

УДК 619:616.98

КЛЕСТОВА З.С., д-р вет. наук, проф., e-mail: zinaklestova@gmail.com

ГОЛОВКО А.М., д-р вет. наук, проф., академік НААН, e-mail: anatolii.golovko@gmail.com

Державний науково-контрольний інститут біотехнології і штамів мікроорганізмів, м.Київ

РОЛЬ І МІСЦЕ ВАКЦИН У СИСТЕМІ ПРОФІЛАКТИКИ ТА БОРОТЬБИ З ЯЩУРОМ

В статті проведений аналіз профілактичних препаратів проти ящуру різних виробників, які присутні на ветеринарному ринку, ефективність їх застосування, виявлені причини прориву поствакцинального імунітету на деяких прикладах. Наведені історичні відомості щодо створення протиящурних вакцин. Проаналізовані запобіжні заходи, які проводяться та застосовуються в країнах СНД проти ящуру.

Ключові слова: ящур, профілактика, вакцини.

Вступ. Відомо, що ящур відноситься до так званих біологічних загроз, а саме, до групи захворювань, що об'єднані під терміном «зоонози», які уражають тварин і людей. Захворювання завдає значних економічних збитків як господарствам, де воно виникло, так і країні в цілому. Нажаль, і досі на нашій планеті в багатьох регіонах світу і сьогодні виникають спалахи цього захворювання. Збудник належить до патогенів вірусної природи і здатен поширюватись швидко на значні відстані. Одним із засобів попередження є застосування вакцин з профілактичною метою. Всі вакцини, що зараз випускаються - це інактивовані імунобіологічні препарати. Існує понад двадцять виробників вакцин проти ящуру, в різних регіонах застосовують різні за складом вакцини, які мають відповідати тим серотипам вірусу, що циркулюють в даній місцевості. Важливо швидко виділити та визначити антигенну та генетичну відповідність штамів вірусу, що викликав захворювання, оскільки вірус часто змінює свої властивості (мутує), для правильного підбору необхідних вакцин. Часто постає питання щодо ефективного підбору профілактичних препаратів для придбання та створення протиепізоотичного резерву в країнах, вільних від захворювання. Це питання дуже складне і важливе. Складне тому, що важко спрогнозувати можливий занос на територію країни того чи іншого штаму вірусу ящуру [1, 2, 3].

Для цього необхідно проводити постійний моніторинг епізоотичної ситуації в сусідніх країнах, знати циркуляцію різних серологічних типів вірусу ящуру, яких наразі відомо 7 (і більше 80 варіантів вірусу), їх екологію, штамові відмінності, проаналізувати можливі шляхи поширення, скласти прогностичні моделі можливого перебігу подій за потрапляння патогену на територію країни.

При проведенні лабораторних досліджень обов'язково слід визначити тип і варіант вірусу ящуру, що викликав захворювання. Це важливо для підбору вакцин. Все це необхідно для прийняття вірних управлінських рішень державної ветеринарної служби.

Мета роботи. Провести аналіз застосування вакцин в різних країнах та їх ефективність, що може бути цінним при прийнятті рішень щодо вакцинопрофілактики ящуру.

Матеріали і методи дослідження. Застосовані аналітичні та статистичні методи досліджень.

Результати досліджень та їх обговорення.

При будь якій загрозі, і при ящурі в тому числі, виникає питання: що буде, якщо в країні спалахне епізоотія цієї інфекції? Відповідь відома:

1. Спалах ящуру в країні миттєво викличе заборону на експорт тварин і тваринної продукції з усіма країнами, вільними від ящуру, включаючи ЄС (Directive 90/423 / ЄС) [4];
2. Вимушений забій всіх сприйнятливих тварин в радіусі 3 км від спалахів;
3. Карантин в радіусі 10 км від спалахів, заборона пересування тварин і їх продуктів;
4. Різко падають транзитні можливості країни;
5. Виникнення катастрофічних збитків.

Повернемось до відомих фактів, які наведені в науковій літературі про те, що чутливими до вірусу ящуру є понад 70 видів тварин. Серед них, як найбільш вразливі, є ВРХ, свині, вівці, кози. Серед чутливих тварин також є представники дикої фауни, такі як парнокопитні, а також екзотичні тварини, такі як індійські слони, верблюди (крім тих, що походять з країн Старого Світу), і навіть іжаки (що виявлено у Великобританії). Таким чином, спектр хазяїв для вірусу досить широкий і про це потрібно пам'ятати, так як і про шляхи розповсюдження вірусу, одним із яких є також і аерозольний (аерогенний) шлях. Причому, вірус ящуру поширюється повітряно-крапельним шляхом дуже швидко. Зараження тварин також відбувається переважно через слизові оболонки ротової порожнини, пошкоджену шкіру вимені і кінцівок та, як згадувалось вище, аерогенним шляхом. Відомо, що при перехворюванні внаслідок інфікування одним серотипом вірусу, можливо перехворіти за інфікування іншими серотипами вірусу. Після захворювання тривало зберігається типоспецифічний постінфекційний імунітет (термін якого коливається від 1 до 10 років). Доведено наявність персистенції вірусу ящуру в організмі перехворілих тварин упродовж одного року і довше. Тому контроль та профілактика ящуру є важливими елементами [1, 2, 3].

Початковими заходами у глобальній стратегії боротьби з ящуром є рання система виявлення та попередження, а також заходи та механізми запобігання та швидкого реагування. Власникам домашніх тварин і виробникам необхідно дотримуватись правильних методів біозахисту, щоб запобігти внесенню / поширенню вірусу. Заходи, рекомендовані на рівні ферми, включають:

- контролювати ввезення нових тварин;
- контроль за доступом людей до тварин і устаткування;
- підтримка санітарної обробки худоби, будівель, транспортних засобів та обладнання;
- відслідковування та вчасне повідомлення про хворобу;
- належна утилізація гною та мертвих туш [1-4].

У ендемічних районах санітарно-ветеринарні заходи можуть бути доповнені вакцинацією для чутливої худоби. Слід пам'ятати, що на кожен підтип вірусу потрібна окрема вакцина. Використовувані вакцини повинні захищати від конкретного вірусного штаму, що переважають у цій місцевості.

Якщо поглянути в історичний аспект, то можна пригадати, що до 1991 року вся континентальна Європа (окрім Данії) регулярно проводила вакцинування проти ящуру. Але, для того, щоб "гармонізувати" торговельні операції у ЄС, можливо було вибрати два шляхи: - запровадження рутинної вакцинації в усіх країнах ЄС, або - припинення рутинної вакцинації по всій території ЄС. Грунтуючись на аналізі витрат і вигод, була прийнята остання стратегія. Чому ж тоді закінчили проведення рутинної вакцинації? Природно, що існують прямі витрати на застосування вакцин, на спостереження за імунним статусом стада, проблеми при вакцинуванні тварин, які знаходяться в гірській місцевості, поза сільською місцевістю, та витрати, пов'язані із обмеженням, які поширюються на торгівлю. Проте, звичайне щеплення має і інші наслідки. На відміну від поліовірусу, на сьогоднішній день, не було можливості

виробляти живі вакцини, із «ослаблених» вакцинних штамів вірусу ящуру, подібно вакцинним штаммам поліовірусу Себіна.

Ті ж самі стратегії, які було прийнято Джоном Салком для інактивованої поліовірусної вакцини, були прийняті для виробництва вакцин проти ящуру: великомасштабне культивування патогенного вірусу, а потім його хімічна інактивація. Це, природньо, супроводжується певними ризиками: у випадку поліовірусу, наприклад, неповна інактивація препарату вірусу призводить до "Різального синдрому" (1955 р.), який виник у 94 випадків після вакцинації проти поліомієліту. Однак, на сьогодні інактивація та тестування вакцин є набагато контрольованішим процесом.

Другим основним джерелом ризику є викрадення патогенного вірусу з дослідницьких / виробничих комплексів.

Як і інші віруси, вірус постійно змінюється і мутує, таким чином, однією з труднощів у вакцинації проти ящуру є величезна різниця між серотипами вірусу і навіть всередині них. Немає перехресного захисту (вакцина для одного серотипу не захищає від інших), а крім того, два штами у межах одного серотипу можуть мати 30% відмінність за нуклеотидними послідовностями. Це означає, що вакцини мусять бути високо специфічними. Вакцинація забезпечує лише тимчасовий імунітет, який триває від місяців до років.

В даний час Всесвітня організація з охорони здоров'я тварин визнає, що країни знаходяться в одній з трьох станів щодо захворювання на ящур: наявність інфекції з проведенням вакцинації або без неї, вільні від захворювання країни, але із застосуванням вакцинації, та вільні від інфекції країни, що не проводять вакцинацію. Країни, які мають статус вільних від ящуру, та які не проводять вакцинацію, мають найбільший доступ до експортних ринків, тому багато розвинених країн, включаючи Канаду, Сполучені Штати та Велику Британію, наполегливо працюють для підтримки свого поточного статусу. Деякі країни, такі як Бразилія та Аргентина, які мають значний експорт м'яса, практикують вакцинацію в деяких районах, але мають і інші зони, вільні від вакцинації.

Причини, що обмежують експорт тваринницької продукції з країн, які використовують вакцини, включають, ймовірно, той факт, що при дослідженні крові, які спираються на виявленні антитіл до вірусу, не можуть відрізнити інфіковану та вакциновану тварину, що суттєво ускладнює скринінг здоров'я тварин, які використовуються в експортних операціях, що підвищує ризик розповсюдження ящуру у країнах-імпортерах. Широко поширена превентивна вакцинація також приховує існування вірусу в країні. Звідти він може потенційно поширюватися на країни, які не мають програм вакцинопрофілактики. Нарешті, інфікована незабаром після вакцинації тварина, може призвести до потрапляння і розповсюдження вірусу без проявлення симптомів хвороби, що ускладнює виявлення хворих тварин.

Багато вакцин, які були розроблені раніше, використовували інактивовані зразки вірусу ящуру для інокуляції тварин, але ці ранні вакцини іноді викликали реальні спалахи хвороби. У 1970-х роках вчені з'ясували, що вакцина може бути вироблена з використанням лише одного головного протеїну вірусу. Завдання полягало у тому, щоб виготовити достатню кількість білку, який буде використовуватися для вакцинації.

Вперше успішне накопичення вірусу ящуру для промислового використання вдалось Френкелю (1949-1951 рр.), за культивування вірусу у перещеплювальних клітинах слизові оболонки ВРХ. Метод удосконалювали, було запропоноване дворазове культивування вірусу із зміною живильного середовища (із-за виявлення двох етапів репродукції вірусу). У репродукції вірусу ящуру визначальним є склад популяції конкретного штаму та популяції чутливих клітин. Пізніше, (Френкель, 1954) спрощення методу культивування вірусу

призвело до його широкого використання для виробництва вакцин. Зазвичай при виробництві вакцин використовують дві культури клітин: ВНК та IB-BS-2. За системою культивування розрізняють вакцини із афтозного, лапінізованого та культурального вірусу [3, 5].

Перспективними виявились інактивовані вакцини проти ящуру. Такі вакцини за наявності в їх складі ад'ювантів поділяються на сорбовані та емульговані. Розробка інактивованих вакцин розпочалась у 20-х роках минулого століття (Вале та інш., 1926, 1928). Сучасні протиящурні вакцини мають значну імуногенну активність, вміщують у прививній дозі не менше 3 ПД (50% протективних доз). 18 червня 1981 р. США заявили про першу генетично створену вакцину проти ящуру [2].

При виготовленні вакцин важливо враховувати такі моменти: - в технологіях успішного виготовлення вакцин проти ящуру необхідно максимально зберегти структуру поліпептиду VP1 вірусу ящуру: - вакцини, виготовлені із концентрованого антигену швидше індукують захист тварин, ніж з неконцентрованого вірусу (наприклад, у свиней – вже з 1 -3 доби). За руйнування структури поліпептиду VP1 проходить втрата імуногенності [2, 5]..

Стосовно поствакцинального імунітету: його напруга і тривалість залежать від рецептури вакцини, відмінностей у антигенній структурі циркулюючих епізоотичних штамів, імунної реакивності тварин, ревакцинації. При щепленні інактивованими протиящурними вакцинами стимулюється імунна відповідь, у якій задіяні всі фактори клітинного, гуморального імунітету тварин. Віруснейтралізуючі антитіла з'являються через 3-7 діб після щеплення, їх максимальна кількість утворюється через 3-4 тижні. За міжнародними вимогами протиящурні вакцини повинні забезпечувати імунітет у 80% і більше тварин. Щодо досліджень з вироблення антитіл відомо, що: титр імуноглобулінів класу IgM через 3 тижні після щеплення у основної маси тварин – 1:16, який збільшується з часом, і утримується у сироватках крові (наприклад у ВРХ) 1:1024-1:4 096 після вакцинації і досягає максимуму після ревакцинації -1:8192.

Антитіла, спрямовані на капсид вірусу ящуру, швидко з'являються після інфікування або вакцинації та є захисними. Існує сильна кореляція між рівнями антитіл, індукованими вакцинацією та захистом від інфікування. Хоча існує також клітинно-опосередкована реакція на вакцинацію, корелюючи з захистом. Виснаження Т-клітин CD4 у ВРХ, інфікованих вірусом ящуру, показало, що відповідь антитіла є частково незалежною від Т-клітин, і що відсутність CD4 + Т-клітин не впливає на одужання від інфекції. Інфікування призводить до тривалого захисного імунітету і пов'язано з утриманням вірусу в зоні лімфатичних вузлів [6-15].

Навпаки, імунітет, індукований вакцинацією інактивованою вірусною вакциною, короткочасний. Індукція більш сильних Т-клітинних реакцій та більш ефективне секвестрування антигену може покращити реакцію пам'яті після вакцинації та продовжити тривалість захисту. Таким чином, стабілізація рекомбінантних вірусних капсидів може мати переваги в плані створення більш ефективного та тривалого імунітету, а також для поліпшення термічної стабільності та терміну зберігання вакцин до застосування. Враховуючи, що звичайний шлях потрапляння вірусу ящуру відбувається через ротоглотку, існує також можливість подальшого дослідження застосування вакцин на слизові для забезпечення захисту від вірусу на цьому місці.

Ще однією проблемою для створення вакцин є наявність семи серотипів вірусу, які не є перехресними, за винятком випадків, коли тварини послідовно інфіковані кількома серотипами [2, 3, 9, 15]. Одним з підходів до проблеми швидкого реагування на зміну вимог до вакцини є підбір основних вакцинних штамів проти інфекційних копій вірусу, у які можуть бути швидко введені нові гени капсиду вірусу. Перспективи створення перехресної захисної

вакцини були обнадійливі завдяки спостереженню, що схема ДНК-прайм/гетерологічна стимуляція (DNA prime/heterologous boost) викликає широкий спектр взаємно-реактивних нейтралізуючих антитіл. Таким чином, вакцинація свиней ДНК-кодуючим капсид вірусу ящуру серотипу О з подальшим посиленням інактивованим антигеном серотипу О вірусу стимулювала вироблення антитіл, які нейтралізували не тільки серотип О, а також серотипи А, С та Азія 1 вірусу ящуру [8].

Виробників вакцин у світі достатньо, але на українському ринку були найбільш відомі ті, що вироблялись в Росії, а саме:

1. Вакцина проти ящуру сорбована моновалентна типу О1;
2. Вакцина проти ящуру бівалентна типу А та О;
3. Вакцина проти ящуру трьохвалентна типу А,О, Азія-1;
4. Вакцина проти ящуру моновалентна типу Азія-1.

Всі перелічені вакцини були виготовлені на основі вірусу ящуру, культивованого в культурі клітин ВНК-21. Також розроблені нові інактивовані вакцини з лапінізованого та культурального вірусу ящуру А22 №550; О1 №194; С1 №564; Азія-1 №48. Вони в 10 - 100 разів перевищують активність традиційних вакцин, індукують імунітет через 1-3 дні, тривалістю до 18-24 місяців після одноразової ін'єкції. Однаково ефективні для всіх видів сприйнятливих до ящуру тварин, незалежно від віку. При моніторингових дослідженнях виявляють відповідність знов виділених ізолятів вірусу ящуру вакцинним штамам [6, 9, 7]. Такий приклад наведено у таблиці 1.

Таблиця 1

Результати дослідження антигенної відповідності (r_1) ізолятів вірусу ящуру з виробничими штамами

Ізолят вірусу ящуру	Виробничі штами вірусу ящуру			
	A Iran/97	A Iran/05	A/Asia/SEA-97	Iraq/64
A/Armenia/2016(G-VII)	N	N	N	N
/Mongolia/2015	N	N	M	N
A/Zabaikalsky/2015	N	N	M	N

Примітка: М - штам антигенно споріднений, вакцина з виробничого штаму буде захищати від епізоотичного ізоляту;

N - штам антигенно відмінний, вакцина з виробничого штаму не буде захищати від епізоотичного ізоляту

З результатів, наведених у таблиці, можливо прослідкувати, що вакцина із штаму вірусу типу А/SEA-97 забезпечує захист від ізолятів вірусу, виділених при спалахах в Забайкаллі і Монголії. З ізолятами А/G-VII, виділеними у Республіці Вірменія, не було антигенної спорідненості з виробничими штамами вірусу ящуру типу А, які раніше використовували для профілактичної імунізації. Тому, спеціально для цього випадку ФГБУ «ВНІІЗЖ» у 2014 р. розробив вакцину, яка вміщувала даний штам і виявила її позитивний ефект при застосуванні [6].

Можемо проаналізувати профілактичні заходи у боротьбі з ящуром в країнах – учасниках СНД у 2016 р. [7] (табл.2).

У зв'язку із значними штамовими відмінностями циркулюючого вірусу ящуру, є досить широкий спектр виробників і вакцин проти ящуру в різних країнах. Сучасний ринок представлений 24 виробниками вакцин проти ящуру. Всі вакцини інактивовані. У таблиці 3 наведені виробники вакцин і їх продукція.

Таблиця 2

Заходи країн СНД з попередження ящуру (2016 р.)

Країни	Участь в комплексі сумісних заходів	наявність			Діагностичні і моніторингові дослідження на ящур	Навчання, семінари, стажування	Міжнародні семінари, наради	Участь у міжнар. кваліфікаційних тестуваннях
		Нац. програми з ящуру	План поетапної боротьби з ящуром	Правила, інструкції, рік затвердж.				
Азербайджанська Р.	+	+	+	+	+	+	+	+
Р.Арменія	+	+	+	+	+	-	+	+
Р.Беларусь	+	+	+	+	+	+	+	+
Р.Казахстан	+	+	+	+	+	+	+	+
Киргизська Р.	+	+	+	+	+	+	+	+
Р.Молдова	+	+	-	+	+	+	+	+
РФ	+	+	+	+	+	+	+	+
Р.Таджикистан	+	+	+	+	+	-	+	+
Р.Узбекистан	+	Інформація відсутня						
Туркменістан		Інформація відсутня						

Примітка: + «існує»; - «не має»

Таблиця 3

Виробники вакцин проти ящуру та їх асортимент

Назва вакцини	тип	Штам/субтип	Ад'ювант	zareestrovano
Фірма: Agrovvet				
Bivalent FMD vaccine	Інактив.	A22, O1	Not Available	Росія
FMD (A), BHK-21 culture	Інактив.	Type A	Not Available	Росія
FMD (Asia-1), BHK-21 culture	Інактив.	Type Asia-1	Not Available	Росія
FMD (O), BHK-21 culture	Інактив.	Type O	Not Available	Росія
FMD (C), BHK-21 culture	Інактив.	Type C	Not Available	Росія
Trivalent FMD, BHK-21 culture	Інактив	O, A, Asia-1	Not Available	Russia
Trivalent FMD, epithelial culture	Інактив	O, A, C	Not Available	Росія
FMD (A), epithelial culture	Інактив	Type A	Not Available	Росія

Продовження таблиці 3

<i>Фірма: Biogénesis-Bago S.A.</i>				
Bioaftogen®	Іактив.	A24 Cruzeiro A2001 Argentina O1 Campos C3 Indaial	Олія	Аргентина, Болівія, Канада, Коста Ріка, Домінікана, Еквадор, Ель Сальвадор, Гватемала, Гондурас, Нікарагуа, Панама, Перу, США
Aftosan® 3	Іактив.	A24 Cruzeiro O1 Campos	Олія	Венесуела
Aftosan®	Іактив.	O1 Campos A24 Cruzeiro C3 Indaial	Олія	Парагвай
Aftogen® Oil	Іактив.	O1 Campos A24 Cruzeiro C3 Indaial	Мінерал. олія, сапонін	Бразилія, Уругвай
<i>Фірма: Biovet Private Limited</i>				
BioFMD-Oil™	Інактивована	O, A, Asia-1	Олія	Індія
<i>Фірма: Botswana Vaccine Inst</i>				
Aftovax™	Інактивована	O, A, SAT-1, SAT-2, SAT-3	Гідроксид алюмінію, сапонін	Aftovax™
Aftovaxpur™	Інактивована	O, A, SAT-1, SAT-2, SAT-3	Гідроксид алюмінію, сапонін	Aftovaxpur™
<i>Фірма: Brilliant Bio Pharma</i>				
FUTVAC™	Інактивована	Types O (strain IND/O/R2/75), A (strain IND/A/40/2000), Asia-1 (strain IND/Asia1/63/72)	Олія	Індія
<i>Фірма: Centro Diagnóstico Veterinario</i>				
Viral Aftosa Vaccine	Інактивована	O1 Campos, A24 Cruzeiro, A Argentina 2001, C3 Indaial	Олія	Viral Aftosa Vaccine
Viral Aftosa Trivalent Vaccine	Інактивована	O1 Campos, A24 Cruzeiro, C3 Indaial	Олія	Viral Aftosa Trivalent Vaccine
CDVac Aftosa Export Bivalent Vaccine	Інактивована	O1 Campos, A24 Cruzeiro	Олія	CDVac Aftosa Export Bivalent Vaccine
<i>Фірма: Empresa Colombiana de Productos Veterinarios S.A. (Vecol)</i>				
AFTOGÁN®	Інактивована	A24 Cruzeiro, O1 Campos	Олія	AFTOGÁN®
AFTOGÁN® + Rabia (Foot and Mouth Disease, Rabies)	Інактивована	A24 Cruzeiro, O1 Campos (FMD) PV 2061 (R)	Олія	AFTOGÁN® + Rabia (Foot and Mouth Disease, Rabies)

Продовження таблиці 3

<i>Фірма: FGBI - Federal Centre for Animal Health</i>				
FMD Sorbat Mono and Polyvalent	Інактивована	O, A, C, Asia-1, SAT-1, SAT-2, SAT-3	ISA 70VG	Єгипет, Грузія, Йорданія, Казахстан, Киргизстан, Ліван, Лівія, Монголія, Пакістан, Росія, Саудівська Аравія, Судан, Сирія, Туреччина, ОАЕ, Узбекистан
<i>Фірма: FMD Center</i>				
Vaccine для свиней	Інактивована	O, A, Asia-1	олія	Таїланд
для ВРХ, кіз, овець	Інактивована	O, A, Asia-1	вода	Таїланд
<i>Фірма: Inova Biotecnologia Saúde Anima (Ltda.)</i>				
AFTOMUNE	Інакти.	O1 Campos, A24 Cruzeiro, C3 Indaial	олія	Бразилія
<i>Фірма: Indian Immunologicals Limited</i>				
Raksha Triovac (Foot and Mouth Disease, Hemorrhagic Septicemia, Blackleg Disease)	Інактивов.	O, A, Asia-1 (FMD)	Олія	Raksha Triovac (Foot and Mouth Disease, Hemorrhagic Septicemia, Blackleg Disease)
Raksha Biovac (Foot and Mouth Disease, Hemorrhagic Septicemia)	Інактивов.	O, A, Asia-1 (FMD) Strain B (HS)	Олія	Raksha Biovac (Foot and Mouth Disease, Hemorrhagic Septicemia)
Raksha Ovac	Інактивов.	O, A, Asia-1	Олія	Raksha Ovac
<i>Фірма: MSD Animal Health (Merck)</i>				
DECIVAC® FMD DOE	Інактивов.	O1, A, C, Asia-1, SAT-1, SAT-2, SAT-3 (serotype dependent upon location)	Олія	DECIVAC® FMD DOE
Aftovacin® Oleosa	Інактивов.	O1 Campos, A24 Cruzeiro, C3 Indaial	Олія	Aftovacin® Oleosa
Foot and Mouth Disease Vaccine	Інактивов.	O, A, Asia-1	Олія	Foot and Mouth Disease Vaccine
<i>Фірма: Limor de Colombia</i>				
Aftolimor	Інактив.	O1 Campos, A24 Cruzeiro	Олія	Колумбія, Еквадор, Перу, Урунвай, Венесуела

Продовження таблиці 3

<i>Фірма: Merial Brazil</i>				
Aftobov® Oleosa	Інактив.	O1 Campos, A24 Cruzeiro, C3 Indaial	Олія	Бразилія
<i>Фірма: Merial Philippines</i>				
Aftopor Monovalent	Інактив.	O1 Philippines	Олія	Філіппіни
Aftopor Trivalent	Інактив.	A24 Cruzeiro, C3 Philippines, O1 Philippines	Олія	Філіппіни
<i>Фірма: Middle East for Veterinary Vaccine (ME VAC)</i>				
Tri-APHTHOVAC	Інактив.	A, O, SAT 2	Монтанід ISA-50	Tri-APHTHOVAC
APHTHOVAC	Інактив.	O-PanAsia 2, O-Sudan, O-Manisa, SAT-2, A-African, A-Iran 05	Олія	APHTHOVAC
Bi-APHTHOVAC	Інактив.	Not Available	Олія	Bi-APHTHOVAC
<i>Фірма: Razi Vaccine & Serum Research Institute</i>				
Foot and Mouth Disease Vaccine	Інакт.	Opav, A051R, Asia1, 2010 O	Гідроксид алюмінію, сапонін	Іран
<i>Фірма: Shchelkovsky Biocombinat</i>				
FMD Vaccine	Інакт.	A, O, C, Asia-1, CAT-1, CAT-2, SAT-3	Гідроксид алюмінію, сапонін	Арменія, Азербайджан,, Грузія, Казахстан, Киргизстан, Монголія, Росія, Таджикистан, Узбекистан
<i>Фірма: Vallée SA</i>				
Bovicel	Інакт.	O1 Campos, A24 Cruzeiro, C3 Indaial	Олія, сапонін	Бразилія
<i>Фірма: Tiankang Biopharmaceutical</i>				
FMD Type O Inactivated	Інакт	OS 99	Not Available	FMD Type O Inactivated
FMD Type O Inactivated (II)	Інакт	OZK93	Not Available	FMD Type O Inactivated (II)
FMD Type O Inactivated	Інакт	OS99 + OZK93	Not Available	FMD Type O Inactivated
FMD Type O Synthetic Peptide	Інакт	Peptides 2570 + 7309	Not Available	FMD Type O Synthetic Peptide

Кінець таблиці 3

FMD Type O Inactivated	Інакт	Type O	Not Available	FMD Type O Inactivated
FMD Type O, Asia 1 Bivalent	Інакт	OHMO2 + Asia 1	Not Available	FMD Type O, Asia 1 Bivalent
<i>Фірма: Veterinary Serum and Vaccine Rese</i>				
Bivalent Inactivated Foot and Mouth Disease Vaccine	Інактив.	O1 93, AEGY/06	Гідроксид алюмінію	Єгипет
Polyvalent Inactivated Foot and Mouth Disease Oil Vaccine	Інактив.	O, A, SAT2	Олія	Єгипет
<i>Фірма: Vetal Company</i>				
Aftovac-Oil™	Інактив.	O1, A22, Asia-1	Oія	Aftovac-Oil™
Aftovac™	Інактив.	O1, A22, Asia-1	Гідроксид алюміні сапонін	Aftovac™

Таким чином, з відомостей, наведених в таблиці 3, спостерігаємо різноманіття виробників вакцин проти ящуру, широкий спектр вакцин, що різняться за штамовим складом вірусу, складом ад'ювантів, країн виробників та країн, у яких вакцини зареєстровані. Але, загальним для всіх вакцин є те, що всі вони інактивовані. Крім того, слід нагадати, що сток вакцин проти ящуру має в резерві і Європейська Комісія з контролю ящуру (European Commission for the Control of Foot-and-Mouth Disease) і Європейський банк антигенів і вакцин, що є стоком для імунологічних матеріалів (наприклад, у якому зберігається до 5 млн доз вакцин проти ящуру для ВРХ впродовж 2 років) .

Необхідно брати до уваги, що типи і варіанти вірусу різняться імунологічно: кожен з них може викликати захворювання тварини, імунної до інших типів і варіантів вірусу. Для імунного захисту тварин є ряд моно і асоційованих (проти кількох типів і варіантів вірусу ящуру) вакцин. Але, застосування специфічної профілактики, виявляє ряд істотних недоліків. По-перше, імунізація повинна проводитися вакциною, яка містить відповідний тип і варіант вірусу ящуру, виділений в конкретному господарстві. По-друге, вакцинація не припиняє вірусоносійства у тварин.

Але, незважаючи на весь існуючий в світі спектр вакцин, немає гарантії надійного захисту від такої біологічної загрози, як транскордонне захворювання – від ящуру. Наведемо деякі приклади цієї тези.

Цікавим є досвід Туреччини, у якій масові спалахи ящуру були зафіксовані по всій території країни у 2015 р. (особливо у листопаді-грудні), в т.ч. поблизу кордону з Республікою Вірменією, де вже в цій країні в грудні цього ж 2015 р. були зафіксовані спалахи ящуру, викликані вірусом типу А, серед ВРХ і свиней, що були на кордоні з Туреччиною. При цьому, виділений вірус ящуру мав близьку спорідненість із раніше виділеним в 2015 р. в Саудівській Аравії, Ірані, Туреччині і визначений як новий штам типу А генотипу G-VII. Результати

дослідження ізолятів А/Г-VII, виділених з проб патологічного матеріалу у Республіці Вірменія, свідчать про відсутність антигенної спорідненості з виробничими штамми вірусу ящуру типу А, який раніше використовували для профілактичної імунізації. Тому, у 2016 році була спеціально розроблена вакцина яка містила даний штам вірусу ящуру та виявилась ефективною при застосуванні в цій країні. Це свідчить про те, що тільки необхідна вакцина, яка включає антигенно споріднений штам вірусу до польового ізоляту. Але і це вже не факт. Це може підтвердити досвід тієї ж Туреччини. Коли при спалаху ящуру все чутливе поголів'я тварин було за вакциновано вакциною проти ящуру типу А, яку виготовили в Туреччині, враховуючи циркулювання на території ізоляту вірусу ящуру типу А. Але, виявили, що вакцинація не захистила тварин від поширення інфекції серед імунізованих тварин. Виявилось, що нові спалахи інфекції спровокував вірус ящуру типу А, але із зміненим генотипом - генотипу G-VII, який виник внаслідок мутації вірусу [7, 17, 18].

Іншим свіжим прикладом слугує випадок у Башкирії. Незважаючи на проведені вакцинацію і ревакцинацію і на те, що Башкирія була вільною від ящуру 42 роки, у жовтні 2017 року був лабораторно підтверджений спалах ящуру [7].

Тому, слід бути попередженими, що за імунізації вакцинами, до складу яких входять одні вакцинні штамми вірусу певного серотипу можливе виникнення захворювання, яке викликане іншими штамми або тим же штамом цього ж серотипу, але який змінив свої генетичні властивості (мутував).

Ці факти необхідно мати на увазі при проведенні профілактичних щеплень і при плануванні замовлень на закупівлю вакцин проти ящуру.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Біологічна загроза щодо поширення ящуру актуальна для багатьох країн світу. У профілактичних заходах проти ящуру вакцинація грає важливу роль, але її ефективність залежить від моніторингових досліджень щодо наявності та циркулювання певних серотипів вірусу ящуру та відповідності складу вакцин до епізоотичної ситуації. Для України вкрай важливо відстежувати епізоотичну ситуацію в світі щодо ящуру, особливо в сусідніх країнах, а також створити надійний захист на випадок біозагрози - ящуру.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Foot-and-Mouth Disease / www.ec.europa.eu Retrieved from: https://ec.europa.eu/food/animals/-animal-diseases/control-measures/foot-and-mouth-disease_en
2. Foot-and-Mouth Disease // OIE Terrestrial Manual 2009 <http://www.oie.int/>, Retrieved from: http://www.oie.int/eng/A_FMD2012/docs/2.01.05_FMD.pdf
3. Прискока В.А. Ящур / В. А. Прискока, В. М. Горжеев, Ю. А. Собко. - К. : Рибка моя, 2003. - 204 с
4. Council Directive 90/423/EEC of 26 June 1990 amending Directive 85/511/EEC introducing Community measures for the control of foot-and-mouth disease // Official Journal L 224 , 18/08/1990. – P. 0013 – 0018
5. Barteling S. J. Foot - and - mouth disease vaccine production and research in the Netherlands // Veterinary Quarterly, 1987 9:sup1, 5-15
6. Патент РФ 2522868 (20.07.2014) Вакцина против ящура типа А инактивированная сорбированная / Лозовой Д. А., Михалишин В. В., Михалишин Д. В., Стариков В. А., Лёзова Т. Н., Борисов А. В., Юрчишин В. Д., Смоленский В. И., Уласов В. И.
7. Щомісячні звіти щодо ящуру ФАО / <https://www.facebook.com/UNFAO>.

8. David J. Paton and Geraldine Taylor. Developing vaccines against foot-and-mouth disease and some other exotic viral diseases of livestock // Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.- 2011.- Oct 12.- 366(1579): 2774–2781.
9. Гусев А.А. Новые подходы в создании высокоэффективных вакцин из лапинизированного вируса ящура. Акт.пробл.вет.вирусол. -Владимир, 1987 -ч. 1 - с.7-9
10. McCullough K. C., De Simone F., Brocchi E., Capucci L., Crowther J. R., Kihm U. Protective immune response against foot-and-mouth disease // J. Virol.1992.—66.-P. 1835–1840.
11. Parida S., et al. 2006. Interferon-gamma production in vitro from whole blood of foot-and-mouth disease virus (FMDV) vaccinated and infected cattle after incubation with inactivated FMDV // Vaccine.- 2005.- 24.-P. 964–969.
12. Juleff N., et al. 2009. Foot-and-mouth disease virus can induce a specific and rapid CD4⁺ T-cell-independent neutralizing and isotype class-switched antibody response in naive cattle // J. Virol. 83.-P. 3626–3636..
13. Juleff N., Windsor M., Reid E., Seago J., Zhang Z., Monaghan P., Morrison I. W., Charleston B. 2008.Foot-and-mouth disease virus persists in the light zone of germinal centres // PLoS ONE 3, e3434.10.1371/journal.pone.0003434.
14. Brehm K. E., Kumar N., Thulke H. H., Haas B. High potency vaccines induce protection against heterologous challenge with foot-and-mouth disease virus // Vaccine.-2008.- 26.-P. 1681–1687.
- 15.Blignaut B., Visser N., Theron J., Rieder E., Maree F. F. Custom-engineered chimeric foot-and-mouth disease vaccine elicits protective immune responses in pigs // J. Gen. Virol.- 2011.-P. 849–859.
- 16.Li Y., Stirling C. M., Denyer M. S., Hamblin P., Hutchings G., Takamatsu H. H., Barnett P. V. Dramatic improvement in FMD DNA vaccine efficacy and cross-serotype antibody induction in pigs following a protein boost // Vaccine.- 2008.- 19. -P. 2647–2656.
- 17.FAO World Reference Laboratory for Foot-and-Mouth Disease (WRLFMD). Joint Genotyping Report with the Sap Institute, Ankara, Turkey Report Date for this Batch: 10 November 2015.
18. Циркуляція вірусу ящура серотипа а на території ближнього востока / А.Я. Самуйленко, А.Н. Андроник, Р.Н. Мельник и др. // Ветеринария Кубани. – 2017. - №4, с. 3-5

РОЛЬ И МЕСТО ВАКЦИН В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИКИ И БОРЬБЫ С ЯЩУРОМ /

Клестова З.С., Головки А.Н.

В статті проведено аналіз профілактичних препаратів проти ящура різних виробників, які присутні на ветеринарному ринку, ефективність їх застосування, виявлені причини прориву поствакцинального імунітету на деяких прикладах. Приведені історичні дані про створення протиящурних вакцин. Проаналізовані заходи, які проводяться і застосовуються в країнах СНГ проти ящура.

Ключові слова: ящур, профілактика, вакцини.

THE ROLE AND PLACE OF VACCINE IN THE SYSTEM OF PREVENTION AND STRUGGLE AGAINST FOOT-AND-MOUTH DISEASE / Kleshova Z.S, Golovko A.N

The article analyzes the prophylactic drugs against foot-and-mouth disease of various manufacturers, which are present in the veterinary market, the effectiveness of their use, revealed the causes of postvaccinal immunity breakthrough in some examples. Presented historical data on the creation of anti FMD vaccines. The measures, which are carried out and applied in CIS countries against foot and mouth disease, are analyzed.

Introduction. It is known that FMD refers to so-called biological threats, namely, a group of diseases that are united under the term "zoonoses" that affect animals and humans. The disease causes significant economic losses both to the farms where it arose and to the country as a whole. Unfortunately, and still on our planet in many regions of the world and today there are outbreaks of this disease. The pathogen is a viral

nature and can spread rapidly over long distances. One of the means of prevention is the use of preventive vaccines. All currently available vaccines are inactivated immunobiological drugs. There are more than 20 manufacturers of anti-foot-and-mouth disease vaccines, and different vaccine formulations are used in different regions, which must be consistent with the serotypes of the virus circulating in the area. It is important to quickly identify and determine the antigenic and genetic relevance of the strains of the virus that caused the disease, since the virus often changes its properties (mutants) to properly select the necessary vaccines. Often, the question arises as to the effective selection of prophylactic drugs for the acquisition and creation of a prophylactic reserve in countries free from the disease. This question is very complicated and important. Difficult because it is difficult to predict the possible skidding on the territory of one or another strain of the foot-and-mouth disease virus.

To do this, it is necessary to conduct continuous monitoring of the epizootic situation in neighboring countries, to know the circulation of various serological types of foot and mouth disease virus, which are currently known to 7 (or more than 80 variants of the virus), their ecology, strain differences, to analyze possible ways of distribution, to make predictive models of possible course of events for pathogen penetration into the country.

When conducting laboratory tests, it is imperative to determine the type and variant of the foot-and-mouth disease virus that caused the disease. This is important for the selection of vaccines. All this is necessary to make the correct management decisions of the state veterinary service.

The purpose of the work. Analyze the use of vaccines in different countries and their effectiveness, which can be valuable in making decisions on foot-and-mouth disease vaccine prophylaxis.

Materials and methods of research. Applied analytical and statistical research methods.

Results of research and discussion. The measures of struggle and prevention of FMD in different countries are analyzed. The historical certificates for vaccine production are given. The presence of vaccine against foot and mouth disease in the modern veterinary market and their production has been analyzed. The reasons why vaccination is sometimes not effective is analyzed.

Conclusions and perspectives of further research: The biological threat of foot-and-mouth disease is relevant to many countries around the world. Vaccination plays an important role in preventative measures against foot-and-mouth disease, but its effectiveness depends on monitoring studies on the presence and circulation of certain serotypes of foot-and-mouth disease virus and the compliance of the vaccine composition with the epizootic situation. It is extremely important for Ukraine to monitor the epizootic situation in the world with regard to foot and mouth disease, especially in neighboring countries, as well as to create a reliable protection against foot-and-mouth disease.

Key words: foot-and-mouth disease, prevention, vaccines.

REFERENCES

1. Foot-and-Mouth Disease / www.ec.europa.eu Retrieved from: https://ec.europa.eu/food/animals/-animal-diseases/control-measures/foot-and-mouth-disease_en [in English]
2. Foot-and-Mouth Disease // OIE Terrestrial Manual 2009 <http://www.oie.int/>, Retrieved from: http://www.oie.int/eng/A_FMD2012/docs/2.01.05_FMD.pdf [in English]
3. Pryskoka V.A., Gorzhejev V. M., Sobko Ju. A. (2003) *Jashhur [Foot-and-Mouth Disease]*. K. : Rybka moja [in Ukrainian]
4. Council Directive 90/423/EEC of 26 June 1990 amending Directive 85/511/EEC introducing Community measures for the control of foot-and-mouth disease // Official Journal L 224 , 18/08/1990. – P. 0013 – 0018 [in English]
5. Barteling S. J.(1987) Foot - and - mouth disease vaccine production and research in the Netherlands. *Veterinary Quarterly*. 1, 5-15 [in English]
6. Lozovoj D. A., Myhalyshyn V. V., Myhalyshyn D. V., Starykov V. A., Lëzova T. N., Borysov A. V., et al. (2014) Patent RF 2522868 (20.07.2014) *Vakcyna protyv jashhura typu A ynaktyvyrovannaja sorbyrovannaja [Vaccine against foot and mouth disease of type A inactivated sorbed]* [in Russian]

7. Shhomisjachni zvity shhodo jashhuru FAO Retrieved from: <https://www.facebook.com/UNFAO> . [in English]
8. David J. Paton and Geraldine Taylor (2011). Developing vaccines against foot-and-mouth disease and some other exotic viral diseases of livestock. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 366(1579): 2774–2781 [in English].
9. Gusev A.A. (1987) Novye podhody v sozdannyi vysokoëffektivnyh vakcyn yz lapynyzyrovannogo virusa jashhura. [New approaches in creating high-performance vaccines from lapinized foot and mouth disease virus] *Akt.probl.vet.virusol. - Act.probl.vet.virusol* 1, 7-9 [in Russian]
10. McCullough K. C., De Simone F., Brocchi E., Capucci L., Crowther J. R., Kihm U. Protective immune response against foot-and-mouth disease // *J. Virol.* 1992.—66.-P. 1835–1840 [in English]
11. Parida S., et al. (2006). Interferon-gamma production in vitro from whole blood of foot-and-mouth disease virus (FMDV) vaccinated and infected cattle after incubation with inactivated FMDV. *Vaccine.* 24.-P. 964–969 [in English].
12. Juleff N., et al. (2009). Foot-and-mouth disease virus can induce a specific and rapid CD4+ T-cell-independent neutralizing and isotype class-switched antibody response in naive cattle. *J. Virol.* 83., 3626–3636 [in English].
13. Juleff N., Windsor M., Reid E., Seago J., Zhang Z., Monaghan P., Morrison I. W., Charleston B. (2008) Foot-and-mouth disease virus persists in the light zone of germinal centres // *PLoS ONE* 3, e3434.10.1371/journal.pone.0003434 [in English]
14. Brehm K. E., Kumar N., Thulke H. H., Haas B. (2008) High potency vaccines induce protection against heterologous challenge with foot-and-mouth disease virus. *Vaccine.*- 26.-P. 1681–1687 [in English]
15. Blignaut B., Visser N., Theron J., Rieder E., Maree F. F. (2011). Custom-engineered chimeric foot-and-mouth disease vaccine elicits protective immune responses in pigs. *J. Gen. Virol.* 849–859 [in English].
16. Li Y., Stirling C. M., Denyer M. S., Hamblin P., Hutchings G., Takamatsu H. H., Barnett P. V. (2008) Dramatic improvement in FMD DNA vaccine efficacy and cross-serotype antibody induction in pigs following a protein boost. *Vaccine.* 19., 2647–2656 [in English].
17. FAO World Reference Laboratory for Foot-and-Mouth Disease (WRLFMD). Joint Genotyping Report with the Sap Institute, Ankara, Turkey Report Date for this Batch: 10 November 2015 [in English].
18. A.Ja. Samujlenko, A.N. Andronyk, R.N. Mel'nyk y dr.(2017) Cyrkuljacyja virusa jashhura serotypa a na terrytoryy blyzhnego vostoka [Circulation of foot and mouth disease virus in the Middle East] . *Veterynaryja Kubany. – Veterinary Medicine of the Kuban* . 4, 3-5 [in Russian]