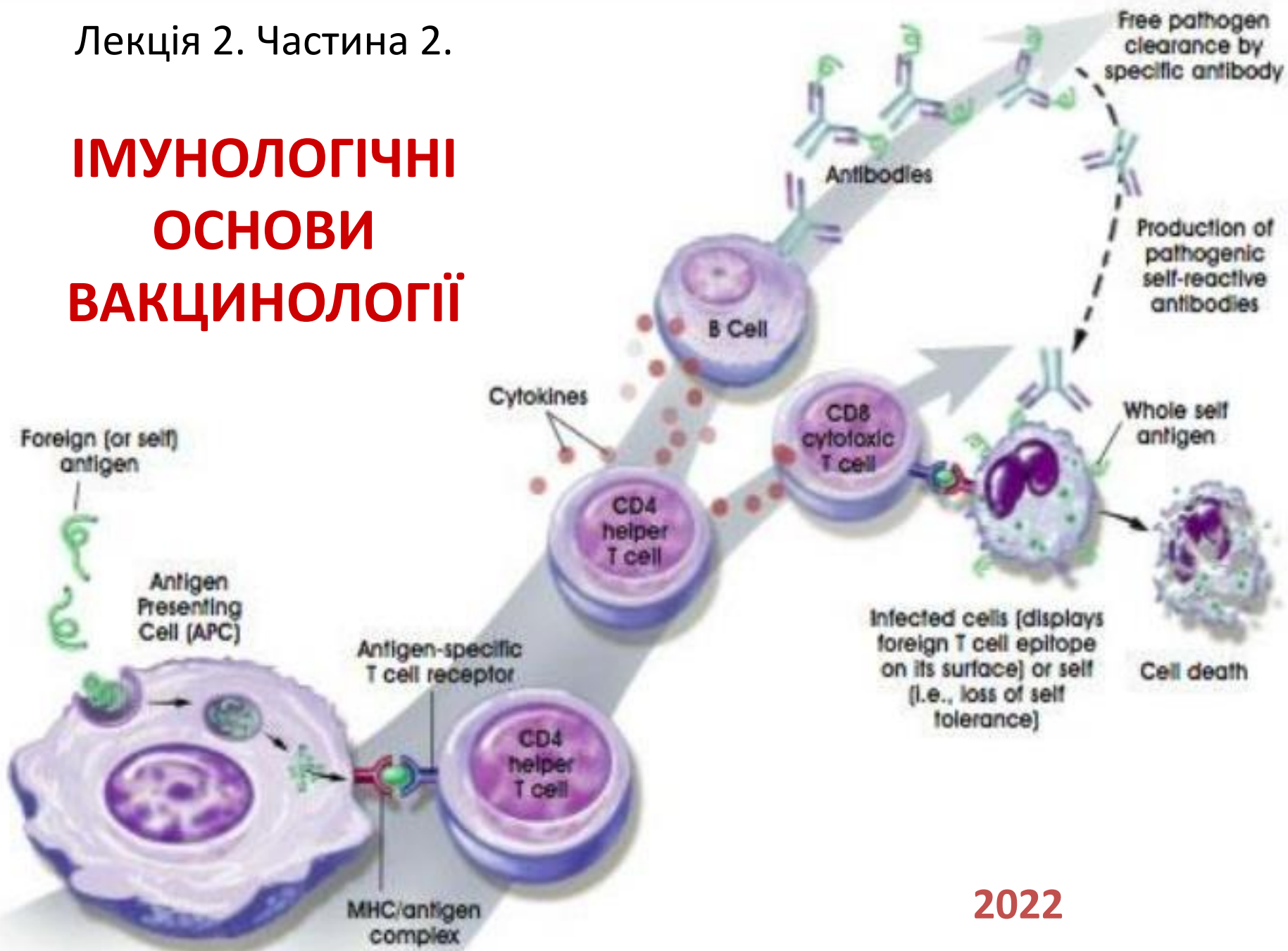
1. Тільки АПК
2. Обов'язкова взаємодія АПК, Т-хелперів та В-лімфоцитів
3. Обов'язкова взаємодія АПК, Т-хелперів та Т-кілерів
4. Тільки лімфоцити (без участі АПК)
5. Тільки В-лімфоцити
6. Тільки Т-лімфоцити
7. Механізм імунної відповіді вивчений недостатньо

3. Головний результат специфічної клітинної імунної відповіді - це:

1. Поява клону В-лімфоцитів, які диференціювалися у плазматичні клітини і почали синтезувати антитіла тільки класу М
2. Поява клону В-лімфоцитів, які диференціювалися у плазматичні клітини і почали синтезувати антитіла різних класів
3. Поява клону Т-хелперів, які активувалися при взаємодії із конкретним антигеном
4. Поява клону Т-кілерів, які активувалися при взаємодії із конкретним антигеном

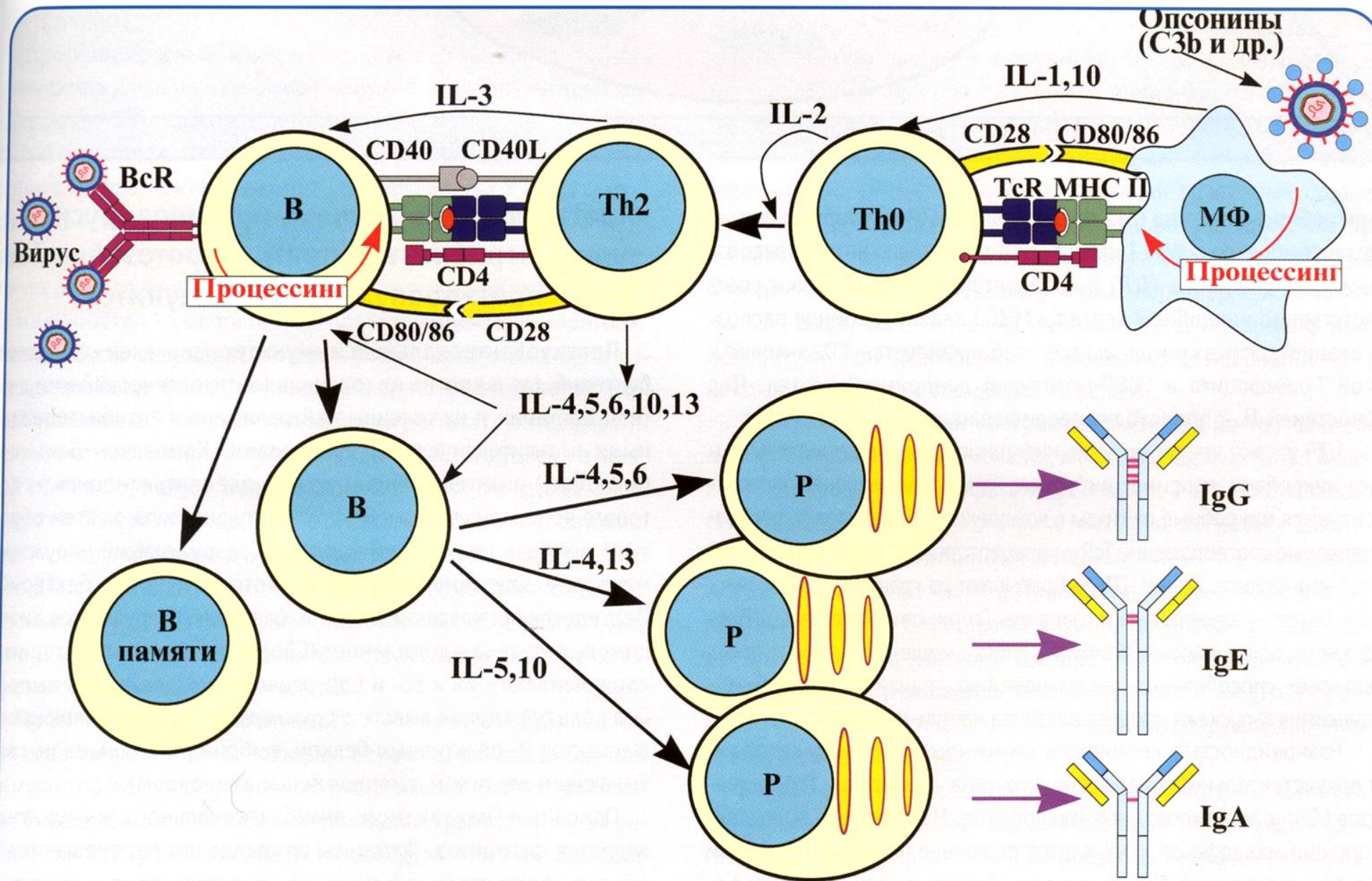
Лекція 2. Частина 2.

ІМУНОЛОГІЧНІ ОСНОВИ ВАКЦИНОЛОГІЇ



2022

Схема гуморальної імунної відповіді



Особливості гуморальної імунної відповіді

- Антиген може презентуватися різними клітинами: АПК, дендритними клітинами або самими В-лімфоцитами;
- На більшість повноцінних антигенів формується тимусзалежна імунна відповідь, коли В-лімфоцит обов'язково активується Т-хелпером;
- Окремі антигени В-лімфоцити можуть самостійно розпізнавати, презентувати та формувати тимуснезалежну імунну відповідь (без допомоги Т-хелперів);
- **Головний результат гуморальної імунної відповіді – синтез антитіл**

Антитіла (гамаглобуліни, імуноглобуліни, Ig) - це

унікальні розчинні глікопротеїни, які синтезуються у відповідь на введення антигену і здатні на специфічні реакції з ним

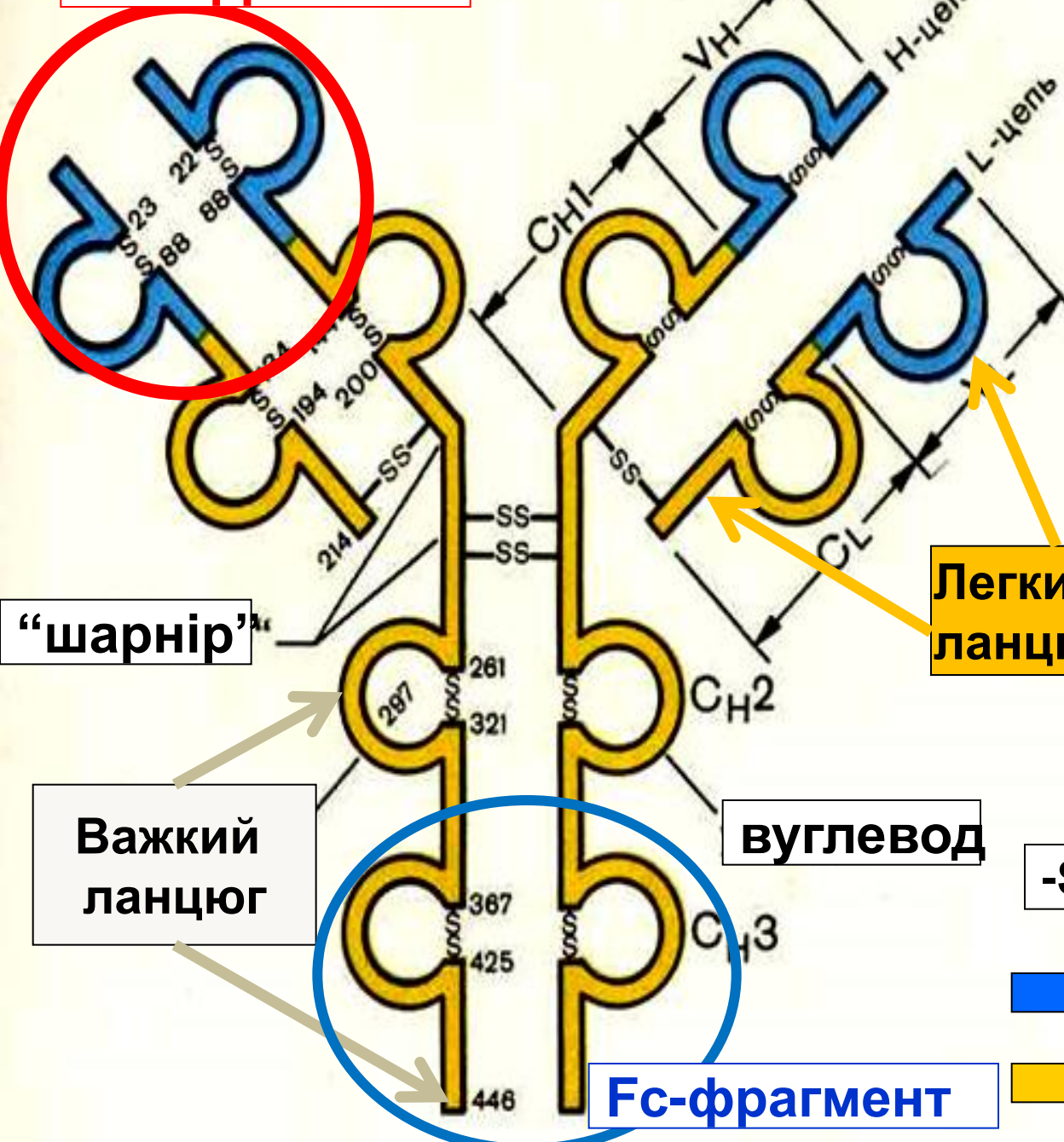
Ефекторні молекули гуморальної імунної відповіді.

Синтезуються плазмоцитами (плазматичними клітинами), які утворюються з В-лімфоцитів.

Властивості антитіл

- Валентність
- Специфічність
- Афінність (афінітет)
- Авідність

Fab-фрагмент



Молекули імуноглобулінів мають **доменну** будову: окремі ділянки ланцюга згорнуті в глобули (домени), які з'єднані лінійними фрагментами

"шарнір"

Важкий ланцюг

Легкий ланцюг

вуглевод

Fc-фрагмент

-SS-

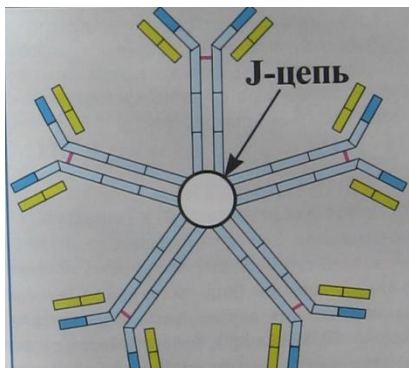


дисульфідні зв'язки

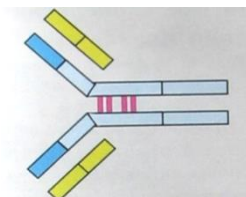
варіабельні області

константні області

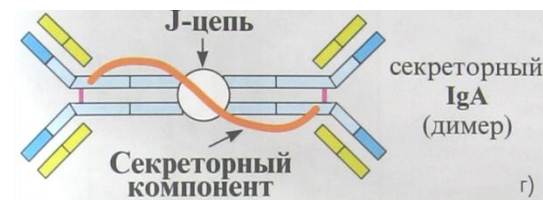
Ig M



Ig G



Ig A



- Природні (нормальні) антитіла, найменша специфічність;
- Синтезуються першими
- Активують комплемент сильніше інших класів Ig
- Не є антитілами імунної пам'яті

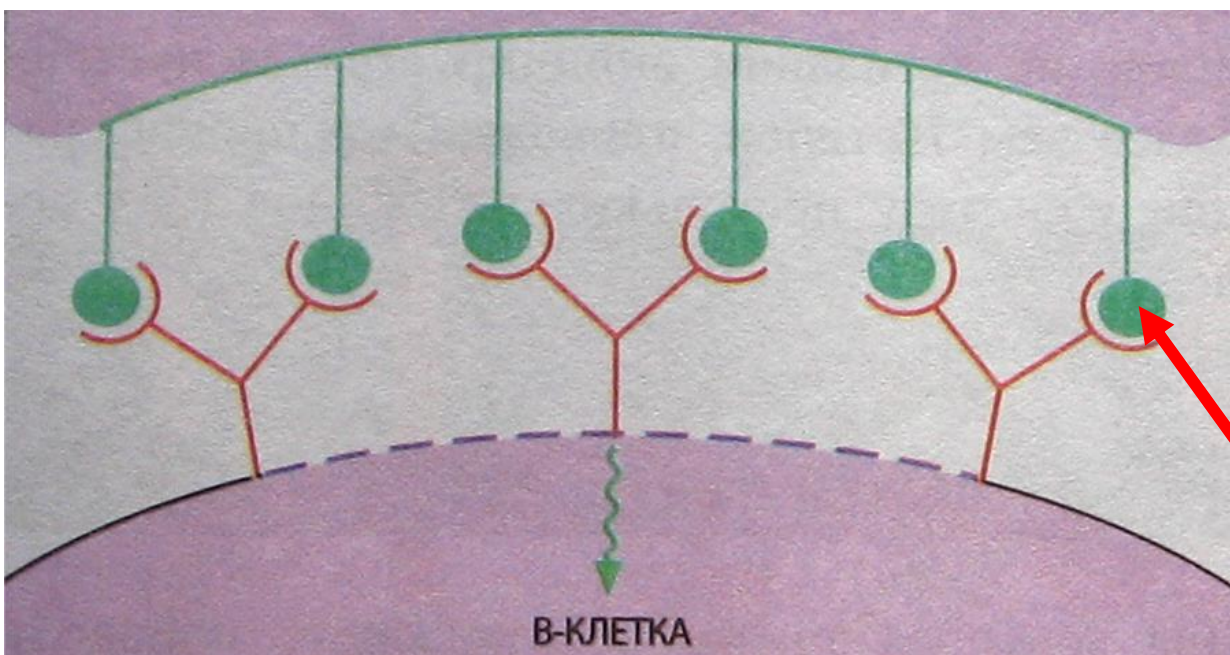
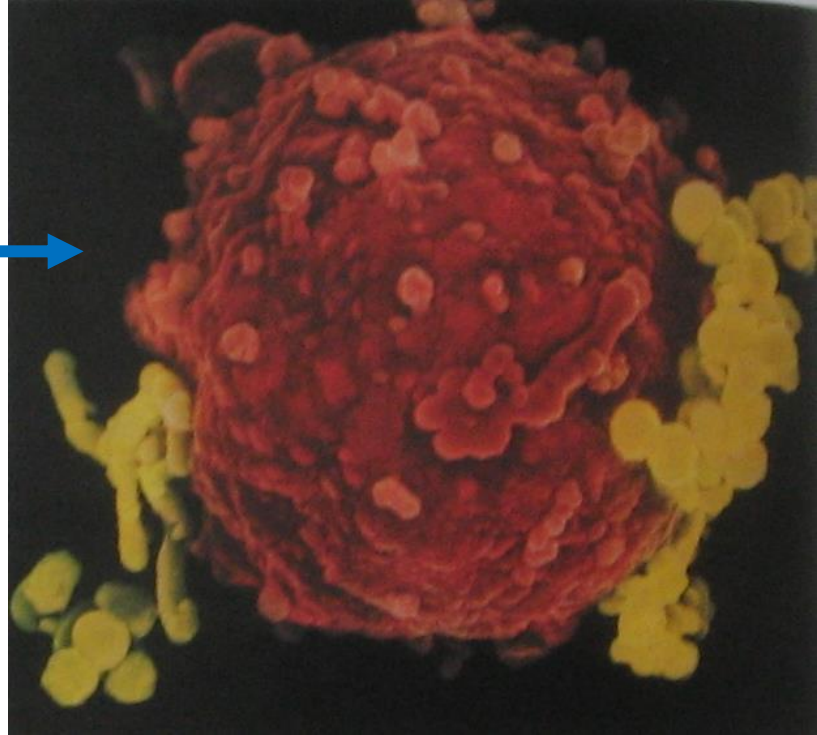
- Становлять 80% імуноглобулінів.
- Є регуляторами імунної відповіді за типом зворотного зв'язку.
- Схеми вакцинацій базуються на вивченні законів синтезу IgG.
- Мають найвищу специфічність (афінність);
- Для синтезу обов'язково участь Т-хелперів;
- Основні антитіла імунної пам'яті
- Проходять через плаценту

- Димер – секреторний імуноглобулін А – (S-IgA) знаходиться на слизових оболонках, в молозиві, молоці, сльозах; попереджає прикріплення бактерій до слизової оболонки; нейтралізує віруси і токсини бактерій
- Не активує комплемент
- Не проходить через плаценту

Способи переходу материнських антитіл нащадкам

Тварини	Передача через плаценту	Передача з молозивом
Коні, ВРХ, вівці, свині, олені, косулі, верблюди	відсутня	<i>IgG, IgM, IgA</i>
М'ясоїдні ссавці, миші, пацюки	<i>IgG</i>	<i>IgG, IgA</i>
Примати, комахоїдні, кажани, кролі, мурчаки (морські свинки)	<i>IgG</i>	відсутня
Птахи	передача <i>IgM</i> з жовтком яйця	відсутня

Контакт В-лімфоциту (червоний)
з бактеріями (жовті)



Розпізнавання
тимуснезалежного
антигену В-
лімфоцитом
(антиген містить
однакові епітопи)

Тимусзалежна гуморальна імунна відповідь

- АПК презентують антиген Тх (Т-хелперам);
- Тх взаємодіють з В-лімфоцитами і активують В-лімфоцити;
- Активовані В-лімфоцити проліферують (розмножуються) і з них утворюється клон плазматичних клітин, які синтезують антитіла різних класів: IgM, IgG, IgA або IgE;

Динаміка синтезу антитіл (фази):

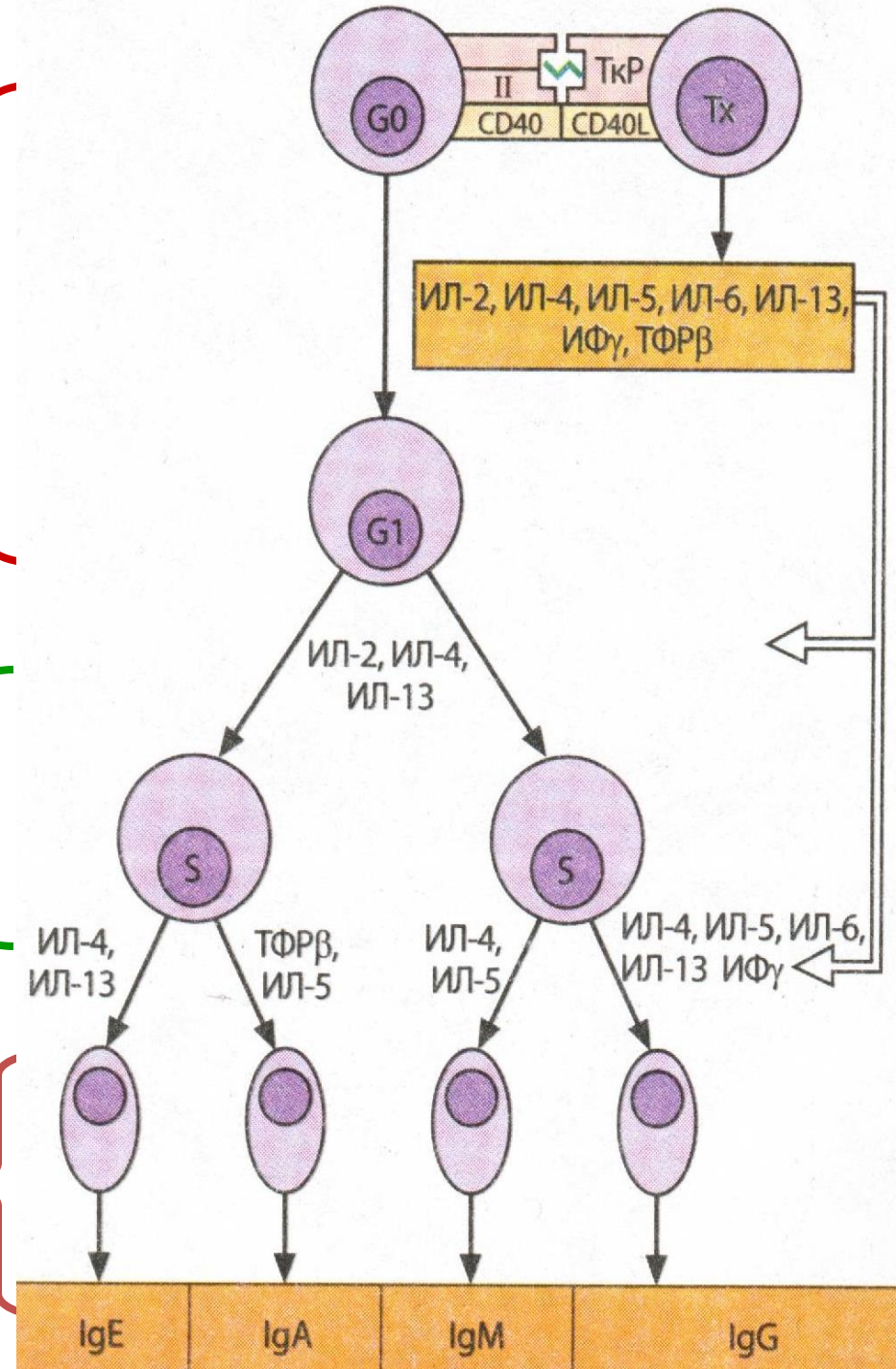
- Лаг-фаза – антитіл мало, і виявити їх в сироватці не вдається;
- Лог-фаза: титр антитіл поступово підвищується;
В період лог-фази відбувається дозрівання афінності та переключення на синтез антитіл інших класів (IgG, IgA, IgE).
Формується активна і тривала імунна пам'ять
- Фаза плато: стабільний високий титр антитіл;
- Фаза спадання відповіді: зменшення кількості антитіл.

Зміни В-лімфоцитів в ході імунної відповіді:

активація

проліферація

диференціювання,
дозрівання афінності
та переключення на
синтез антитіл інших
класів



Відмінності первинної та вторинної імунної відповіді

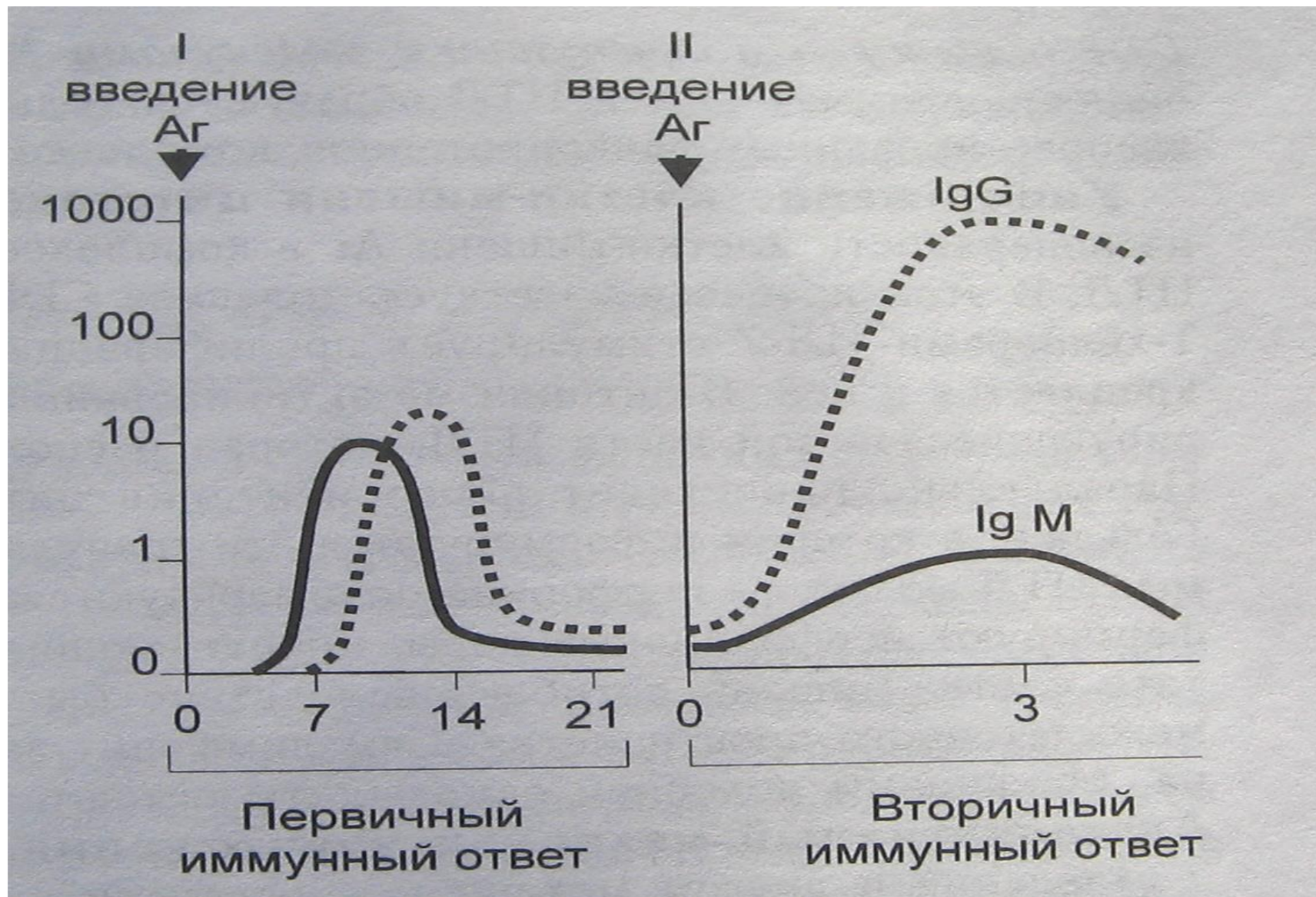
Первинна відповідь

- Першими синтезуються IgM, потім IgG (IgA чи IgE);
- Кількість антитіл невелика і наростає повільно;
- Афінність антитіл поступово підвищується;
- Рівень антитіл швидко падає після елімінації антигену

Вторинна відповідь

- Одразу синтезуються IgG (або IgA чи IgE);
- Афінність антитіл одразу дуже висока;
- Кількість антитіл наростає дуже швидко;
- Кількість антитіл довго зберігається на високому рівні

Динаміка синтезу антитіл при первинній та вторинній імунній відповіді



Імунна пам'ять – це здатність організму до прискореної імунної відповіді при повторному контакті з антигеном

В основі імунної пам'яті лежать такі явища:

- Збільшення чисельності лімфоцитів в порівнянні з першим контактом;
- Зміна властивостей лімфоцитів: підвищення їх чутливості до антигену;
- Для активації лімфоцитів достатньо лише одного контакту з антигеном
- Одразу синтезуються антитіла з високою афінністю.

Властивості клітин пам'яті

В-клітини пам'яті

- Висока спорідненість з антигеном
- Мають більше молекул МНС класу II;
- Мають довший період життя;
- З'являються в центрах розмноження вторинних лімфоїдних органів;
- Мігрують та постійно знаходяться в лімфовузлах або селезінці

Т-клітини пам'яті

- Активація можлива при взаємодії антигену з ТкР;
- При запаленні мігрують в пошкоджені тканини;
- Виділяють медіатори, які не здатні виділяти неактивовані Т-лімфоцити (інтерлейкіни 3, 4, 5, 6 та ГМ-КСФ)

Ухилення бактерій від дії антитіл

- Антигенна спорідненість з білками хазяїна (антигенна мімікрія)
- «Маскування» білками хазяїна
- Швидкість розмноження і високий ступінь мінливості
- Стадійність розвитку та зміна оболонкових структур
- Ферментативне розщеплення антитіл

Схема протівірусного імунітету:

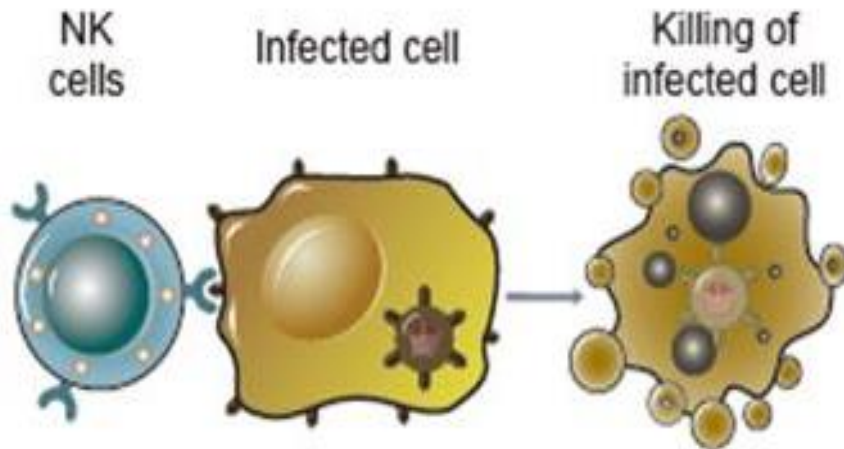
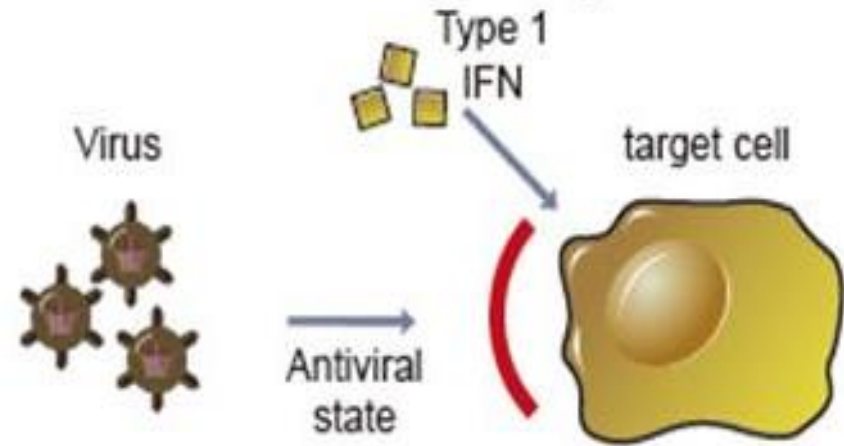
вродженого (а)

та

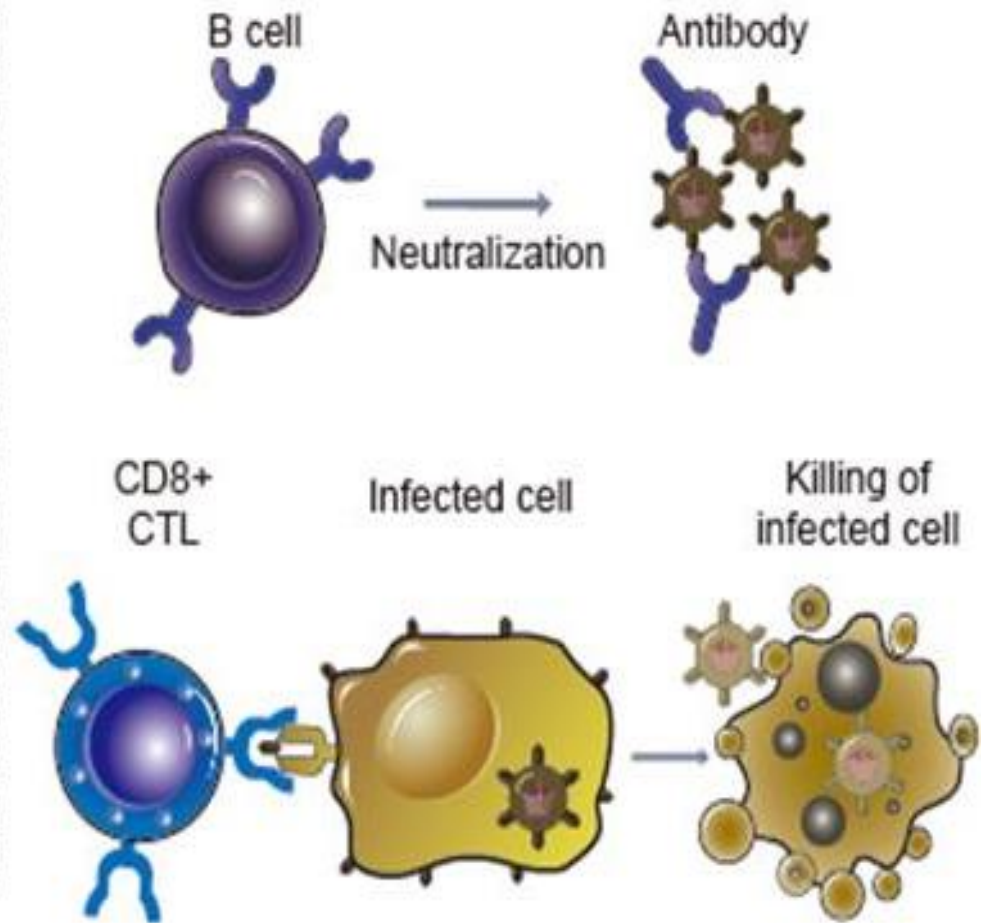
набутого (в)



a Innate immunity



b Adaptive immunity



Механізми протівірусної дії інтерферонів

- Експресія генів МНС I та II класів на поверхні інфікованої клітини;
- Активація макрофагів та знищення вірусів, які вони фагоцитували;
- Полегшення диференціації Т-лімфоцитів;
- Активація NK та Тц (Тк);
- Посилення АЗКЦ;
- Індукція стійкості до вірусу у здорових клітин;
- Пригнічення репродукції вірусу в інфікованій клітині шляхом пригнічення прикріплення вірусу до клітини, його проникнення та синтезу вірусних білків.

Шляхи ухилення вірусів від дії факторів імунітету

- Пригнічення синтезу інтерферонів (ІФН)
- Нейтралізація інтерферонів
- Пригнічення фагоцитозу (утворення оболонки з білків хазяїна)
- Використання фагоцитозу для проникнення в клітину
- Пригнічення функції презентації антигену
- Інактивування дії антитіл (антигенна мінливість)
- Використання клітин імунної системи в циклі розвитку
- Персистенція вірусів і включення вірусної нуклеїнової кислоти в геном клітини

Зміни фабрицієвої бурси при інфекційній бурсальній хворобі (хворобі Гамборо)



Фабрицієва бурса: 1-норма;
2 - збільшена при ХГ.

Механізми регуляції адаптивного імунітету:

- Толерантність
- Антиген
- Антитіла
- Регуляторні Т-клітини
- Гальмівні (інгібуючі) рецептори
- Імунорегуляторні цитокіни: IL-10, TGF- β .
- Регулювання апоптозу
- Нейроендокринна регуляція імунітету

Форми регуляторного впливу:

- Активація клітини (проліферація, диференціація, експресія рецепторів, синтез і секреція певних речовин)
- Супресія (інгібіція, пригнічення) функціональної діяльності клітини (припинення синтезу речовин або експресії рецепторів, загибель клітини - апоптоз)

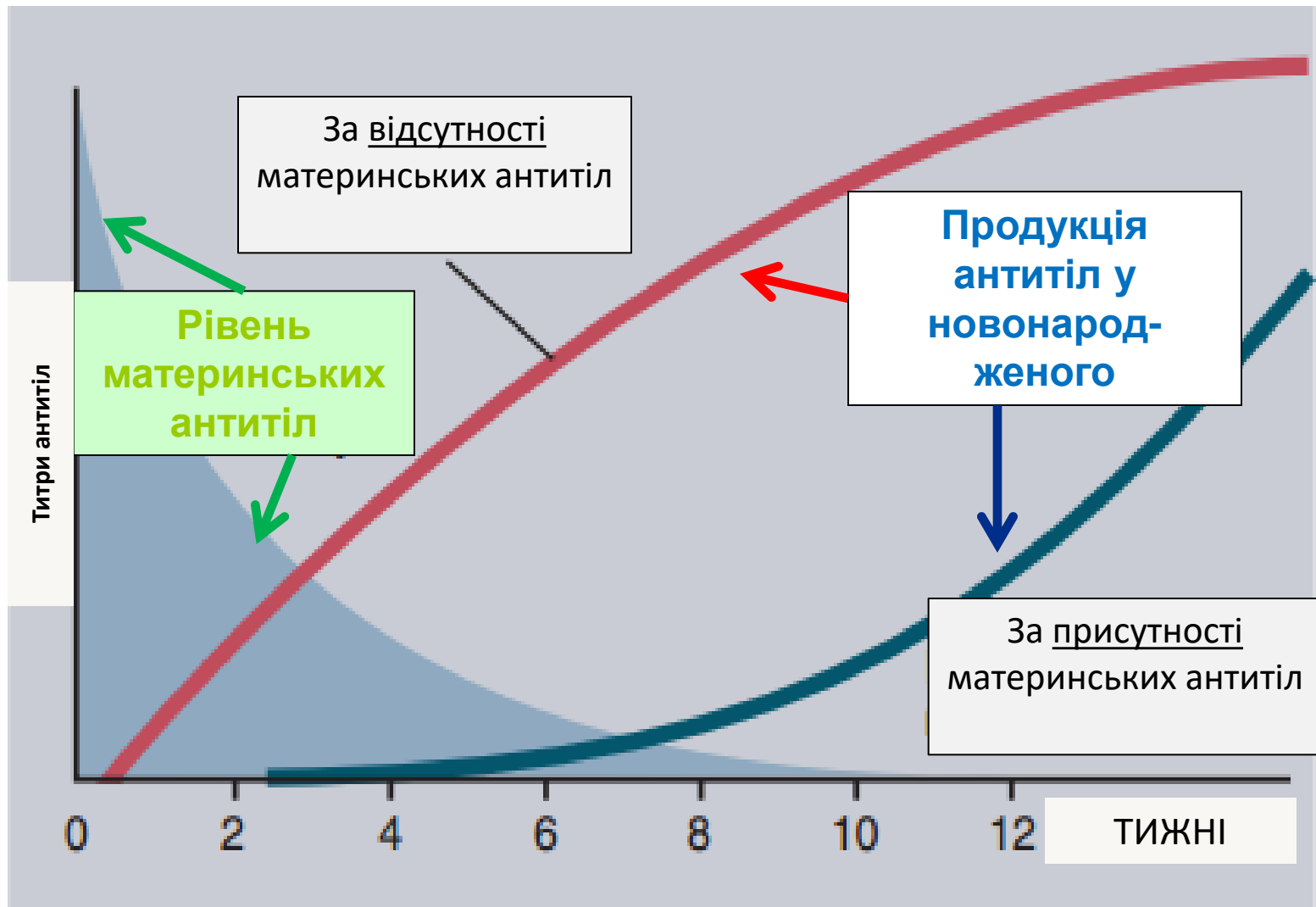
АНТИТІЛА як регулятори імунної відповіді

- Відповідь антитіл регулюється антигеном.
- Деякі полімерні антигени (наприклад, ліпополісахариди бактерій) можуть викликати В-клітинні відповіді без допомоги Т-клітин (Т-незалежна імунна відповідь).
- Більшість складних білкових антигенів індукують В-клітинні відповіді тільки в присутності CD4+ Т-клітин (Т-залежна імунна відповідь).
- Антитіла самі регулюють синтез антитіл за допомогою механізмів негативного зворотного зв'язку: велика кількість антитіл пригнічує відповідь В-клітин.
- Антитіла класу G, як правило, пригнічують продукцію як IgM, так і IgG, тоді як антитіла класу M мають тенденцію пригнічувати тільки синтез IgM.
- Це може перешкоджати успішній вакцинації новонароджених тварин через наявність материнських антитіл в організмі новонародженого.

Взаємозв'язок антигену та антитіл як основних факторів імунної відповіді



Присутність материнських антитіл у новонародженої тварини ефективно затримує початок синтезу власного імуноглобуліну за рахунок процесу негативного зворотного зв'язку.



Регуляторні Т-лімфоцити

- Імунна відповідь контролюється за допомогою активності регуляторних Т-клітин (Treg, CD 17).
- Treg-клітини секретують протизапальні цитокіни, наприклад: ІЛ-10 і TGF- β (ТФР- β).
- Інша підгрупа Т-клітин, клітини Th17, регулює запалення, секретуючи інтерлейкін-17 (IL-17).
- В результаті цих механізмів Treg-клітини пригнічують відповідь хелперних Т-клітин на антигени і запобігають активації Т-клітин за відсутності антигену.
- Регуляторні клітини можуть також пригнічувати відповіді Т-лімфоцитів CD4 і CD8 шляхами, незалежними від ІЛ-10 і TGF- β .
- Вважають, що регуляторна активність клітин регулює майже всі аспекти імунної реактивності: Treg-клітини постійно працюють протягом всього життя тварини, щоб запобігти аутореактивності; вони відповідальні за слабкість імунних відповідей у новонароджених.

Імунорегуляторні цитокіни: ІЛ-10

- ІЛ-10 є імунорегуляторним цитокіном, який пригнічує як вроджений, так і адаптивний імунітет. Родина ІЛ-10 включає такі інтерлейкіни: ІЛ-19, ІЛ-20, ІЛ-22, ІЛ-24, ІЛ-26, ІЛ-28 і ІЛ-29.
- ІЛ-10 продукується дендритними клітинами і субпопуляціями Т-хелперних клітин у відповідь на високі дози антигену та ІЛ-12.
- ІЛ-10 пригнічує синтез (TNF- α) і оксидантів.
- ІЛ-10 стимулює синтез протизапального цитокіну ІЛ-1RA.
- ІЛ-10 викликає апоптоз макрофагів, що розвиваються, та мастоцитів.
- ІЛ-10 пригнічує синтез цитокінів, які продукують Тх1 (ІЛ-1, IFN- γ , TNF- α), а також цитокінів, які синтезують Тх2 (ІЛ-4 і ІЛ-5).

Імунорегуляторні цитокіни: ТФР-β

- Трансформуючий фактор росту-β (ТФР-β, TGF-β) включає родину з п'яти глікопротеїнів.
- ТФР-β продукується тромбоцитами, активованими макрофагами, нейтрофілами, В-клітинами і Т-клітинами, а діє на Т- і В-клітини, дендритні клітини, макрофаги, нейтрофіли і фібробласти.
- ТФР-β регулює активність макрофагів: може пригнічувати або стимулювати, в залежності від присутності інших цитокінів.
- ТФР-β пригнічує респіраторний вибух і продукцію оксиду азоту, а також блокує диференціацію моноцитів і цитотоксичні ефекти активованих макрофагів.
- ТФР-β пригнічує проліферацію Т- і В-клітин і стимулює їх апоптоз.

Гормони та їх дія на імунокомпетентні клітини

Гормон	Клітина	Характер дії на клітини
Соматостатин	Т, В, Мф	Гальмування гуморальної імунної відповіді
Соматотропін	Лімфоцити	Впливає на міграцію та диференціацію, стимулює утворення АТ та Т-кілерів
Кортикотропін	Т, В, Мф	Уповільнює продукцію антитіл та цитокінів Т-лімфоцитами
Пролактин	Т, В, Мо, НК	Стимулює імунну відповідь та активність НК
Вазопресин	Т-клітини	Стимулює синтез ІФНγ
Прогестерон	Лімфоцити	Імуносупресивна дія

Вплив стресу на імунну систему

- Невеликі напади стресу посилюють імунну відповідь, але тривалий стрес пригнічує.
- Психічні установки, особливо сильний стрес, впливають на стійкість до інфекційних захворювань, уповільнюють загоєння ран і продукцію антитіл.
- Стрес може пригнічувати відповіді Т-клітин, активність НК-клітин, продукцію IL-2 і експресію IL-2R на лімфоцитах.
- Стрес у вагітних тварин приводить до пригнічення імунітету у їх потомства.
- Ієрархія домінування регулює багато популяцій ссавців. Якщо в групу вводяться нові особини або домінуюча тварина втрачає своє становище в результаті реорганізації, виникають стреси.

Роль інших факторів, що впливають на імунну відповідь

- Генетичні чинники: гуморальна імунна відповідь детермінована генами МНС (від них залежать дефекти процесингу та презентації АГ).
- Статеві гормони: естроген обумовлює більш високий рівень сироваткових і секреторних Ig у жінок, але і велику схильність до аутоімунних захворювань.
- Харчовий раціон: недостатність білків в їжі знижує ефективність будь-якої імунної відповіді.
- Вік: ослаблення відповіді на інфекційні агенти з віком (падіння рівня ІЛ-2 і активності НК і підвищення рівня ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6).

Лекція 2. Частина 2.

**ІМУНОЛОГІЧНІ
ОСНОВИ
ВАКЦИНОЛОГІЇ**

ТЕСТИ ДЛЯ ПЕРЕВІРКИ ЗНАНЬ

1. За гуморальну специфічну імунну відповідь
відповідають такі клітини:

1. Тільки АПК
2. Тільки В-лімфоцити
3. Тільки Т-лімфоцити
4. Тільки лімфоцити (без участі АПК)
5. Обов'язкова взаємодія АПК, Т-хелперів та Т-кілерів
6. Обов'язкова взаємодія АПК, Т-хелперів та В-лімфоцитів
7. Механізм імунної відповіді вивчений недостатньо

2. Головний результат специфічної гуморальної імунної відповіді - це:

1. Поява клону В-лімфоцитів, які диференціювалися у плазматичні клітини і почали синтезувати антитіла тільки класу М
2. Поява клону В-лімфоцитів, які диференціювалися у плазматичні клітини і почали синтезувати антитіла різних класів
3. Поява клону Т-хелперів, які активувалися при взаємодії із конкретним антигеном
4. Поява клону Т-кілерів, які активувалися при взаємодії із конкретним антигеном

3. Материнські антитіла у ссавців передаються молодняку таким шляхом:

1. Через плаценту у всіх видів ссавців
2. Через плаценту у м'ясоїдних
3. Через плаценту у свиней
4. Через плаценту у копитних
5. Через плаценту у гризунів
6. Через плаценту у приматів

4. Материнські антитіла у ссавців передаються молодняку таким шляхом:

1. Із молозивом у всіх видів ссавців
2. Із молозивом у м'ясоїдних
3. Із молозивом у свиней
4. Із молозивом у копитних
5. Із молозивом у гризунів
6. Із молозивом у приматів

5. Материнські антитіла у передаються пташеняттям таким шляхом:

1. Із молозивом
2. Через плаценту
3. Через жовток яйця
4. Антитіла пташеняттям не передаються

ВИДИ ВАКЦИН ТА ЇХ ОСОБЛИВОСТІ



План

1. Вакцинація як спосіб профілактики інфекційних хвороб тварин.
2. Класифікація вакцин в залежності від складу, виду антигену та його антигенної структури.
3. Характеристика інактивованих вакцин.
4. Характеристика живих вакцин.
5. Характеристика інших видів вакцин.

Вакцинація як спосіб профілактики інфекційних хвороб тварин.

Вакцина – біологічний препарат, що містить певний антиген (антигени), і застосовується для створення активного штучного імунітету

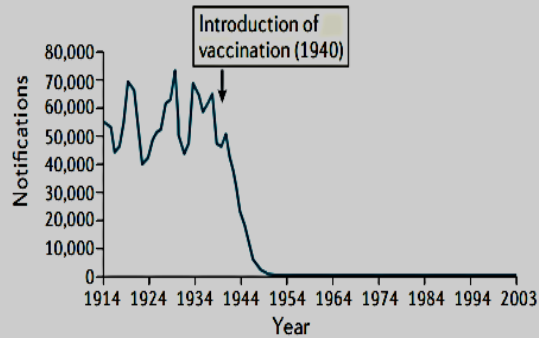


Лікування чи профілактика?

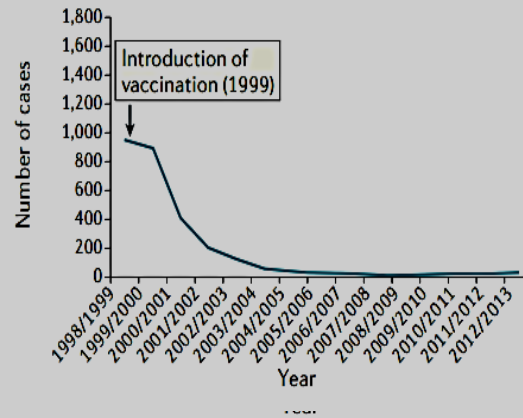
Вплив вакцинації на захворюваність людей у Великій Британії

а – на дифтерію,
б – менінгококову інфекцію,
с – поліомієліт,
д – гемофільоз,
е – кір,
ф – кашлюк (рос. коклюш).

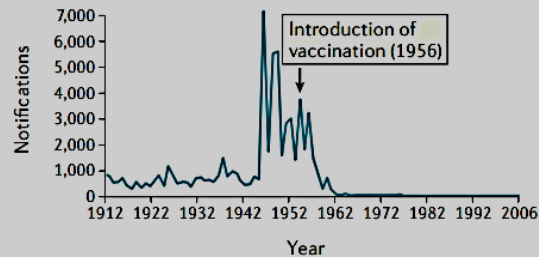
a Diphtheria



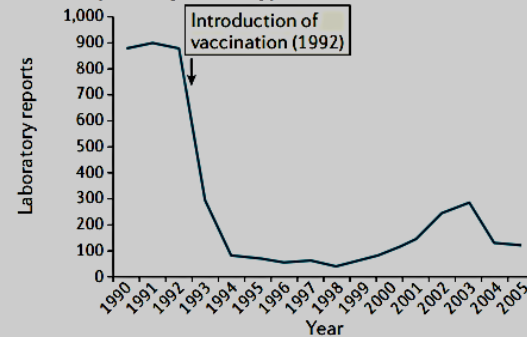
b Capsular group C meningococcus



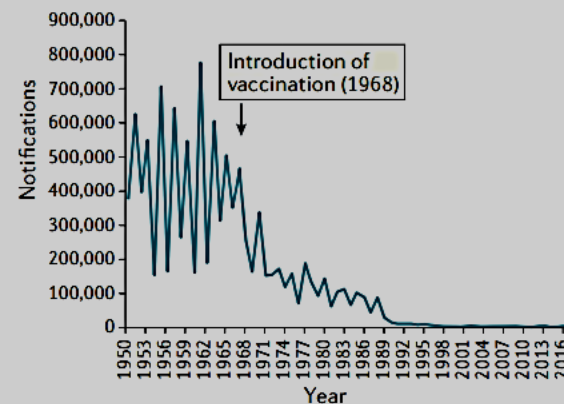
c Polio



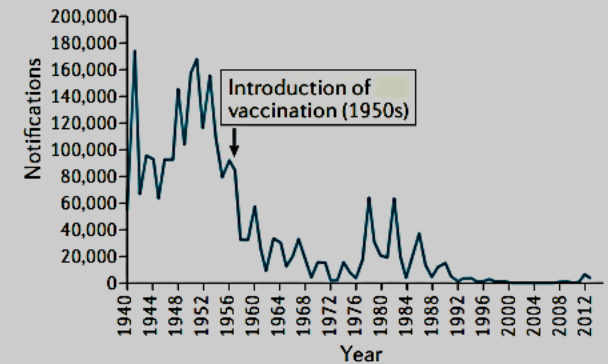
d Haemophilus influenzae type B



e Measles



f Pertussis



Колективний імунітет є важливою характеристикою вакциноіндукованого захисту

- Колективний імунітет виникає тоді, коли частина популяції (людей або тварин) стає несприйнятливою до хвороби.
- Для цього певний відсоток осіб має перехворіти або вакцинуватися. Це називається порогом колективного імунітету. Чим швидше поширюється інфекція, тим вищий поріг.
- Прикладом для ілюстрації є кір – це вірусна інфекція, яка передається повітряно-крапельним шляхом. Для того, аби досягти колективного імунітету, **95% населення мають бути вакциновані**. У такому разі знижується ймовірність передачі хвороби від людини до людини, і захист отримують навіть ті, хто за станом здоров'я не може щепитися.
- **Є два шляхи досягнення колективного імунітету** – поширення інфекції природним шляхом та вакцинація.
- При природному поширенні інфекції достатня кількість осіб має перехворіти і виробити захисні антитіла до збудника.
- Перевага вакцинації полягає в тому, що вона сприяє виробленню імунітету, не призводячи до розвитку хвороби, появи ускладнень та смерті.

Коллективный иммунитет (схема)

Червоним кольором позначені хворі особи;

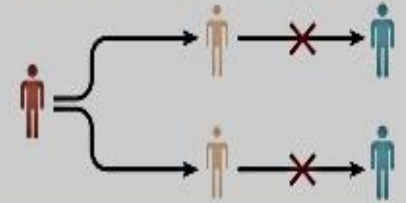
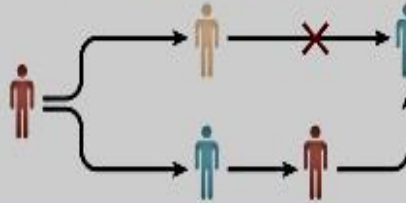
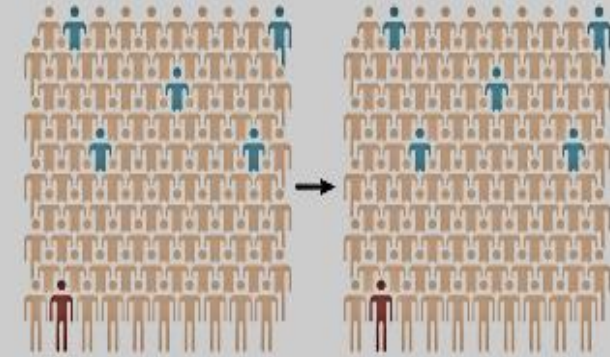
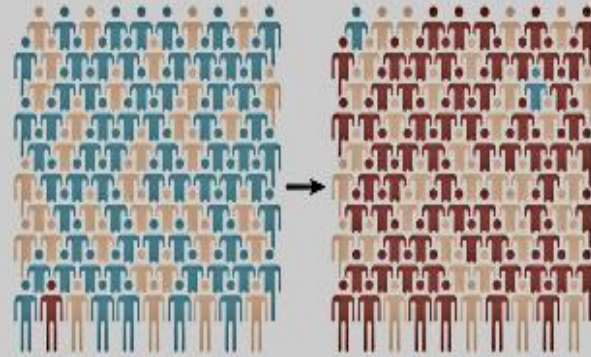
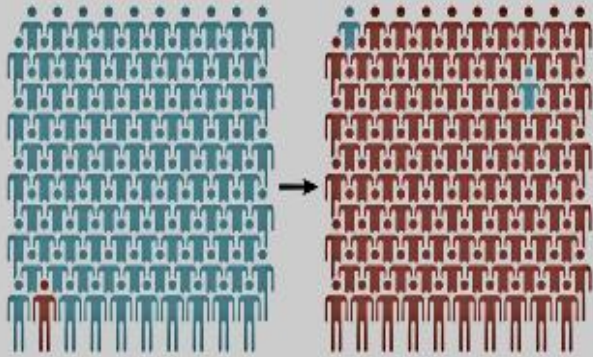
синім – сприйнятливі;

рожевим – вакциновані

Вакцинованих немає

Кількість вакцинованих низька

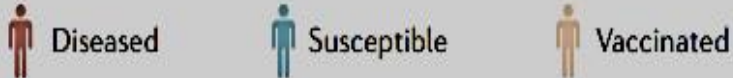
Кількість вакцинованих достатня для створення колективного імунітету



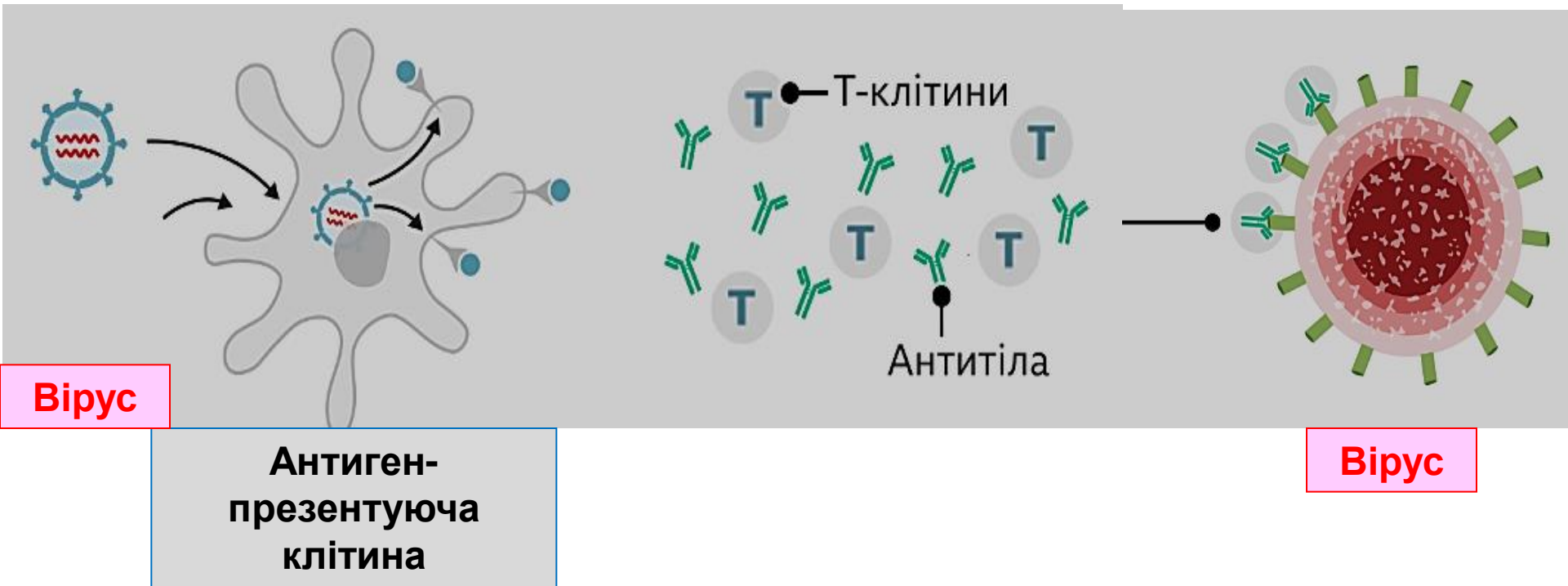
Infection passes from individuals with disease to susceptible individuals and spreads throughout the population

Infection can still pass to susceptible individuals and spread throughout the population except to those who are vaccinated

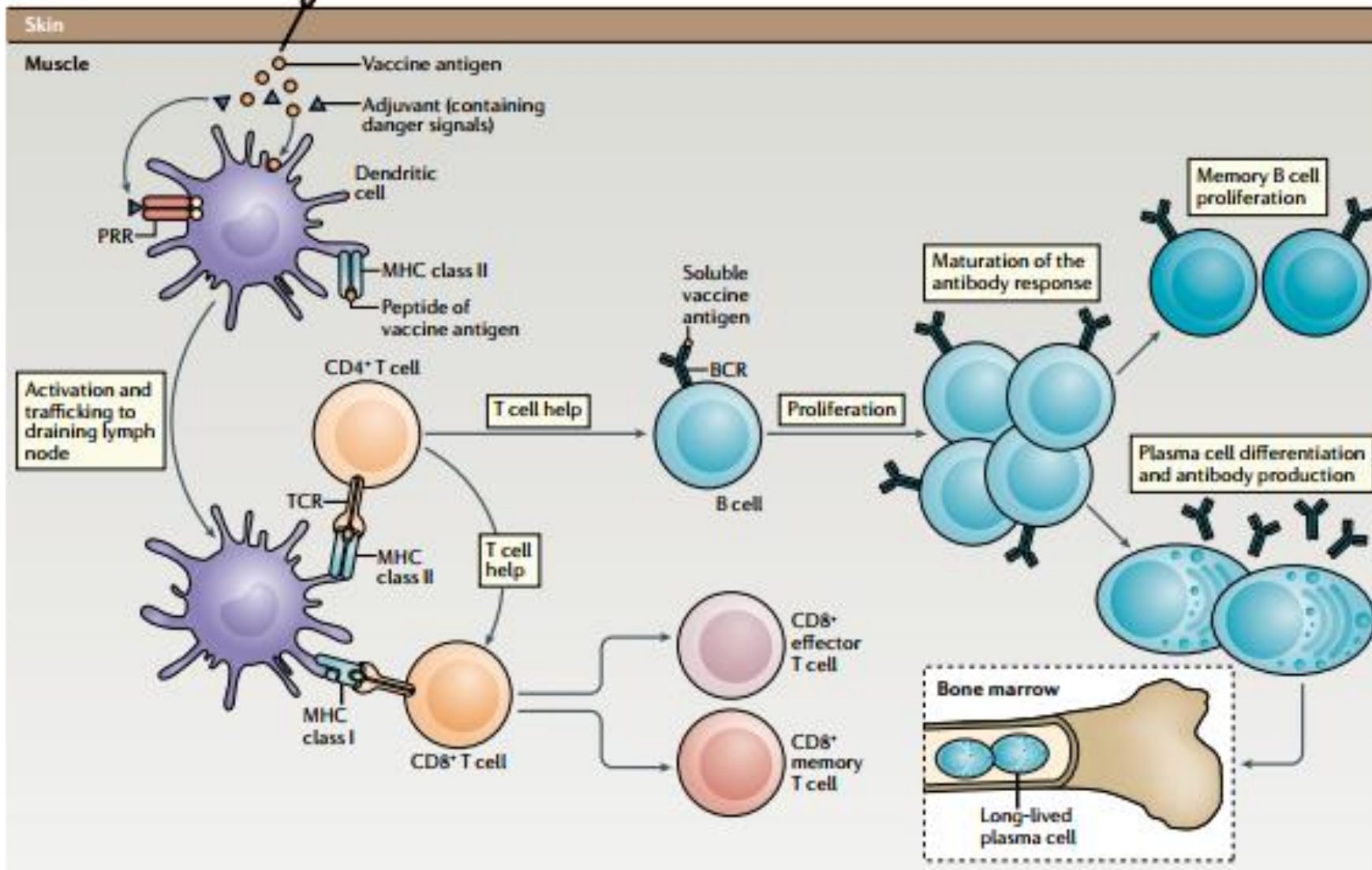
Infection cannot spread in the population and susceptible individuals are indirectly protected by vaccinated individuals



Імунна відповідь на вакцину (схема)



Імунна відповідь на вакцину (схема) - це штучне формування первинної імунної відповіді з появою клітин пам'яті



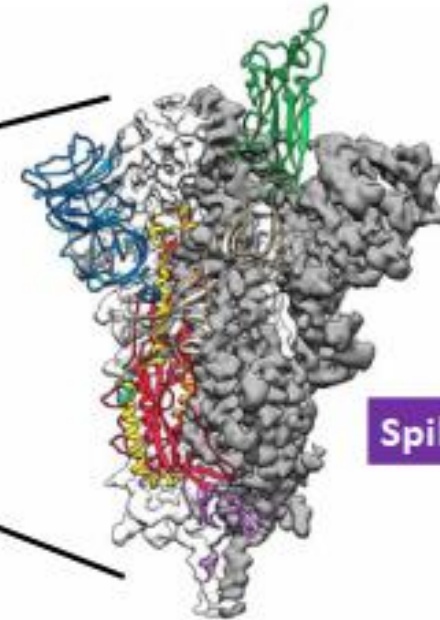
Біологія коронавірусу

CORONAVIRUS BIOLOGY AND NOMENCLATURE

corona = crown or circle of light



Чутлива клітина



Spike Protein

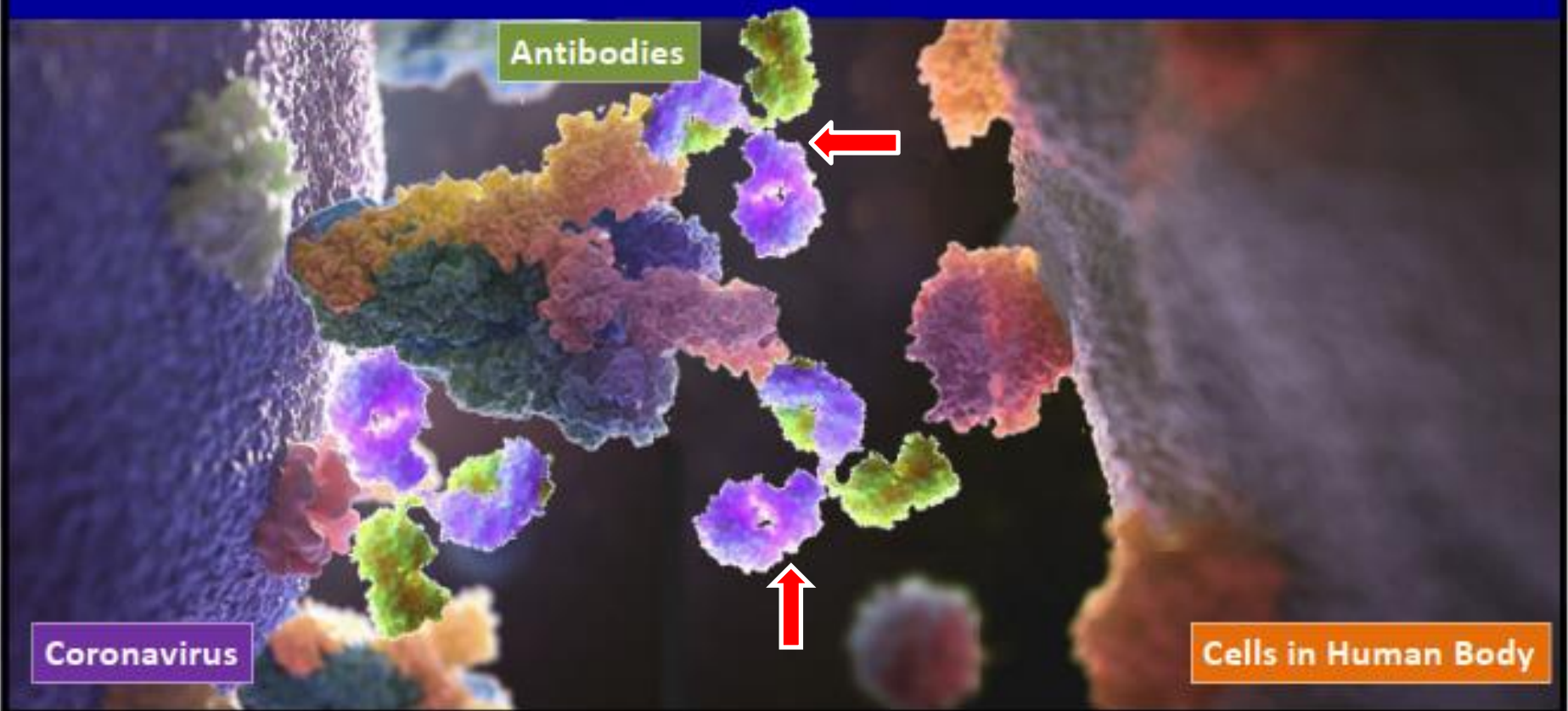
Viral membrane

Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, Graham BS, McLellan JS. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*. 2020 Feb 19:eabb2507. doi: 10.1126/science.abb2507.

Нейтралізуючі антитіла (показані стрілками), що зв'язують спайковий білок і блокують адсорбцію коронавірусу

Vaccine Target: Coronavirus Spike Protein

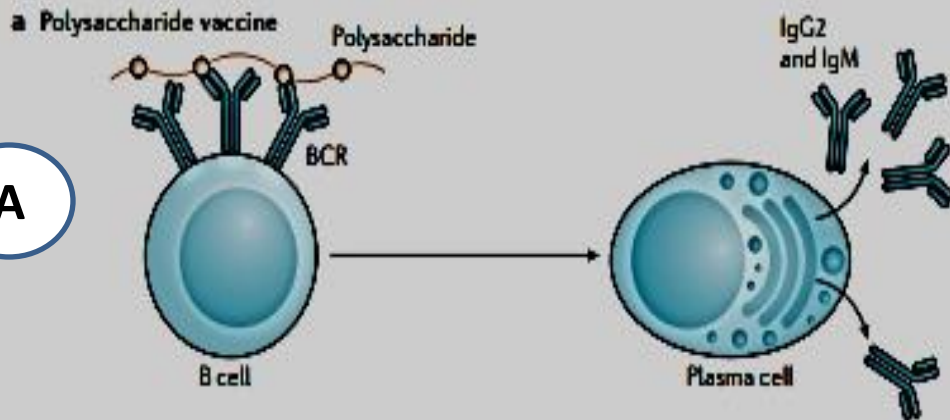
- Vaccine-induced antibodies will block the interaction and function of CoV spike protein



Особливості імунної відповіді на полісахаридні та білково-полісахаридні кон'юговані вакцини.

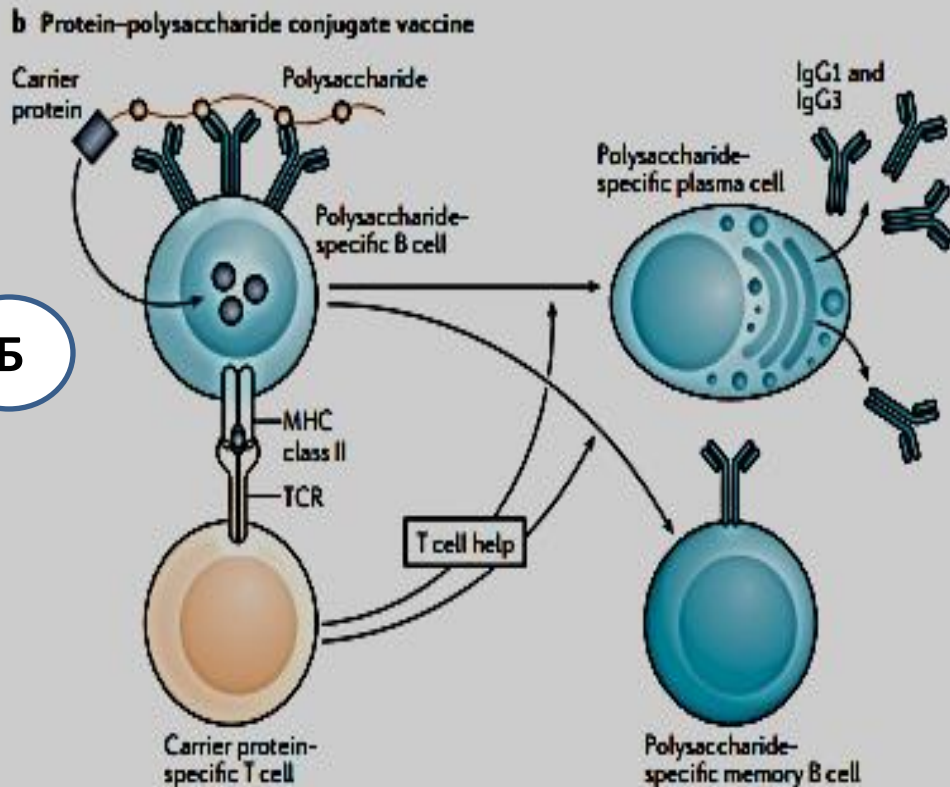
- **Полісахаридні вакцини** індукують плазматичні клітини шляхом перехресного зв'язування В-клітинного рецептора (BCR). Однак дозрівання афінності антитіл: не синтезуються IgG та IgA. Не відбувається індукції В-клітин пам'яті.
- **Білково-полісахаридні кон'юговані вакцини** можуть задіяти Т-клітини, що розпізнають білок-носій, а також В-клітини, що розпізнають полісахарид. Т-клітини надають допомогу В-клітинам, що призводить до дозрівання афінності та виробництва як плазматичних клітин, так і В-клітин пам'яті.

А



- No production of memory B cells
- Short-lived antibody production
- No affinity maturation
- No immune response in infants <2 years

Б



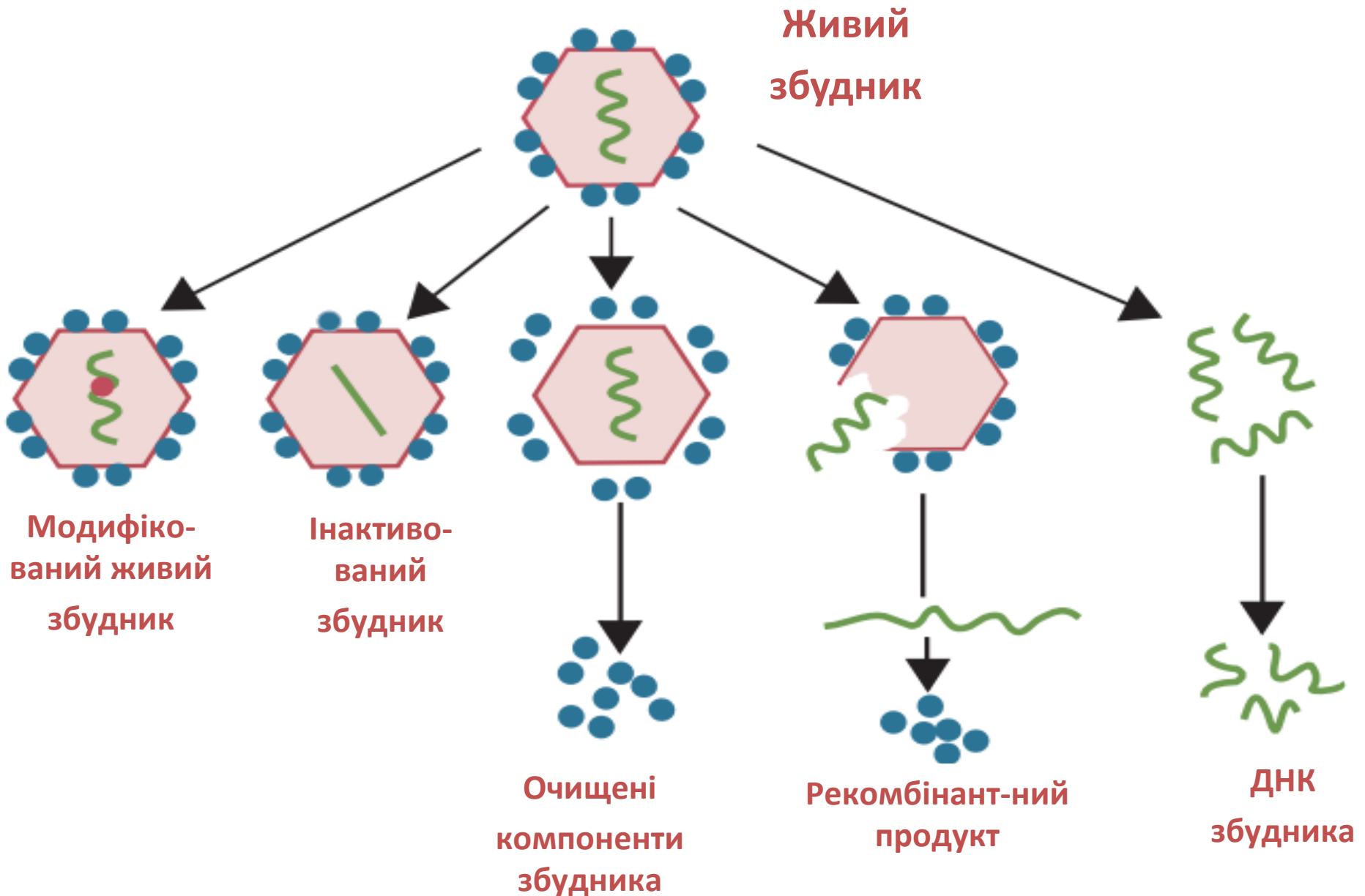
- Affinity maturation
- Induction of memory B cells
- Long-lived antibody production
- Improved immune responses in infants

Схеми імунної відповіді на полісахаридні (А) та білково-полісахаридні кон'юговані вакцини (Б)

Залежно від способу одержання та типу імуногену (антигену) виділяють:

- **вакцини традиційні** - цільnobактеріальні та цільновіріонні; вони складаються з антигенів, які зберігають у процесі виготовлення свою цілісність; можуть бути **живими** (атенуйованими) та **інактивованими** (убитими);
- **вакцини на основі антигенних комплексів** зруйнованих мікроорганізмів або одержувані шляхом знешкодження продуктів життєдіяльності бактерій – білкових екзотоксинів (хімічні): субодиничні; розщеплені (спліт-вакцини); віросомальні; анатоксини;
- **генно-інженерні (рекомбінантні, химерні) вакцини**: векторні; рекомбінантні живі; ДНК-вакцини; РНК-вакцини; вакцини на основі технології «зворотної вакцинології»;
- **синтетичні** – хімічні аналоги протективних білків, одержані методом прямого хімічного синтезу.
- **комбіновані вакцини** містять різні види антигенів.

Класифікація вакцин в залежності від виду антигену



Види вакцин

За кількістю антигенів, що входять до складу вакцини:

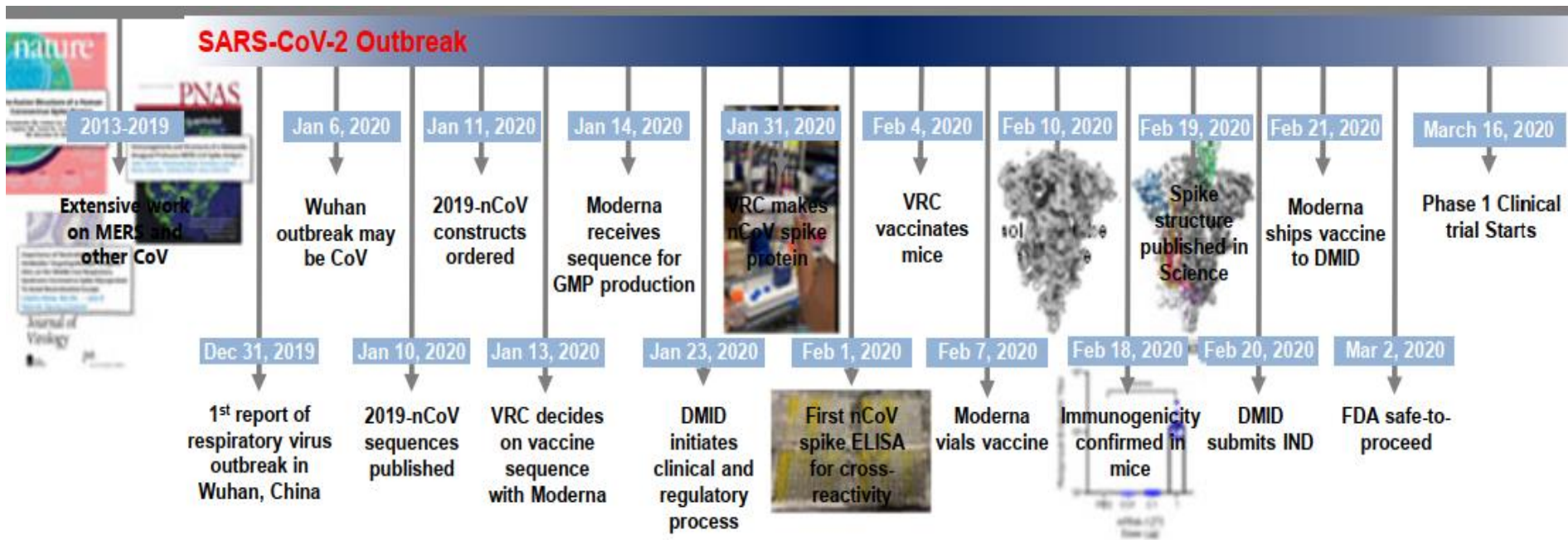
- Моновалентні (моновакцини) – містять 1 вид збудника;
- Полівалентні – містять кілька сероваріантів одного виду збудника;
- Асоційовані – кілька різних видів збудників

Види вакцин проти коронавірусної інфекції

1. РНК-вакцина **Pfizer** кодує патогенну форму шипоподібного білку SARS-CoV-2, вакцину під назвою [BNT162b2](#) було створено у співпраці фармкомпаній [Pfizer](#) (США) і [BioNTech](#) (Німеччина), за даними виробника має ефективність 95 %.
2. Вакцина компанії **Moderna** має назву [«mRNA-1273»](#). Клінічні дослідження препарату [Moderna](#) (США) закінчили у грудні 2020 року із заявленою ефективністю 94,5 %.
3. **AstraZeneca**. Вакцину розроблено вченими [Оксфордського університету](#) і фармацевтичною компанією [AstraZeneca](#) на початку 2020 року.
4. **Спутнік V**. Двокомпонентна двовекторна вакцина виробництва Росії. Заявлена ефективність за офіційними даними — 92 %.
5. **CoronaVac** — інактивована вакцина проти COVID-19, яка виробляється компанією [«Sinovac Biotech»](#) (КНР).

Терміни розробки вакцини MODERNA проти COVID-19:

перший спалах коронавірусної інфекції у Китаї (грудень 2019р.),
секвенування геному вірусу (січень 2020р.), створення перших
діагностичних систем, будови спайкового білку та перших прототипів
вакцини (лютий 2020р.), старт першої фази клінічних досліджень
(березень 2020р.)



Живі вакцини

- Для живих вакцин (ЖВ) використовують атенуйовані штами мікроорганізмів, одержувані різними способами: шляхом пасажування через несприйнятливих тварин або культивування в несприятливих умовах даного мікроорганізму; відбір спонтанних авірулентних мутантів; використання методів генної інженерії
- Важливими вимогами до таких штамів є генетична стабільність та наявність генетичних маркерів, що дозволяють відрізнити їх від «диких» варіантів штамів, що циркулюють у природних умовах проживання.
- Вони також повинні мати постійність біологічних властивостей, слабку залишкову вірулентність і високу імуногенність.

Live attenuated
(weakened or
inactivated)



Measles, mumps, rubella,
yellow fever, influenza, oral
polio, typhoid, Japanese
encephalitis, rotavirus,
BCG, varicella zoster

1798 (smallpox)

Властивості живих вакцин

Переваги:

Збереження здатності до розмноження – мала доза вакцини

Збереження шляхів введення та місця розмноження антигену – можливість створення місцевого імунітету

Висока імуногенність – напружений імунітет

Тривалість імунної пам'яті

Недоліки:

Необхідність атенуації збудника
Реактогенність та небезпека реверсії

Можливість персистенції збудника в організмі тварини

Не можна використовувати ослабленим та старим тваринам

Забруднення навколишнього середовища збудником, що виділяється

Особливі умови зберігання



БЦЖ (BCG) вакцина (ліофільно висушена)

- Бацили Кальмета-Герена (Calmette- Guérin - BCG) – єдина ліцензована вакцина проти туберкульозу.
- Перше випробування на людях було проведено на початку 1920 на 3-денному немовляті в Лікарні де ла Шаріте в Парижі.
- У 1973 р. Комітет експертів ВООЗ з туберкульозу рекомендував використовувати БЦЖ якнайширше;
- Сьогодні 90% усіх дітей щеплені БЦЖ, що робить її найчастіше вживаною вакциною у світі.

Bovilis Nasalgen 3 Cattle Vaccine



- Bovilis **Nasalgen 3** Cattle Vaccine інтраназальна вакцина для ВРХ починаючи з тижневого віку та старших проти інфекційного ринотрахеїту, респіраторно-синцитіальної інфекції та парагрипу-3.
- Доза – 2 мл у одну ніздрю.
- Синій барвник дозволяє ідентифікувати вакцинованих тварин.



GlobiVac ND UNIQUE

містить ліофільно висушений вірус ньюкаслської хвороби, живий лентогенний штам TANUVAS D 58 strain, культивований в СПФ-ембріонах

Marek's Disease Vaccine, Live, Frozen HVT FC 126 & Rispens Strains



Вакцина проти хвороби Марека

- Містить гетерологічний штам герпесвірусу індиків (HVT) та герпесвірус курей штам Rispens CVI 988

TRANSMUNE[®] IBD

Live Immune Complex vaccine

For the active immunization of chickens
against Infectious Bursal Disease.



CEVAC[®] TRANSMUNE IBD vaccine. Вакцина ТРАНСМУН

- Містить штам Winterfield 2512 вірусу інфекційної бурсальної хвороби в комплексі з імуноглобуліном проти вірусу інфекційної бурсальної хвороби.
- Виготовлена на СПФ-ембріонах.
- Використання: in ovo або підшкірно.

Інактивовані вакцини містять збудник, який не може репродукуватися (розмножуватися) в організмі тварини, але зберігає імуногенність

Особливості інактивованих вакцин:

Інактивація антигену – вплив на антиген з метою запобігання розмноженню збудника із збереженням його імуногенності (нагрівання, обробка формаліном, ацетоном, спиртом, УФО)

Додавання **ад'ювантів** – допоміжних речовин.

Функції ад'юванта: створення «депо» антигену в місці введення та уповільнення всмоктування; посилення імунної реакції через запалення: активація АПК та проліферації лімфоцитів.

Види ад'ювантів: мінеральні (гідроокис алюмінію); рослинні (сапонін); мікробні (ліпополісахариди, пептидоглікан); носії для вакцин, що містять гаптени (правцевий анатоксин, імуноглобуліни); штучні ад'юванти - ліпосоми - емульговані антигени (твін-80).

Killed whole
organism



Whole-cell pertussis,
polio, influenza,
Japanese encephalitis,
hepatitis A, rabies

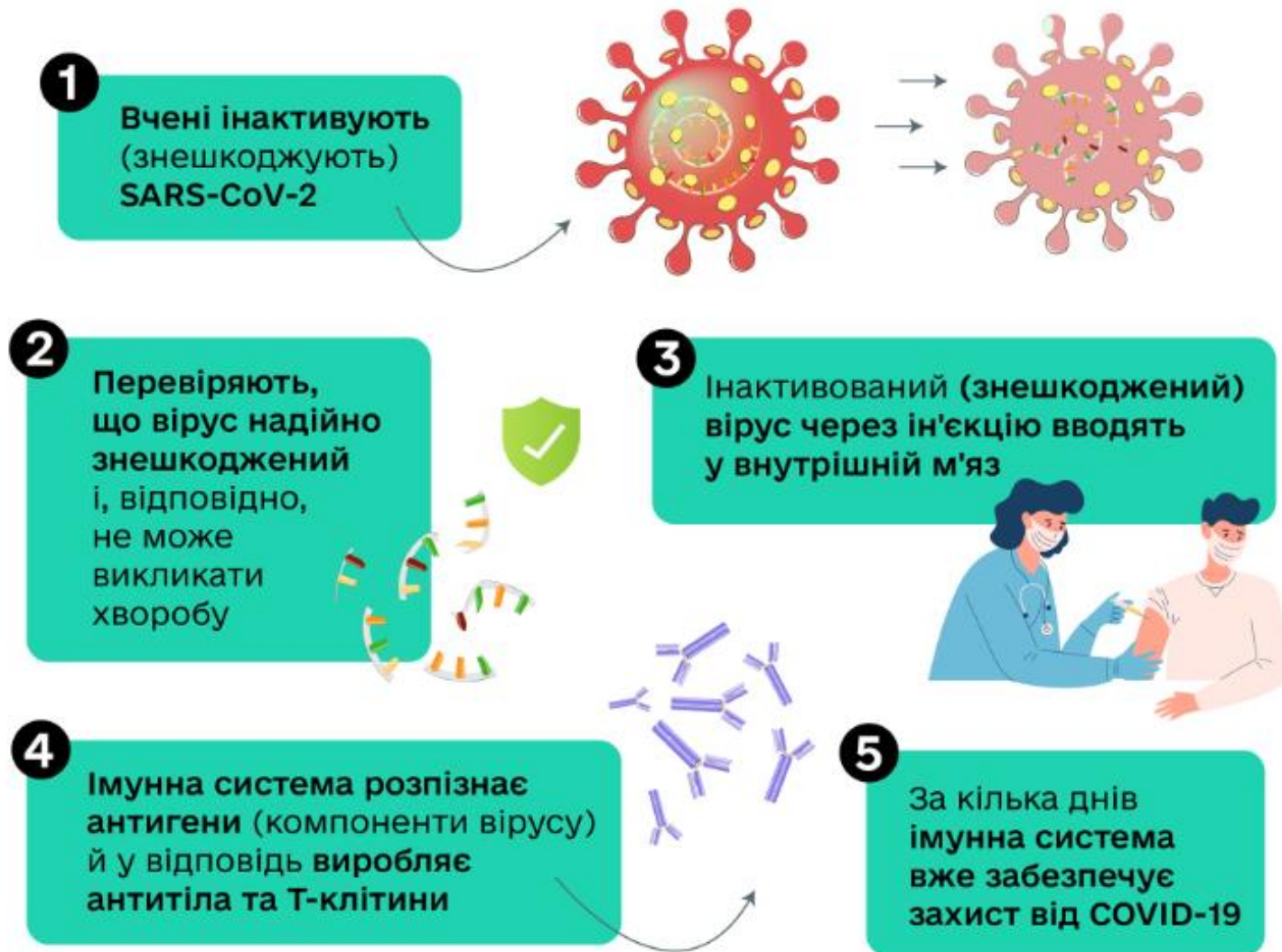
1896 (typhoid)

Комбіновані ад'юванти

- Дуже потужні ад'юванти можуть бути створені шляхом комбінування ад'юванту у вигляді частинок або депо з імуностимулюючим агентом.
- Наприклад, депо-ад'ювант на масляній основі може бути змішаний з убитими *Mycobacterium tuberculosis*, включеними в емульсію вода в маслі. Суміш називається повним ад'ювантом Фрейнда. Він не тільки формує депо, а компонент туберкульозних паличок (мурамідіпептид), активує макрофаги та дендритні клітини.
- Повний ад'ювант Фрейнда найкраще працює при підшкірному або внутрішньошкірному введенні та відносно низькій дозі антигену. Він сприяє виробленню IgG, а не IgM.

Інактивована вакцина: формування імунітету

CoronaVac/Sinovac Biotech



Властивості інактивованих вакцин

Переваги:

Можливість використання
будь-якого збудника

Низька реактогенність

Відсутність реверсії

Безпека для довкілля

Антиген не персистує
(зберігається) в організмі

Можна використовувати для
вакцинації молодняку та
ослаблених тварин

Недоліки:

Слабка імуногенність

Великі дози та кратність введення

Введення тільки підшкірно або
внутрішньом'язово

Не формується місцевий та
клітинний імунітет

Імунітет нетривалий

Необхідність інактивації антигену

Необхідність додавання ад'ювантів

Вакцини проти колібактеріозу

Вакцина Суїсенг інактивована проти колібактеріозу, некротичного ентериту новонароджених поросят та раптової загибелі свиноматок 10 доз Ніпра



Вакцина проти колібактеріозу, сальмонельозу, клебсієльозу, протей сільськогосподарських та хутрових ОКЗ, 99 мл, 33 дози

КОЛІЕРІЗИН НЕО, вакцина інактивована емульсійна проти колібактеріозу та бешихи свиней



Приклади інактивованих бактеріальних вакцин

Назва	Склад вакцини
Вакцина Сердосан	В 1 см ³ вакцини концентрація мікробних клітин: S. cholerae suis $2 \cdot 10^9$; E.coli $2 \cdot 10^9$; P.multocida $3 \cdot 10^5$; Cl.perfringens тип С $2 \cdot 10^9$ и тип А $1 \cdot 10^9$. <u>Допоміжні речовини:</u> ад'ювант (алюмінія гідроксид), консерванти (формальдегід та діамантовий зелений), імуномодулюючий засіб.
Вакцина Порціліс	Очищений LT-токсоїд E. coli та адгезивні пілі-антигени: K88ab, K88ac, K99 и 987P, інактивовані хлорокрезолом і формаліном, а також розчин α -токоферолу ацетату (ад'ювант)
Вакцина Суїсенг	Вакцина виготовлена із фімбріальних адгезинів F4ab, F4ac, F5, F6 та LT ентеротоксину E.coli, анатоксинів C.perfringens типу С та Cl.novyi типу В, інактивованих формаліном.
Вакцина Колізін Нео	Escherichia coli (F4) інактивована , штам 0147 K88; Escherichia coli (F5) інактивована, штам 0149 K88; Escherichia coli (F6) інактивована, штам 8429 K85:987P; Escherichia coli (F41) інактивована, штам 0101 K99; Допоміжні речовини: ад'ювант : мінеральна олія, інактивант (розчин формальдегіду), консервант (тіомерсал)

ORNIVAC ND+GO+IB+EDS EMULSION FOR INJECTION FOR DOMESTIC FOWL



Інактивована вакцина проти:

- Ньюкаслської хвороби,
- Інфекційної бурсальної хвороби,
- Інфекційного бронхіту курей,
- Синдрому зниження несучості



РАБИГЕН МОНО RABIGEN MONO вакцина проти сказу собак і кішок, 1 доза

Лікарська форма: суспензія для
ін'єкцій (інактивована вакцина).

Вакцина виготовлена з інактивованого бета-пропіолактоном вірусу сказу (штам VP-12), культивованих на лінії клітин ВНК-21, з додаванням допоміжних речовин: гідрат окису алюмінію - 0,1 мл/доза, вода для ін'єкцій до 1 мл/доза.



БЮЕКВИН F, BIOEQUIN F – ВАКЦИНА ІНАКТИВОВАНА ПРОТИ ГРИПУ КОНЕЙ.

Склад

1 мл (одна доза) вакцини містить:

Активні речовини:

вірус грипу H_3N_8 , A/Equi 2/Брно 08 (американський тип, Флорида 2) мін. $5,0 \log_2$ ТІГ¹

вірус грипу H_3N_8 , A/Equi 2/Морава 95 (європейський тип) мін. $5,0 \log_2$ ТІГ¹

Допоміжні речовини:

ад'ювант: гідроксид алюмінію 0,2 мл

консервант: тіомерсал 0,085-0,115 мг

буферний розчин до 1 мл

1 – середнє геометричне значення специфічних антитіл, визначених шляхом тесту інгібування гемаглютинації сироватки крові морських свинок

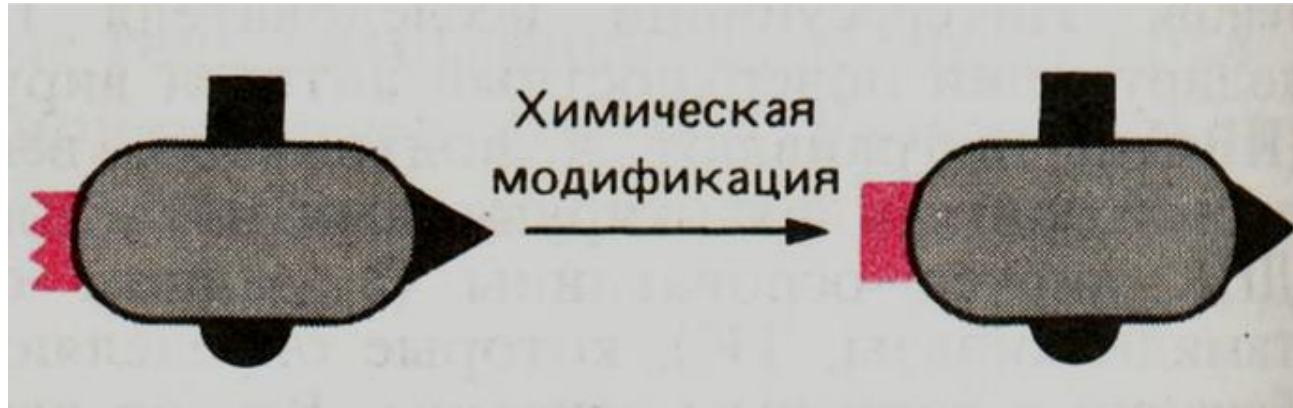
Вакцина інактивована проти інфекційного ринотрахеїту, парагрипу-3 та вірусної діареї ВРХ "Рипавак-3"

Вакцина містить компоненти вірусів ІРТ і ВД, штам "Молдавський" вірусу ІРТ, штам "ВК-1" вірусу ВД, ад'ювант та інактиватор.

Додатково містить як виробничий штам "ЗКСМ" або "М-87" вірусу ПГ-3, захисне середовище (нейтральний гліцерин), перещеплювану лінію культури клітин нирки теляти для репродукції вірусів, як ад'ювант введено 6 % гідроокис алюмінію.

Для виготовлення вакцини використовують виробничі партії вірусів, інфекційна активність яких становить для вірусу ІРТ - 7,0 ІgТЦД50/см³, вірусу ПГ-3-6,5 ІgТЦД50/см³, вірусу ВД - 7,0 ІgТЦД50/см³.

Анатоксинвакцини (токсоїди)



- Одержують з бактеріальних екзотоксинів шляхом їх інактивації (обробка формаліном, нагрівання), внаслідок чого вони перетворюються на анатоксини.
- Анатоксин втрачає токсичність, але зберігає імуногенність
- Приклади: протиправцева та протидифтерійна вакцини, вакцина проти ботулізму.

Toxoid



Diphtheria, tetanus

1923 (diphtheria)

Анатоксини

- Анатоксин - це білковий бактеріальний токсин, що втратив свою токсичність, але зберіг імуногенність, одержуваний шляхом обробки 0,4% розчином формаліну протягом 3-4 тижнів при 39-40 °С.
- Очищений від баластних речовин та концентрований анатоксин сорбують на гідроксиді алюмінію.
- Антитоксичний імунітет, що розвивається після введення препарату, не перешкоджає формуванню бактеріоносійства.
- У зв'язку з цим у перспективі доцільно буде конструювати вакцини, що містять, крім анатоксину, протективні антигени бактерій, які б забезпечували розвиток і антибактеріального імунітету.
- Приклади: дифтерійний, правцевий, кашлюковий анатоксин як монопрепарати або в асоціації.



Вакцина БіоЕквін
інактивована проти
грипу та правця коней
FT 10*1 мл 1 доза

Одна доза вакцини (1 мл) містить:

Virus influenzae equorum inactivatum, штам:

A / Equi 2 / Morava 95 (євро-азійський тип), H3N8 5log₂ HIТ

A / Equi 2 / Brno 08 (американський, під-серія Florida 2),

H3N8 5 log₂ HIТ

Anatoxinum tetanicum purificatum мін. 30 IU²

Субодиничні хімічні вакцини

- Складаються з протективних вірусних або бактеріальних антигенів мікроорганізмів (наприклад, білків, глікопротеїнів, ліпополісахаридів, капсульних полісахаридів, рибосом), які виділяють із зруйнованих переважно хімічними методами мікроорганізмів з подальшим очищенням від баластних компонентів.
- Такі препарати безпечні та стабільні. Однак їх виробництво дороге, потрібне використання ад'ювантів, що підвищують ефективність імунізації.

Subunit (purified protein, recombinant protein, polysaccharide, peptide)



Pertussis, influenza, hepatitis B, meningococcal, pneumococcal, typhoid, hepatitis A

1970 (anthrax)

Основними різновидами субдинічних вакцин є:

- бактеріальні полісахаридні кон'юговані;
- бактеріальні полісахаридні некон'юговані;
- бактеріальні на основі O-антигенів (пероральна холерна бівалентна вакцина – суміш холерогенаанатоксину та O-антигенів *V. cholerae* O1 класичного біовара);
- вірусні без синтетичних ад'ювантів;
- вірусні із синтетичними ад'ювантами.

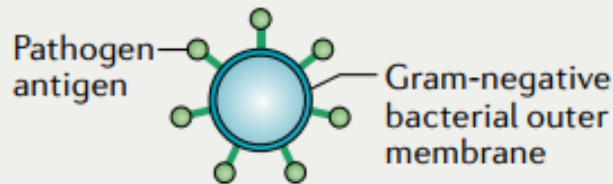
Virus-like particle



Human papillomavirus

1986 (hepatitis B)

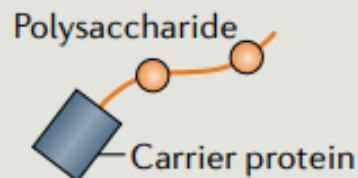
Outer membrane vesicle



Group B meningococcal

1987
(group B meningococcal)

Protein-polysaccharide conjugate



Haemophilus influenzae type B, pneumococcal, meningococcal, typhoid

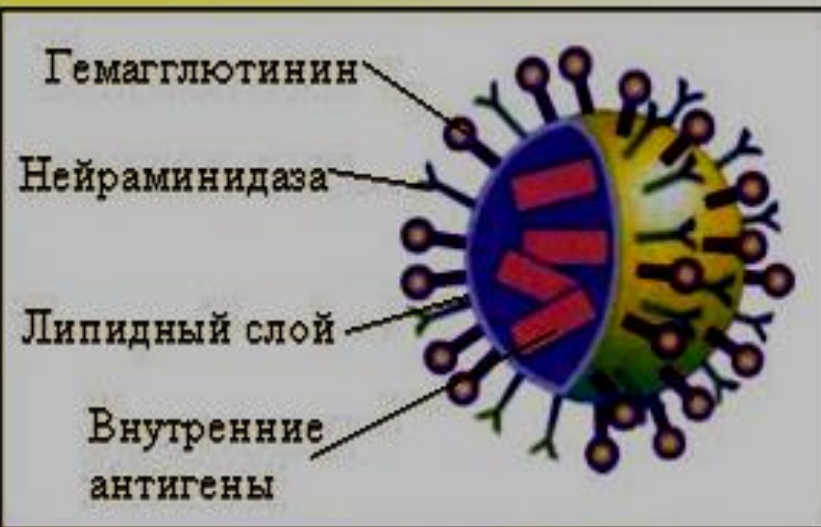
1987 (*H. influenzae* type b)

Полісахаридні кон'юговані вакцини (глікокон'юговані)

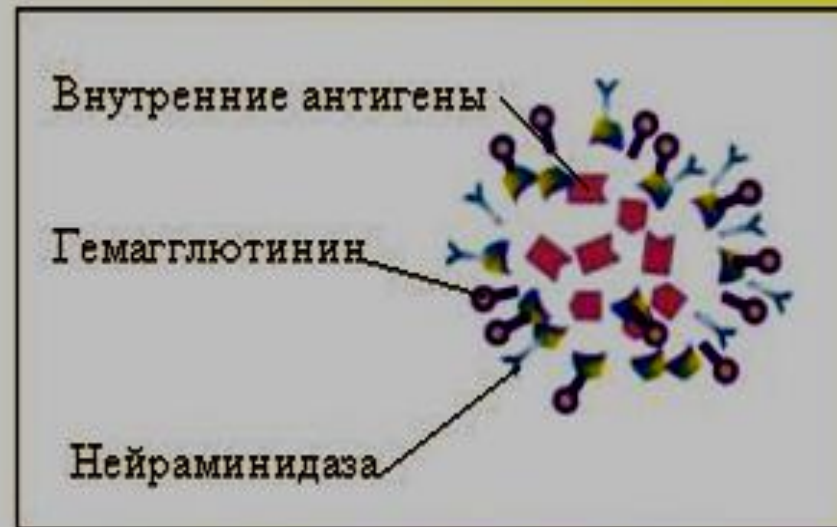
- Це різновид субодиничних вакцин – є комбінацією очищених капсульних полісахаридів бактерій, пов'язаних з білками-носіями, які є ад'ювантами. Як такі білки можуть виступати дифтерійний, правцевий анатоксини, які є Т-залежними антигенами. У такій комбінації значно посилюється імуногенність полісахаридної фракції вакцини, яка сама по собі не може викликати повноцінну імунну відповідь (зокрема, у молодняка).
- Вони стимулюють Т-клітинну ланку імунітету, викликають формування тривалої імунологічної Т- і В-пам'яті, мають слабку реактогенність, тому їх можна використовувати для молодняка, вводити багаторазово у великих дозах.
- Знижують рівень бактеріоносійства і при проведенні планової вакцинації забезпечують формування колективного імунітету.

Варианты вакцин проти грипу

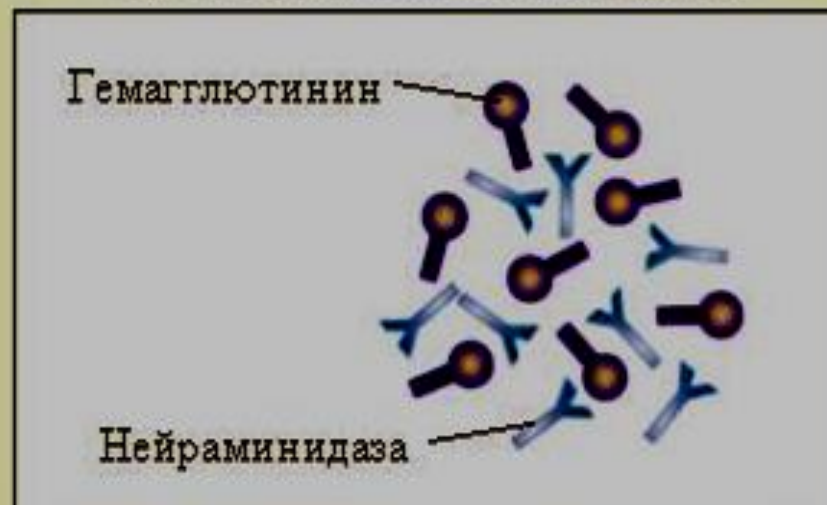
Цельновирионные вакцины



Сплит вакцины



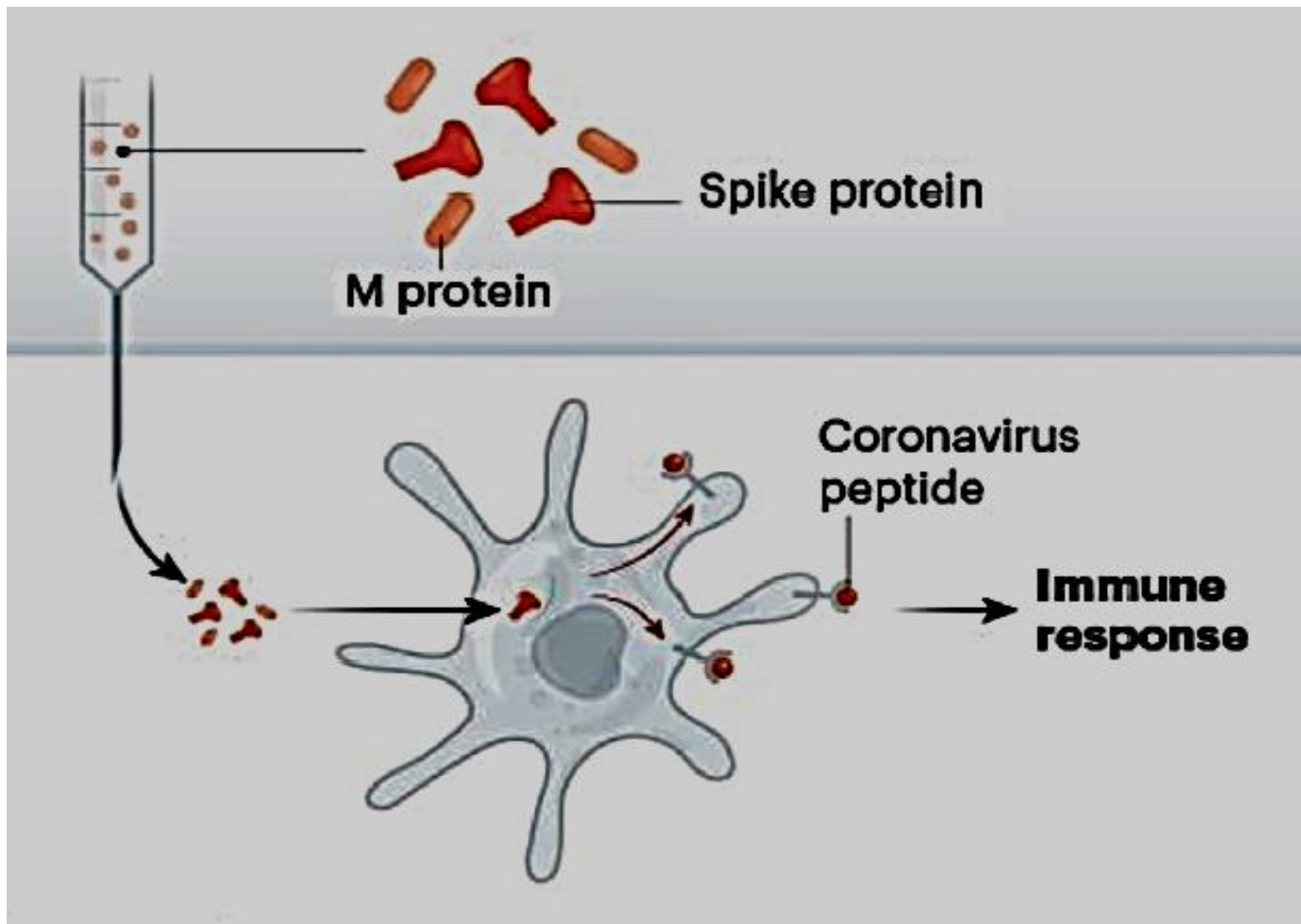
Субъединичные вакцины



Вірусні субодиничні вакцини без синтетичних ад'ювантів

- Ці вакцинні препарати найчастіше використовують у людей для імунопрофілактики сезонного грипу.
- Наприклад, тривалентні вакцини, які містять високоочищені поверхневі антигени вірусу грипу (глікопротеїни гемагглютинін і нейрамінідазу), одержувані з 2 штамів серотипу вірусу грипу А (H1N1 «Мічіган», H3N2 «Гонконг») та штам грипу типу В.
- У субодиничних вакцинах досягається максимальне очищення антигенів, за рахунок чого знижується їхня реактогенність. Однак через відсутність у них внутрішніх антигенів вірусу їх захисна ефективність дещо нижча, ніж у спліт-вакцин. Приклади: Інфлювак (Нідерланди), Агріппал (Швейцарія).

Схема дії субодиничних вакцин (на основі вірусного протеїну)



Вірусні субодиночні вакцини із синтетичними ад'ювантами (полімер-субодиночні)

- Ці вакцини є найбільш перспективними, оскільки, крім високоочищених поверхневих глікопротеїнів вірусу грипу, вони містять полімерні ад'юванти. Це дозволяє зменшити вміст антигенів кожного штаму, зберігши високі показники імуногенності та безпеки для всіх контингентів.
- Приклади: тривалентні препарати Гриппол плюс без консерванту (ад'ювант – азоксимером бромід, або поліоксидоній); Совігрип (ад'ювант Совідон); чотиривалентна вакцина Гриппол Квадрівалент (ад'ювант – поліоксидоній).

Спліт-вакцини (розщеплені)

- До їх складу входять усі віріонні білки – не лише поверхневі, а й внутрішні (нуклеокапсид та матриксний білок), за рахунок чого спліт-вакцини захищають від усіх можливих різновидів вірусу грипу та виграють у імуногенності.
- Як і субодичні препарати їх використовують для профілактики сезонного грипу. Ці вакцини містять 3 актуальні інактивовані штами вірусу грипу, зруйновані детергентами.
- Вони мають високий ступінь очищення (до 95% і вище): у них відсутні вірусні ліпіди та білки курячого ембріона, що робить їх менш реактогенними. Як сорбент застосовують гідроксид алюмінію, консервант – мертіолят.
- Приклади: вакцини проти грипу Ваксигрип (Франція), Бегривак (Німеччина), Флюарікс (Бельгія)

Віросомальні вакцини (субодині та розщеплені)

- Це нова технологія у конструюванні вакцин, переважно на моделі вірусу грипу.
- Віросоми є відновленими (реконструйованими) порожніми вірусними оболонками без нуклеокапсиду, що містять поверхневі глікопротеїни – гемагглютинін і нейрамінідазу.
- Для отримання очищену біомасу віріонів вакцинного штаму обробляють неіонними детергентами, які руйнують міжліпідні і ліпід-білкові зв'язки, не змінюючи структуру білків. Генетичний матеріал вірусу видаляють за допомогою швидкісного центрифугування.
- Віросоми не здатні до самовідтворення, але зберігають здатність зв'язуватися з поверхнею певних клітин, у тому числі імунокомпетентних, діючи як ад'ювант.
- Ці вакцини безпечні і при цьому високоімуногенні.

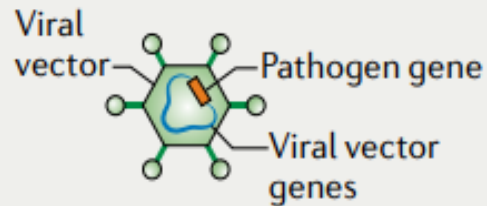
Віросомальні вакцини (субодині та розщеплені)

- Віросоми можуть застосовуватися як основа вакцинного препарату не тільки проти вірусів грипу, але й інших патогенів (якщо віросома міститиме такий чужорідний антиген, він також потрапить до антиген-презентуючих клітин, і в організмі може сформуватися стійкий захист від патогену). Приклади: вакцина проти грипу Інфлексал V (Швейцарія)
Віросоми можуть застосовуватися також для доставки лікарських засобів для імунотерапії онкологічних захворювань - доставки в пухлину асоційованих з раком антигенів у вигляді плазмідної ДНК або коротких пептидів. Такі віросоми здатні активувати клітини імунної системи навіть ефективніше, ніж антиген у нативному вигляді.

Генно-інженерні вакцини

Розробка генно-інженерних вакцин набуває актуальності особливо при конструюванні вакцин до таких видів мікроорганізмів, що не культивуються на поживних середовищах, а також у випадках, коли не вдалося створити ефективні традиційні медичні імунобіологічні препарати.

Viral vectored



Ebola

2019 (Ebola)

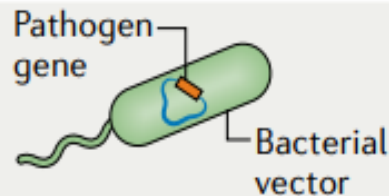
Nucleic acid vaccine



SARS-CoV-2

2020 (SARS-CoV-2)

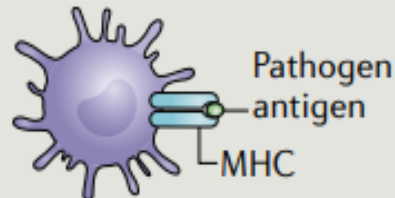
Bacterial vectored



Experimental

-

Antigen-presenting cell



Experimental

-

Генноінженерні вакцини (рекомбінантні, векторні) – отримують шляхом виділення генів патогенних збудників, які відповідають за синтез протективних білків, та включення цих генів у геном непатогенних мікроорганізмів

- Такі вакцини містять в якості антигену ДНК, що кодує чужорідні антигени.
- Необхідні гени можна вбудувати в ДНК вірусу (наприклад, вірусу вісповакцини) або у вигляді плазміди ввести в клітину бактерії (наприклад, E. coli) чи геном дріжджів.
- Такий трансфікований мікроорганізм із зміненим геномом називається вектором. Його використовують як вакцину.
- Дію вакцини посилюють ад'юванти. Вони можуть включати ліпідні комплекси, мікрокапсули, неіонні полімери, фосфат алюмінію.
- Трансфіковані клітини-господарі синтезують вакцинний білок і представляють його як ендогенний антиген разом з молекулами МНС класу I.

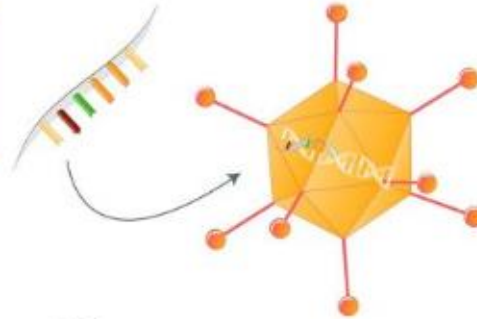
Рекомбінантні векторні вакцини

- Для їх отримання ген мікроорганізмів, що контролює синтез протективного білка, виділяють з патогену, за допомогою ферментів зшивають з іншим геном, який використовують як вектор (ДНК плазмід, бактеріофагів, вірусів людини та тварин).
- Вектор забезпечує впровадження гібридного гена в непатогенні мікроорганізми-реципієнти (наприклад, *E. coli*, *B. subtilis*, псевдомонади, дріжджі, віруси), які починають синтезувати молекули, що кодуються геном, що експресується.
- Як вакцини використовують **самі модифіковані мікроорганізми** (живі векторні вакцини) або **протективний антиген**, що утворюється при їх культивуванні в умовах *in vitro* (векторні субодичні вакцини).
- Приклад: антирабічна вакцина на основі вісповакцини.

Векторна вакцина: формування імунітету

AstraZeneca (Vaxzevria, CoviShield та SKBio)

1 Вчені беруть векторний вірус*

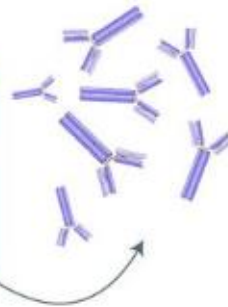


2 Вмонтовують у нього «інструкцію» для виготовлення шиповидного білка SARS-CoV-2



3 Вектор доставляє цю «інструкцію» в клітину людини. Клітина починає виробляти шиповидний білок. Його вироблення за кілька днів припиняється

4 Імунна система розпізнає антигени (компоненти вірусу) й у відповідь виробляє антитіла та Т-клітини



5 За кілька днів імунна система вже забезпечує захист від COVID-19

* вектор – це інший безпечний вірус, що не здатен викликати хворобу

Рекомбинантні живі вакцини

- Для створення генно-інженерних живих вакцин можуть бути використані патогенні мікроорганізми з модифікованим геномом – з «вирізаними» генами вірулентності або хромосомними областями, що відповідають за деякі незалежні життєво важливі метаболічні процеси (наприклад, синтез певних білків), а також реасортації in vitro.
- Від донорів атенуації беруть гени, що кодують внутрішні білки та обмежують реплікацію, від актуальних «диких» штамів запозичують гени, що кодують поверхневі білки (глікопротеїни).
- Приклад:

ВЕКТОРМУН HVT NDV

Назва ветеринарного препарату

Вектормун HVT NDV, Vectormune® HVT NDV – вакцина векторна клітинно-асоційована заморожена проти хвороби Марека та ньюкаслської хвороби птиці.

Одна доза вакцини містить:

Генетично сконструйований вірус хвороби Марека (серотип 3, штам HVT) в клітинно-асоційованій формі, що вміщує в собі антиген вірусу ньюкаслської хвороби птиці (гібридний білок F із штаму D26) - щонайменше 3 420 БУО в одній дозі після виробництва та щонайменше 2 280 БУО по закінченню терміну придатності



*БУО – бляшкоутворюючі одиниці

ХІПРАБОВІС ІРТ МАРКЕР ЖИВА



Вакцина жива маркована ліофілізована проти інфекційного ринотрахеїту великої рогатої худоби.

Перша в світі вакцина проти ІРТ ^з подвійною делецією генів (gE- / tk-).

Вакцина не викликає ні латентної форми захворювання, ні виділення вакцинного вірусу і знижує ризик реверсії вірулентності при рекомбінації.

Активніюча речовина:

живий герпесвірус ВРХ першого типу (BoHV-1) з подвійною делецією генів глікопротеїну E (gE-); тимідин кінази (tk-);
штам CEDDEL $10^{6,3} - 10^{7,3}$ ККІД50.

Скорочення:

gE-: з подвійною делецією генів глікопротеїну E;

tk-: з подвійною делецією генів тимідин кінази;

ККІД: інфікуюча доза для культури клітин;

Розчинник: фосфатно-буферний розчин.

ДНК-вакцини та РНК-вакцини

- Це фрагмент нуклеїнової кислоти мікроорганізму (ДНК або РНК), в якому закодована інформація про протективний антиген, що вбудовується в бактеріальні плазмідні вектори, отримуючи носій-вектор. Вектор забезпечує ефективну доставку фрагмента нуклеїнових кислот у тканини при вакцинації, вбудовується в клітини щепленого організму, імітуючи інфікування («генетична імунізація»).
- Такі клітини разом із власними білками починають синтезувати протективний мікробний антиген, який запускає формування повноцінного антиінфекційного імунітету.
- Використовуючи той самий плазмідний або вірусний вектор, можна створювати вакцини проти різних інфекційних хвороб, змінюючи тільки послідовність, що кодує необхідні білки-антигени.

РНК-вакцина: формування імунітету

Comirnaty/Pfizer-BioNTech, Moderna

1

Вчені створюють «інструкцію», як виробляти шиповидний білок вірусу, – це молекула мРНК



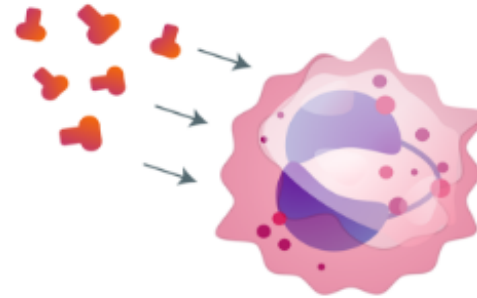
2

Занурюють молекулу мРНК у ліпідну (жирову) оболонку



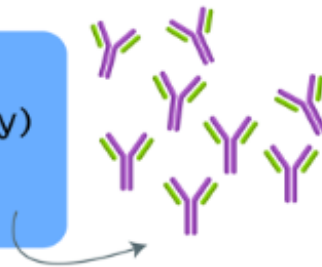
3

Після вакцинації мРНК-«інструкція» потрапляє всередину клітини. Клітина починає виробляти шиповидний білок. Його вироблення за кілька днів припиняється.



4

Імунна система розпізнає антигени (компоненти вірусу) й у відповідь виробляє антитіла та Т-клітини



5

За кілька днів імунна система вже забезпечує захист від COVID-19

Вакцини на основі технології «зворотна вакцинологія» (від геному до його продуктів)

- Технологія розробки цих вакцин базується на ДНК-секвенуванні – автоматичному визначенні нуклеотидної послідовності повного геному мікроорганізму та властивостей білків, що кодуються кожним геном, у тому числі протективності та локалізації.
- Це дає можливість отримання вакцин на основі окремого гена, що кодує протективні білки, або штаму з «вирізаним» геном, який відповідає за вірулентність, але не впливає на репродукцію мікроорганізмів та їх імуногенність.
- Вибраний ген експресують у різних гетерологічних системах, виробляють очищення препарату та використовують для імунізації.

Вакцини на основі технології «зворотна вакцинологія» (від геному до його продуктів)

Перевагами рекомбінантних вакцин є:

- мінімальний контакт із небезпечними мікроорганізмами;
- відсутність ризику реверсії вірулентності, стабільність при кімнатній температурі;
- не потрібна складна та дорога процедура очищення білків, спеціальні умови зберігання та доставки;
- можливість розробки ефективних вакцин проти інфекцій, для яких немає надійних вакцинних препаратів, одержаних класичними методами (ВІЛ-інфекція, гепатит С, туберкульоз, малярія, лаймборреліоз та ін.).

Вакцини на основі технології «зворотна вакцинологія» (від геному до його продуктів)

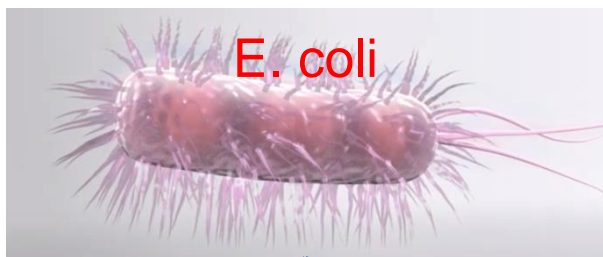
До недоліків можна віднести:

- низьку імуногенність;
- необхідність введення нових потужних ад'ювантів, а також багаторазова імунізація для підвищення ефективності препаратів;
- формування імунітету відбувається тільки щодо протеїнових компонентів мікроорганізмів, а не антигенних молекул іншої природи, наприклад капсульних полісахаридів (пневмококові, менінгококові);
- відсутність даних про можливі віддалені поствакцинальні ускладнення, пов'язані з тривалою експресією в організмі господаря чужорідної генетичної інформації

Комбіновані вакцини

SUISENG (СУІСЕНГ)

Інактивована вакцина проти неонатального колібацильозу та клостридіальних інфекцій свиней



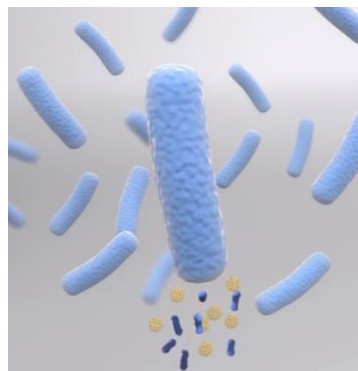
E. coli



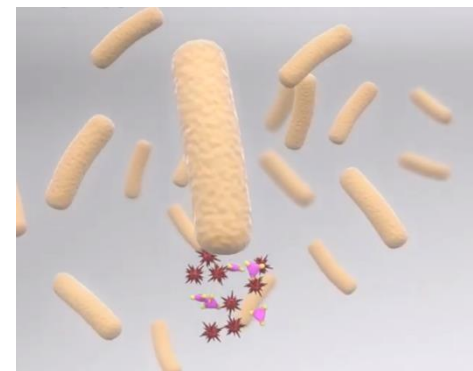
Фімбріальні адгезини:
F4ab, F4ac, F5, F6



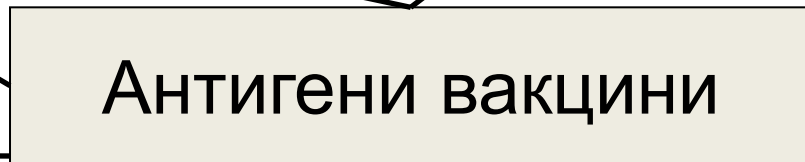
Термостабільний токсин (LT)



Clostridium perfringens
тип С
Toxoid



Clostridium novyi
тип В
Toxoid





Нобівак RL, вакцина для собак проти сказу та лептоспірозу

СКЛАД

Комбінована інактивована **вакцина** в одній дозі (1 мл) містить не менше 2 МО штаму вірусу сказу **Пастер-РІВ**, не менш 2×10^8 мікробних клітин **Leptospira canicola** (штам Са-12-000) і 2×10^8 **Leptospira icterohaemorrhagiae** (штам 820К), а також **ад'ювант** — фосфат алюмінію.

БОВІМУН 4



До складу вакцини входять два компоненти (суспензія як розчинник ліофілізату) з однаковою кількістю доз.

Одна доза препарату містить:

Вакцинні штами в суспензії (до інактивації):

вірус ринотрахеїту ВРХ, штам БМ $\geq 10^7$ ЦПД₅₀;
вірус парагрипу-3 (PI-3), штам БР-11 ≥ 480 ГАО;
вірус діареї ВРХ, штам Д-13 $\geq 10^{6,5}$ ЦПД₅₀;

Вакцинний штам в ліофілізованому компоненті:

Живий вірус респіраторно-синцитіальної хвороби ВРХ, штам РС-09 $\geq 10^{4,0}$ ЦПД₅₀;

Домашнє завдання

Дайте відповідь на запитання

Існують різні види вакцин проти одного й того ж захворювання. Для чого потрібно кілька різних вакцин? Чому не можна обійтися однією вакциною?

(Наведіть щонайменше три причини,
які пояснюють Вашу думку)

Лекція 4.

**Проблеми, пов'язані із створенням вакцин.
Вимоги до вакцин та методи оцінки основних
показників їх якості**

- Вакцини є найбільш ефективним інструментом охорони здоров'я для боротьби з інфекційними захворюваннями.
- Незважаючи на значний успіх, є можливості для поліпшення багатьох існуючих вакцин, до того ж існує велика кількість нових патогенів, проти яких у нас немає ефективних вакцин.
- Розробка вакцин стикається з низкою проблем, і боротьба з нинішніми та майбутніми патогенами вимагатиме від нас подолати ці проблеми.
- Останні розробки в галузі геномних технологій можуть надати рішення, які нам потрібні.

Бар'єри при створенні вакцин

- Недостатнє розуміння того, як розвивається імунітет
- Мінливість організмів хазяїна (стадійність розвитку патогену, наприклад, найпростіших – бабезій).
- Мінливість збудника (збудники грипу, стрептококи, лептоспіри).
- Різні форми інфекцій: гостра, латентна або хронічна.
- Ухилення патогенів від імунної відповіді.
- Можливість взаємодії різних патогенів.
- Різноманітність вакцин за ефективністю та безпечністю.
- Фактори навколишнього середовища.
- Географічні фактори.
- Індивідуальна варіабельність імунної відповіді на вакцини, а саме стать, вік, відмінності імунної відповіді в залежності від фізіологічного стану тварини.

Різноманітність вакцин

- Вакцини, що викликають нейтралізацію токсинів чи вірусів.
- Мультивалентні вакцини з високою спорідненістю Ат до кількох серотипів
- Універсальна вакцина на основі генетично-консервативних епітопів
- Вакцини, націлені на зрілу стадію патогену та/або проміжні стадії його розвитку.
- Імуномодуляція при імунологічній відповіді на вакцинацію інактивованими чи ДНК-вакцинами (дія ад'ювантів).

Безпечність вакцин

- Несприятливі події: аутоімунітет, гіперчутливість.
- Нерішучість щодо вакцинації новими видами вакцин, наприклад, вакцин на основі субодиноць, білків та пептидів вакцин, що включають нові ад'юванти.

Фактори навколишнього середовища та географічні фактори

- Погане харчування/ожиріння
- Коінфекція
- Попередній імунітет (трансплацентарний, колостральний, жовтковий)
- Контамінація вакцин.
- Поширення окремих хвороб в ендемічних регіонах

Поточні проблеми, що стоять перед зусиллями з розробки вакцин

- Створення нових вакцин – повільний, планомірний, дорогий та трудомісткий процес, що потребує координації між вченими, лікарями, органами охорони здоров'я, чиновниками, промисловістю та розробниками вакцин, а також із суспільством.
- Усі ці акціонери повинні працювати разом, щоб подолати ці проблеми, щоб успішно розробляти безпечні та ефективні вакцини, які знайдуть широке застосування.
- Високі (і зростаючі) витрати на розробку вакцини (у США ці витрати сягають 700–1 млрд дол.).
- Нерішучість щодо вакцинації.
- Вимога сучасного світу – більш суворі вимоги безпеки.
- Соціальні очікування 100% ефективності.

Поточні проблеми, що стоять перед зусиллями з розробки вакцин

- Необхідність підтримки холодового ланцюга для більшості вакцин
- Зростання вимог до ефективності одноразової дози
- Необхідність швидкого реагування на глобальні спалахи
- Обмежена кількість виробників вакцин
- Тривалий час розробки продукту (зазвичай ~10 років)
- Сучасні патогени потребують складніших вакцин.
- Низька ефективність деяких ліцензованих вакцин
- У бізнес-моделях пріоритет надається вакцинам відповідно до ринкового потенціалу, а не потреб суспільної охорони здоров'я.

Поточні проблеми, що стоять перед зусиллями з розробки вакцин

- Старе населення світу, що погано реагує на більшість вакцин (імуностаріння).
- Обмежена кількість схвалених і прийнятних ад'ювантів
- Паралельні проблеми зі здоров'ям у країнах, що розвиваються, які порушують імунну відповідь (харчування, коінфекція)
- Неповне або неадекватне розуміння біології, патогенезу та/або імунології нових патогенів, що виникають у наш час
- Нездатність належним чином атенувати патогени або ризик повернення до організму дикого типу (реверсія)
- Гуморальна імунна відповідь не завжди корелює із повноцінним захистом
- Невідповідна/шкідлива імунна відповідь
- Недостатня стійкість імунної відповіді

Положення про проведення державного контролю та нагляду за якістю ветеринарних препаратів..., які застосовуються в Україні

(12 червня 2003 р. за N 480/7801)

- **Атестація** - комплексна перевірка відповідності якісних показників кожного ветеринарного препарату, що виробляється та реалізується.
- **Біологічні агенти** - мікроорганізми, віруси, клітини і тканини тварин, їх компоненти, які використовуються у виробництві ветеринарних імунобіологічних препаратів
- **Випробування** - дослідження якості, ефективності, безпечності, реактогенності чи діагностичних характеристик ветеринарних препаратів ветеринарної медицини згідно із затвердженими методиками *in vitro* та *in vivo*.

Положення про проведення державного контролю...

- **Експертиза** - це перевірка, аналіз та спеціалізована оцінка матеріалів щодо ветеринарних препаратів, субстанцій, кормових добавок, готових кормів з метою підготовки вмотивованих висновків про реєстрацію чи відмову в реєстрації.
- **Контроль якості** - перевірка відповідності показників якості ветеринарних препаратів, субстанцій, кормових добавок чи готових кормів установленим у відповідній нормативній документації вимогам.
- **Нагляд за неспецифічною дією ветеринарних препаратів** - система заходів, яка дає змогу ретроспективно спостерігати за ефективністю використання та можливими випадками неспецифічної (побічної) дії ветеринарних препаратів протягом усього терміну їх застосування.

Положення про проведення державного контролю...

Державний контроль за якістю Препаратів та Засобів включає:

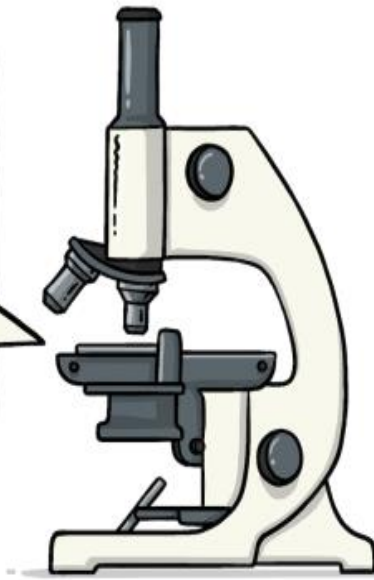
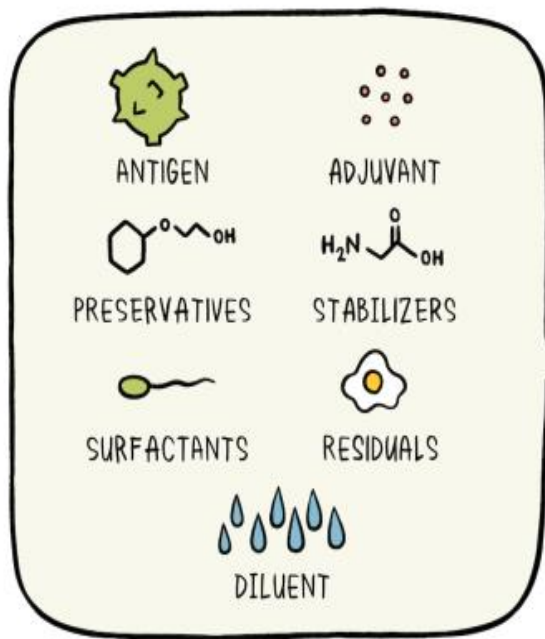
- Реєстрацію препаратів, яку здійснює Державний департамент ветеринарної медицини,
- Експертизу препаратів та засобів проводять Державний науково-дослідний контрольний інститут ветеринарних препаратів та кормових добавок (далі - ДНДКІ ВПКД) та Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів (далі - ДНКІБШМ).

Державний департамент ветеринарної медицини:

- устанавлює порядок реєстрації препаратів;
- проводить реєстрацію препаратів;
- узгоджує та/або затверджує нормативну та технічну документацію, пов'язану з виробництвом і використанням препаратів та засобів.

Вплив спадкових та неспадкових факторів

- Вплив спадковості на імунітет, індукований вакциною, в основному оцінювався за допомогою дослідження монозиготних та дизиготних близнюків.
- У цих дослідженнях було виявлено, що імунна відповідь на багато вакцин передаються у спадок. Наприклад, передбачувана успадковуваність концентрацій антитіл після отримання вакцини проти гепатиту В коливалася від 61 до 91% у різних дослідженнях.
- Навпаки, недавнє дослідження вакцинації близнюків проти грипу на системному рівні, проведене Бродином та іншими, де використали 210 здорових близнюків (8–82 роки) для дослідження 204 різних параметрів імунної системи. Результати дослідження показали, що неспадкові фактори мали більший вплив, ніж спадкові фактори.



Етапи розробки медичних вакцин

- Базові дослідження
1-5 років – вивчення збудника, вибір конструкції препарату,
- Доклінічні дослідження до 2 років – випробування на клітинних культурах та тваринах,
- Клінічні дослідження на людях (добровольцях) від 2 до 4 років – проходять в 3 фази,
- Регістрація вакцини – вимагає до 2 років.

Склад вакцин:

- Антиген,
- Консерванти,
- Стабілізатори,
- Ад'юванти,
- Поверхнево-активні речовини,
- Розріджувачі,
- Домішки.

Загальні вимоги до якості вакцин (гуманна медицина)

- Якість посівного матеріалу (виробничого штаму мікроорганізму).
- Якість методів культивування (живильних середовищ, культур клітин, ембріонів, тощо).
- Ідентичність – відповідність референс-препаратам.
- Якість реагентів: стерильність, стабільність, токсичність, пірогенність, антигенні домішки, стабілізатори, ад'юванти, консерванти, вода, розчини.

Вимоги до вакцин



- Ефективність (висока імуногенність)
- Безпека
- Тривалість імунітету
- Доступність (технологічність виробництва)
- Стабільність при транспортуванні та зберіганні
- Невисока вартість
- Простий спосіб введення та невелика доза
- Можливість введення кількох вакцин одночасно

Критерії оцінки якості вакцин

- **Імуногенність**: характеристика імунної дії; порівняльна характеристика імунної дії; доза і графік введення; спосіб введення; одночасне застосування з іншими препаратами.
- **Ефективність вакцини** – це відсоток зменшення захворюваності у вакцинованій групі порівняно з невакцинованою групою, враховуючи найбільш сприятливі умови.
- **Дієвість вакцини** показує, наскільки ефективно вакцина працює, коли вона постійно використовується у великій популяції тварин.
- **Безпека** – наявність та важкість побічних реакцій.
- **Використання** у різних цільових групах тварин.

Характеристика імунної відповіді може включати:

- Оцінку характеру антитіл (наявність окремих класів антитіл),
- Опис кінетики імунної відповіді,
- Характеристику імунної пам'яті,
- Дослідження імунологічних факторів, які можуть вплинути на імунну відповідь,
- Оцінку перехресно реагуючих антитіл,
- Оцінку клітинно-опосередкованого імунітету,
- Дослідження кореляції між імунними параметрами.

Ефективність вакцини

- Визначення випадків захворювання після вакцинації має базуватися на лабораторних дослідженнях;
- Період спостереження ефективності – період, коли попередньо визначена кількість усіх випадків захворювання відбулася.
- Абсолютна захисна ефективність вакцин зазвичай визначається порівнянням зменшення кількості випадків даного захворювання після вакцинації порівняно з захворюваністю серед невакцинованих у проспективних рандомізованих та подвійних сліпих випробуваннях;
- Дослідження показника вторинної ураженості при високій частоті вторинних випадків захворювання.

Ефективність вакцини

- Ефективність вакцини для людини може бути продемонстрована лише в регіонах, де є достатній рівень захворюваності (у високоендемичних регіонах), щоб можна було провести дослідження у встановлені часові рамки.
- Ефективність вакцини для тварин може бути визначена з використанням відповідного вірулентного (польового) штаму для **провокаційної проби**. Цей збудник вводять тварині після формування імунітету (14 діб після вакцинації).
- Ефективність вакцини розраховують у відсотках, які показують, скільки тварин захворіли після провокаційної проби.

Дієвість вакцини

Оцінка дієвості потрібна за таких умов:

- При використанні провокаційної проби,
- Якщо невідомо, як довго триватиме захист після первинної серії вакцинації,
- Немає даних щодо ефективності вакцини проти підтипів збуднику,
- Є підстави підозрювати, що широке використання вакцини може спричинити зміну штамів збудників, що викликає захворювання, порівняно з часом перед вакцинацією.

Оцінка безпечності вакцин

- Проводять в ході клінічних випробувань.
- Більшість побічних реакцій на вакцини виникають протягом перших декількох днів.
- Тривалість спостереження залежить від конструкції (складу) вакцини.
- Частоту побічних явищ визначають на 100, 1000 або більше вакцинованих в залежності від важкості побічного явища.

Використання вакцин у різних групах тварин

- Новонароджені.
- Тварини для отримання сировини (тварини на відгодівлі, молочне стадо, кури-несучки і т.д.).
- Маточне поголів'я (вагітні та лактуючі самки ссавців; птиця, від якої отримують інкубаційне яйце).
- Старі тварини, тварини з імунодефіцитом, після оперативних втручань і т.ін.
- Безпритульні та дикі тварини.

Приклади оцінки вакцин

Оцінка вакцин для людей

Захисні та максимальні титри антитіл у людей після вакцинації

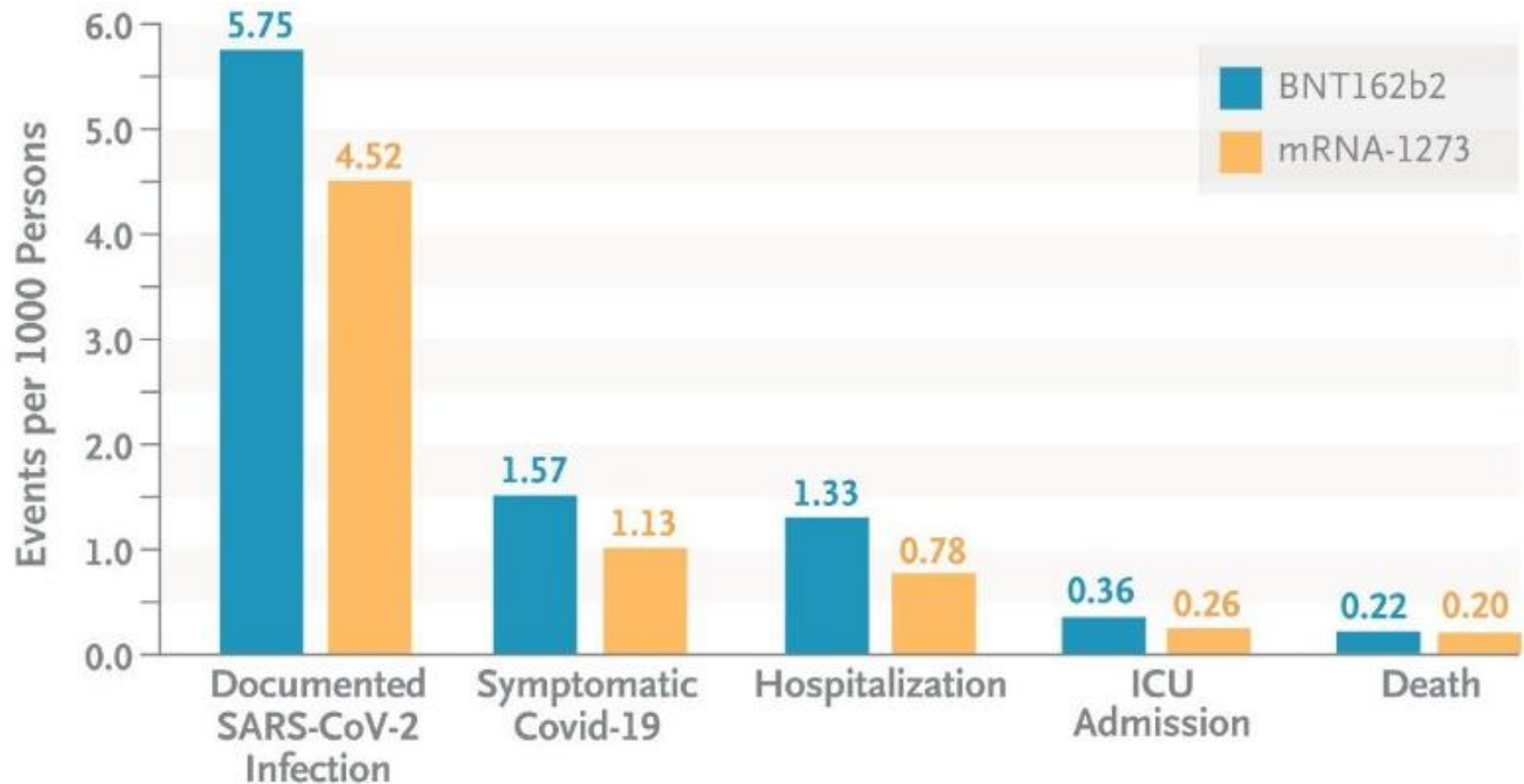
Инфекции	Титры антител после вакцинации		Методы определения антител
	Защитный титр	Максимальные титры	
Дифтерия	1:40	$\geq 1:640$	РПГА
Столбняк	1:20	$\geq 1:320$	РПГА
Коклюш	1:60	$\geq 1:2560$	РА
Корь	1:10	$\geq 1:80$	РНГА
	1:4	$\geq 1:64$	РТГА
Паротит	1:10	$\geq 1:80$	РПГА
Гепатит В	0,01 МЕ/мл	≥ 10 МЕ/мл	ИФА
Клещевой энцефалит	1:20	$\geq 1:60$	РТГА

Учені порівняли **ефективність** вакцин Pfizer і Moderna.

- Вакцини Pfizer-BioNTech і Moderna відмінно захищають літніх людей від зараження на коронавірус та важкого перебігу хвороби, але Moderna показує кращий результат (The New England Journal of medicine).
- Учені зазначають, що проводили дослідження в період домінування «Альфа»- й «Дельта»-штамів коронавірусу, коли «Омікрон» ще не поширився.
- Для аналізу використовували медичні картки людей віком від 50 років у США. До уваги брали дані тих, хто отримав першу дозу вакцини з 4 січня до 14 травня 2021 року (для штаму «Альфа») та з 1 липня до 20 вересня (для штаму «Дельта»).

Захворювання на КОВІД-19 протягом 24 тижнів

- Випадки захворювання на 1000 осіб
- **BNT** – вакцина Pfizer-BioNTech; **mRNA** – вакцина Moderna



Учені оцінили такі ризики (із розрахунку на 1000 осіб):

- Ризик підтвердженої інфекції, тобто ризик захворіти після вакцинації – 5,75 випадку на тисячу осіб для Pfizer і 4,52 випадку в Moderna.
- Ризик появи симптомів у разі зараження – 1,57 для Pfizer і 4,52 для Moderna.
- Ризик госпіталізації – 1,33 та 0,78 відповідно.
- Ризик потрапити в реанімацію – 0,36 і 0,26 відповідно.
- Ризик смерті від коронавірусу – 0,22 та 0,20 відповідно.

Приклади оцінки вакцин

Оцінка вакцин для тварин

РУКОВОДСТВО ПО ВАКЦИНАЦИИ СОБАК И КОШЕК

**Разработано группой по составлению руководств
по вакцинации (VGG)**

Международной Ветеринарной Ассоциации

Мелких Животных (WSAVA)

M. J. Day, M. C. Horzinek, R. D. Schultz, R. A. Squires

Вакцинація дрібних домашніх тварин

- Концепція єдиного здоров'я (One Health), що відроджується в останні роки, вплинула і на вакцинологію.
- Контроль інфекційних хвороб спільними зусиллями медиків, ветеринарних лікарів та екологів є раціональним і економічно вигідним завданням, оскільки зараз вважається, що джерелом більшості хвороб людей, які виникають останнім часом, є дикі або домашні тварини.
- WSAVA реалізувала «Концепцію єдиного здоров'я», створивши в 2010 р. Комітет з єдиного здоров'я (One Health Committee), робота якого перетинається з роботою групи VGG у питаннях боротьби з найважливішими зоонозами дрібних домашніх тварин – сказом та лейшманіозом.

Вакцинація дрібних домашніх тварин

- У медицині дрібних свійських тварин не відразу прийшли до концепції популяційного імунітету, що вакцинація окремих тварин важлива як їхнього індивідуального захисту, так і для зниження кількості сприйнятливих особин серед поголів'я тварин у цьому регіоні (у результаті переривається поширення захворювання).
- Популяційний імунітет, який пов'язаний із застосуванням базових вакцин, що забезпечують велику (на багато років) тривалість імунітету, істотно залежить від частки вакцинованих тварин у популяції, а не від кількості щорічних ревакцинацій.
- Тому необхідно докласти всіх можливих зусиль для того, щоб вакцинувати більшу кількість кішок та собак базовими вакцинами.

Серологічне тестування – метод контролю якості вакцинації

- у 2010 році стали доступними швидкі та прості у використанні серологічні тест-системи, за допомогою яких можна виявити наявність захисних антитіл, специфічних для CDV, CAV та CPV-2, у будь-якого окремо взятого собаки.
- Ці тест-системи доповнюють традиційні лабораторні методи (наприклад, реакцію віруснейтралізації та реакцію затримки гемаглютинації), які залишаються золотим стандартом для серологічного тестування.
- Група VGG розуміє, що в даний час такі серологічні тести можуть бути дорогими. Але принципи доказової ветеринарної медицини припускають, що визначення статусу антитіл (як у цуценят, так і у дорослих собак) є більш розумною практикою, ніж проста ревакцинація на тій підставі, що вона «безпечна і пов'язана з меншими витратами».

Серологічне тестування собак

- Негативний результат тесту означає, що антитіл у собаки мало або немає і що рекомендується її ревакцинувати.
- Позитивний результат тесту, навпаки, повинен привести до висновку, що ревакцинація не потрібна.
- Пошук у сироватці антитіл, специфічних до вірусу сказу, зазвичай не використовується аналогічним чином, щоб визначити, чи потрібна ревакцинація, оскільки її терміни зазвичай встановлюються у законодавчому порядку.
- Лабораторне дослідження на наявність антирабічних антитіл у захисних титрах (якими визнані титри більше 0,5 МО/мл) потрібне для міжнародних подорожей із домашніми вихованцями.
- Серологічні дослідження для сказу здійснюються лише в офіційних референтних лабораторіях.

Серологічне тестування собак

- Відповідальний власник може виявити бажання підтвердити, що його цуценя захищене після серії первинних вакцинацій, коли вони завершаться у віці 16 тижнів або старше.
- Для цього можна протестувати зразок сироватки крові, взятої не менш як через 4 тижні після останнього введення вакцини. Такий проміжок часу гарантуватиме, що материнських антитіл вже немає, і що навіть у «цуценят, що повільно відповідають», відбулася серкоконверсія.
- Серопозитивним цуценяткам не потрібна ревакцинація в 26 (52), і вони можуть отримати наступну базову вакцину через 3 роки.
- Серонегативних цуценят слід ревакцинувати та повторно протестувати. Якщо результат залишається негативним, цуценя потрібно розглядати як таке, що «не відповідає на вакцинацію» (non-responder), і, можливо, нездатне до розвитку імунітету.
- Таке серологічне тестування сьогодні є єдиним ефективним способом підтвердити, що імунна система цуценя розпізнала антигени вакцини.

Серологічне тестування кішок

- Від 2010 року став доступним один комерційний швидкий тест для визначення у сироватці крові антитіл до FPV, FCV та FHV-1 (котічі парво-, каліці- та герпесвіруси), призначений для застосування у клініках (експрес-тест). Він уже сертифікований та був використаний у серії опублікованих наукових досліджень.
- Цей експрес-тест може використовуватися для визначення наявності захисних антитіл проти FPV, оскільки існує чудова кореляція між присутністю таких антитіл та стійкістю до зараження. Повідомляється, що щодо FPV тест має специфічність 89% та чутливість 79% або специфічність 99% та чутливість 49% у порівнянні з реакцією затримки гемаглютинації.

Серологічне тестування кішок

- Негативний результат тесту означає, що антитіл у кішки мало або немає, тому рекомендується її ревакцинувати. Але деякі серонегативні кішки насправді мають імунітет (результат хибнонегативний), і їхня ревакцинація була б зайвою.
- Позитивний результат тесту має привести до висновку, що ревакцинація не потрібна.
- Кореляція між циркулюючими в крові антитілами та захистом проти зараження **FCV** та **FHV-1** менш надійна, ніж наявність адекватного місцевого імунного захисту слизових оболонок та клітинного імунітету. Тому негативний результат тесту для визначення антитіл до FCV і FHV-1 не завжди означає відсутність захисту у даної кішки.

Серологічне тестування кішок

- Тестування на антитіла до FIV (вірус імунодефіциту кішок) використовується **для діагностики хвороби** і не має жодної цінності для визначення імунітету до FIV.
- Але, коли використовується вакцина проти FIV і передбачається інфікування FIV, діагноз слід ставити за допомогою селективного (дискримінаційного) серологічного тесту або, що переважно, валідизованого (схваленого) **ПЛР-тесту**.

Дослідження титру антитіл в сироватках крові собак і кішок до збудника сказу після щеплення

- З метою стандартизації правил транспортування тварин Європейський парламент 26 травня 2003 прийняв указ, одним з обов'язкових пунктів якого є наявність антирабічного сертифіката на тварину при в'їзді на територію країн, вільних від сказу
- На сьогоднішній день, офіційно, існує два методи оцінки рівня антирабічних антитіл, запропоновані ВООЗ – це RFFIT і FAVN.
- **RFFIT** (Rapid Fluorescent Focus Inhibition test, Smith et al. 1973 Zalan et al., 1975) – це тест швидкого гальмування фокуса флюоресценції.
- **FAVN** (Fluorescent Antibody Virus Neutralisation test, Cliau et al., 1996) – це тест флюоресцентних віруснейтралізуючих антитіл. Він дозволяє максимально точно, кількісно визначити титр антирабічних антитіл в МО / мл (МО – міжнародні одиниці).
- Обидва методи виконуються на живій культурі клітин з внесенням вірусу сказу в реакцію. Самі по собі ці тести досить трудомісткі і вимагають дорогого устаткування і кваліфікованих фахівців. Цей тест проводиться в лабораторіях, визнаних Європейським Союзом.

СЕРОЛОГІЧНИЙ МЕТОД КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ ІНАКТИВОВАНИХ ВАКЦИН

ПРОТИ СКАЗУ ТВАРИН (РОМАНЕНКО О.А.)

Існує 3 важливі моменти, пов'язанні з вибором методу для проведення контролю якості антирабічних вакцин:

- По-перше, метод повинен відображати кількісні показники, що характеризують протективні властивості препарату при профілактиці сказу у людей і тварин.
- Другий важливий це його практичність: доступність необхідних матеріалів та обладнання, вартість та тривалість проведення, що буде відображатись у вартості самого препарату та терміну його придатності.
- Третій фактор - це стандартизованість методик, що дозволяє порівнювати результати досліджень різних вакцин, а також відтворювати їх у різних лабораторіях.

**КУЛЬТУРАЛЬНАЯ ИНАКТИВИРОВАННАЯ
ВАКЦИНА ПРОТИВ БЕШЕНСТВА ИЗ
ШТАММОВ «ВНИИЗЖ» И «ЕРА»**

Завдання дослідження

- разработать метод инактивации культурального вируса бешенства, пригодного для получения антирабических вакцин;
- разработать технологию получения культуральной инактивированной сорбированной и эмульсионной антирабической вакцины;
- изучить иммуногенные свойства полученных инактивированных сорбированных и эмульсионных вакцин в лабораторных условиях;
- проверить иммуногенные свойства полученных вакцин на естественно-восприимчивых животных;
- изучить изменения иммуногенных свойств вакцин при хранении при различных температурах.

**Титры антирабических ВНА в сыворотке крови вакцинированных
животных**

Коровы		Телята	
Номер животного	Титр ВНА (лог ₂)	Номер животного	Титр ВНА (лог ₂)
1	2,50	1	2,81
2	4,00	2	1,77
3	4,00	3	4,00
4	3,56	4	1,23
5	4,00	5	1,67
6	1,67	6	3,00
7	3,54		
8	3,78		
9	3,50		
10	4,33		

Иммуногенность вакцин в зависимости от способа репродукции вируса

Характеристика антигена	Доза заражения, ЛД ₅₀ /кл	Время культивирования (час.)	Титр инфекц. \lg ЛД ₅₀ /мл	JJ
суспензионный	0,1	72	7,0	1,5
			7,5	2,0
			6,75	1,2
			7,0	1,4
$M \pm m$			$7,1 \pm 0,283$ $p < 0,001$	$1,5 \pm 0,170$ $p < 0,001$
монослойный	0,01	72	6,5	0,6
			7,0	0,8
			6,0	0,5
			6,5	0,9
$M \pm m$			$6,5 \pm 0,204$ $p < 0,001$	$0,7 \pm 0,029$ $p < 0,001$

Висновки

7. Иммуногенная активность антирабических вакцин из штамма «ВНИИЗЖ», изготовленных из вируса репродуцированного в суспензионной культуре клеток ВНК-21 в 2 раза выше, чем вакцин, полученных из вируса, культивируемого в монослойной культуре.

8. Показано, что после вакцинации животных вакциной из штамма «ВНИИЗЖ» вируса бешенства вируснейтрализующие антитела в сыворотке крови обнаруживаются через 7 суток и сохраняются в сыворотке крови животных в течение 12 месяцев в титрах до $3,2 \log_2$, что достаточно для предохранения животных от прямого заражения вирусом.

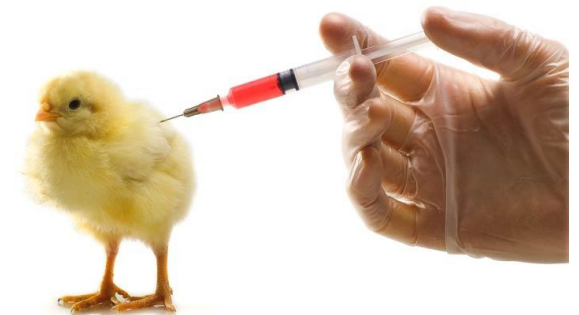
Лекція 5.

**Основні методичні підходи до використання
вакцин**

2023

Терміни та визначення

- Перше введення вакцини (праймування)
- Повторне введення вакцини (бустерна доза)



Загальні зауваження

- Оскільки інтерес уряду до здоров'я худоби значною мірою обмежується хворобами, що підлягають реєстрації, у більшості країн відсутні скоординовані програми боротьби з ендемічними хворобами, що не підлягають реєстрації, які завдають постійних збитків тваринництву.
- У розвинених країнах державні програми ветеринарної вакцинації зазвичай спрямовані на короткострокову боротьбу зі спалахами екзотичних чи нових патогенів (наприклад, ящуру, катаральної лихоманки).
- Щодо ендемічних ветеринарних хвороб вакцинація може застосовуватись у плановому порядку, часто з непослідовною оцінкою та обмеженою здатністю адаптуватися до ситуації на місцях; це особливо вірно у випадках, коли вакцинація надається приватному сектору.

ПЕРЕЛІК

особливо небезпечних (карантинних) хвороб тварин

Затверджено постановою Кабінету Міністрів України (2007 р.)

- Африканська чума свиней
- Везикулярна хвороба свиней
- Везикулярний стоматит
- Віспа овець та кіз
- Інфекційна (контагіозна) плевропневмонія великої рогатої худоби
- Катаральна гарячка овець (блутанг)
- Класична чума свиней
- Ньюкаслська хвороба
- Сибірка
- Чума (високопатогенний грип) птиці
- Чума великої рогатої худоби
- Чума дрібних жуйних
- Ящур

Червоним – хвороби, проти яких ефективні вакцини не розроблені

Синім – хвороби, які не реєструються в Україні

Основні принципи проведення профілактичної вакцинації як частини системи заходів з профілактики хвороб продуктивних тварин

- Планування усіх заходів профілактики (в т.ч. вакцинації),
- Облік та звітування про проведені заходи,
- Складання графіків і дотримання термінів вакцинації з врахуванням інструкцій, епізоотичної ситуації, показань та протипоказань,
- Обов'язковий огляд тварин перед вакцинацією,
- Завчасне придбання вакцинних препаратів.
- Дотримання правил транспортування, зберігання та використання вакцинних препаратів.

Планування вакцинації

- Облік тварин, які утримуються в господарстві: за видами, віковими групами і т.ін. (вакцинувати необхідно одразу усю групу тварин у приміщенні)
- Визначення видів вакцин, їх кількості та термінів використання.
- Визначення кількості матеріалів, необхідних для проведення вакцинації.
- Визначення затрат праці для проведення вакцинації.
- Визначення методів знищення залишків вакцини.
- Визначення методів перевірки якості вакцинації.

Єдиних (стандартних) схем вакцинації не існує.

Критерії розробки конкретних схем:

- Ризик зараження в залежності від циркуляції збудника в даному регіоні, вірулентності збудника, чутливості різних груп тварин.
- Наслідки захворювання: небезпечність, захворюваність, смертність, швидкість поширення хвороби; втрата або недоотримання продукції.
- Очікувана ефективність обраних вакцин.
- Можливість побічних реакцій або ускладнень після вакцинації.
- Вартість вакцинації у порівняннях із втратами від захворювання.
- Мета вакцинації: контроль захворювання, профілактика захворювання, метод зменшення клінічних проявів хвороби, отримання материнського імунітету у молодняка.

Складання графіків вакцинації

Фактори, що впливають на графік вакцинацій:

- Обов'язкові вакцинації згідно з Ветеринарним законодавством та діючими інструкціями про заходи з профілактики та боротьби з окремими захворюваннями.
- Епізоотична ситуація, яка визначає необхідність вакцинації за епідемічними показниками.
- Можливість вибору вакцин серед сертифікованих препаратів за їх властивостями, призначенням, способом введення та ціною.
- Врахування особливостей групи тварин – племінне стадо, відгодівельний молодняк і т.ін.
- Мета вакцинації: попередження захворювання, зниження інтенсивності клінічних проявів хвороби, створення материнського імунітету у молодняку.

Підходи до вакцинації від захворювань, характерних для кількох видів тварин в Україні

Вакцинація проти сказу (Інструкція «Про заходи щодо боротьби зі сказом тварин», 1994р.)

- Всі собаки, а в зонах постійного неблагополуччя за рішенням органів державної ветеринарної медицини і коти, підлягають обов'язковому щепленню проти сказу.
- В неблагополучному пункті тварин щеплюють проти сказу (вимушена вакцинація усіх ссавців в населеному пункті, де був підтверджений випадок сказу).
- Вакцинація диких м'ясоїдних (Методичні рекомендації «Планування, організація та проведення пероральної імунізації м'ясоїдних тварин проти сказу», 2018р.) – для імунізації лисиць кількість необхідної вакцини із розрахунку не менше, ніж 20 доз-приманок на 1 км². Мінімальна площа для проведення пероральної вакцинації лисиць має бути не менше 5000 км².

Сибірка (Інструкція про заходи з профілактики та боротьби з сибіркою тварин, 2000р.)

- Протисибіркові щеплення обов'язково включають в план профілактичних заходів,
- В стаціонарно неблагополучних пунктах дорослу велику рогату худобу, овець, кіз, коней щеплюють два рази на рік з інтервалом 6 місяців, хутрових звірів щеплюють з 3-місячного віку один раз на рік,
- Дорослих тварин в усіх останніх пунктах один раз на рік;
- молодняка великої рогатої худоби – після 3-місячного віку;
- ягнят щеплюють у віці 3 місяці;
- свиней - з 6-місячного віку один раз на рік;
- оленів і верблюдів - з 6-місячного віку один раз на рік;
- коней - з 9-місячного віку один раз на рік.

Ящур

ІНСТРУКЦІЯ щодо профілактики та ліквідації захворювання тварин на ящур, 2017р.

- Типи вірусів ящуру: А, О, С, SAT I, SAT II, SAT III та Азія I.
- З метою запобігання занесенню ящуру на територію України вводяться обґрунтовані обмеження щодо ввезення на територію України товарів, які можуть становити ризик поширення ящуру.
- В Україні забороняється використання, у тому числі виробництво, вакцин проти ящуру та застосування гіперімунних сироваток проти ящуру.
- Рішення про здійснення екстреної вакцинації може ухвалюватись ДНПК (Державна надзвичайна протиепізоотична комісія) при Кабінеті Міністрів України.

Туберкульоз тварин

Інструкція з профілактики та боротьбі з туберкульозом тварин (2009р.)

- Специфічні засоби профілактики туберкульозу не розроблені.
- Закуплених у господарство тварин необхідно утримувати протягом 30 днів на профілактичному карантині, під час якого їх досліджувати на туберкульоз.
- Основними методами діагностики туберкульозу є: **а)** життєвий - клінічний огляд, внутрішньошкірна туберкулінова проба (алергічні дослідження), а у коней - офтальмопроба; **б)** посмертний - патологоанатомічне та бактеріологічне дослідження.
- Боротьба з туберкульозом тварин ґрунтується на одночасному виконанні організаційно-господарських і спеціальних заходів: негайний забій тварин, хворих на туберкульоз; знищення збудника туберкульозу в навколишньому середовищі; вирощування здорового молодняку для заміни неблагополучного поголів'я...

Підходи до вакцинації від захворювань рогатої худоби

Інструкція

про заходи з профілактики та боротьби з **інфекційним ринотрахеїтом - пустульозним вульвовагінітом великої рогатої худоби (ІРТ)**, 2000р.

- Тварини, закуплені за імпортом повинні бути щеплені інактивованою вакциною проти ІРТ (від 1 до 6 міс. до відправлення),
- При відсутності даних відносно вакцинації з країни-експортера, у період карантину тварин щеплюють інактивованою вакциною проти ІРТ,
- У господарствах з гострим перебігом інфекції ІРТ всіх тварин негайно щеплюють живою вакциною,
- У господарствах, стаціонарно неблагополучних щодо ІРТ, передбачається постійне застосування живих вакцин.

Підходи до вакцинації від захворювань рогатої худоби

Схема (орієнтовна) вакцинації телят проти ІРТ

- Мета: формування активного імунітету проти інфекцій.
- Вакцинація має бути проведена у 2-4 місячному віці (або після народження, якщо корови не були вакциновані).
- Види основних профілактичних щеплень: ІРТ, ВД-БС, ПГ-3, РСІ, сибірка.
- Види додаткових профілактичних щеплень в залежності від епізоотичної ситуації: ешерихіоз, сальмонельоз, клостридіози, лептоспіроз, трихофітія...

Схема (орієнтовна) вакцинації стільних корів

- Мета: отримання високих титрів антитіл в молозиві та захист новонароджених телят (колостральний імунітет).
- Види профілактичних щеплень в залежності від епізоотичної ситуації: ІРТ, ВД-БС, ПГ-3, РСІ, ешерихіоз, сальмонельоз...

Підходи до вакцинації від захворювань коней

Інструкція

про заходи з профілактики та боротьби з **інфекційною анемією коней**, 2000р.

- Інфекційна анемія коней - хронічне вірусне захворювання, механічними переносниками збудника є кровосисні комахи.
- Ефективні **вакцини не розроблені**.
- Основним методом прижиттєвої діагностики інфекційної анемії коней є серологічний - реакція дифузної преципітації (РДП).
- Профілактика: серологічні дослідження усього поголів'я коней (РДП) старше 6 місяців.
- Оздоровлення господарства: позитивно реагуючих коней направляють на забій, у приватних господарствах – заборони, які попереджають поширення хвороби.

Перелік основних хвороб коней, проти яких є ефективні вакцини

- Сибірка
- Ботулізм
- Ринопневмонія
- Грип коней
- Вірусний артеріїт коней
- Лептоспіроз
- Інші хвороби в залежності від епізоотичної ситуації в господарстві (ротавірусна інфекція, мит коней, вірусні енцефаломієліти, африканська чума коней...)

Підходи до вакцинації від захворювань свиней

Інструкція

про заходи з профілактики та боротьби з **класичною чумою свиней (КЧС)**, 1997р.

- Вакцинопрофілактика здійснюється в усіх господарствах незалежно від форм власності відповідно до плану протиепізоотичних заходів.
- Профілактичне щеплення проти класичної чуми свиней у всіх господарствах і населених пунктах проводять з урахуванням строків раніше проведених вакцинацій.
- Диких кабанів, відловлених для зоопарків та інших підприємств, піддають обов'язковому серологічному дослідженню на наявність антитіл вірусу чуми.

Актуальність вакцин для профілактики хвороб свиней

+++ високий ризик, вакцинація усього поголів'я;

++ важке захворювання, вакцинація усього поголів'я в зоні ризику;

+ важливе в невеликих популяціях із стабільними групами свиней.

Захворювання	Група свиней, що підлягає вакцинації	Важливість вакцинації
КЧС	Усе поголів'я	+++
РРСС	Маточне поголів'я Поросята	++ +
Цирковірусна інфекція	Свиноматки (материнський імунітет)	+++
Парвовірусна інфекція	Свиноматки (материнський імунітет)	+++
Мікоплазмоз	Поросята	++
Ешерихіоз (набрякова хвороба)	Поросята	+++
Бешиха	Усе поголів'я	+++
Хвороба Ауескі	Маточне поголів'я	+
Сальмонельоз	Поросята на відгодівлі	+
Грип свиней	Маточне поголів'я	+

Підходи до вакцинації від захворювань птиці

Перелік основних **хвороб курей**, проти яких використовують вакцинопрофілактику

- Ньюкаслська хвороба (НХ)
- Хвороба Марека (ХМ)
- Інфекційний бронхіт курей (ІБК)
- Інфекційний ляринготрахеїт (ІЛТ)
- Інфекційна бурсальна хвороба (Гамборо) (ХГ, ІБК)
- Реовірусна інфекція
- Інфекційний енцефаломієліт курчат
- Синдром зниження несучості (СЗН-75)
- Віспа курей
- Ешерихіох
- Сальмонельоз

Орієнтовна схема обов'язкової вакцинації курчат-бройлерів

Захворювання	Вік курчат	Шлях введення
НХ	2-6 діб 30 діб	Випоювання, інтраназально чи інтраокулярно
ІБК	7-8 діб 25-28 діб	Інтраназально або інтраокулярно
ІБХ	3 тижні	Інтраназально або інтраокулярно

Орієнтовна схема обов'язкової вакцинації курей-несучок

Захворювання	Вік	Шлях введення
НХ	2-6 діб 30 діб 6-8 тижнів 16 тижнів	Випоювання, інтраназально чи інтраокулярно
ІБК	18-21 діб 25-28 діб	Випоювання або інтраокулярно
ІБХ	3 тижні 14-16 тижнів	Інтраокулярно
Хвороба Марека	1-3 доби	в/м
Віспа курей	6-9 тижнів	інтракутанно
СЗЯ-75	15-16 тижнів	в/м
Сальмонельоз	15-16 тижнів	в/м

Основні правила вакцинації собак і котів

- Для імунізації потрібно використовувати лише ті вакцини, які зареєстровані, сертифіковані та дозволені до реалізації в Україні.
- Купуючи вакцину, необхідно звернути увагу на те, де знаходяться ампули (вони обов'язково повинні зберігатися в холодильнику), на термін їх придатності, серію і номер партії, запитати про документи, що підтверджують якість вакцини, сертифікат якості виробника тощо.
- На вакцині повинні знаходитися спеціальні наклейки, на яких можна знайти серію, номер партії і дату випуску вакцини. Ці наклейки лікар вклеює у ветеринарний паспорт тварини.

Основні правила вакцинації собак і котів

- При призначенні вакцини враховуються такі фактори:
 - до якого виду належить тварина;
 - вік тварини;
 - чи була тварина щеплена до цього;
 - в якому фізіологічному стані перебуває тварина.
- Для проведення вакцинації необхідні такі умови:
 - У тварини не повинно бути захворювань чи підозри щодо них.
 - Тварина повинна пройти дегельмінтизацію не менше, ніж за сім днів перед вакцинацією. При контакті з іншими тваринами дегельмінтизацію потрібно провести за два тижні до вакцинації.
 - Від особливо небезпечних хвороб, спільних для тварин і людей, найкраще застосовувати моновакцини.

Основні правила вакцинації собак і котів

- Приблизні терміни вакцинації цуценят: вперше імунізацію проводять у віці 8-9 тижнів, вона спрямована на захист від чуми м'ясоїдних, інфекційного гепатиту, парвовірусного ентериту, парагрипу та лептоспірозу.
- Повторно ревакцинацію проводять через 3-4 тижні з додаванням вакцини проти сказу.
- У віці 1 рік здійснюється заключна ревакцинація.
- Далі вакцинація щорічно (приблизно за тиждень до закінчення терміну попереднього щеплення).
- При вакцинації мініатюрних порід собак, вага яких становить не більше 3-5 кг, безпечна доза становить близько половини від дози, що застосовується для інших порід собак.

Основні правила вакцинації собак і котів

- Приблизні терміни вакцинації кошенят: першу імунізацію проводять у віці 9-12 тижнів з використанням полівалентної вакцини, спрямованої на захист від вірусного ринотрахеїту, каліцівірусної інфекції та панлейкопенії.
- Повторно ревакцинацію проводять через 3-4 тижні, додаючи вакцину проти сказу.
- Щорічну вакцинацію роблять за тиждень до закінчення термінів попереднього щеплення.
- **Вироблення імунітету після вакцинації відбувається через кілька тижнів.** У цей період не варто вигулювати вихованців з іншими тваринами. Після прогулянки особливу увагу приділіть миттю лап. Також необхідно обережати тварину від стресів, переохолоджень.
- У разі появи ознак ускладнень, хазяїн тварини відразу ж має звернутися до лікаря ветеринарної медицини, який проводив вакцинацію.

Домашнє завдання:

Скласти перелік основних захворювань, проти яких вакцинують собак і котів

ПРИЧИНИ НЕЕФЕКТИВНОСТІ ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКИ



План лекції

1. Причини неефективності вакцинації, пов'язані із вакцинами.
2. Причини неефективності вакцинації, пов'язані із властивостями збудника.
3. Причини неефективності вакцинації, пов'язані із порушенням методики вакцинації.
4. Причини неефективності вакцинації, пов'язані із імунологічним статусом тварин.
5. Основні види ускладнень після вакцинації та їх причини.

Недоліки вакцинопрофілактики

- Неможливість створення вакцин проти всіх інфекційних захворювань
- Неможливість створення імунітету у 100% вакцинованих тварин
- Складність визначення напруженості поствакцинального імунітету
- Реактогенність вакцин для молодняку та тварин з порушеннями імунної системи
- Велике антигенне навантаження при використанні асоційованих вакцин або багаторазової вакцинації

У процесі вакцинації беруть участь дві важливі складові, з одного боку - вакцина, яка містить антиген, а з іншого – організм тварини, імунна система якої може мати індивідуальні особливості.



Основні правила вакцинації тварин

- Для імунізації потрібно використовувати лише ті вакцини, які зареєстровані, сертифіковані та дозволені до реалізації в Україні.
- Обираючи вакцину, необхідно звернути увагу на те, де знаходяться ампули (вони обов'язково повинні зберігатися в холодильнику), на термін їх придатності, серію і номер партії, запитати про документи, що підтверджують якість вакцини, сертифікат якості виробника тощо.
- На вакцинах для собак і котів повинні знаходитися спеціальні наклейки, на яких можна знайти серію, номер партії і дату випуску вакцини. Ці наклейки лікар вклеює у ветеринарний паспорт тварини.

Правильне поводження з вакцинами: основні моменти для практикуючих ветеринарних лікарів

- Вакцини мають оптимальну температуру зберігання, яка зазвичай становить 4-8оС. Ці препарати не слід заморожувати.
- При транспортуванні вакцин до місця використання також слід підтримувати безперервне холодильне коло.
- Ліофілізовані вакцини слід розводити у відповідному розчиннику або рідкій вакцині, що одночасно вводиться безпосередньо перед використанням. Такі вакцини можуть не викликати адекватної імунної відповіді, якщо вони були розведені наперед. Вакцины следует смешивать в одном шприце, только если это допустимо согласно инструкции производителя.
- Шприци та голки для вакцин не слід використовувати повторно.
- Не можна користуватися вакцинами, термін зберігання яких закінчився.
- У медичній картці пацієнта слід точно вказати номер серії/партії, що входять до вакцини компоненти та місце її введення.

Можливі
причини
неякісної
вакцинації

**Неправильне
введення**

Невідповідний
спосіб введення

Інактивація
живої
вакцини

Введення
вакцини
тварині з
пасивним
імунітетом

**Правильне
введення**

Імунітет
формується

Імунітет **НЕ**
формується

Вакцину
використали
пізно, тварина
вже інфікована

Використали
не той штам

Використали
не той
мікроорганізм

Раніше пасивно
імунізували

Імуносупре-
сивний стан

Зміна антигенної
структури збудника

Неякісна
вакцина

Причини неефективності вакцинації, пов'язані із вакцинами



1. Якість вакцини: порушення технології виробництва (контамінація препарату, неякісний антиген, неправильне його культивування, очистка та фасування, неточність дозування компонентів)
2. Порушення правил транспортування або правил зберігання вакцин: температурний режим, «холодовий ланцюг», дія ультрафіолету.
3. Неправильний вибір вакцини: вибір іншого виду збудника або його штаму; вибір живої або інактивованої вакцини; вакцини для молодняка, відгодівельно чи ремонтного стада; для тварин материнського стада, вагітних тварин; для попередження захворювання чи зменшення його клінічних проявів.

Причини неефективності вакцинації, пов'язані із
властивостями збудника

Схема протибактеріальної імунної відповіді

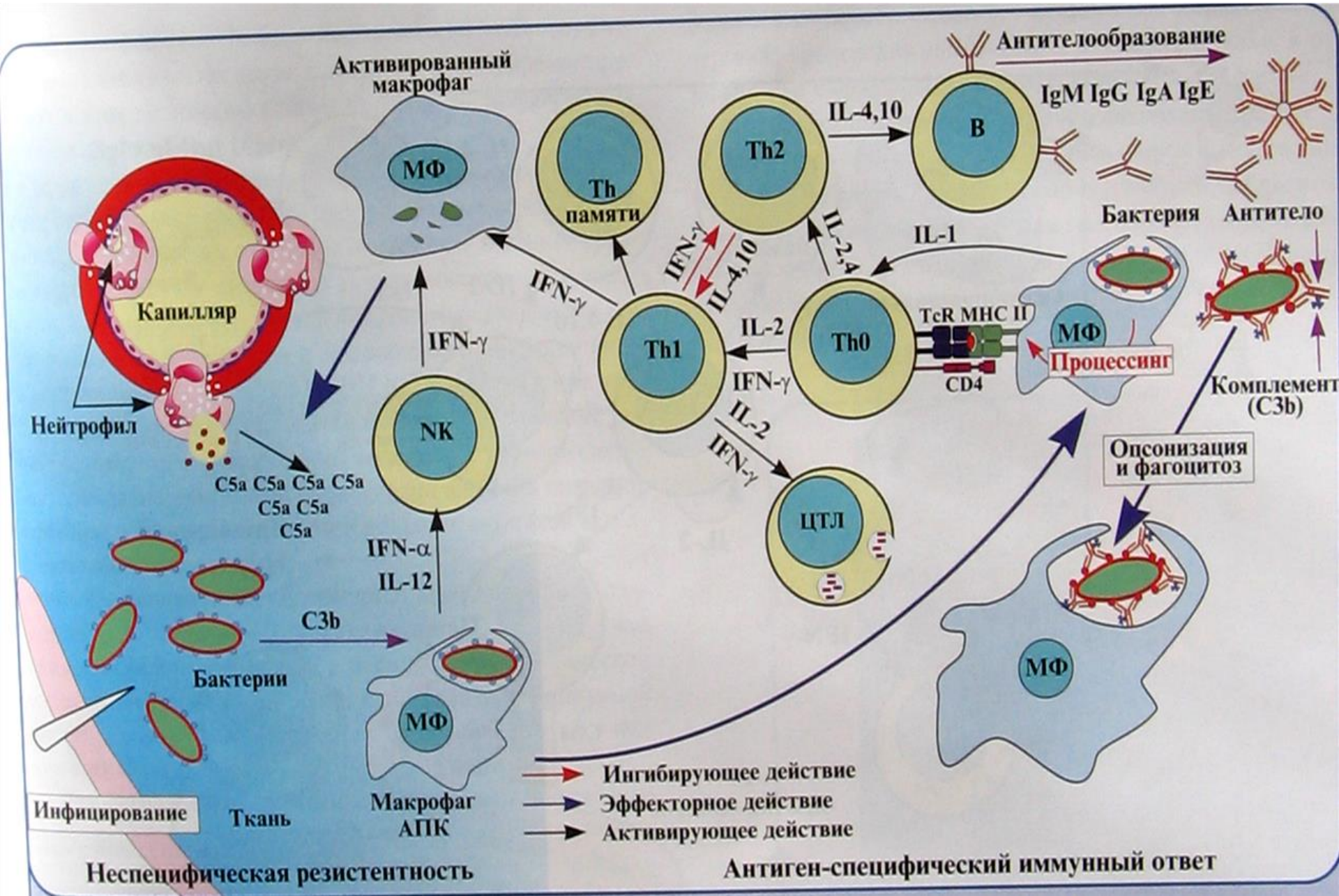


Схема протівірусного імунітету:

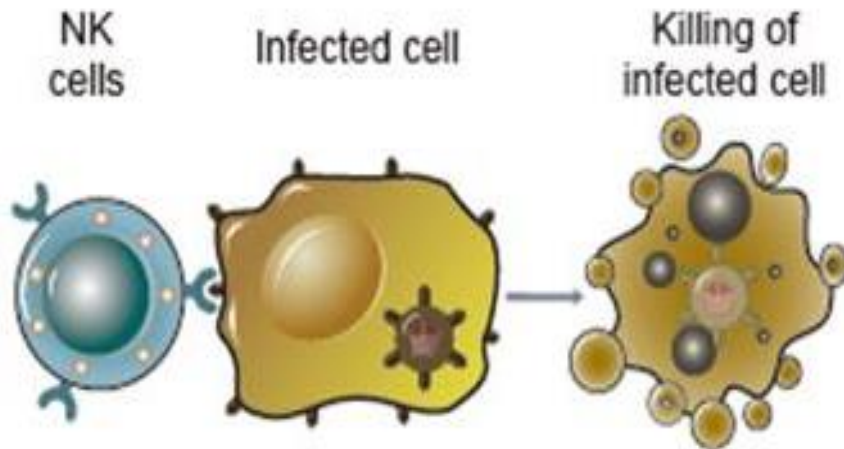
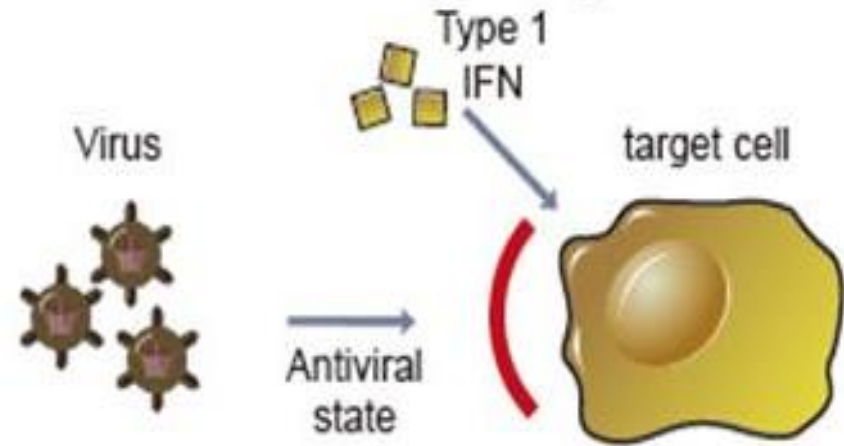
вродженого (а)

та

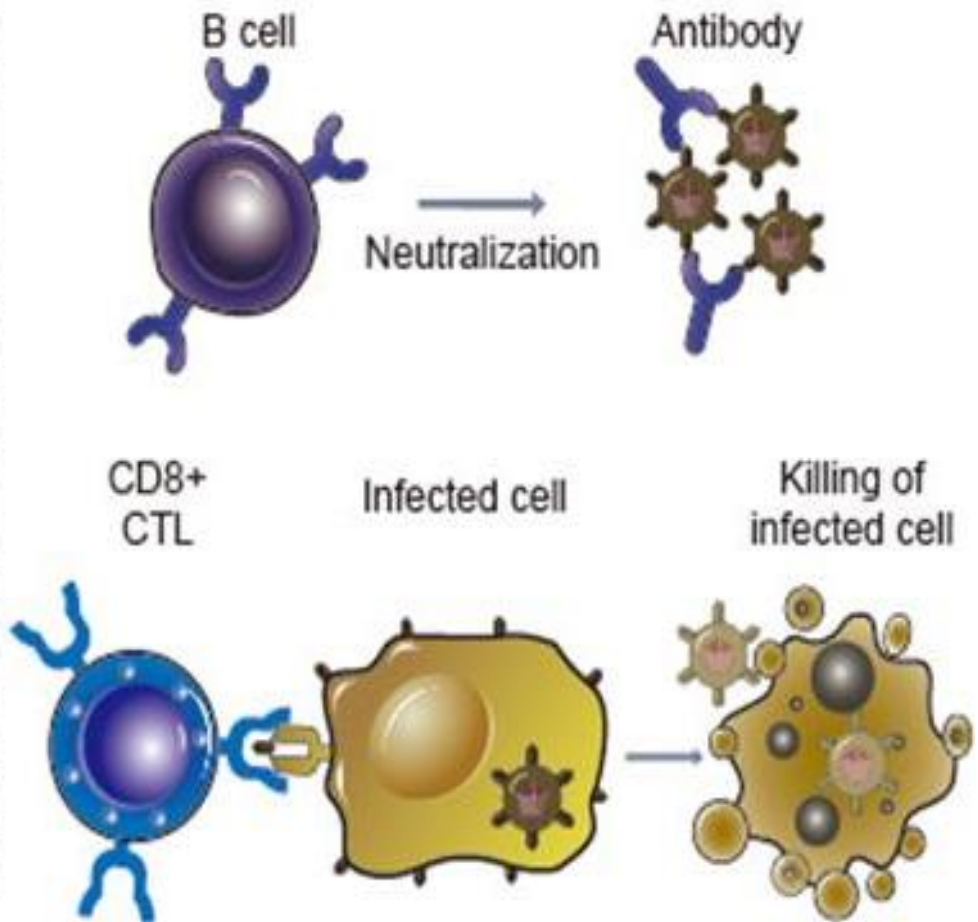
набутого (в)



a Innate immunity



b Adaptive immunity



Зміни фабрицієвої бурси при інфекційній бурсальній хворобі (хворобі Гамборо)



Фабрицієва бурса: 1-норма;
2 - збільшена при ХГ.

Причини неефективності вакцинації, пов'язані із методикою вакцинації

- Головне правило - вакцинувати дозволяється лише здорових тварин
- Дотримання призначення вакцини, доз та методу її введення.
- Дотримання графіку вакцинацій та проміжків між ними.

Карантин після щеплення

- Після проведення вакцинації молодняку необхідно дотримуватись карантину протягом 10-14 днів.
- Карантинні умови зводяться до виходу цуценяти чи кошеняти суто на руках, щоб обмежити його від контакту з іншими тваринами через небезпеку зараження внаслідок слабкого імунітету.
- У разі вакцинації дорослих тварин карантинні обмеження зводяться до обмеження контакту з невакцинованими тваринами протягом двох тижнів.

Умови зміни графіку вакцинації

Існують особливі ситуації, коли графік вакцинації зміщується.

Тоді щеплення роблять раніше чи пізніше за встановлений термін. Це відбувається через протипоказання до вакцинації:

- вагітність;
- гострі захворювання;
- оперативні втручання;
- загострення хронічних захворювань;
- онкологічна патологія в активній формі;
- виснаження собаки після травми чи важких умов життя.

У такому разі вакцинація не проводиться. Щеплення переносяться на термін, необхідний для стабілізації стану тварини.

Після перельоту або виїзду за кордон, тварині можна робити щеплення, але краще почекати два тижні, поки організм звикне до нового клімату та часу.

Причини неефективності вакцинації, пов'язані із імунологічним статусом тварин

1. Взаємозв'язок форм імунного реагування та властивостей антигену.
2. Первинна та вторинна імунна відповідь. Гуморальна та клітинна імунна відповідь.
3. Особливості імунітету проти різних груп антигенів (бактерій, вірусів, грибів, гельмінтів, найпростіших).
4. Вік, фізіологічний стан.
5. Імуносупресивні стани.
6. Латентні інфекційні захворювання.
7. Використання препаратів, що впливають на імунну систему.
8. Вплив стресів, гормонів, годівлі та утримання.

Форми імунного реагування:

Антитілоутворення - в організмі в невеликій кількості є **нормальні антитіла (IgM)**, які першими зустрічаються з антигеном; під час розвитку специфічної імунної відповіді синтезуються АТ різних класів; антитіла маркують антигени для клітинно-опосередкованих реакцій.

Кілінг, опосередкований клітинами (імунологічна клітинна цитотоксичність) – це механізм знищення клітин-мішеней з участю імунних факторів: **інфіковані клітини** знищуються шляхом дії на них Т-кілерів; **бактеріальні клітини та найпростіші** - шляхом дії комплекменту.

Імунний (антитілозалежний) фагоцитоз – фагоцитоз антигену, який входить до складу імунного комплексу (АГ + АТ або АГ + АТ + комплекмент)

Імунологічна пам'ять – здатність організму до прискореної імунної відповіді при повторному контакті з антигеном. Результат первинної імунної відповіді - утворення Т- і В-клітин пам'яті. При повторній зустрічі з АГ імунна відповідь починається не з презентації АГ, а з активації Т- і В-клітин пам'яті

Імунологічна толерантність.

Реакції гіперчутливості

Генетичні особливості, які впливають на якість імунної відповіді

- Якщо після кількох ревакцинацій у тварини так і не виробляються антитіла, слід вважати її генетично несприйнятливою до вакцинації.
- Було зроблено припущення, що несприйнятливими є деякі породи собак. Наприклад, у Великобританії та Німеччині ротвейлери найчастіше не відповідають на вакцинацію проти парвовірозу (CPV-2).
- За приблизною оцінкою в загальній популяції собак генетично схильні не відповідати на вакцинацію проти чуми м'ясоїдних (CDV) одна із 5 000 тварин, проти аденовірозу (CAV) – одна із 100 000 тварин, та проти парвовірозу (CPV-2) – одна із 1 000 тварин.

Вплив стресу на імунну систему

- Невеликі напади стресу посилюють імунну відповідь, але тривалий стрес пригнічує.
- Психічні установки, особливо сильний стрес, впливають на стійкість до інфекційних захворювань, уповільнюють загоєння ран і продукцію антитіл.
- Стрес може пригнічувати відповіді Т-клітин, активність НК-клітин, продукцію IL-2 і експресію IL-2R на лімфоцитах.
- Стрес у вагітних тварин приводить до пригнічення імунітету у їх потомства.
- Ієрархія домінування регулює багато популяцій ссавців. Якщо в групу вводяться нові особини або домінуюча тварина втрачає своє становище в результаті реорганізації, виникають стреси.

Роль інших факторів, що впливають на імунну відповідь

- Статеві гормони: естроген обумовлює більш високий рівень сироваткових і секреторних Ig у жінок, але і велику схильність до аутоімунних захворювань.
- Харчовий раціон: недостатність білків в їжі знижує ефективність будь-якої імунної відповіді.
- Вік: ослаблення відповіді на інфекційні агенти з віком (падіння рівня ІЛ-2 і активності НК і підвищення рівня ФНП, ІЛ-1, ІЛ-6).

Основні види ускладнень після вакцинації та їх причини

Побічні ефекти (побічні реакції)

- Побічні ефекти – це будь-які небажані наслідки (включаючи відсутність імунної відповіді), пов'язані із використанням вакцинного препарату.
- Вони включають заподіяння будь-якої шкоди здоров'ю, токсичну дію або алергічні реакції, пов'язані з вакцинацією, незалежно від того, чи можна приписати це явище прямій дії вакцини.
- Повідомлення про побічні ефекти слід складати незалежно від того, чи доведено їх взаємозв'язок із введенням вакцини, чи вона лише підозрюється. У повідомленні необхідно вказати препарат(и) і тварину або тварин, залучених до виникнення побічного ефекту, а також особи, яка його склала

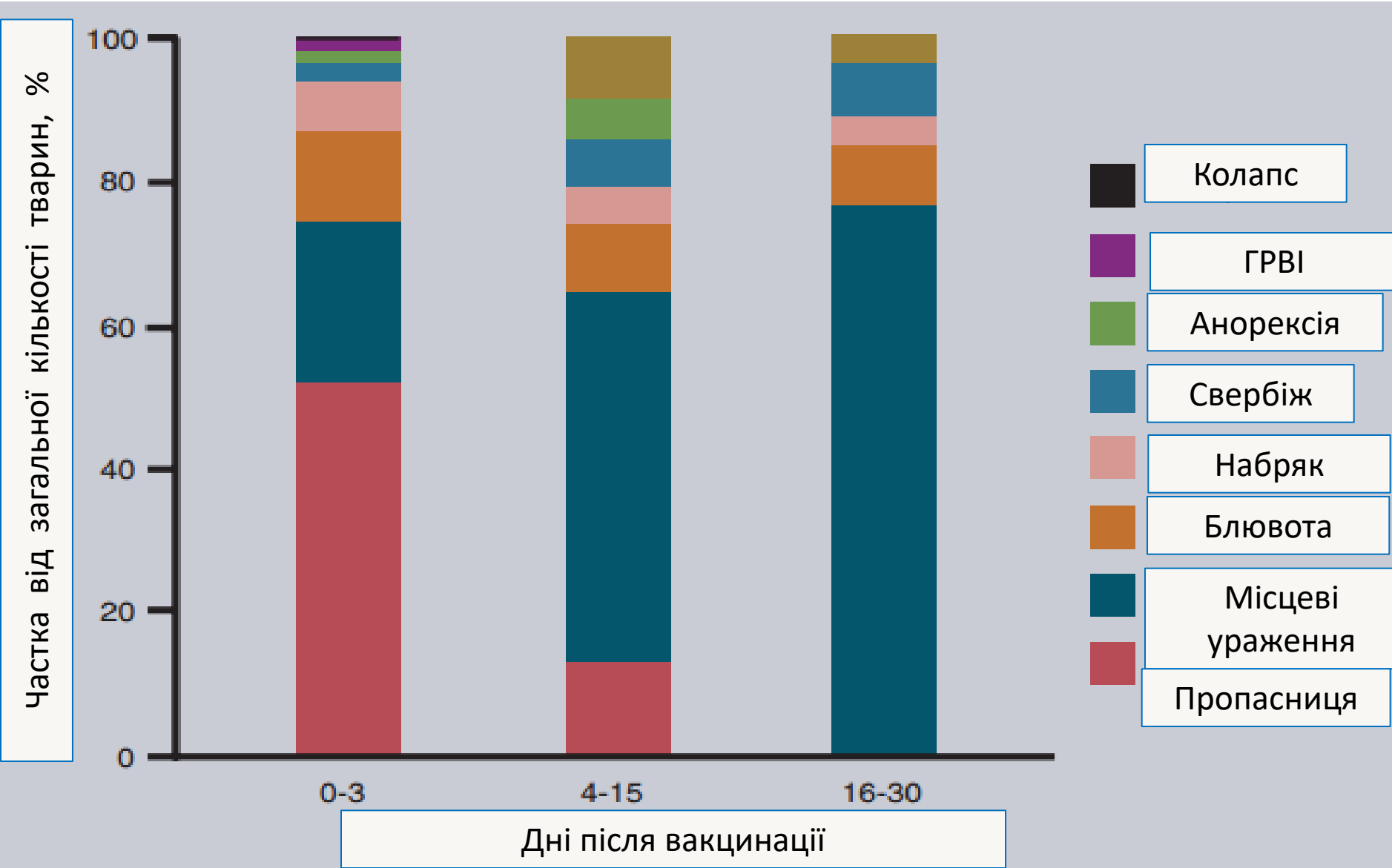
Несприятливі наслідки вакцинації

Найбільші ризики,

пов'язані з використанням вакцин:

- залишкова вірулентність,
- токсичність,
- алергічні реакції,
- захворювання у імунодефіцитних господарів,
- неврологічні ускладнення,
- шкідливий вплив на плід.

Типи ускладнень діагностованих у 496189 кішок, вакцинованих з 1 січня 2002 року по 31 грудня 2004 року.
(From Moore GE, DeSantis-Kerr AC, Guptill LF, et al)



Післявакцинальні симптоми, які не вимагають втручання лікаря

Контролювати стан тварини після вакцинації необхідно впродовж двох тижнів після щеплення:

- На місці введення вакцини утворилася шишка (ущільнення); шишка має повністю зникнути за місяць; вона НЕ має збільшуватися та турбувати тварину;
- Не більше, ніж 2-3 доби: набрякання та незначний біль в місці введення вакцини; слабкість та млявість тварини; незначне підвищення температури тіла (на 1-1,5 градуси);
- Одноразова блювота, одноразовий пронос, одноразова відмова від корму.

Побічні ефекти після вакцинації

- Приблизно 1-10 котів з кожних 10 000 щеплених відчують серйозний побічний ефект від вакцини, а приблизно 13 з 10000 собак розвинуть реакцію.

Приклади короточасних побічних ефектів:

- Млявість, невелика лихоманка та легкий дискомфорт.
- Локалізований набряк.
- Ущільнення тканин на місці введення вакцини (шишки) є поширеними побічними ефектами як у кішок, так і у собак. Це нормальна реакція, але треба переконатися, що шишка не збільшується та не має ознак запалення, виділень або інфекції. Шишка не повинна бути болючою і повинна поступово зникнути приблизно через тиждень.
- Симптоми, схожі на чхання та застуду.

Дані приватної клініки

Якість імунізації тварин у клініці за 6 місяців

Вид тварини	Кількість вакцинацій та ускладнень				
	Всього тварин, голів	Без ускладнень		З ускладненнями	
		голів	%	голів	%
Коти	131	126	96,2	5	3,8
Собаки	157	154	98,1	3	1,9
Тхори	7	7	100	0	0
Єноти	1	1	100	0	0
Декоративні кролі	4	4	100	0	0
Всього	300	292	97,3	8	2,7

Дані приватної клініки

Випадки ускладнень після вакцинацій у собак

Порода	Вік, міс.	Кількість тварин	Вид вакцини	Характер ускладнення
Німецька вівчарка	3	4	Біокан DHPPI+LR	Клінічні ознаки парвовірозу.
Даксхаунд	4	1	Нобівак DHPPI+LR	Клінічні ознаки парвовірозу
Стафордширський тер'єр	3	1	Біокан DHPPI+LR	Клінічні ознаки парвовірозу

Ускладнення після вакцинації . Випадок №1.

- Цуценята (4 голови) утримуються разом. Перша імунізація була проведена згідно схеми у віці 8 тижнів з використанням вакцини Біокан DHPPi.
- Згідно анамнезу троє цуценят на час прийому були клінічно здорові. У четвертого цуценяти температура тіла межувала з гранично допустимим показником $+39^{\circ}\text{C}$. Трьох цуценят провакцинували, а четвертого – лікар не допустив до щеплення за результатами клінічного огляду.
- Через 2 доби захворіли усі цуценята: гіпертермія, слабкість, пронос. У всіх чотирьох при дослідженні за допомогою експрес-тесту підтвердився діагноз парвовірусний ентерит.
- Інтенсивне лікування дозволило зберегти життя трьом цуценятам, одне загинуло.

Парвовірусний ентерит у цуценяти після вакцинації.



Ускладнення після вакцинації . Випадок №1.

- Вихідні дані: цуценята утримуються разом. Перша доза вакцини ще не дала бажаного захисту, бо вакцинація вимагає введення двох доз. Якщо одне з цуценят має підвищену температуру, це може бути продромальний період інфекційного захворювання. В такому разі воно інфікує усіх інших.
- Що мав зробити лікар? Відкласти вакцинацію усіх цуценят до з'ясування причини підвищення температури у одного з них. А пізніше щепити усіх разом.
- Причина ускладнення: одне з цуценят на момент вакцинації вже знаходилося в інкубаційному періоді захворювання, воно інфікувало інших, у яких імунітет ще не встиг сформуватися.

Випадки ускладнень після вакцинацій у котів

Порода	Вік, міс.	Характер ускладнення
Шотландський висловухий	3,5	Клінічні ознаки панлейкопенії
Канадський сфінкс	2,5	Клінічні ознаки інфекційного ринотрахеїту
Корніш-Рекс	6	Клінічні ознаки панлейкопенії
Метис	3	Клінічні ознаки лейкемії котів
Метис	9	Клінічні ознаки лейкемії котів

Ускладнення після вакцинації . Випадок №2.

- У кошеняти 3-місячного віку через три тижні після ревакцинації господар звернув увагу на апатію та погіршення апетиту.
- Під час клінічного дослідження лікар виявив ознаки пригнічення та анемії. Після проведення гістологічного дослідження виявили зміни картини крові: збільшення частки лімфоцитів.
- Гематологічний діагноз лейкемія. Дослідження відповідним експрес-тестом виявило антитіла до вірусу лейкемії.
- Кінцевий діагноз – лейкемія котів.
- Причина ускладнення – вакцинація живою вакциною спричинила загострення перебігу основного захворювання – лейкемії (повільна інфекція, клінічні ознаки якої з'являються не одразу).

Післявакцинальні симптоми, які вимагають термінового втручання лікаря

- Прогресуюче погіршення стану тварини: посилення слабкості; судоми; кількаразові відмова від корму, блювота чи пронос; підвищення температури тіла вище 39 град С; інші симптоми, що не зникають впродовж 2-3 діб.
- Ознаки розвитку алергічного стану: утруднене дихання, значна слинотеча, блідість слизових оболонок, набряки.

Алергічні реакції на вакцину

- У ситуації, коли тварина мала алергію на вакцину, імунітет все одно виробляється.
- У подальшому тварину необхідно вакцинувати за дотримання деяких правил: обов'язкове інформування ветлікаря про наявність алергії; заміна вакцини на аналогічну до дії іншої фірми-виробника; до процедури за 15-30 хвилин тварині вводять антигістамінний засіб.
- Після щеплення тварина має перебувати під наглядом від півгодини до години у приміщенні ветклініки. Якщо з'являються симптоми алергії, негайно вводять кортикостероїди.

Алергічні реакції на вакцини

- Симптоми алергічної реакції зазвичай виникають дуже швидко після введення вакцини, але можуть тривати до 48 годин. Наприклад: свербіж, кропив'янка, набряк обличчя, діарея, блювота та утруднене дихання.
- Анафілаксія - це найважча алергічна реакція, яка може виникнути у кішок і собак після вакцинації.
- Менші собаки мають вищий ризик розвитку побічних ефектів від вакцини, особливо якщо роблять кілька щеплень одночасно.
- Якщо цуценя собака маленької або мініатюрної породи, можливо, необхідно робити щеплення протягом кількох днів, а не відразу.

Побічні реакції на вакцини у котів

- Післявакцинальні побічні явища у котів вважаються рідкісними.
- Найбільш суттєве дослідження на сьогоднішній день для котів виконано в лікарні для домашніх тварин Банфілд у Сполучених Штатах між 2002 і 2005 роками.
- Протягом цього періоду було зареєстровано понад 1,25 мільйона доз різних вакцин. Були введені майже 500 000 кішок.
- Побічні реакції протягом 30 днів після вакцинації були зареєстровані у 0,52% вакцинованих котів.
- Реакціями на вакцину, про які найчастіше повідомляють, є млявість, анорексія та лихоманка протягом кількох днів після вакцинації або місцеве запалення в місці ін'єкції.
- Ризик побічної реакції був найбільшим у котів віком близько 1 року та/або зростав із збільшенням загального об'єму вакцини та кількості одночасно введених вакцин.

Поствакцинальний моніторинг

- Робоча група рекомендує ветеринарам і власникам стежити за місцем вакцинації на наявність припухлості.
- Біопсія будь-якого наявного новоутворення виправдана, якщо воно (1) залишається присутнім через 3 місяці після вакцинації, (2) має розмір більше 2 см у діаметрі або (3) збільшується в розмірі через 1 місяць після вакцинації.
- Рекомендується виконати біопсію будь-яких утворень, які відповідають будь-якому з цих критеріїв.

Післявакцинальні саркоми котів

- Перші повідомлення про фібросаркоми котів високого ступеня злоякісності, що виникають у місцях, які традиційно використовуються для вакцинації, з'явилися в 1991 році і ґрунтувалися на серії випадків, які спостерігали ветеринарні патологи протягом останніх 5 років на північному сході Сполучених Штатів, а потім з усієї Північної Америки та Європи, що викликало багато дискусій протягом наступних 10 років.
- Порівняння щорічної поширеності поствакцинальних котячих сарком серед 11 609 голів котів з 1992 по 2010 рік не виявило зменшення поширеності захворювання або збільшення віку уражених котів у відповідь на зміни у складі вакцини або рекомендовані зміни в протоколах вакцинації котів.

Післявакцинальні саркоми котів

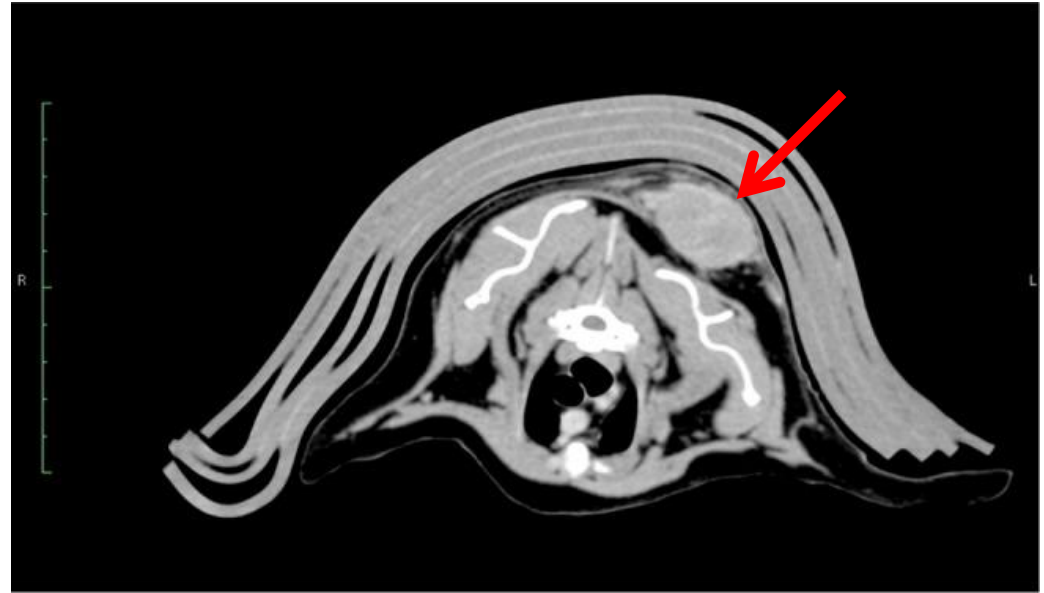
- Єдиною доведеною причиною саркоми в місці ін'єкції у котів є попереднє введення убитої вакцини з ад'ювантом.
- Вакцини проти сказу та лейкемії є єдиними, які мають твердий причинно-наслідковий зв'язок. Твердження про причетність до інших агентів є необґрунтованими.
- Інтервал між введенням вакцини та виявленням саркоми може бути від 4 місяців до 13-15 років. Швидше за все це відбувається протягом 1-3 років.
- Отримана пухлина є саркомою високого ступеня злоякісності зі значними фенотиповими варіаціями, що призводить до гістологічних діагнозів фібросаркоми, остеосаркоми, хондросаркоми або інших стромальних сарком високого ступеня злоякісності. Принаймні 80% гістологічно класифікуються як фібросаркома.

Післявакцинальні саркоми котів

- Більшість оцінок поширеності становить від 1 на 1000 до 1 на 10 000 вакцинацій. (Приблизно від 300 до 500 поствакцинальних сарком щороку в Канаді та приблизно 2000 на рік у Сполучених Штатах).
- Діагноз поствакцинальної саркоми вимагає, щоб ураження мало певний набір гістологічних ознак і щоб воно виникло в анатомічній локалізації, яка доведена або обґрунтовано припущена як місце попередньої вакцинації.
- Ці пухлини мають надзвичайно високий ризик післяопераційного рецидиву. У тих кішок, які отримують дуже агресивне лікування і вижили при хворобі, яка раніше була швидко смертельною, поширеність метастатичного поширення може досягати 22% .

Котяча саркома в місці ін'єкції

Вимірювання пухлини
штангенциркулем



Комп'ютерна томографія –
зображення міжлопаткової саркоми,
дорзомедіальніше лівої лопатки.
Примітка: фото надано доктором
Christopher Brouwer.

Домашнє завдання

Проаналізуйте описаний випадок ускладнення після вакцинації і дайте відповідь на запитання: що, на Ваш погляд, спричинило це ускладнення?

Поясніть свою думку.

Опис ускладнення після вакцинації

- Кіт породи шотландський висловухий не мав власника та був підібраний на вулиці. Історія вакцинацій невідома.
- Кіт був клінічно здоровий, тому його одразу вакцинували.
- Через дві доби з'явилися ознаки захворювання: підвищення температури $39,1^{\circ}\text{C}$, пригнічення та пронос. Наступної доби розвинувся кон'юктивіт і з'явилися ознаки зневоднення.
- Клінічний діагноз на панлейкопенію підтвердився відповідним експрес-тестом.