

Szczepionki przeciwko herpeswirusowi koni typu 1 (EHV-1) i 4 (EHV-4) – aktualne dane

Karol Stasiak, Jerzy Rola, Jan F. Żmudziński

z Zakładu Wirusologii Państwowego Instytutu Weterynaryjnego – Państwowego Instytutu Badawczego w Puławach

Pomimo nieustannego rozwoju immunologii klinicznej i wakcynologii, kluczowe aspekty dotyczące kształtowania się odporności przeciwko zakażeniom wywołanym przez herpeswirusa koni typu 1 (EHV-1) i 4 (EHV-4) są nadal słabo poznane. Wysokie miano przeciwciał w surowicy nie jest jednoznaczne z ochroną przed potencjalnym zakażeniem, wystąpieniem wiremii czy też siewstwem wirusa z wydzieloną pochodzącą z górnych dróg oddechowych. Od wielu lat w immunoprophylaktyce zakażeń EHV-1 i EHV-4 stosowane są szczepionki pierwszej generacji zawierające wirusy zabite (szczepionki inaktywowane) lub o osłabionej wirulencji (szczepionki żywe, atenuowane).

Dla potrzeb profilaktyki zakażeń na tle herpeswirusowym u koni opracowano również szczepionki tzw. drugiej generacji, jednakże w chwili obecnej żaden preparat tego typu nie jest dostępny komercyjnie. W tej grupie szczepionek znajdują

się: szczepionki delecyjne, żywe szczepionki wektorowe i szczepionki DNA.

Celem tego artykułu jest przedstawienie historii i sytuacji obecnej dotyczącej immunoprophylaktyki zakażeń wywołanych przez EHV-1 i EHV-4 u koni.

Szczepionki inaktywowane i żywe – modyfikowane

Pierwszymi szczepionkami, które wykorzystano w immunoprophylaktyce *rhinopneumonitis* były preparaty stosowane w USA, w stanie Kentucky, w okresie od 1943 do 1952 r. Biopreparaty te zawierały inaktywowany wirus, a sporządzano je z wątroby lub płuc, które pozyskiwano od zakażonych, poronionych końskich płodów. Jednakże ich zastosowanie przyczyniło się do powstania choroby hemolitycznej u nowo narodzonych źrebiąt (1). Niepowodzenia te stały się impulsem do poszukiwania nowych rozwiązań, których

głównym celem było ograniczenie licznych przypadków poronień u klaczy.

Kolejnym krokiem było opracowanie szczepionek inaktywowanych i szczepionek żywych zawierających antygen namnożony na chomikach. Preparaty te otrzymywano poprzez dootrzewnowe zakażenie chomików syryjskich szczepem wirusa EHV-1 Kentucky B (szczepionka żywa) oraz Kentucky D (szczepionka inaktywowana). Pośmiertnie, pobierano od zakażonych zwierząt wątroby, które w obu przypadkach homogenizowano. Uzyskany materiał rozcieńczano i traktowano 0,4-proc. roztworem formaliny. Preparaty pochodzące z tkanek chomików, zakażonych szczepem wirusa Kentucky B (szczepionki żywe, atenuowane) zawierały w swoim składzie dodatek penicyliny i streptomycyny (2, 1).

W oparciu o szczepionki zawierające żywy – modyfikowany wirus (szczepionka atenuowana), powstał program mający na celu immunizację wszystkich koni utrzymywanych w stadninach, bez względu na wiek, płęć czy też ewentualną ciążę. Celem tego programu była przede wszystkim ochrona klaczy przed poronieniami wywołanymi przez EHV-1 w stadach, w których w ubiegłym sezonie wyźrebień doszło do licznych przypadków poronień, a także na terenach enzoptycznego występowania poronień. Aby zapobiec ekspozycji klaczy w zaawansowanej ciąży na żywy wirus szczepionkowy, zastosowano immunizację drogą donosową, podając pierwszą dawkę w lipcu. Ze względu na stosunkowo krótki

czas trwania odporności i zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia górnych dróg oddechowych w październiku dokonywano rewakcytacji wszystkich koni. Immunizacja za pomocą szczepionki żywej, atenuowanej powodowała stany gorączkowe, umiarkowaną leukopenię, a także występowanie przemijającego surowiczego wpływu z nozdrzy. Stwierdzono, że błona śluzowa górnych dróg oddechowych ponownie może zostać zakażona EHV-1 w okresie od trzech do sześciu miesięcy. Natomiast odporność przeciwko poronieniu utrzymuje się dłużej. Immunizacja klaczy będących w zaawansowanej ciąży była bardzo ryzykowna, gdyż mogła doprowadzić do utraty płodu (3, 1).

Szczepionki inaktywowane, przygotowane z antygeny namnożonego na chomikach zakażonych szczepem EHV-1 Kentucky D, jak również i żywe, atenuowane – zawierające szczep EHV-1 Kentucky B znalazły zastosowanie w immunizacji koni w wieku od jednego do szesnastu miesięcy. Jednakże stosowanie tych biopreparatów nie przyniosło zadowalających efektów. Szczepionka inaktywowana, podana źrebietom w trzech dawkach drogą podskórną nie powodowała indukcji odpowiednio wysokiego poziomu przeciwciał i nie zabezpieczała przed zakażeniem górnych dróg oddechowych. Natomiast podanie źrebietom żywej szczepionki zarówno drogą domięśniową, jak i donosową zapewniło ochronę przed zakażeniem przez okres od około trzech do czterech tygodni. Następnie po tym czasie odporność gwałtownie spadała i po upływie 10 tygodni zwierzęta były ponownie w pełni wrażliwe na zakażenie (2).

W latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku zespół naukowców z Uniwersytetu w Maryland przeprowadził badania terenowe, które polegały na ocenie wpływu szczepionki żywej na rozwój odpowiedzi immunologicznej u źrebąt i ciężarnych klaczy i możliwości izolacji herpeswirusów pochodzących od szczepionych źrebąt, u których doszło do zakażenia i od poronionych płodów pochodzących od klaczy uprzednio immunizowanych. Pomimo nieznacznego wzrostu miana przeciwciał stwierdzonego w teście seroneutralizacji u szczepionych źrebąt nie stwierdzono zaburzeń ze strony układu oddechowego przez 6 miesięcy od daty szczepienia. Jednakże gdy do jednej ze stadnin, w której zastosowano program profilaktyczny, wprowadzono nieszczepione źrebę, rozwinęły się u niego objawy typowego *rhinopneumonitis*, co spowodowało wystąpienie analogicznych objawów u trzech immunizowanych źrebąt. Taki stan tłumaczony był niskim poziomem przeciwciał powstałych po szczepieniu oraz krótkim utrzymywaniem się zarówno odpowiedzi komórkowej, jak i humoralnej. Szczepionka żywa

miała niską skuteczność w aspekcie ochrony przed poronieniami (4).

Badania nad efektywnością szczepionek zawierających w swoim składzie inaktywowany EHV-1 prowadzono również w Wielkiej Brytanii. Jedną z takich szczepionek była dostępna komercyjnie na terenie Wielkiej Brytanii od 1982 r. Szczepionka miała skutecznie chronić ciężarne klacze przed występowaniem poronień na tle EHV-1, a także źrebęta i starsze konie przed zakażeniem górnych dróg oddechowych. Jeden z eksperymentów został przeprowadzony na rocznych, dwuletich i źrebnych klaczach, które następnie zostały zakażone szczepem 3551/80 EHV-1. Immunizacja tą szczepionką nie zabezpieczyła przed zakażeniem, niemniej jednak spowodowała zmniejszenie nasilenia i czasu trwania objawów klinicznych, a także znaczne obniżenie koncentracji wirusa w jamach nosowych. U wszystkich zwierząt szczepionych i nieszczepionych wystąpiła wiremia, przy czym najwyższe miano wirusa stwierdzono pomiędzy piątym a szóstym dniem po zakażeniu (5).

Podobne badania zostały przeprowadzone w związku z pojawieniem się licznych przypadków poronień, którym towarzyszyły objawy ze strony układu nerwowego. Miało to miejsce w jednej ze stadnin koni lipicańskich w Austrii. W tym przypadku porównano efektywność dwóch komercyjnych szczepionek, dostępnych na rynku (inaktywowanej i żywej, modyfikowanej) wobec zakażenia koni szczepem EHV-1, który został wyizolowany od koni z tejże stadniny. Ciekawym faktem jest to, że poronienia wystąpiły dokładnie u połowy klaczy poddanych immunizacji szczepionką żywą, atenuowaną i u połowy klaczy uodpornionych szczepionką inaktywowaną. W grupie klaczy, które otrzymały szczepionkę atenuowaną, poronienia miały miejsce w 31. i 53. dniu od momentu zakażenia. Natomiast w przypadku szczepionki inaktywowanej do poronień dochodziło po 17, 23 i 27 dniach od chwili zakażenia. Ponadto u starszych koni, w przeciwieństwie do młodszych, stwierdzono wiremię na niższym poziomie. Tak samo sytuacja kształtowała się odnośnie do częstości izolowania wirusa z jam nosowych, przy czym rodzaj użytej szczepionki nie miał znaczenia (6).

Ocenie skuteczności poddano również bivalentną szczepionkę inaktywowaną, zawierającą antygeny EHV-1 i EHV-4. Immunizację źrebąt wykonano, podając dwie dawki szczepionki w odstępie miesiąca, natomiast ciężarnym klaczom podano trzy dawki szczepionki w piątym, siódmym i dziewiątym miesiącu ciąży. Stwierdzono, że u źrebąt szczepionka ta przyczyniła się do znacznego złagodzenia objawów klinicznych i ograniczenia siewstwa wirusów

Vaccines against equine herpesvirus type 1 (EHV-1) and 4 (EHV-4) – current data

Stasiak K., Rola J., Żmudziński J.F., Department of Virology, National Veterinary Research Institute, Pulawy

Equine herpesvirus type 1 (EHV-1) and equine herpesvirus 4 (EHV-4) are important ubiquitous alphaherpesviruses of horses. EHV-1 causes respiratory disease in foals and young horses, late gestation abortion in mares, neonatal foal death, neurological disorders, pulmonary vasculotropic infection and ocular disease. Moreover, EHV-4 is a causative agent of upper respiratory disease and incidentally causes abortion or neurological disease. Transmission of EHV-1 and EHV-4 may occur through infected horses releasing these viruses with nasopharyngeal secretions. The second biological source of herpesviral infection is the fetus, fetal membranes or reproductive tract secretions from mares that aborted. Transmission of EHV-1 and EHV-4 by contaminated water and hands of stable's personnel is also possible. Viruses can spread via nondisinfected diagnostic utensils. Infection induces strong systemic humoral immune responses, characterized by an initial, rapid, but short-lived immunoglobulin-M response, followed by a slower – onset, but longer-lasting immunoglobulin-G response. It induces also mucosal immune response characterized by local IgA production, which is the first line of defence against EHV – infection. Use of vaccines is a recommended strategy as part of the preventive, herd – health program. The main goal of vaccination against EHV-1 and EHV-4 is to induce both humoral and cellular immune responses producing serum and mucosal VN antibody. Commercial vaccines should give a fully protection against respiratory and neurological disorders, abortions, they may also reduce the amount of viruses excreted from nasopharynx. These topics are discussed in relation to different vaccines.

Keywords: equine herpesvirus, immunoprophylaxis, immune response, vaccine, antibodies.

do środowiska. Zarówno u szczepionych, jak i u nieszczepionych ciężarnych klaczy rozwinęły się objawy chorobowe ze strony górnych dróg oddechowych, po zakażeniu kontrolnym EHV-1/-4. Ponadto u klaczy miała miejsce wiremia. Ale immunizowane klacze wydalaly znacznie mniejsze ilości wirusa do środowiska w porównaniu z grupą kontrolną. Podobna sytuacja miała miejsce w przypadku poronień, gdzie wszystkie klacze kontrolne – poroniły, natomiast w przypadku pięciu klaczy immunizowanych szczepionką inaktywowaną poroniła jedna klacz (7).

Jednakże pomimo stosowania u ciężarnych klaczy szczepionek EHV-1 i EHV-4 nie dochodziło do ograniczenia cyrkulacji tych wirusów w populacji koni poddanych szczepieniom. Obecność zarówno

EHV-1, jak i EHV-4 wykrywana była metodą PCR, jak i serologicznie testem ELISA u źrebiąt utrzymywanych przy szczepionych klaczach (8).

Ponadto prowadzono badania, których celem było porównanie skuteczności immunizacji szczepionką inaktywowaną i żywą atenuowaną w aspekcie ochrony przed zakażeniem neuropatogennym szczepem wirusa EHV-1. Stwierdzono, że po podaniu preparatu atenuowanego okres siewstwa wirusa uległ wyraźnemu skróceniu w porównaniu z końmi grupy kontrolnej i tymi, które były immunizowane szczepionką inaktywowaną. Dodatkowo u żadnego z koni biorących udział w tym doświadczeniu, które należały do grupy uodpornianej szczepionką żywą, atenuowaną – zakażenie szczepem neuropatogennym nie wywołało jakichkolwiek objawów neurologicznych w przeciwieństwie do koni immunizowanych szczepionką inaktywowaną oraz koni z grupy kontrolnej (9).

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy literatury można wyciągnąć wnioski, że szczepienia przy użyciu zarówno preparatów inaktywowanych, jak i żywych, atenuowanych, pomimo indukowania przez nie względnie wysokiego miana swoistych przeciwciał nie prowadzą do całkowitego wyeliminowania siewstwa EHV-1 i EHV-4, nie zapobiegają wirerii, a to wiąże się z ryzykiem wystąpienia poronień, a także postaci nerwowej zakażenia (10).

Ponadto należy nadmienić, że szczepionki inaktywowane słabo stymulują odpowiedź immunologiczną typu komórkowego, wymagają częstych rewakynacji i mogą przyczyniać się do wystąpienia lokalnych odczynów zapalnych (11).

Szczepionki żywe, atenuowane powodują, że po jednokrotnym podaniu odporność pojawia się szybciej i utrzymuje się przez dłuższy okres. Jednakże w przypadku ich stosowania istnieje możliwość rewersji wirusa szczepionkowego do pełnej zjadliwości (11, 12).

Badania nad rozwojem szczepionek żywych, atenuowanych przy użyciu metod biologii molekularnej przyczyniły się do opracowania przez zespół badaczy z Japonii eksperymentalnej szczepionki, w której szczep wirusa pozbawiono genu kodującego glikoproteinę E. Cechą wyróżniającą skuteczność tej szczepionki na tle pozostałych było wyraźne obniżenie miana wirusa w leukocytach, co bezpośrednio wiązało się ze znacznie mniejszym ryzykiem wystąpienia wirerii, a to ograniczało możliwość rozprzestrzeniania się wirusa do ośrodkowego układu nerwowego i układu rozrodczego (13).

Duże znaczenie dla profilaktyki zakażeń EHV-1 i EHV-4 ma miejscowa produkcja

przeciwciał klasy IgA. Jednakże ich rola w zapewnieniu ochrony przeciwko zakażeniom powodowanym przez EHV-1 nie jest do końca wyjaśniona. Przypuszcza się, że ich obecność przyczynia się w dużym stopniu do obniżenia siewstwa wirusa, które w znacznej mierze odbywa się poprzez górne drogi oddechowe. W śluzówce jamy nosowej występują również przeciwciała klasy IgG o podtypach: IgG1 i IgG4/7 (wcześniejsza nomenklatura: IgGa i IgGb), jednak ich koncentracja utrzymuje się na bardzo niskim poziomie.

Wykazano, że podanie zarówno szczepionki inaktywowanej, jak i żywej atenuowanej nie indukuje powstawania przeciwciał klasy IgA, ale wyraźny wzrost ich miana nastąpił wówczas, gdy badane źrebięta zakażono szczepem Army 183 wirusa EHV-1.

Stwierdzono również, że źrebięta, które uprzednio były dwukrotnie immunizowane domięśniowo preparatem inaktywowanym, miały znacznie wyższy poziom przeciwciał IgA w porównaniu ze zwierzętami, które również dwukrotnie, ale drogą donosową otrzymały szczepionkę żywą, atenuowaną (14).

Ostatnio wykazano, że proporcje pomiędzy podtypami immunoglobulin IgG3/5, IgG1 i IgG4/7 mogą być pomocne jako wyznacznik efektywnej odpowiedzi immunologicznej skierowanej przeciwko zakażeniom EHV-1 i EHV-4 (15). Istotną wartość diagnostyczną, jako wyznacznik wysoce efektywnej odpowiedzi immunologicznej na zakażenie wywołane herpeswirusami typu 1/4, może posiadać niski stosunek immunoglobulin IgG3/5 do IgG4/7 (16, 9).

W Polsce w latach siedemdziesiątych ubiegłego wieku produkowano również szczepionkę przeciwko wirusowemu ronieniu klaczy (17). Szczepionka Equivac RP zawierała wyizolowany w Polsce szczep RAC-H wirusa EHV-1, była w pełni bezpieczna dla źrebnych klaczy i mogła być stosowana nawet w końcowych miesiącach ciąży bez ryzyka spowodowania poronienia.

Szczepionki inaktywowane podjednostkowe, zawierające kompleks immunostymulujący ISCOM/Iscomatrix

Szczepionki zawierające w swoim składzie antygeny w postaci wirusowych glikoprotein wymagają obecności silnych adiuwantów. Ich obecność ma na celu zwiększenie skuteczności szczepionki poprzez między innymi pobudzenie odporności komórkowej i wydłużenie czasu trwania odpowiedzi immunologicznej, a także zmniejszenie dawki antygeny w szczepionce.

W preparatach zawierających kompleks immunostymulujący zastosowano

saponinę Quil A, którą następnie wbudowano do lipidowych cząsteczek, składających się z cholesterolu i fosfolipidów. Powstała z tego połączenia struktura swoim wyglądem przypomina pustą klatkę. Zadaniem tego kompleksu jest włączenie lub wiązanie glikoprotein wirusowych w celu otrzymania trwałych, samostabilizujących się kompleksów, które utrzymywane są dzięki interakcjom hydrofobowym (12).

Na początku lat dziewięćdziesiątych ubiegłego wieku opracowano inaktywowaną szczepionkę podjednostkową, otrzymaną przy użyciu metody gradientowego oczyszczania szczepu V592 wirusa EHV-1, która w swoim składzie zawierała glikoproteiny gp2, gp10, gB, gC, gD i gM.

U kuców immunizowanych tym biopreparatem stwierdzono znaczny wzrost miana przeciwciał, co nie wpłynęło jednak na poziom ochrony przed zakażeniem homologicznym szczepem V592 wirusa EHV-1. W stosunku do grupy kontrolnej, którą stanowiły nieszczepione kuce, stwierdzono wyraźne złagodzenie objawów klinicznych, zmniejszenie siewstwa wirusa w wydzielinie z górnych dróg oddechowych, a także skrócony okres trwania wirerii (18).

Szczepionki DNA

Istota immunizacji za pomocą szczepionek DNA polega na wprowadzeniu plazmidowego materiału genetycznego do organizmu szczepionego zwierzęcia, gdzie dochodzi do transkrypcji i translacji genów określonych czynników chorobotwórczych (19).

Efektem tego jest synteza całych antygenów białkowych lub pojedynczych epitopów tych białek, co ostatecznie prowadzi do stymulacji odpowiedzi immunologicznej zarówno humoralnej, jak i komórkowej (19, 11, 20, 12).

Dodatkowym atutem jest stymulowanie limfocytów cytotoksycznych T, które jak się sądzi, zabezpieczają zarówno przed pierwotnym zakażeniem, jak i reaktywacją herpeswirusów będących w stanie latencji (21).

Początkowo badania nad oceną immunogenności i efektywności szczepionek DNA były prowadzone z wykorzystaniem modelu myszy. Za jeden z pierwszych wzorów posłużył biopreparat zawierający plazmid DNA, który zawierał informację genetyczną odpowiedzialną za kodowanie glikoproteiny D wirusa EHV-1 (22). Domięśniowa iniekcja tego plazmidu spowodowała indukcję przeciwciał utrzymujących się przez długi okres. Ponadto doszło do stymulacji odpowiedzi komórkowej i humoralnej, co w porównaniu z myszami kontrolnymi znacznie przyspieszyło eliminację wirusa z tkanki płucnej, łagodząc tym samym objawy ze strony układu oddechowego (23).

Podobne doświadczenie zostało przeprowadzone z zastosowaniem plazmidu DNA, kodującego glikoproteinę gp2 wirusa EHV-1. W przeciwieństwie do wcześniejszej szczepionki, ta charakteryzowała się indukcją słabszej odporności u myszy poddanych immunizacji (24).

Szczepionki delecyjne

W preparatach należących do tej grupy atenuacja wirusa zawartego w ich składzie została osiągnięta za pomocą usunięcia odpowiedniego genu lub grupy genów, co w znaczący sposób poprawiło ich bezpieczeństwo poprzez ograniczenie możliwości rewersji wirusa szczepionkowego do pełnej zjadliwości (25).

Posługując się technikami inżynierii genetycznej, opracowano szczepionkę przeciwko EHV-1, która charakteryzowała się brakiem sekwencji genu kodującego glikoproteinę B i genu kodującego glikoproteinę M. Do ich produkcji użyto wirulentnego szczepu RacL11 i modyfikowanego, żywego wirusa szczepionkowego RacH. Stwierdzono, że pojedyncza immunizacja przeprowadzona na modelu myszy powyższymi preparatami zapewniła ochronę przed zakażeniem (26).

Prowadząc badania nad wykorzystaniem szczepionek delecyjnych, pozbawionych genów odpowiedzialnych za kodowanie określonych glikoprotein, próbowano ustalić, które z nich odpowiedzialne są za zjadliwość szczepów wirusa EHV-1. Badacze japońscy, kierując się tą ideą, opracowali szczepionkę cechującą się delecją genów kodujących otoczkowe glikoproteiny gE i gI. Przeprowadzono immunizację młodych koni, u których objawy kliniczne ze strony układu oddechowego nie wystąpiły bezpośrednio po podaniu szczepionki, a dopiero po zakażeniu w pełni zjadliwym szczepem wirusa EHV-1. Wyniki tych badań zasugerowały, że wymienione glikoproteiny są odpowiedzialne za zjadliwość dla koni herpeswirusa typu pierwszego (27).

Podobny eksperyment został przeprowadzony kilka lat później, z tą różnicą, że dotyczył oceny immunogenności szczepionki delecyjnej przeprowadzonej na modelu myszy i chomika. W tym przypadku donosowa immunizacja nie wywołała żadnych objawów klinicznych, charakterystycznych dla zakażenia EHV-1, powodując jednocześnie szybszą eliminację wirusa z płuc po uprzednim zakażeniu szczepem rodzimym. Jednakże zakażenie tymże szczepem spowodowało wystąpienie objawów neurologicznych u chomików. Wyniki doświadczenia pozwoliły również na wysunięcie tezy, że zarówno glikoproteina I, jak i glikoproteina E odgrywają ważną rolę w powinowactwie EHV-1 do tkanek nerwowej (28).

Szczepionki wektorowe

Ideą tego rodzaju preparatów jest insercja wybranych genów herpeswirusów koni do genomu wektora, którym jest np. wirus ospy ptasiej. Podczas namnażania się wektora następuje ekspresja genów herpeswirusowych, która prowadzi do syntezy białek wirusowych, stymulując tym samym układ odpornościowy gospodarza (12). Doświadczona immunizacja kuców za pomocą wyżej wymienionego wektora, kodującego glikoproteinę B, C i D szczepu Kentucky EHV-1 przyczyniła się do znacznego zredukowania czasu trwania siewstwa, jednakże zawiodła w stosunku do ochrony przed wiramią (20).

Jako wektora genów herpeswirusów koni użyto również wirusa ospy krowiej. Biopreparat ten powstał wskutek insercji genu IE (immediate early) ORF 64 wirusa EHV-1. Efektem kilkukrotnej wakuacji za pomocą tej szczepionki wektorowej było stymulowanie komórkowej odpowiedzi immunologicznej, które manifestowało się zwiększeniem aktywności limfocytów cytotoksycznych T wraz z nasiloną syntezą interferonu gamma, stymulując także powstawanie makrofagów i komórek NK (29, 30, 31).

Zgodnie z obwieszczeniem prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z 18 marca 2014 r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dostępne są dwie szczepionki: Equip EHV1,4 i Equilis Resequin NN plus, które stosowane są w immunoprofilaktyce zakażeń EHV-1 i EHV-4.

Pierwsza z wymienionych szczepionek zawiera w swoim składzie inaktywowane szczepy herpeswirusa koni typu 1 (szczep 438/77) i 4 (szczep 405/76). Zgodnie z zaleceniami producenta, szczepienie podstawowe należy rozpocząć w 5.–6. miesiącu życia, przy czym kolejną dawkę szczepionki należy powtórzyć po upływie 4–6 tygodni. Celem podtrzymania odporności po szczepieniu, po dokonaniu uodpornienia podstawowego, należy podawać jedną dawkę szczepionki co 6 miesięcy. Ciężarne klacze powinny być immunizowane w 5., 7. i 9. miesiącu ciąży.

Equilis Resequin NN plus zawiera inaktywowane szczepy EHV-1 (RAC-H), EHV-4 (2252) i wirusa grypy: A/equi 1/Praque/1/56, A/equi 2/Newmarket/1/93 (typ amerykański), A/equi 2/Newmarket/2/93 (typ europejski). W przypadku szczepienia podstawowego zaleca się, aby konie, które nie były wcześniej immunizowane, otrzymały dwie dawki szczepionki w odstępie sześciu tygodni, następnie w ciągu 2–6 miesięcy należy podać trzecią dawkę.

Szczepienia przypominające powinno przeprowadzać się co 6 miesięcy. Szczepionki drugiej generacji w chwili obecnej pozostają w sferze badań i nie są dostępne komercyjnie.

Piśmiennictwo

- Doll E.R., Bryans J.T.: A planned infection program for immunizing mares against viral rhinopneumonitis. *Cornell Vet.* 1963, **53**, 249–262.
- Doll E.R., Bryans J.T.: Immunization of young horses against viral rhinopneumonitis. *Cornell Vet.* 1961, **53**, 24–41.
- Doll E.R.: Immunization against viral rhinopneumonitis of horses with live virus propagated in hamsters. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1961, **139**, 1324–1330.
- Dutta S.K., Shipley, W.D.: Immunity and the level of neutralization antibodies in foals and mares vaccinated with a modified live-virus rhinopneumonitis vaccine. *Am. J. Vet. Res.* 1974, **36**, 445–448.
- Burrows R., Goodridge D., Denyer M.S.: Trials of an inactivated equid herpesvirus 1 vaccine: Challenge with a subtype 1 virus. *Vet. Rec.* 1984, **114**, 369–374.
- Burki F., Rossmanith W., Nowotny N., Pallan C., Mostl K., Lussy H.: Viraemia and abortions are not prevented by two commercial equine herpesvirus – 1 vaccines after experimental challenge of horses. *Vet. Quart.* 1990, **12**, 80–86.
- Heldens J.G.M., Hannant D., Cullinane A.A., Prendergast M.J., Mumford J.A., Nelly M., Kydd J.H., Weststrate M.W., Hoven R. van den: Clinical and virological evaluation of the efficacy of an inactivated EHV1 and EHV4 whole virus vaccine (Duvaxyn EHV_{1,4}). Vaccination/challenge experiments in foals and pregnant mares. *Vaccine* 2001, **19**, 4307–4317.
- Foote C.E., Love D.N., Gilkerson J.R., Wellington J.E., Whalley J.M.: EHV-1 and EHV-4 infection in vaccinated mares and their foals. *Vet. Immun. Immunopathol.* 2006, **111**, 41–46.
- Goodman L.B., Wagner B., Flaminio M.J.B.F., Susman K.H., Metzger S.M., Holland R., Osterrieder N.: Comparison of the efficacy of inactivated combination and modified-live virus vaccines against challenge infection with neuropathogenic equine herpesvirus type 1 (EHV-1). *Vaccine* 2006, **24**, 3636–3645.
- Goodman L.B., Wimer C., Dubovi E.J., Gold C., Wagner B.: Immunological correlates of vaccination and infection for equine herpesvirus 1. *Clin. Vacc. Immun.* 2012, **19**, 235–241.
- Minke J.M., Audonnet J.C., Fisher L.: Equine viral vaccines: the past, present and future. *Vet. Res.* 2004, **35**, 425–443.
- Paillot R., Case R., Ross J., Newton R., Nugent J.: Equine herpes virus-1: virus, immunity and vaccines. *The Open Vet. Sci. J.* 2008, **2**, 68–91.
- Tsujimura K., Shiose T., Yamanaka T., Nemoto M., Kondo T., Matsumura T.: Equine herpesvirus type 1 mutant defective in glycoprotein E gene as candidate vaccine strain. *J. Vet. Med. Sci.* 2009, **71**, 1439–1448.
- Breathnach C.C., Yeargan M.R., Sheoran A.S., Allen G.P.: The mucosal humoral immune response of the horse to infective challenge and vaccination with equine herpesvirus – 1 antigens. *Equine Vet. J.* 2001, **33**, 651–657.
- Bresgen C., Lammer M., Wagner B., Osterrieder N., Damiani A.M.: Serological responses and clinical outcome after vaccination of mares and foals with equine herpesvirus type 1 and 4 (EHV-1 and EHV-4) vaccines. *Vet. Microbiol.* 2012, **160**, 9–16.
- Goehring L.S., Wagner B., Biggie R., Hussey S.B., Rao S., Morley P.S., Lunn D.P.: Control of EHV-1 viremia and nasal shedding by commercial vaccines. *Vaccine* 2010, **28**, 5203–5211.
- Woyciechowska S., Kita J., Frymus T., Górski J., Michalak T., Chmielewska A.: Szczepionka przeciwko rhinopneumonitis equorum – badania nieszkodliwości i immunogenności dla żrebných klaczy. *Med. Weter.* 1980, **36**, 525–529.
- Hannant D., Jessett D.M., O'Neill T., Dolby C.A., Cook R.F., Mumford J.A.: Responses of ponies to equid herpesvirus – 1 ISCOM vaccination and challenge with virus of the homologous strain. *Res. Vet. Sci.* 1993, **54**, 299–305.
- Gołąb J., Jakóbiński M., Lasek W., Stokłosa T.: *Immunologia*. PWN, Warszawa, 2013.
- Minke J.M., Fischer L., Baudu Ph., Guigal P.M., Sindle T., Mumford J.A., Audonnet J.C.: Use of DNA and recombinant canarypox viral (ALVAC) vectors for equine herpes

- virus vaccination. *Vet. Immun. Immunopathol.* 2006, **111**, 47–57.
21. Soboll G., Hussey S.B., Whalley J.M., Allen G.P., Koen M.T., Santucci N., Fraser D.G., Macklin M.D., Swain W.F., Lunn D.P.: Antibody and cellular immune responses following DNA vaccination and EHV-1 infection of ponies. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2006, **111**, 81–95.
 22. Ruitenbergh K.M., Walker C., Wellington J.E., Love D.N., Whalley J.M.: Potential of DNA – mediated vaccination for equine herpesvirus 1. *Vet. Microb.* 1999, **68**, 35–48.
 23. Ruitenbergh K.M., Walker C., Wellington J.E., Love D.N., Whalley J.M.: DNA – mediated immunization with glycoprotein D of equine herpesvirus 1 (EHV-1) in a murine model of EHV-1 respiratory infection. *Vaccine* 1999, **17**, 237–244.
 24. Learmonth G.S., Love D.N., Gilkerson J.R., Wellington J.E., Whalley J.M.: Inoculation with DNA encoding the glycoprotein gp2 reduces severity of equine herpesvirus 1 infection in a mouse respiratory model. *Arch. Virol.* 2003, **148**, 1805–1813.
 25. Babiuk L.A.: Vaccination: A management tool in veterinary medicine. *Vet. J.* 2002, **164**, 188–201.
 26. Neubauer A., Beer M., Brandmuller C., Kaaden O.R., Osterrieder N.: Equine herpesvirus 1 mutants devoid of glycoprotein B or M are apathogenic for mice but induce protection against challenge infection. *Virology* 1997, **239**, 36–45.
 27. Matsumura T., Kondo T., Sugita S., Damiani A.M., O’Callaghan D.J., Imagawa H.: An equine herpesvirus type 1 recombinant with a deletion in the gE and gI genes is avirulent in young horses. *Virology* 1998, **242**, 68–79.
 28. Tsujimura K., Yamanaka T., Kondo T., Fukushi H., Matsumura T.: Pathogenicity and immunogenicity of equine herpesvirus type 1 mutants defective in either gI or gE gene in murine and hamster models. *J. Vet. Med. Sci.* 2006, **68**, 1029–1038.
 29. Gutmann S., Zawatzky R., Muller M.: Characterization and quantification of equine interferon gamma. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2005, **104**, 105–115.
 30. Paillot R., Ellis S.A., Daly J.M., Audonnet J.C., Minke J.M., Davis – Poynter N., Hannant D., Kydd J.H.: Characterisation of CTL and INF- γ synthesis in ponies following vaccination with a NYVAC – based construct coding for EHV – 1 immediate early gene, followed by challenge infection. *Vaccine* 2006, **24**, 1490–1500.
 31. Sentsui H., Wu D., Murakami K., Kondo T., Matsumura T.: Antiviral effect of recombinant equine interferon- γ on several equine viruses. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 2010, **135**, 93–99.

Lek. wet. Karol Stasiak,
e-mail: karol.stasiak@piwet.pulawy.pl