

## VRSTE I MEHANIZMI DELOVANJA VIRUSNIH VAKCINA\* *VIRAL VACCINES AND THEIR MODE OF ACTION*

Maja Velhner, T. Petrović, Sara Savić-Jevđenić, S. Lazić\*\*

*U radu su opisane različite vrste vakcina koje se koriste u veterinarskoj medicini u cilju imunoprolifakse, dijagnostike ili eradikacije virusnih bolesti, kao i mehanizmi njihovog delovanja. Istaknuta je uloga adjuvanasa za inaktivisane vakcine i vakcine dobijene genetičkim inženjerstvom, kao i prednosti i nedostaci vakcina koje su trenutno u upotrebi ili u fazi istraživanja.*

*Ključne reči: vakcine, virusne bolesti, eradikacija, adjuvans*

### Uvod / Introduction

Preveniranje pojava bolesti životinja virusne etiologije je važan deo delatnosti veterinarske službe. Vakcinacijom može da se postigne ovaj cilj. Istorijski podaci nas upućuju na činjenicu da su u 11. veku prve vakcinacije rađene na ljudima u Kini i Indiji, tako što su zdrave osobe vakcinisane materijalom iz pustula izazvanih virusom variola vere. Edward Jener je izveo eksperiment slične vrste na detetu koje je zaštitio protiv variole aplikujući mu ekstrakt lezija uzetih od krave obolele od kravljih boginja (*cowpox*). Današnje vakcine dobijaju se atenuiranjem virusa ili njihovom inaktivacijom. One treba da budu bezbedne sa aspekta patogenosti za domaćina i ne bi trebale da dovedu do oštećenja tkiva na mestu aplikacije ili umnožavanja virusa. Nije poželjno da se vakcinalni virusi izlučuju iz organizma, već da obezbede optimalnu prezentaciju antigena i podstiču ćelijski i humoralni imunološki odgovor.

Zavisno od načina i mesta aplikacije vakcine mehanizmi imunološke odbrane su različiti. U svim situacijama neophodna je prezentacija antigena od profesionalnih antigen-prezentirajućih ćelija (APC) usmerena na T i B limfocite. Reakcija posle vakcinacije može da bude lokalna i/ili sistemska. Cilj svake vakcinacije je stvaranje imunološke memorije koja obezbeđuje brzo reagovanje imunološkog sistema kod ponovnog susreta sa stranim antigenom.

\* Rad pripremljen za štampu 24. 9. 2002. godine

\*\* Dr Maja Velhner, viši naučni saradnik, Tamaš Petrović, istraživač pripravnik, mr Sara Savić-Jevđenić, istraživač saradnik, dr Sava Lazić, viši naučni saradnik, Naučni institut za veterinarstvo, Novi Sad

Genetičkim inženjerstvom dobijene su vakcine koje pored imunoprofilakse mogu da posluže i u dijagnostičke svrhe. Zato su danas u proizvodnji ili u fazi ispitivanja različite vrste vakcina: inaktivisane, žive atenuirane, subjedinične, sa vektorom „nosačem” imunogenih epitopa i sintetičke polipeptidne vakcine. Inaktivisani i antigeni dobijeni genetskim inženjerstvom moraju da se inokulišu uz odgovarajući adjuvans [12]. Na taj način podstiče se efikasnije stvaranje imunološkog odgovora, optimalnije prezentovanje antigena i aktivacija APC [41].

Vakcine mogu da budu kombinovane sa više antigena u jednoj vakcinalnoj dozi. Prvu inaktivisanu vakcinu te vrste napravio je Jonas Salk, 1953. godine, kombinujući tri serotipa polio virusa. Prednosti kombinovanih vakcina sa komercijalnog stanovišta su smanjenje cene skladištenja, aplikacije i transporta. One, međutim, mogu da prouzrokuju kompeticiju između inokulisanih antigena i druge neželjene efekte. Njihova proizvodnja je skupa i zahteva dugotrajna ispitivanja [33].

Imajući u vidu savremene trendove u razvoju vakcina i njihovu višenamensku upotrebu, naročito u eradicaciji zaraznih bolesti, cilj ovog rada je da se opišu različite vrste vakcina i objasne mehanizmi njihovog delovanja, kao i uloga adjuvanasa prilikom inokulacije različitih antigena.

### **Inaktivisane vakcine / *Inactivated vaccines***

Inaktivisane virusne vakcine mogu da budu nosioci dobrih imunogenih svojstava ukoliko je koncentracija antigena u vakcini zadovoljavajuća. Postupak inaktivacije podrazumeva tretman virusa hemijskim supstancijama koje uzrokuju promene na nukleinskoj kiselini virusa, čime je onemogućena replikacija virusa u ćeliji domaćina. Antigen može da se aplikuje sa emulzijama vode u ulju ili ulja u vodi i u aluminijumovim solima, kao kratkotrajni depo ili u sintetskim polimerima koji omogućavaju oslobađanje antigena u vremenu od jednog do šest meseci, kao dugotrajni depo [4].

Smatra se da klasični adjuvansi prouzrokuju stvaranje granuloma na mestu inokulacije. Aluminijumove soli i mineralna ulja koja izazivaju ovakvu hipercelularnost omogućavaju infiltriranje i aktivaciju APC i limfoidnih ćelija koje transportuju antigen do lokalnih limfnih čvorova. Aktivirani makrofagi i druge APC preko B7 i ostalih kostimulatornih molekula oslobađaju interleukine 1 i 12 (IL-1, IL-12) koji podstiču klonalnu proliferaciju T i B limfocita i produkciju interleukina 2 (IL-2) od T ćelija [14].

U živinarstvu se primenjuju viševalentne inaktivisane vakcine koje se aplikuju roditeljskim pilićima u uzrastu od 16 do 18 nedelja, sa ciljem zaštite potomstva putem maternalnih antitela [5]. Pilići se pre inokulacije inaktivisane vakcine busterizuju atenuiranim vakcinama, radi postizanja optimalnog imuniteta. Kokoši nosilje se pred produkciju, takođe vakcinišu inaktivisanim vakcinama.

U govedarstvu postoji dugogodišnja praksa kombinovanja inaktivisanih antigena u jednoj vakcinalnoj dozi [23, 36, 24, 3]. Način prezentovanja anti-

gena i nastajanje imunološkog odgovora kod inaktivisanih vakcina zavisi i od adjuvansa za koji je vezan antigen [4].

Postoje virusi, kao na primer virus svinjske kuge, koji samo kada se replikuju u ćelijama domaćina mogu da stvore imuni odgovor i ne mogu da se koriste kao inaktivisane vakcine.

### **Atenuirane vakcine / *Atenuated vaccines***

Atenuirane vakcine se proizvode velikim brojem pasaža virusa na sistemu kulture ćelija, na kokošijim embrionima ili na laboratorijskim životinjama, dok se ne dobije virus koji je oslabljen toliko da ne može da izazove bolest, ali je zadržao imunogena svojstva. Za neka oboljenja izolovani su virusi niske virulencije koje mogu da se koriste za pripremu vakcina. Na primer, Hitchner i Johnson su 1948. godine izolovali lentogeni soj virusa *Newcastl* bolesti-B1, Mc Ferran i Nelson 1971. godine, lentogeni soj virusa *Newcastl* bolesti-*Ulster* 21, Simmons 1967. godine, lentogeni soj virusa *Newcastl* bolesti *Queensland* V4, Kawamura i saradnici, 1969. godine virus Marekove bolesti izolovan iz ćuraka.

Put unošenja virusa u ćeliju, način obrade virusnih antigena i mehanizam delovanja atenuiranih virusa zavisi od njihove konfiguracije. Virusni proteini obrađuju se u ćeliji. Posle degradacije njihovi peptidi zajedno sa molekulima glavnog kompleksa tkivne histokompatibilnosti klase I i II (*MHC* I i *MHC* II) ekspimirani su na površini *APC*. Pomoćnički limfociti (*Th*) prepoznaju virusne peptide u kompleksu sa molekulima *MHC* II. Citotoksični limfociti (*CTL*) prepoznaju virusne peptide u kompleksu sa molekulima *MHC* klase I. B limfociti prepoznaju antigene direktno preko receptora.

Prilikom ponovnog susreta sa antigenom *CTL* prepoznaju ćelije inficirane patogenim virusom i uklanjaju ih iz organizma. Antitela, dobijena ekspanzijom B limfocitnih klonova (plazma ćelija) neutrališu virus i onemogućavaju njegov ulazak u ćelije. Osim toga, neki atenuirani virusi indukuju dobru ćelijsku memoriju, tako da česte revakcinacije nisu potrebne. Međutim, poznato je da su protiv nekih oboljenja, neophodne revakcinacije posle aplikacije živih atenuiranih vakcina, zato što ne indukuju dugotrajnu zaštitu ni putem antitela ni putem ćelijskog imunološkog odgovora. U živinarstvu ovo je slučaj kod vakcinacije protiv *Newcastl* oboljenja, REO virusa ili infektivnog bronhitisa [41].

### **Rizici koji nastaju posle aplikacije atenuiranih i inaktivisanih vakcina / *Risk of application of attenuated and inactivated vaccines***

Žive atenuirane vakcine mogu da zadrže patogene klonove virusa koji u procesu atenuiranja nisu sasvim otklonjeni. Osim toga, moguće su rekombinacije živih virusa u organizmu, na primer patogenog i vakcinalnog-atenuiranog [1]. Poznato je da posle aplikacije nekih živih vakcina nastaje prolazna imunosupresija [7, 26]. Posle aplikacije viševalentnih vakcina dokazana je interferencija između virusa [29, 31, 37, 6]. Na mestu inokulacije viševalentnih vakcina može da

dođe do proizvodnje interferona koji može da smanji dejstvo jednog od antigena u kombinaciji [16].

Inaktivisane vakcine moraju da se aplikuju višekratno radi postizanja i održavanja imunološkog odgovora [23].

### **Vakcine dobijene otklanjanjem delova genoma /**

#### ***Vaccines produced as a deletion mutant vaccines***

U ovu grupu vakcina ubrajaju se marker vakcine koje su dobijene zahvaljujući genetskom inženjerstvu. Virusni mutanti konstruisani otklanjanjem manjih ili većih delova genoma doprineli su identifikaciji gena koji kodiraju virusne proteine ili enzime odgovorne za virulenciju i/ili invazivnu sposobnost virusa. Prednost upotrebe ovih vakcina nije zanemarljiva, naročito kod eradikacije nekih zaraznih bolesti, odnosno kod otkrivanja inficiranih jedinki u zaptima. Ove genetski modifikovane vakcine napravljene su tako da se posle vakcinacije *ELISA* testom mogu da otkriju antitela za patogeni virus proteina koji kodira gen koji je uklonjen iz vakcinalnog soja [39, 18, 42, 43]. Prva vakcina ove vrste registrovana za proizvodnju je timidin kinaza (TK) negativna vakcina protiv *Aujeszkyjeve* bolesti (pseudorabies virusa-PRV) [20, 21, 22] i potom napuštena. Pored TK negativnih PRV uklanjanjem glikoproteina gp50 dobijen je virus koji može da se koristi kao marker vakcina zbog mogućnosti otkrivanja patogenih virusa u zaptima vakcinisanih svinja *ELISA* testom. Posle vakcinacije ovim mutantom ne nastaje izlučivanje atenuiranog virusa [28]. Uklanjanje gena za koji je prethodno dokazano da nisu neophodni za replikaciju i da smanjuju infektivnu sposobnost virusa opisane su za monovalentne vakcine protiv goveđeg rinotraheitisa [38].

Budućnost ovakvih vakcina je izvesnija, utoliko pre što se za sada u mnogim zemljama otkrivanje prisustva patogenog virusa svodi na učestale serološke kontrole (takozvani parni serumi) što je veoma skupo i često teško izvodljivo u proizvodnim uslovima. Ovi serološki testovi zahtevaju uzgoj specifičnih ćelijskih kultura za izvođenje virus neutralizacionog testa, a rezultati mogu da se dobiju tek posle nekoliko dana. Ima situacija kada je brzo otkrivanje izlučivača patogenog virusa od presudnog značaja za sudbinu jednog ili većeg dela stada, a *ELISA* testovi omogućavaju brzu serološku kontrolu i daju podatak o kretanju patogenog virusa u zaptima.

Treba da se napomene da marker vakcine, iako pogodne za eradikaciju virusnih oboljenja, takođe mogu da budu rizične zbog mogućih rekombinacija sa patogenim virusom na farmama. Inaktivisane marker vakcine mogu da smanje ovaj rizik i da se koriste u imunoprofilaksi zaraznih bolesti, kao i u dijagnostičke svrhe.

### **Rekombinantne vakcine / *Recombinant vaccines***

Gen koji kodira protein od interesa (imunogeni protein), određenog virusa može da se ugradi u drugi virus koji se u tom slučaju naziva vektor. *Vaccinia*

virus i ptičiji pox virus su poznati vektori zbog toga što deo njihovog genetskog materijala može da se ukloni radi ugrađivanja stranog gena. U novije vreme istražuje se mogućnost upotrebe i drugih virusa poput herpesvirusa, adenovirusa i parvovirusa kao vektora. Virusne vektorske vakcine se svrstavaju u viševalentne vakcine zbog toga što indukuju imunološki odgovor za virus-vektor i za strani ugrađeni gen koji pripada nekom drugom ili nekim drugim virusima. Jedna takva eksperimentalna vakcina koja se koristi u humanoj medicini je kombinacija *vaccinia* virusa i gena koji kodira glikoprotein gp160 omotača virusa humane imunodeficijencije (HIV) [12]. U SAD je registrovana vakcina *Pox-F+HN* (u pox virus ugrađeni su geni koji kodiraju fuzioni i hemaglutinin neuraminidaza glikoproteine virusa koji izaziva *Newcastle* bolest). Ova vakcina je testirana i za *in ovo* aplikaciju sa i bez gena za ekspresiju interferona  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) [17, 32] ili u kombinaciji sa drugim atenuiranim virusima [9].

#### **Vakcine koje se aplikuju uz odgovarajući adjuvans /** *Vaccines which must be inoculated with appropriate adjuvants*

U cilju imunoprofilakse i zbog do sada navedenih rizika ili nedostataka prilikom upotrebe živih ili inaktivisanih vakcina istražuje se mogućnost primene u praksi vakcina koje se aplikuju uz odgovarajuće adjuvanse. Ovo je generacija vakcina dobijenih genetičkim inženjerstvom koje su vrlo visoke čistoće i mogu da se koriste kao završna mera imunoprofilakse kod eradikacije nekih zaraznih bolesti, odnosno u situacijama kada patogeni virus više nije moguće dokazati u zapažanjima/stadima životinja. Veruje se da će se ovim vakcinama pokrivati epizootičko područje do momenta potpunog ukidanja vakcinacije kada se stada mogu da proglase slobodnim od nekih zaraznih bolesti. Ove vakcine su još u fazi istraživanja i njihova aplikacija je moguća samo uz adjuvanse koji će, zahvaljujući svojoj strukturi, pored usmeravanja antigena prema APC omogućiti pravilnu obradu i ekspresiju antigena na površini ovih ćelija.

Postoji veliki broj novih generacija adjuvanasa koje se testiraju ili koriste za ovakve antigene. Tu se ubrajaju lipozomi, vezikule sa dvostrukom membranom koju formiraju fosfolipidi i adjuvansi u vidu polimeričnih mikročestica za oralnu imunizaciju [30]. Postoje i sintetski adjuvansi poput Avridina, koji pojačavaju sintezu IFN $\gamma$  i IL-1. Geni koji ekspimiraju citokine poput IL-1, IL-2, IFN i drugi mogu da se koriste u cilju imunostimulacije [34] i mogu da se aplikuju u formulacijama poput rekombinantnih vakcina [17].

Imunostimulatorni kompleks (*ISCOM*) hemijski su formulisani tako da sa solubilnim proteinima formiraju formaciju sličnu kavezu. Proteini se često moraju da modifikuju palmitinskom kiselinom kako bi mogli da budu inkorporirani u *ISCOM* strukturu. Ovako upakovani proteini omotača virusa ulaze u ćeliju endocitozom i podstiču humoralni i ćelijski imunološki odgovor [14].

**Vakcine dobijene ekspresijom i kloniranjem gena koji kodira imunogene proteine u eukariotskim ili prokariotskim sistemima (subjedinične vakcine) /**  
*Vaccines produced by expression and clonning of the gene that code immunogenic protein in eucariot or procariot expression systems (subunit vaccines)*

Razvoju savremenih genetskih vakcina prethodila su istraživanja iz virusologije i bakteriologije koja su doprinela otkrivanju imunogenih proteina. Sekvencioniranje, odnosno dešifrovanje genetskog materijala omogućilo je prepoznavanje lokacije gena koji kodira takav protein. DNA rekombinantna tehnologija omogućila je kloniranje odgovarajućeg gena u eukariotskim i prokariotskim sistemima. Visoko glikolizirani virusni proteini bolje su obrađeni u sisarskim (eukariotskim) ćelijama [15]. Postoje različiti biološki sistemi kloniranja [2]. Odaabrani sistem za kloniranje trebalo bi da obezbedi ne samo dobijanje veće količine proteina, nego i da osigura njegovu adekvatnu konfiguraciju. Pored toga, neophodno je vezivanje proteina za adjuvanse, koji bi trebalo da omoguću prenošenje proteina do ćelije i da utiču na njegovu očekivanu obradu u ćeliji.

**DNK vakcine / DNA vaccines**

Deo genetskog materijala (gen) koji kodira imunogene epitope može da bude inkorporiran u plazmid i kao takav inkulisan u mišićne ćelije. Najčešće se koriste plazmidi *E. coli* koji imaju jak promotor (deo DNK neophodan za započinjanje transkripcije posle vezivanja RNA polimeraze) sa odgovarajućom sekvencom i odgovarajućim obeleživačem (markerom). Marker može da bude rezistencija na ampicilin. Na ovaj način favorizuje se rast soja *E. coli* sa ugrađenim plazmidom koji je nosilac odabranog gena i rezistencije na dati antibiotik. Plazmidi se potom prečiste i rastvore u fiziološkom rastvoru a zatim inkulišu. Posle inkulacije plazmidi se inkorporišu u okolne ćelije i prenesu ugrađeni gen u jedro. Ubačeni genetski materijal treba da dovede do antigenske ekspresije u dužem vremenskom periodu. U DNK vakcini mogu da budu ekspimirani geni koji kodiraju IL-2, IL-12 i IFN $\gamma$ .

Uobičajena je intramuskularna imunizacija pomoću takozvanog genetskog pištolja, pošto su prethodno plazmidi povezani sa zlatnim česticama veličine 1-3  $\mu$ m. Genski pištolj omogućava disperziju plazmida sa odabranim genom u veliki broj okolnih ćelija. Ekspresija ubačenog gena traje duže nego prilikom nekih drugih načina imunizacije, a time i stimulacija imunološkog odgovora. Smatra se da su prilikom imunizacije inficirani miociti ili APC, koje potom prenose antigen do regionalnih limfnih čvorova. Langerhansove ćelije kože, takođe mogu da budu inficirane posle opisanog načina vakcinacije.

Ovo su jeftine vakcine visoke čistoće i pogodne za višekratnu aplikaciju. Nije još dovoljno ispitano da li se ubačeni genetski materijal može da inkorporiše u hromosome ćelije domaćina i tu izazove mutaciju sa negativnim posledicama poput onkogene transformacije ćelija [2].

### Sintetičke peptidne vakcine / *Sinthetic peptide vaccines*

Peptidi su kratki lanci amino-kiselina, dužine otprilike 30 baznih parova. Pokušaji pripreme sintetičkih peptida koji su adekvatni epitopima koje prepoznaju B limfociti, odnosno koji bi trebalo da podstaknu proizvodnju antitela nisu bili uspešni zbog toga što su polipeptidni lanci, čije delove prepoznaju B limfociti, komformacijski zavisni, odnosno imaju svoju tercijernu i kvaternarnu strukturu i ne izazivaju proizvodnju antitela koja će moći da se vežu za virus. Suprotno ovome, kratki peptidni lanci, koji mogu da budu obrađeni unutar ćelije i prezentovani sa molekulima MHC klase I i II mogu da podstaknu ćelijski imunološki odgovor. Prilikom proizvodnje sintetičkih peptidnih vakcina potrebno je da se pronađu imunogeni epitopi sa najmanje antigenskih varijacija. Aktivacija pomoćničkih T-limfocita treba da bude ostvarena od odabranih peptida (protektor A) i proteinskog nosača (takozvanog *carriera*). Hemijska modifikacija linearnog peptida znatno može da poboljša imunološki odgovor, što je ukazano na modelu peptidne vakcine dobijene testiranjem površinskog proteina spoorozita *Plasmodium falciparum*, uzročnika malarije [8]. Prva peptidna vakcina, koja je mogla da obezbedi zaštitu, napravljena je protiv parvoviroze pasa. Upotrebljena su dva peptida koja imaju preklapajuće krajeve, konjugovana sa *KLH* (*keyhole limpet haemocyanin*) i *Quil A* i adsorbovana na aluminijum hidroksid gelu. Humoralna antitela su dokazana posle vakcinacije kao i proliferacija T limfocita kada je *KLH* upotrebljen kao antigen sa ili bez peptida. Nekonjugovana peptidna vakcina nije indukovala ćelijski imunološki odgovor. Peptidi odabrani za ovu vakcinu nisu imali hemaglutinirajuću aktivnost, a posle infekcije test heminhibicije je bio pozitivan. Na ovaj način mogu takođe da se razdvoje inficirane od vakcinisanih životinja [25]. Različite eksperimentalne sintetičke peptidne vakcine opisane su za više oboljenja i moći će u budućnosti da se koriste za podsticanje primarnog imunološkog odgovora pre izlaganja kompletnom virusu [1, 2]. Peptidne vakcine mogu da se naprave kao viševalentne.

### Zaključak / *Conclusion*

Vakcinacija je uobičajen način zaštite životinja od virusnih oboljenja. Od vremena Edwarda Jenera do danas, način razmišljanja o vrsti i načinu vakcinacije promenio se zahvaljujući naučnim istraživanjima koja su omogućila da borba protiv virusnih oboljenja sa aspekta vakcinacije bude bezbednija. Ipak, i dalje smo suočeni sa mnogobrojnim problemima. Vakcinisane životinje u velikom broju slučajeva mogu da izlučuju patogeni virus. Marker vakcine će omogućiti da ove jedinke budu brže prepoznate i isključene iz stada. Upornim radom na programima iskorenjivanja zaraznih bolesti, optimizacije zoohigijene i ishrane radi postizanja maksimalne imunokompetentnosti životinja mnoge zemlje su iskorenile zavidan broj virusnih oboljenja. Treba da se ima u vidu da će svaka vrsta vakcinacije smanjiti infektivni pritisak patogenog virusa na farmama i da je na taj način moguće da se spreče širenje virusnih zaraznih bolesti i negativne posledice koje one nanose stočarskoj proizvodnji.

## Literatura / References

1. Babiuk L. A.: The use of vaccines for controlling viral diseases of animals: in *Immunochemistry of viruses. The basic for serodiagnosis and vaccines*. Elsevier Science Publishers B.V., 1985. - 2. Babiuk L. A.: Novel development strategies in viral vaccines. Zbornik radova „10. savetovanja veterinara Srbije“, Zlatibor, 16-20 sept., 45-53, 1997. - 3. Carmel D. K., Barao S., Douglass L. W.: Effect of vaccination against 18 immunogenes in beef replacement heifers at weaning. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 587-592, 1992. - 4. Cox C. John, Coulter R. Alan: Adjuvants-a classification and review of their modes of action: *Vaccine* 15, 248-256, 1997. - 5. Čajavec S., Bidin Z., Pokrić Biserka: Protection of breeder flocks against infectious bursal disease in field conditions by an inactivated water-in-oil-in-water vaccine. 7<sup>th</sup> Macedonian poultry days, 10-13 May, Ohrid, 6-7, 2000. - 6. Davies D. H., Pidford S.: Vaccination of dogs with multi-component vaccines. *Aust. Vet. J.* 68, 183-184, 1991. - 7. Edwards K. R., Musket J. C., Thornton D. H.: Duration of immunosuppression caused by a vaccine strain of infectious bursal disease virus. *Research in Veterinary Science* 32, 79-83, 1982. - 8. Etlinger H. M.: Selection of carrier and B cell protectope sequences for vaccines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 57-67, 1995. - 9. Gagić Maja, St. Hill Catherine, Sharma J. M.: *In ovo* vaccination of specific pathogen free chickens with vaccines containing multiple agents. *Avian Dis.* 43, 293-301, 1999. - 10. Golding B., Dorothy E. Scott: Vaccine strategies: targeting helper T cell responses. *Ann. N.Y. Acad.Sci.* 754, 126-137, 1995. - 11. Gordon Ada: Combination vaccines: present practices and future possibilities. *Biologicals* 22, 329-331, 1994. - 12. Francis E. Andre, Stanbury J. William, Teuwen E. Dirk: Conventional and New generation of combined vaccines. In: *Modern Vaccinology* ed. by Eduard Kurstak 41-55, 1994. - 13. Hitchner S.B., Johnson E.P.: A virus of low virulence for immunizing fowls against Newcastle disease (avian pneumoencephalitis) *Vet. Med.* 43, 525-530, 1948. - 14. Hughes H. P. A., Babiuk L. A.: Potentiation of vaccine through effective adjuvant formulations and manipulation of the immune response. In: *Modern Vaccinology* ed. by Edouard Kurstak, 87-118, 1994. - 15. Huges H.P., Campos M., van Drunen Little-van den Hurk S., Zamb T., Sordillo L. M., Godson D., Babiuk L.A.: Multiple administration with interleukin-2 potentiates antigen specific responses to subunit vaccination with bovine herpesvirus-1 glycoprotein IV. *Vaccine*, 10, 226-230, 1992. - 16. Insel A. Richard: Potential alterations in immunogenicity by combining or simultaneous administering vaccine components: *Ann. N.Y. Acad.Sci.* 754, 35-47, 1995. - 17. Karaca K., Sharma J. M., Winslow B. J., Junker D. E., Reddy S., Cochran M., McMillen J.: Recombinant fowlpox viruses coexpressing chicken type I *IFN* and Newcastle disease virus *HN* and *F* genes: influence of *IFN* on protective efficacy and humoral responses of chickens following *in ovo* or post hatch administration of recombinant viruses. *Vaccine* 16, 1496-1503, 1998. - 18. Kaashoek M. J., Moerman A., Madic J., Weerdmeester K., Maris-Veldhuis M., Rijsewijk F.A.M., van Oirschot J. T.: An inactivated vaccine based on a glycoprotein E-negative strain of bovine herpesvirus 1 induces protective immunity and allows serological differentiation. *Vaccine* 13, 342-346, 1995. - 19. Kawamura H., King D. J., Anderson D. P.: A herpesvirus isolated from kidney cell culture of normal turkeys. *Avian Dis.* 13, 853-863, 1969. - 20. Kit S., Kit M., Pertle C. C.: Attenuated properties of thymidine kinase-negative deletion mutant of pseudorabies virus. *Am. J. Vet. Res.* 46, 1359 -1367, 1985b. - 21. Kit S., Qavi H., Gaines J. D., Billingsley P., McConnell S.: Thymidine kinase-negative bovine herpesvirus type 1 mutant is stable and highly attenuated in calves. *Arch. Virol.* 86, 63-83, 1985. - 22. Kit S.: Genetically engineered vaccines for control of Aujeszky's disease (pseudorabies). *Vaccine* 8, 420-424, 1990. - 23. Knežević N., Kosanović P., Rogan D.: Imunoprofilaksa respiratornog sindroma goveda inaktivisanim vakcinama. *Vet. glasnik* 44, 503-512, 1990. - 24. Krdžalić P., Jermolenko Gordana, Bresjanac D., Stojičević S., Darčevski T., Marinac M., Milidragović M.: Prilog proučavanju imunoprofilakse respiratornih oboljenja teladi u matičnim zapatima Poljoprivrednog kombi-



- nata „Beograd”. Vet. glasnik 3, 251-261, 1976. - 25. Langenveld Jan P. M., Casal Ignacio J., Osterhaus D. M. E. Albert, Cortes Elena, Rik de Swart, Vela Carmen, Dalsgaard Kristian, Puijk Wouter C., Schaaper M. M. Wim, Meloen H. Rob: First peptide vaccine providing protection against viral infection in the target animal: Studies of canine parvovirus in dogs. Journal of Virology, July, 4506-4513, 1994. - 26. Mazariegos L. A., Lukert P. D., Brown J.: Pathogenicity and immunosuppressive properties of infectious bursal disease „intermediate” strains. Avian Dis. 34, 203-208, 1990. - 27. MC Feran J. B., Nelson R.: Some properties of an avirulent Newcastle disease virus. Arch. Ges. Virusforsch 34, 64-74, 1971. - 28. Mettenleiter Th. C.: Review Pseudorabies (Aujeszky's disease) virus: State of the art. Proceedings of the International Symposium on Aujeszky's disease virus. Budapest, Hungary 29th-31st August 1993, 153-176, 1993. - 29. Miyamoto Tadashi, Taura Yasuho, Une Satoshi, Yoshitake Makoto, Nakama Sanenori, Watanabe Seiji: Immunological responses to polyvalent canine vaccines in dogs. J. Vet. Med. Sci. 57, 347-349, 1995. - 30. Michalek M. Suzanne, Childers K. Noel, Dertzbaugh T. Mark: Vaccination strategies for mucosal pathogens. In: Virulence mechanisms of bacterial pathogens 2<sup>nd</sup> edition ASM Press Washington D. C., 269-301, 1995. - 31. Montgomery R. D., Maslin W. R., Boyle C. R.: Effect of Newcastle disease vaccines and Newcastle disease/infectious bronchitis combination vaccines on the head-associated lymphoid tissues of the chickens. Avian. Dis. 41, 399-406, 1997. - 32. Rautenschlein S., Sharma J. M., Winslow B. J., McMillen J., Junker D., Cochran M.: Embryo vaccination of turkeys against Newcastle disease infection with recombinant fowlpox virus constructs containing interferons as adjuvants. Vaccine 18, 426-433, 1999. - 33. Rino Rappuly: New vaccines, especially new combined vaccines. Vaccine 14, 691-700, 1996. - 34. Schijns Virgil E. C. J., Weining Kirsten C., Nuijten Piet, Rijke Eric O., Staeheli Peter: Immunoadjuvant activities of *E. coli* and plasmid-expressed recombinant chicken *IFN- $\alpha$ , $\beta$*  *IFN $\gamma$*  and *IL-1 $\beta$*  in 1 day and 3 week old chickens. Vaccine 18, 2147-2154, 2000. - 35. Simmons G. C.: The isolation of Newcastle disease virus in Queensland. Aust. Vet. J. 43, 29-30, 1967. - 36. Terpstra C., Eikelenboom J. L., Glas C.: Experience with early vaccination of fattening calves against infectious bovine rhinotracheitis, bovine virus diarrhoea and parainfluenza type 3. Proc. XIIth Buiatrics Congress, Amsterdam 177-181, 1982. - 37. Van Donkersgoed Joyce, van den Hurk J. V., McCartney D., Harland R. J.: Comparative serological responses in calves to eight commercial vaccines against infectious bovine rhinotracheitis, parainfluenza-3, bovine respiratory syncytial, and bovine viral diarrhoea virus. Can. Vet. J. 32, 727-733, 1991. - 38. Van Oirschot J. T., Kaashoek M. J., Rijsewijk F. A. M.: Advances in the development and evaluation of bovine herpesvirus vaccines. Veterinary Microbiology 53, 43-54, 1996. - 39. Van Oirschot J. T.: Diva vaccines that reduce virus transmission. Journal of biotechnology 73, 195-205, 1999. - 40. Van Oirschot J. T.: Bovine viral vaccines, diagnostics, and eradication: Past, present, and future. Advances in Veterinary Medicine 41, 197-216, 1999. - 41. Velhner Mirjana, Velhner Maja: Priručnik o uslovima i načinu izvođenja imunoprofilakse u živinarstvu. Izdavač Veterinarski institut Novi Sad, 2001. - 42. Wellenberg G. J., Verstraten E.R.A.M., Mars M. H., van Oirschot J. T.: Detection of bovine herpesvirus 1 glycoprotein E antibodies in individual milk samples by enzyme-linked immunosorbent assays. J. Clin. Microbiol. 36, 909-913, 1998a. - 43. Wellenberg G. J., Verstraten E.R.A.M., Mars M. H., van Oirschot J. T.: Detection of antibodies to glycoprotein E of bovine herpesvirus 1 in bulk samples by an ELISA. Vet. Rec. 192, 219-220, 1998b.

**ENGLISH**

**VIRAL VACCINES AND THEIR MODE OF ACTION**

**Maja Velhner, T. Petrović, Sara Savić-Jevđenić, S. Lazić**

Advantages and deficiency of different types of viral vaccines currently in use or in development in veterinary medicine are described. We emphasize the role of adjuvants in inactivated and genetically engineered vaccines as well as the role of marker vaccines in detection of infected animals in the herd and eradication of certain viral diseases.

Key words: vaccines, viral diseases, eradication, adjuvants

**РУССКИЙ**

**ВИДЫ И МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ВИРУСНЫХ ВАКЦИН**

**Мая Велхнер, Т. Петрович, Сара Савич-Евдженич, С. Лазич**

В работе описаны различные виды вакцин, используемые в ветеринарной медицине с целью иммунопрофилактики, диагностики или искоренения вирусных болезней, словно и механизмы их действия. Выдвинута роль адъюванса для инактивационных вакцин и вакцин, полученных генетической инженерией словно и преимущества и недостатки вакцин, которые мгновенно в употреблении или в фазе исследования.

Ключевые слова: вакцины, вирусные болезни, искоренение, адъюванс