

Вакцинация

# Введение. Сокращения, термины

- ЖАВ, ЖИВ - живые аттенуированные/инактивированные вакцины
- Адьювант - субстанция, разбавляющая вакцины. Сопутствующее вещество

# Типы иммунизации

## Активная иммунизация

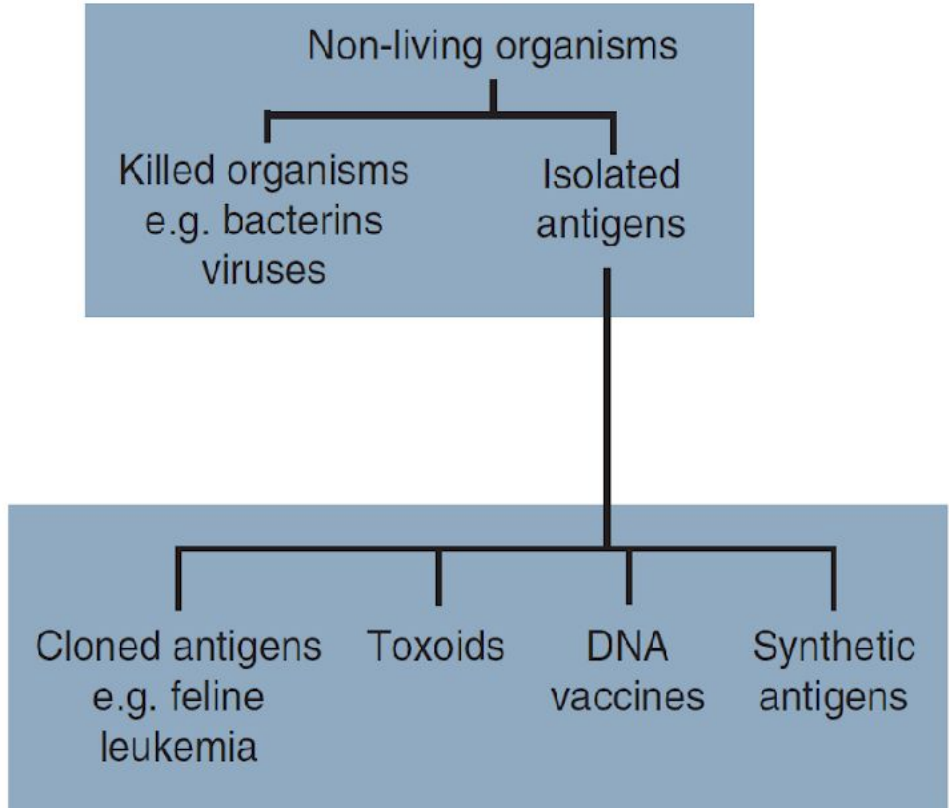
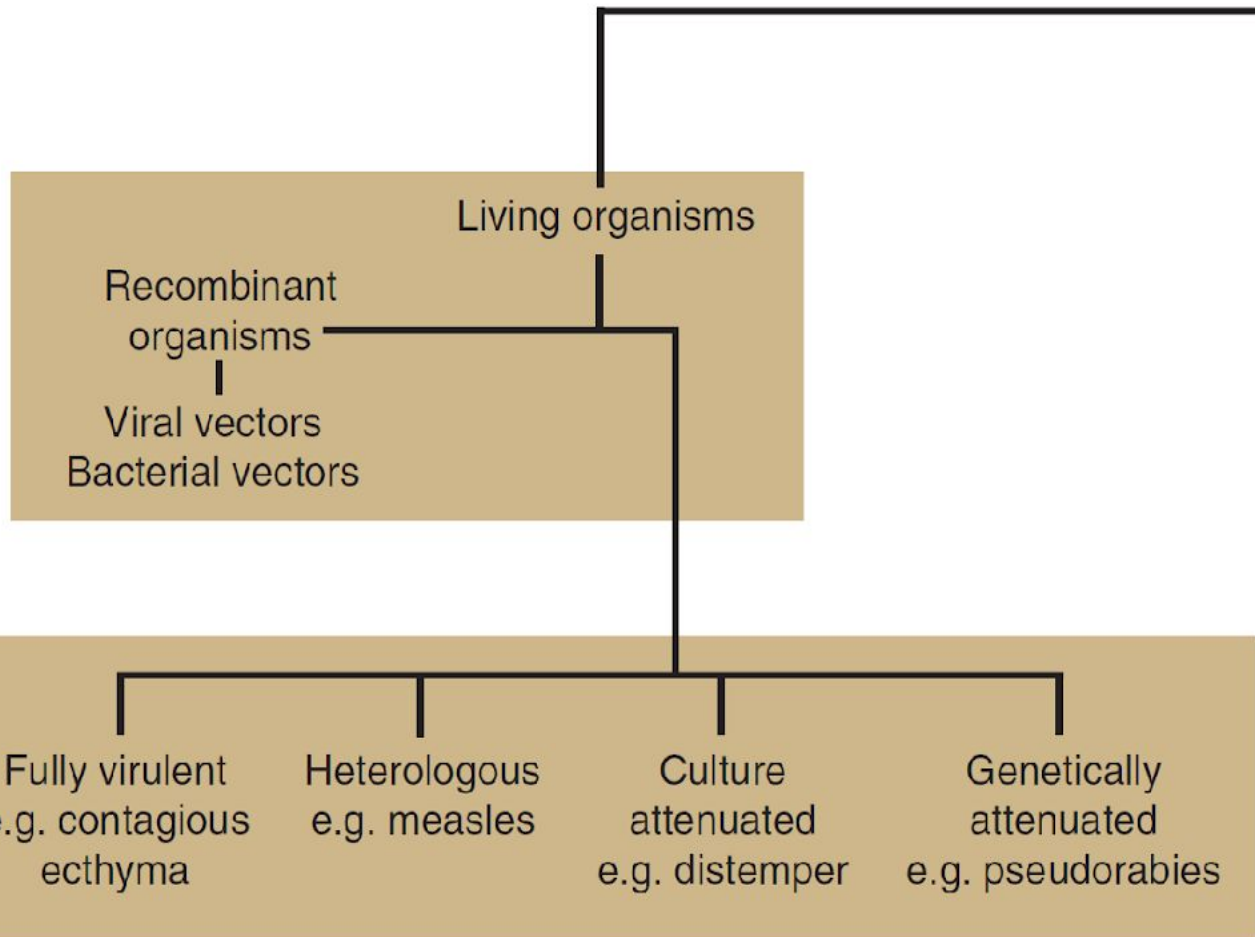
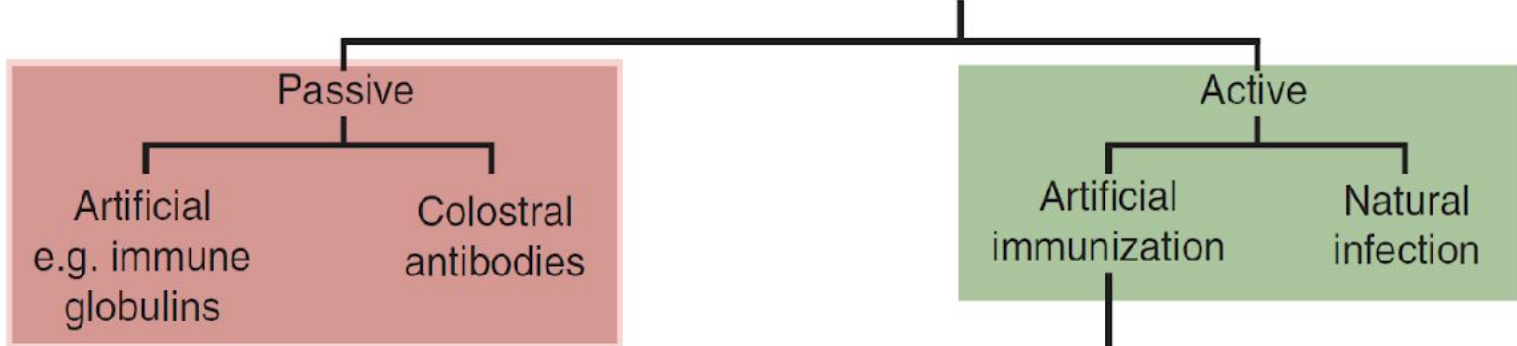
- Использование вакцин
- Медленный иммунный ответ
- Долгосрочная защита



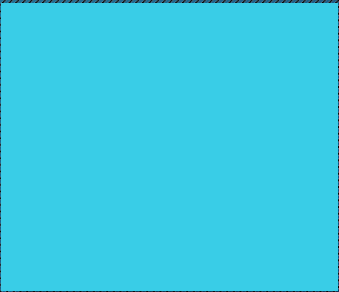
## Пассивная иммунизация

- Введение непосредственно антител
- Обеспечивает сиюминутную защиту
- Однако очень краткосрочная

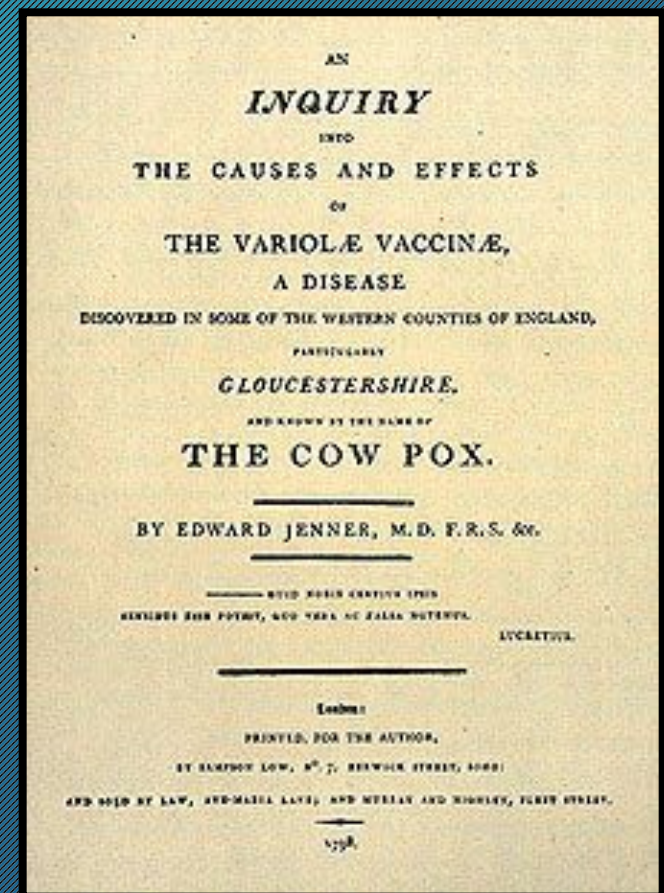
Acquired immunity



# История вакцинации



# История вакцинации

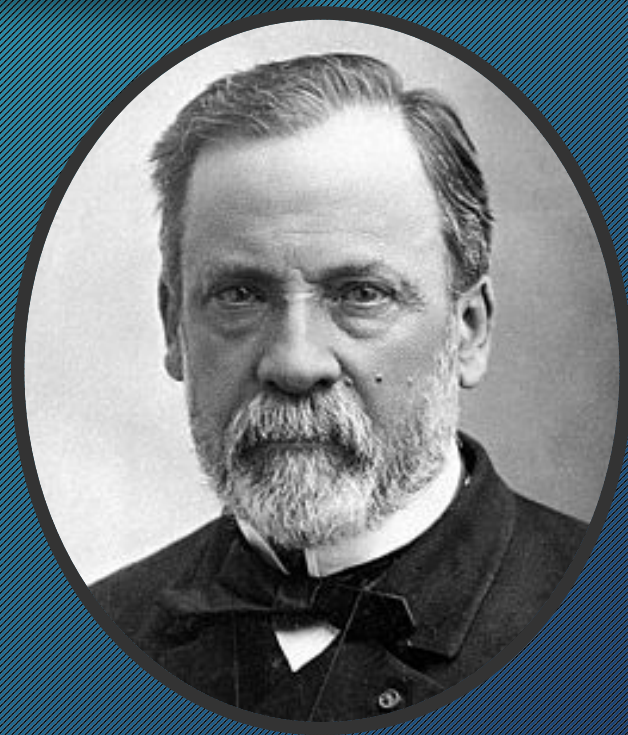


# История вакцинации

Столетие спустя Луи Пастером был сформулирован фундаментальный принцип вакцинации:

*«Для создания напряжённого иммунитета против высоковирулентных микроорганизмов можно применять препараты из тех же микробов, но с ослабленной путём определённого воздействия вирулентностью»*

Именно Пастер создал прототип современных вакцин, созданная же Дженнером вакцина животного происхождения, содержащая вирус коровьей оспы (гетерологичная), продолжения не получила.



# История вакцинации

С появлением клонально-селекционной теории Френка Бернета (1957 г) и данных о дифференциации Т/В лимфоцитов (1965 г) стал понятен ключевой механизм вакцинации: содержащийся в вакцине антиген должен вызвать клональную экспансию специфических Т и/или В-клеток, оставив после себя популяцию клеток иммунологической памяти. При следующей встрече с тем же антигеном именно они способны дать вторичный ответ, который обычно быстрее и эффективнее первичного.





# Препараты, используемые как вакцины



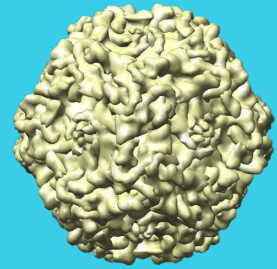
# Вакцины

Первое требование для вакцин - это безопасность для большинства целевых животных, для чего требуется идентификация и создание менее патогенных или непатогенных форм возбудителя болезни.

В основе этого процесса - попытка скопировать то, что Дженнер сделал случайно: привил менее патогенную для человека коровью оспу.



# Вакцины



Другой очевидный вопрос при разработке вакцин - определение необходимого типа иммунного ответа.

В целом, гуморальные иммунные реакции наиболее эффективны против внеклеточных патогенов, а гуморальные плюс клеточные реакции - наиболее эффективны против внутриклеточных патогенов.

*Например: многие противовирусные вакцины, такие как вакцина от парвовируса собак, индуцирует как клеточный иммунитет, так и сильную реакцию антител.*

# Требования к современным вакцинам

<b>Безопасность</b>	Не вызывают болезнь или смерть даже у небольшого процента реципиентов; минимальные побочные эффекты
<b>Степень защиты</b>	Предотвращают или облегчают заболевание, вызываемое возбудителем
<b>Обеспечивают длительную защиту</b>	Дают устойчивую резистентность у вакцинированных животных
<b>Индукция формирования защитных АТ</b>	Стимулируют выработку антител, взаимодействующих с соответствующими антигенными эпитопами
<b>Индукция формирования Т-клеток</b>	Стимулируют выработку клеточного иммунитета; особенно важно для внутриклеточных патогенов
<b>Другие требования</b>	Невысокая стоимость, надёжность, легкий способ введения

# Живые вакцины

- Для приготовления ЖВ могут использоваться как штаммы дикого типа, так и аттенуированные или ослабленные штаммы микробов.
- Живые микроорганизмы штаммов дикого типа редко используют для вакцин. В общем-то единственный пример - вирус коровьей оспы.

# Живые аттенуированные вакцины

Наиболее эффективный тип вакцин.

Живые вирусы продолжают размножаться внутри их хозяев, и происходит следующее: вирусная репликация увеличивает время воздействия антигена на иммунную систему и общая нагрузка антигеном увеличивается. Данный фактор повышает иммунитет, в том числе производство Т-клеток CD8+, которые являются наиболее эффективными в устранении вирус-инфицированных клеток и вирус-нейтрализованных антител.

*Первый успех на пути разработки данных вакцин был достигнут А. Кальметтом и Ж. Гереном с одним из штаммов туберкулезных бактерий бычьего вида (*Mycobacterium bovis*), который за 13 лет пересевов превратился в намного менее вирулентную форму, известную теперь как BCG (*bacille Calmette-Guerin*) и в некоторой степени эффективную в качестве противотуберкулезной вакцины.*



Набор для проведения  
БЦЖ-вакцинации

# Живые аттенуированные вакцины

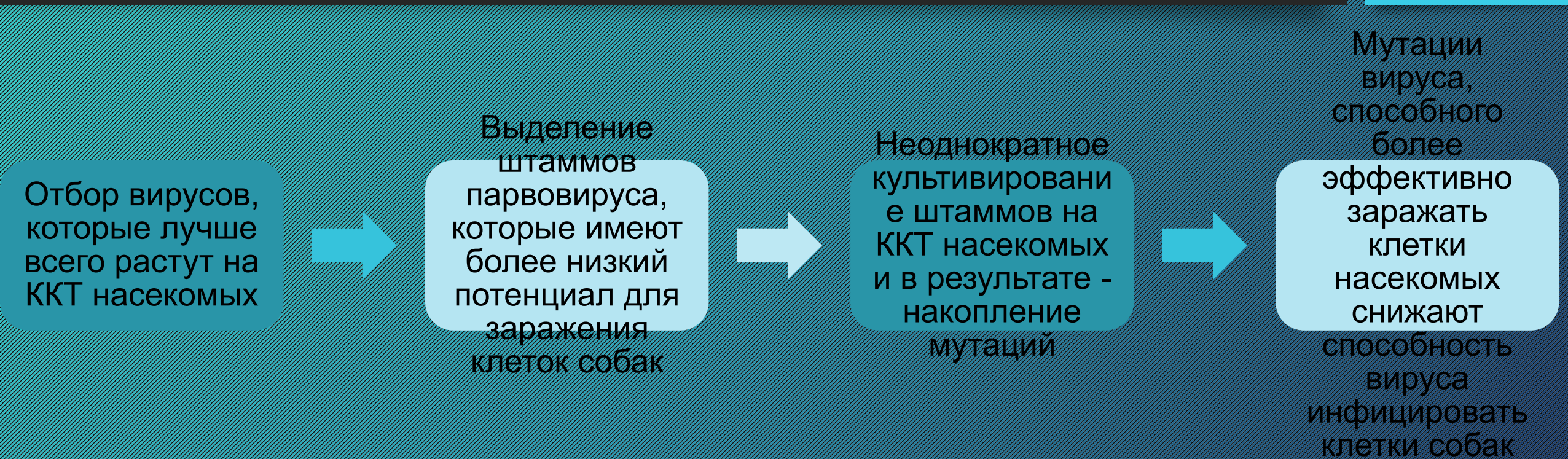
Основная проблема заключается в вирулентности аттенуированного вируса. То количество вируса, которое необходимо, чтобы вызвать иммунный ответ, также может вызвать болезнь и даже смерть. Аттенуированный вирус сохраняет многие физические характеристики, но всё же менее вирулентен.

Чтобы добиться аттенуации, производители вакцины, как правило, выращивают вирус на ККТ другого вида.

*Например: парвовирус собак аттенуируется через клетки насекомых.*



# Живые аттенуированные вакцины

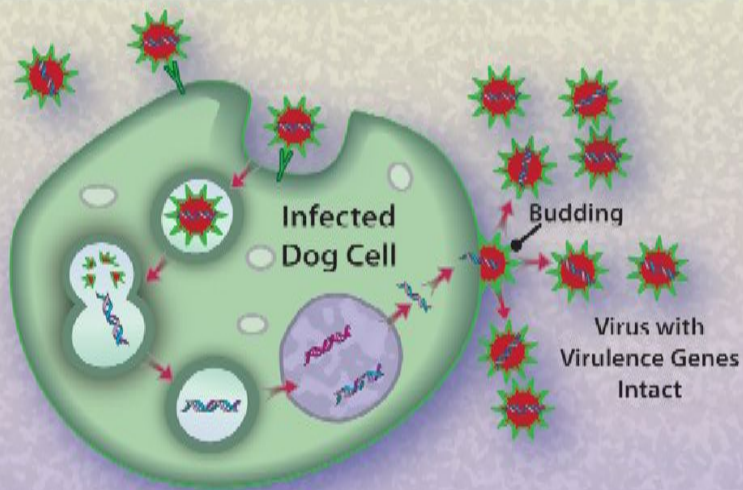


В сущности, эти вирионы - опыт ускоренной эволюции на неестественном хозяине (насекомое), и эта эволюция снижает способность вируса к влиянию на естественного хозяина (псовые).

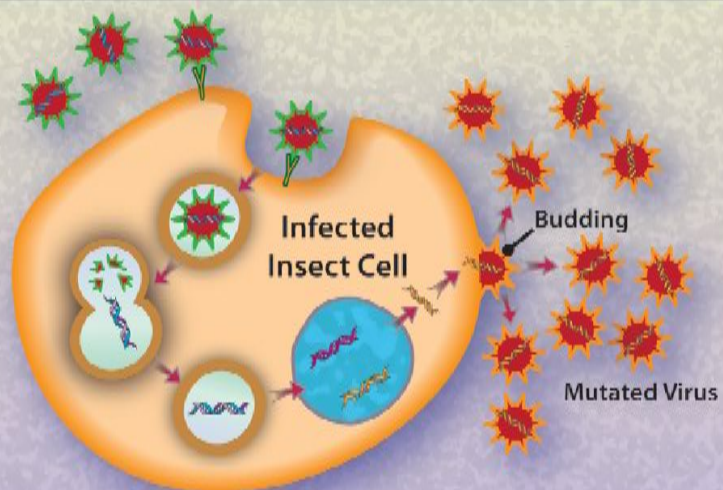


# Иллюстрация к предыдущему слайду

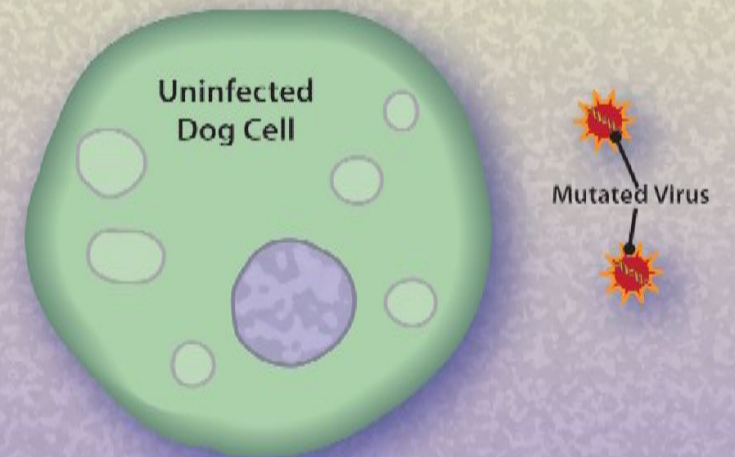
Virus from Infected Dog  
Grown in Cultured Dog Cells



Virus Transferred to Cultured Insect Cells  
Where  
Mutations Accumulate in the Viral Genome



Attenuated Virus Is Less  
or  
Noninfective in Dog Cells



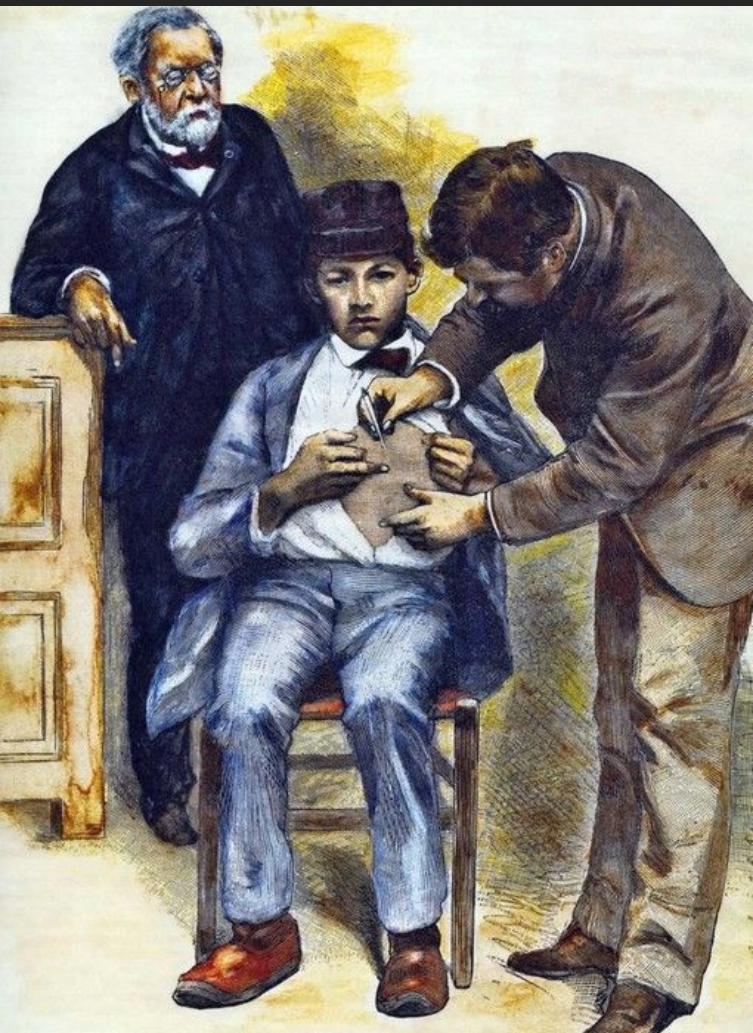
# Живые аттенуированные вакцины

Примеры живых аттенуированных вакцин для собак: трехвалентная вакцина вируса герпеса, парвовируса; вакцины от чумы плотоядных; вакцина бордетеллы.

Однако, если иммунная система животного как-то нарушена (например, при иммунодефиците), вирус, даже в разбавленном виде, может вызвать серьезные, иногда смертельные заболевания.



# Убитые вакцины. Вакцина Пастера



# Убитые вакцины

Некоторые вакцины  
высокоэффективны:  
Антирабическая  
вакцина



# Убитые вакцины

## Преимущество убитых вакцин

Возможность применения их для животных с иммунодефицитом или при неясном иммунном статусе. Введение убитой вакцины не способствует развитию индуцированных микроорганизмами заболеваний.



## «Но» при применении убитых вакцин

Не стоит забывать, что как и ЖАВ, убитые вакцины содержат потенциальные аллергены, существует опасность возникновения аллергических реакций и анафилаксии.



# Другие виды вакцин



ДНК-вакцины?  
Что-то слышал  
о таком

- Компонентные вакцины;
- Конъюгированные вакцины;
- Рекомбинированные вакцины и ДНК-вакцины

# Компонентные вакцины

- Содержат именно те части патогенных микроорганизмов, которые обладают иммуногенностью, способны вызывать иммунный ответ.
- Их также называют химическими вакцинами, поскольку субъединицы для препарата извлекаются из микробных тел после химической обработки.
- К ним относятся вакцины от гриппа, пневмококка, брюшного тифа.

## "TYPHOID MARY"

*The Extraordinary Predicament of Mary Mallon, a*



Laundresses.

### Quarantine Hospital

made each twenty-four hours by Mary. Mary Mallon, in the five years before authorities got their hands on her, was the cause of twenty-six cases of typhoid fever—and others. So far as is known, the woman had the disease, and is not now sick with it. But somewhere in her anatomy, perhaps in the gall duct, there is a never-failing supply of typhoid fever germs. To the positive board of Health Mary has been generating typhoid bacilli for seven years. This is the first time they are able to trace her history with

By Dr. Wm. H. Park, New York Board of Health.

MARY MALLON is the first of her kind. She is a woman who is confined to North Brother Island, a small island in the East River, New York, and there is nothing in her outward appearance to indicate that she is other than normal. She is, of course, segregated with the typhoid patients. When we consider that she has been spreading the contagion for many years, it is clear that she will be a prisoner on North Brother Island for a long time, perhaps for life, certainly until we are convinced that the typhoid germs and typhoid bacilli have been eliminated from her body.

Every effort has been made by the health authorities to cure the unfortunate woman, but so far without success. Examination is made each day, with the hope that some one of the various expedients we have tried may put an end to the discharge of bacilli. Nothing we have tried so far has proved effective. There is nothing at the present moment known to medical science which seems to reach a case like this. It is extremely unfortunate for the

### The Extraordinary and Dis

The Official R

In the Winter of 1906 I was called on to investigate a household epidemic of typhoid fever which had broken out in the latter part of August at Oyster Bay, N. Y. The epidemic had been studied carefully immediately after it took place, but the cause had not been ascertained with as much certainty as seemed desirable to the owner of the property.

The essential facts concerning the investigation follow: At Oyster Bay, in the Summer of 1906, six persons in a household of eleven were attacked with typhoid fever. The house was large, surrounded with ample grounds, in a desirable part of the village, and had been rented for the Summer by a New York banker.

The first person was taken sick on August 27

# Конъюгированные вакцины

- В конъюгированных вакцинах используется принцип связывания труднораспознаваемых антигенов с протеинами или анатоксинами другого типа микроорганизмов, хорошо распознаваемых иммунной системой организма.
- Протективный иммунитет вырабатывается против конъюгированных антигенов.



Говоря очень простым языком: организм не вырабатывает иммунитет к некоторым заболеваниям, например гемофильным инфекциям, из-за того, что просто не видит возбудителя, хотя бороться с ним может.

Тогда мы связываем этот «невидимый возбудитель» с тем, кого организм быстро распознаёт и говорит «Пройдёмте, товарищ, проверка документов. Погодите ка, а что это у вас тут? Хм, надо бы и у твоего дружка документики проверить и занести в базу данных, какой-то он мутный»



# Рекомбинированные и ДНК вакцины

- В классическом варианте такие вакцины состоят из плазмидных ДНК, содержащих гены возбудителей инфекционных заболеваний (целевые гены, или иммуногены). Продукты данных генов способны вызывать развитие защитных реакций организма, выступая в этом случае в роли антигенов.
- Введенная в организм ДНК проникает в клеточное ядро, превращая клетку в завод по производству вакцины. Такая ДНК длительное время существует вне хромосом без репликации, транскрибируется за счет ферментов хозяйской клетки и экспрессирует соответствующие гены, продукты которых вызывают формирование иммунитета.

# Рекомбинантные вакцины



Пакеты, такие как этот, содержат в себе живые рекомбинантные вакцины против бешенства. Сброшенная с самолета, пакеты были очень эффективны в борьбе с бешенством среди диких популяций животных.

# Пассивная иммунизация

Целью пассивной иммунотерапии ввести достаточно готовых антител для связывания и нейтрализации антигена (чаще всего токсинами) и защитить животное. То есть животное не играет активную роль в развитии иммунитета против токсинов.

# Пассивная иммунизация

- Пассивная иммуноterapia может быть мощным лечением ряда заболеваний, в том числе вызванных токсинами (например, столбнячный токсин), сибирской язвы, и даже рака животных.



# Адьюванты

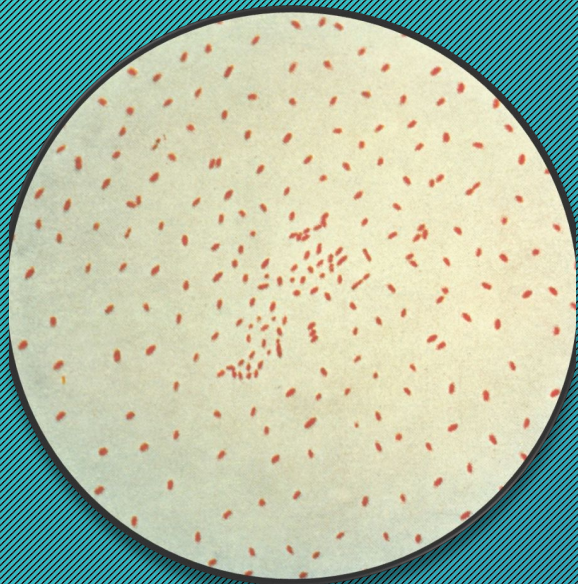


Чарльз Джонуэй

Иммунологам известно на протяжении десятилетий, что только антигенов часто не достаточно, чтобы вызвать защитный иммунный ответ.

Адьювант — соединение или комплекс веществ, используемое для усиления иммунного ответа при введении одновременно с иммуногеном.

# Адьюванты



Bordetella pertussis

- Часто оказывается так, что чем совершеннее антиген, тем он менее иммуногенен

*(по русски: чем безопаснее - тем с меньшей вероятностью вызовет иммунный ответ. C'est la vie)*

- Просто доставлять антиген не достаточно; АП клетки должны также получать сигналы о том, что вводимый антиген потенциально опасен
- Адьюванты помогают стимулировать более агрессивные реакции врожденного иммунитета

# Адъюванты

## Адъюванты

Эффект  
депо

*Стимуляция  
врожденного  
иммунитета*

Направленная  
доставка  
антигена

# Эффект депо

- ЭД - адсорбирование антигена на поверхности адъюванта и длительное сохранение его в организме, что увеличивает продолжительность его влияния на иммунную систему.
- Без такого вспомогательного средства, вводимые антигены очень быстро распространяются в лимфе или крови.
- Из-за того что многие важные АП клетки находятся **почти исключительно за пределами лимфы и крови**, таким образом, иммуногенные эффекты вакцины резко снижаются.

Например:  
соли алюминия



# Направленная доставка

- Адъюванты, действующие таким образом, направленно доставляют антиген в лимфоидные органы
- Это позволяет точно дозировать антиген и избегать его влияния на структуры, не вовлеченные в формирование иммунного ответа

Например:  
липосомы

# ИММУНОСТИМУЛЯЦИЯ



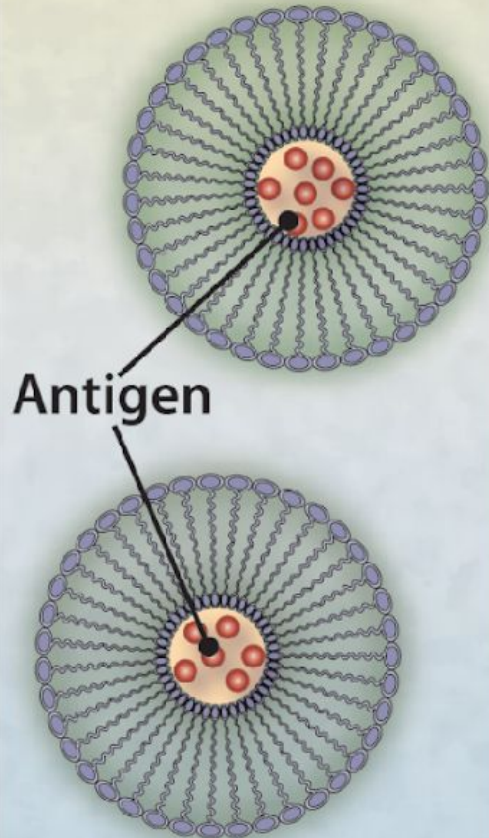
Дай мне мозги, я  
сделаю из них  
адьювант

Адьюванты, работающие по этому принципу, содержат в своем составе микроорганизмы ослабленных штаммов или какие-либо субстанции, извлеченные из них.

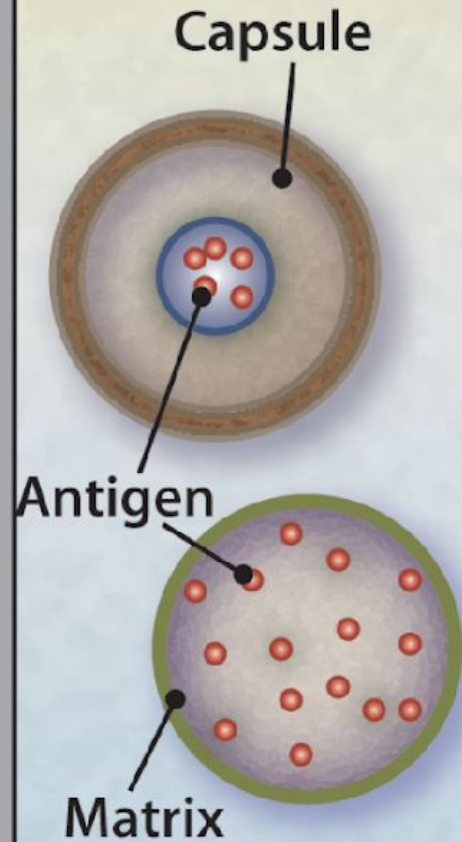
# Адъюванты

Наиболее часто используемые адъюванты включают липосомы, микросферы, минералы (в частности, соли алюминия, такие как квасцы), «вода-в-масле» эмульсии, «масло-в-воде» эмульсии, и агонисты рецепторов опознавания паттернов (например, толл-подобные рецепторы).

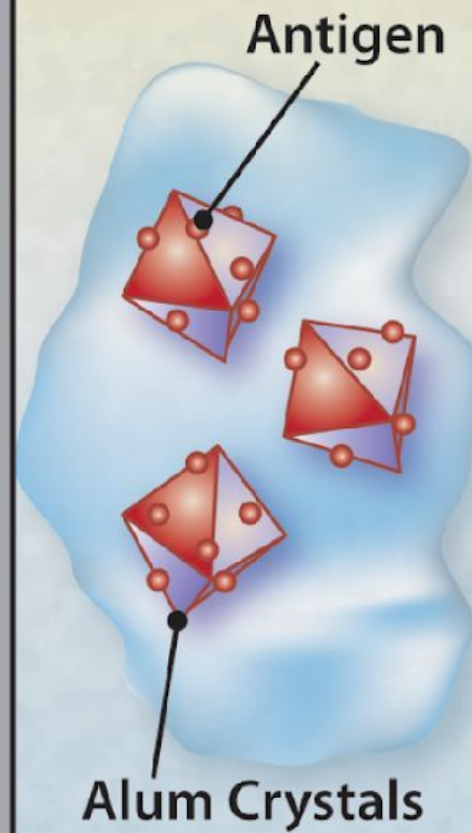
## Neutral Liposomes



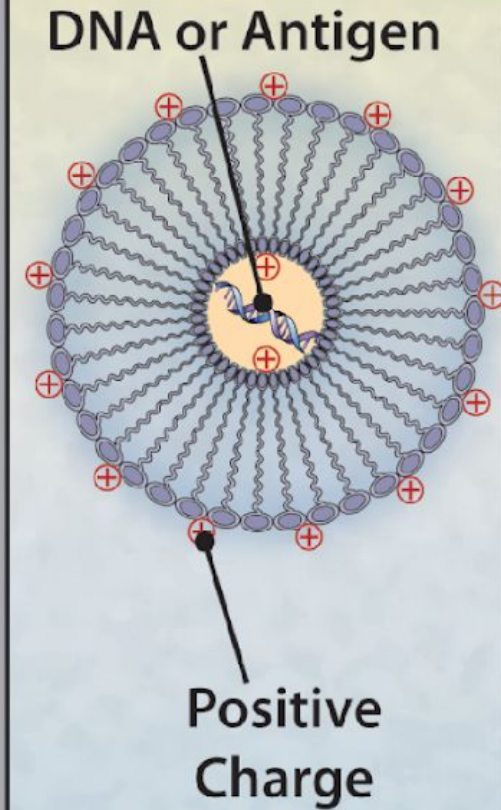
## Microspheres



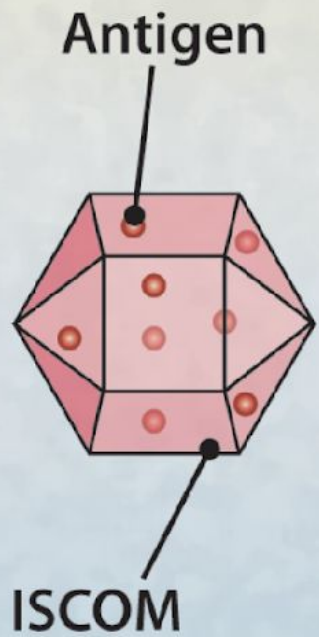
## Mineral Salts: Alum



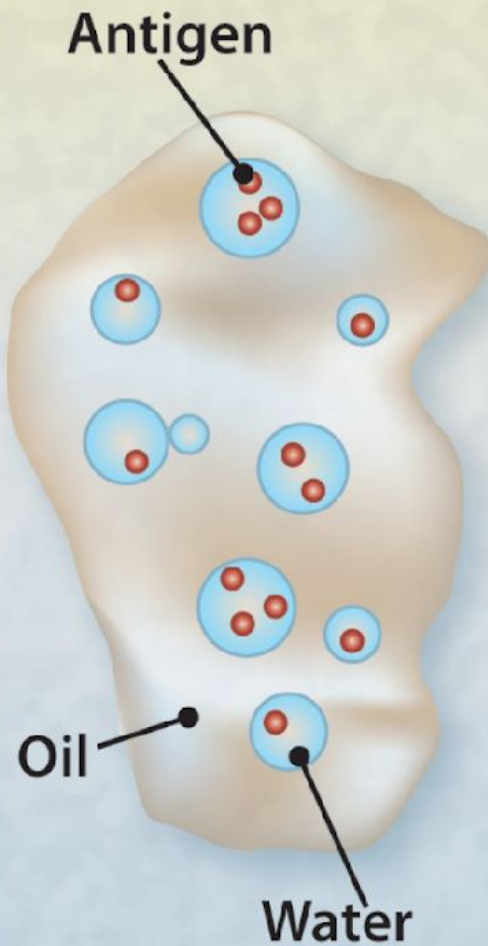
## Cationic Liposomes



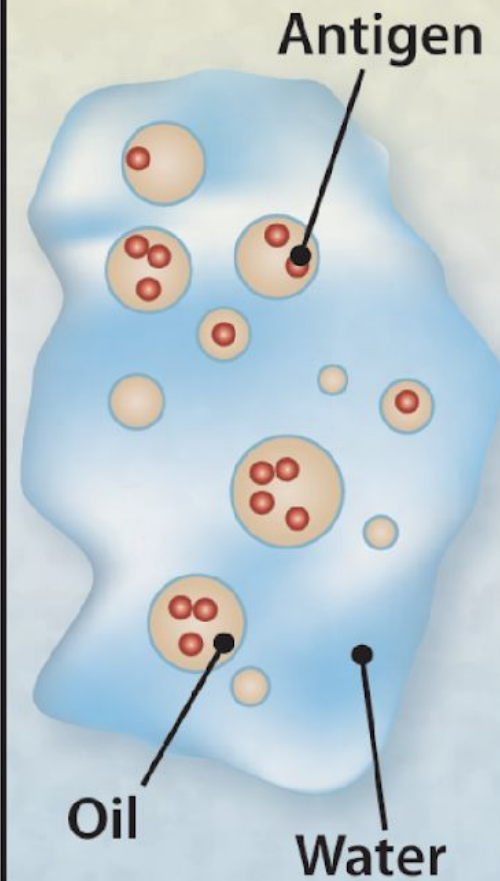
ISCOMs



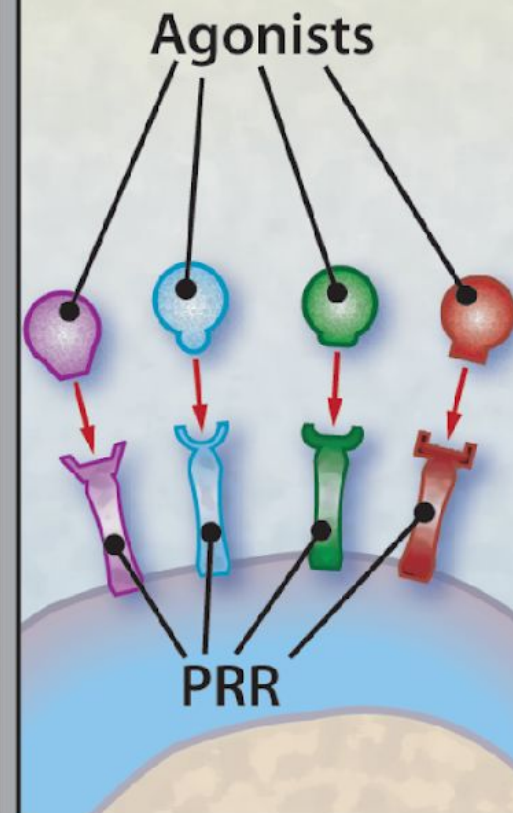
Water/Oil Emulsions

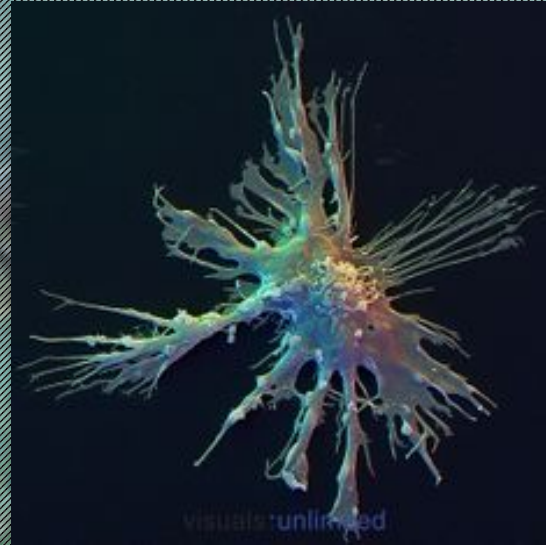


Oil/Water Emulsions

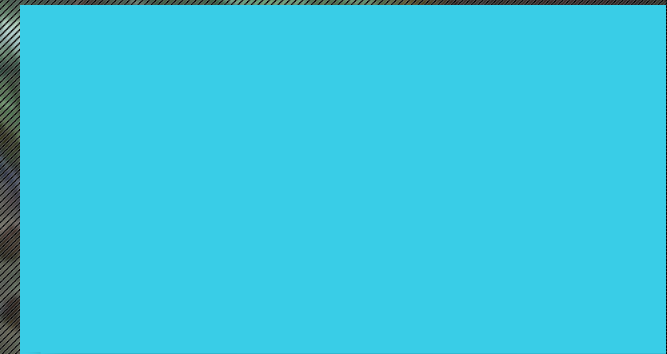


PRR Agonists





# Методы введения вакцин



# Так почему же так важно проводить вакцинацию?

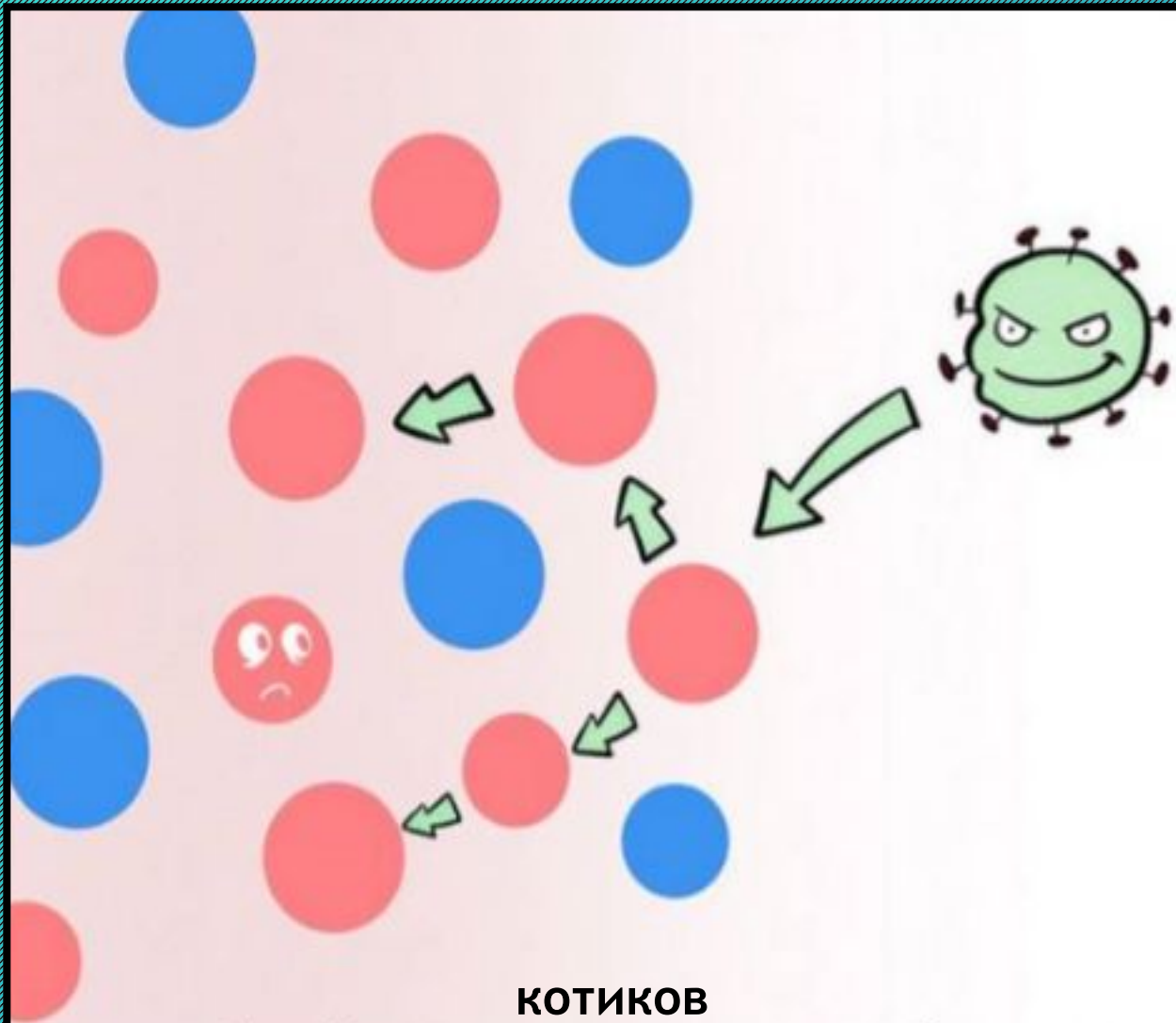
\* Дальнейшие слайды взяты из комикса на примерах человека, но к животным это также применимо

# Важным результатом всеобщей вакцинации является **КОЛЛЕКТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ**

Значительное число  
(83–85%) привитых людей  
существенно снижает  
возможность  
распространения болезни.  
Это позволяет защитить  
тех, кто не был привит —  
из-за возраста, аллергии  
на препарат или по любым  
другим медицинским  
показаниям

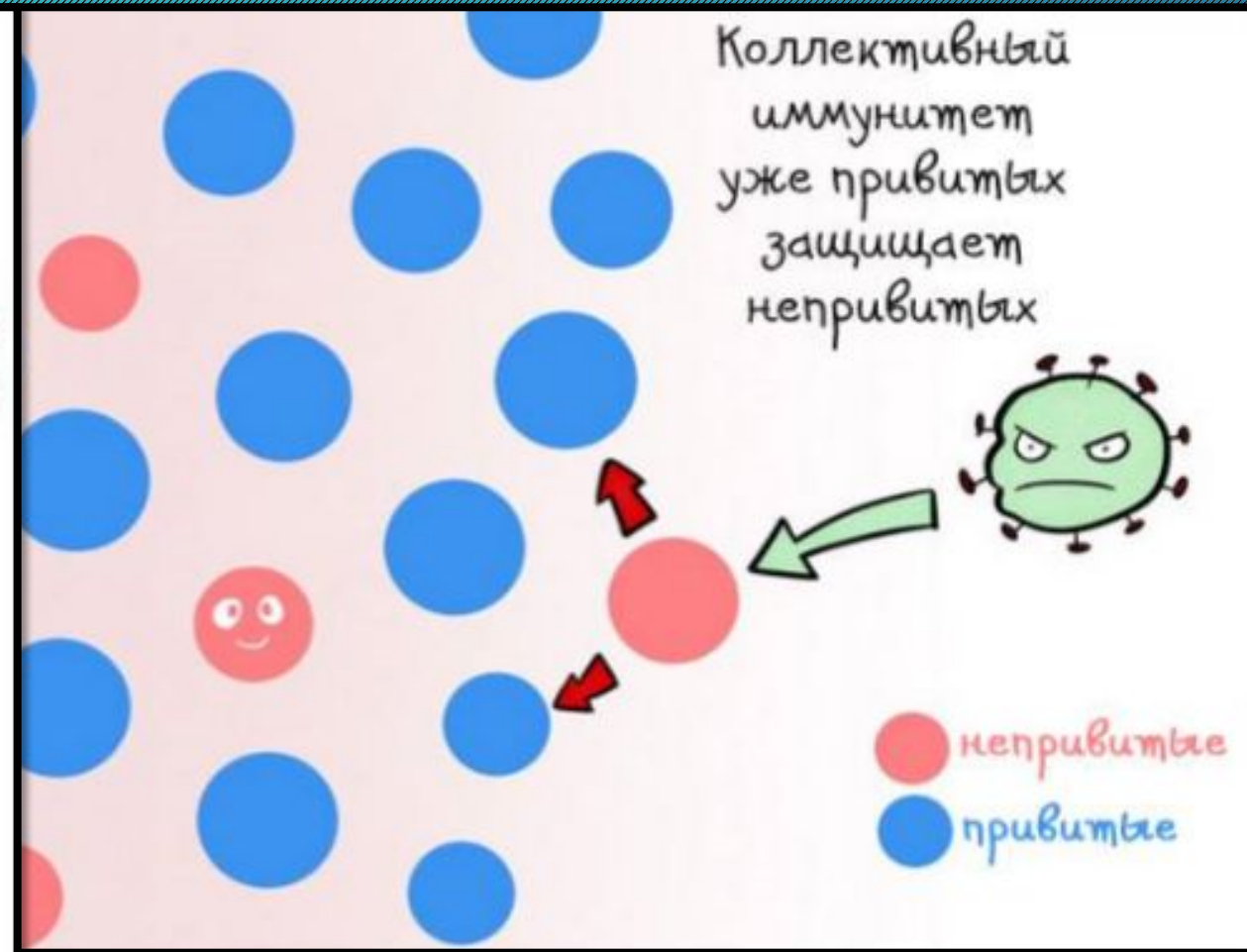






**КОТИКОВ**

Чем больше ~~людей~~ отказывается от прививок, тем сильнее возрастает риск вспышек заболеваний



Коллективный иммунитет уже привитых защищает непривитых

● непривитые  
● привитые

На практике уже давно разработаны схемы вакцинаций для самых разных животных. Вот вам схема вакцинации ламы - потому что про кошечек и собачек скучно, а это лама, ей не нужна драма.



VACCINE	ORGANISM	DISEASES PREVENTED	ANIMALS VACCINATED
Clostridium vaccines	<i>Clostridium</i> spp	Neonatal enterotoxemia Tetanus Blackleg Septicemia	Crias Jill 4 weeks prepartum Any adult
Leptospirosis	<i>Leptospira interrogans</i> spp	Abortion Anterior uveitis (Usage of the vaccine is disputed. There is no consensus on whether the vaccine prevents or lessens the severity of anterior uveitits.)	All adults
Rhinopneumonitis	Equine herpes-1	Abortion	All adults
Infectious bovine rhinotracheitis	<i>Mycoplasma bovis</i>	Mild respiratory disease Abortion	All adults exposed to cattle
Bovine virus diarrhea	Bovine virus diarrhea types 1 and 2	Abortion Weak cria Neonatal loss	All adults exposed to cattle
Ovine enzootic abortion	Chlamydia	Abortion	All adults exposed to sheep
Rabies	Rhabdovirus	Death	Cria 3-6 months All adults in endemic areas

## Дополнительное чтение

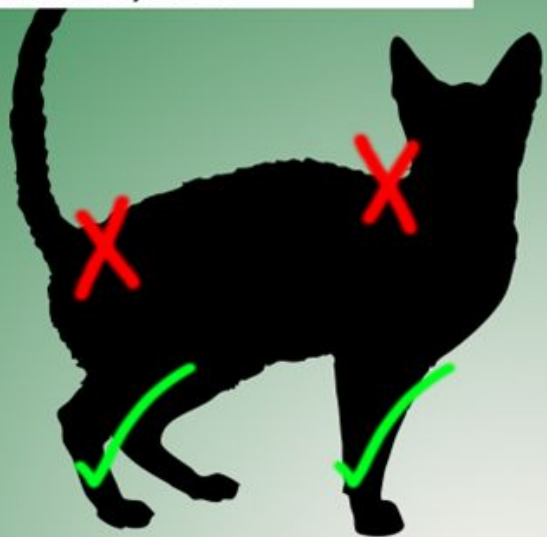
- Статьи по теме «Поствакцинальная фибросаркома»



Рис. 3. Неоперабельная фибросаркома мягких тканей в области холки у кошки:  
а — пациент перед лечением,  
б — рентгенограмма.  
Инвазия фибросаркомы в остистые отростки грудного отдела позвоночника, сопровождающаяся их разрушением



Recommendation: Winn Feline Foundation, 2006



X нельзя вакцинировать  
✓ можно вакцинировать



NEW 2013 рекомендовано вакцинировать в хвост