

Szczepionki przeciwko pryszczycy i perspektywy ich rozwoju

Grażyna Paprocka

Andrzej Kęsy

Zakład Badania Pryszczycy

Instytut Weterynarii

Zduńska Wola

1. Wstęp

Pryszczycza jest ostrą, zakaźną chorobą zwierząt parzystokopytnych, głównie bydła i świń. Straty ekonomiczne spowodowane chorobą zmuszają do poszukiwania efektywnych sposobów jej zwalczania. Istotną rolę w zapobieganiu i zwalczaniu pryszczycy odgrywają szczepienia ochronne.

Wirus pryszczycy występuje w 7 typach serologicznych A, O, C, SAT1, SAT2, SAT3 i Asia 1. W ich obrębie stwierdzono liczne podtypy, których dotychczas wyodrębniono 65 (1). Prawo ostatecznego serotypowania posiada Światowy Ośrodek Referencyjny (World Reference Laboratory Institute for Animal Health) w Pirbright. Z 7 serotypów wirusa pryszczycy 6 występuje w Afryce (A, O, C, SAT1, SAT2 i SAT3), 4 w Azji (A, O, C i Asia 1) oraz po 3 w Ameryce Południowej i Europie (A, O, C) (2).

2. Uodpornienie

Loeffler i wsp. (3) zaobserwowali, że po naturalnym lub eksperymentalnym zakażeniu wirusem pryszczycy zwierzęta uzyskują odporność. Efektem badań tych autorów było otrzymanie preparatu „Seraphitin” przeznaczonego do immunizacji zwierząt, zawierającego limfę zakażonych zwierząt i surowicę odpornościową. W praktyce ta metoda okazała się jednak mało skuteczna. Do zwalczania pryszczycy była natomiast używana z dobrym efektem wysokowartościowa surowica poliwalentna. W latach trzydziestych produkowano na wyspie Riems około 150 000 l tej surowicy (4). Seroprofilaktyka miała jeszcze duże znaczenie w okresie epizootii w latach 1937 i 1938. Następnie została zastąpiona przez uodpornianie czynne.

Na XIII posiedzeniu Międzynarodowego Urzędu Epizootycznego (OIE) w Paryżu w 1939 r. zalecono do stosowania adsorbowaną, formalizowaną szczepionkę wg Vallee — Schmidta — Waldmanna. Stała się ona prototypem dalszych szczepionek przeciwko pryszczycy. Prace Waldmanna i Köbe (5) oraz Schmidta i Hansena (6) wykazały adsorpcję wirusa pryszczycy na wodorotlenku glinu i jego działanie adiuwancyjne, a następnie Vallee i wsp. (7) za-

stosowali formalinę do inaktywacji wirusa. Niekorzystną cechą tej klasycznej szczepionki była konieczność stosowania jej w dużych dawkach (60 ml), ponieważ w czasie sączenia w celu usunięcia zanieczyszczeń, tracono ponad 50% wirusa. Istotnym postępowaniem było wprowadzenie przez Pyla (8) oczyszczenia zawiesiny wirusa chloroformem. Wirus pryszczycy jest odporny na chloroform, który zabija bakterie, grzyby, mykoplazmy i wirusy chloroformowrażliwe. Wyeliminowanie sączenia pozwoliło zredukować dawkę szczepionki do 5 ml.

Stosowane obecnie szczepionki różnią się głównie metodą namnażania i otrzymywania wirusa, rodzajem inaktywatorów i adiuwantów oraz liczbą serotypów. Fundacja Wellcome w swoich filiach w Europie Zachodniej, Ameryce Południowej, Afryce i Azji posiada 45 różnych szczepów wirusa przeznaczonych do celów produkcyjnych (9). W Europie namnażane są szczepy subtypów O₁, A₅, C₁, w Ameryce Południowej O₁, A₂₄, C₃, a w Afryce przede wszystkim szczepy typów SAT1, SAT2 i typy europejskie. W Azji, oprócz typów europejskich, do produkcji szczepionki wykorzystywano szczepy A₂₂, Asia 1.

Podejmowano również próby uzyskania szczepionek atenuowanych, a nawet ich stosowania (ZSRR i NRD). Ustępowały one jednak pod względem właściwości immunogennych szczepionkom inaktywowanym. Ponadto stwarzały poważne zagrożenie epizootyczne, spowodowane możliwością rewersji zjadliwości (10,11).

Dalszy postęp w dziedzinie szczepionek przeciwko pryszczycy rokuje badania nad otrzymaniem immunogennego białka wirusowego metodą syntezy chemicznej lub mikrobiologicznej.

3. Namnażanie wirusa

Antygen do produkcji szczepionki pozyskiwano początkowo z pęcherzy języków oraz limfy zakażonego bydła. Była to metoda droga i powodowała utrzymywanie stałego ogniska pryszczycy.

Znacznym postępowaniem technologicznym było opracowanie przez Frenkla w 1947 r. metody namnażania wirusa pryszczycy w zawieszynie nabłonków z języków bydłych, pobranych po uboju od zdrowego bydła. Ta metoda znalazła szerokie zastosowanie we Francji, Związku Radzieckim, Włoszech, Ameryce Południowej, Polsce (12,13,14).

Badania Bachracha (15) i Sellersa (16) umożliwiły produkcję szczepionki z wirusa namnożonego w pierwotnych hodowlach komórek nerek. Opracowano stacjonarne (w naczyniach szklanych o różnej objętości), a następnie „rotacyjne” metody hodowli komórek nerek bydła, cieląt, świń, owiec, kóz (17). Zmniejszone zostało niebezpieczeństwo wydostania się wirusa poza laboratorium. Niedogodnością tych metod było stałe zapotrzebowanie na świeży materiał tkankowy do każdego procesu technologicznego.

Uzyskanie przez Mc Phersona (18) ciągłej linii komórek BHK-21 z nerki chomika, a następnie wykazanie namnażania się wirusa pryszczycy w jednowarstwowej hodowli tych komórek, było istotnym przełomem w produkcji

antygeny. Zaistniała możliwość otrzymania dużej ilości wirusa w warunkach laboratoryjnych i uniezależnienia się od działalności rzeźni. W 1962 r. Capstick i wsp. (19) wykazali, że wirus pryszczycy namnaża się również w zawieszynie komórek BHK-21. Od tego czasu produkcja szczepionki w skali przemysłowej odbywa się głównie tą metodą. W piśmiennictwie polskim wykorzystanie hodowli komórek do namnażania wirusa pryszczycy opisali Paprocka i Kęsy (20). Obecnie doskonalenie metod produkcji obejmuje: wzrost wydajności antygeny przez poszukiwanie odpowiednich linii i sublinii komórek BHK oraz wirusowych szczepów produkcyjnych, optymalizację podłoży do hodowli komórek, obniżenie kosztów.

4. Oczyszczanie i koncentracja wirusa

Namnożoną w hodowli komórek zawieszinę wirusową oczyszcza się chloroformem wg metody Pyla (21), dzięki czemu uzyskuje się produkt wolny od zakażeń oraz zostaje usunięta większość komórkowych alergenów uczulających. Poddaną inaktywacji zawieszinę zagęszcza się 3 – 7-krotnie metodą adsorpcji na wodorotlenku glinu lub metodą ultrafiltracji przez filtry membranowe bądź świecowe (22), metodą strącania polietylenoglikolem (23) lub tlenkami polietylenu (24), co umożliwi 500 – 1000-krotną koncentrację antygeny.

Rezerwy inaktywowanego antygeny, w tym również typów egzotycznych, mogą być przechowywane w niskiej temperaturze (-196°C) przez okres kilku lat i w razie potrzeby użyte do produkcji odpowiedniej szczepionki.

5. Inaktywatory i adiuwanty

Asymptotyczny przebieg procesu inaktywacji przy użyciu formaliny, jak również doniesienia o przypadkach niecałkowitej inaktywacji wirusa pryszczycy spowodowały poszukiwanie innych środków inaktywujących. Doskonalszymi inaktywatorami okazały się glicydaldehyd (GDA) (25) oraz pochodne azyrydyny, szczególnie acetyletylenoimina (AEI) (26, 27) i etyletylenoimina (EEI) (28). Bahnemann (29) zaproponował mniej toksyczne środki: 2-bromoetylaminy i 2-chloroetylaminy.

Powszechnie zaakceptowanymi adiuwantami do produkcji szczepionek dla bydła są wodorotlenek glinu i saponina. Szczepionki z tymi adiuwantami nie posiadały jednak dostatecznych właściwości immunogennych dla świń. W 1967 r. Mc Kercher i Farris (30) otrzymali szczepionkę przeciwko pryszczycy dla świń zawierającą niekompletny adiuwant Freund'a. Od tego czasu do produkcji tego typu szczepionek używane są praktycznie wyłącznie adiuwanty olejowe (31). Okazały się one wysoko skuteczne również dla bydła (32).

Wittmann (33) stwierdził szybką reakcję odpornościową u świń po szczepionce zawierającej jako adiuwant modyfikowany dekstran (DEAE-D). Jednak dość silne reakcje poszczepienne ograniczyły możliwości jego wykorzystania.

Stosowane obecnie szczepionki, zawierające wirus inaktywowany namnożony przede wszystkim w hodowli komórek BHK w zawieszynie (34) lub w nałbonku języków bydłych (35), adiuwant glinowo-saponinowy lub olejowy wymagają odpowiednich warunków produkcji i przechowywania. Ich produkcja odbywa się w specjalnie zabezpieczonych pomieszczeniach. Zagadnienie dotyczące bezpieczeństwa produkcji szeroko opisał Górski (36).

Pomimo stosowania w szczepionkach inaktywowanego wirusa pryszczycy istnieje ryzyko niepełnej jego inaktywacji. Wymienionych niedogodności pozbawione są szczepionki posiadające antygen otrzymany metodą syntezy chemicznej lub mikrobiologicznej. Wydaje się, że tylko takie szczepionki mogą być akceptowane w krajach wolnych od pryszczycy dla przygotowania centralnej rezerwy epizootologicznej, szczepień w pasach nadgranicznych lub zwierząt eksportowanych w rejony występowania pryszczycy.

6. Szczepionki nowej generacji

Kapsyd wirusa pryszczycy zawiera 4 strukturalne polipeptydy VP1, VP2, VP3, VP4. Stwierdzono, że głównym białkiem immunogennym jest VP1 (37). Wykazano wrażliwość białka VP1 na działanie trypsyny. Pod jej wpływem istotnie zmniejszała się wirulentność, a w zależności od szczepu, również aktywność immunogenna wirusa (37). Ponadto, podczas działania trypsyną obniżała się szybkość adsorpcji wirusa do komórek (38). Duchesne i wsp. (39) wykazali, że przeciwciała neutralizujące wirus pryszczycy reagowały wyłącznie z białkiem VP1. Immunogenne właściwości białka VP1 potwierdzał fakt, że polipeptyd ten, syntetyzowany w *E. coli*, indukował wytwarzanie przeciwciał neutralizujących wirus u świnek morskich (40).

Po ustaleniu antygenowych właściwości polipeptydu VP1 wykazano, że również jego fragmenty mogą indukować u zwierząt powstawanie przeciwciał neutralizujących, wystarczających dla ochrony przed zakażeniem wirusem pryszczycy (41, 42, 43). Strohmajer i wsp. (44, 45) ustalili skład aminokwasowy białka VP1 wirusa pryszczycy typu O, a Bachrach i wsp. (46) — typu A. Na podstawie sekwencji aminokwasów w białku VP1 wirusa pryszczycy typu O1K Strohmajer i wsp. (47) określili położenie części immunogennej. Białko VP1 zostało pocięte za pomocą enzymów o różnej specyficzności na dwa fragmenty, między 138 i 154 oraz 200 i 213 aminokwasem, zdolne do indukowania przeciwciał neutralizujących homologiczny wirus.

Robertson i wsp. (48) przy użyciu przeciwciał monoklonalnych zlokalizowali dwa fragmenty odpowiedzialne za immunogenne właściwości białka VP1 wirusa pryszczycy typu A₁₂. Pierwszy z nich, to odcinek o kolejności aminokwasów: 145-Gly-Asp-Phe-Gly-Ser-Leu-Ala-Pro-Arg-Val-Ala-Arg-Glu-Leu-Pro-Ala-Ser-Phe-Asn-Tyr-Gly-Ala-Yle-Lys-168; drugi, 168-Ala-Glu-Thr-Yle-His-Glu-Leu-Leu-Val-Arg-Met-179. Ostatni odcinek odpowiada za łączenie się wirusa z receptorami komórki. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko tym fragmentom neutralizowały wirus pryszczycy.

Podczas sekwencjonowania aminokwasów w polipeptydzie VP1 u różnych szczepów wirusa pryszczycy stwierdzono, że antygenowa stabilność wirusa zależy od zestawu aminokwasów. Poszczególne szczepy mogą się różnić nawet jednym aminokwasem. Najbardziej niestabilne rejony w białku VP1 wirusa pryszczycy typu A znajdują się w położeniu 42 – 51, 56 – 61, 79 – 85, 95 – 102, 129 – 160, 193 – 204 (46, 49).

6.1. Szczepionki syntetyczne

Bittle i wsp. (49) określili właściwości immunogenne peptydów odpowiadających różnym fragmentom białka VP1 wirusa pryszczycy typu O1. Spośród otrzymanych metodą syntezy chemicznej peptydów tylko peptyd o sekwencji aminokwasów 141 – 160 zapewniał ochronę zwierząt przed zakażeniem wirusem; 200 µg peptydu zabezpieczało zwierzęta przed zakażeniem, a już 20 µg chroniło od zachorowania. Szczepienie analogiczną dawką białka VP1 powodowało wytwarzanie przeciwciał neutralizujących o niższym mianie. Również peptyd o kolejności aminokwasów 151 – 160 wchodzący w skład peptydu 141 – 160 nie indukował powstawania dostatecznej ilości przeciwciał neutralizujących; nie posiadał takiej konfiguracji jak w białku VP1. Potwierdzili to Pfaff i wsp. (50), którzy uważają, że w celu wywołania specyficznej antypeptydowej i antywirusowej reakcji konieczne jest zachowanie w peptydzie właściwej konfiguracji. Największa ilość wiązań wodorowych niezbędnych dla zachowania stabilności molekuly białkowej znajduje się w peptydzie, wtedy gdy przyjmie on konfigurację α – spiralną. W oparciu o te założenia otrzymane zostały peptydy odpowiadające odcinkom 144 – 159, 152 – 159, 167 – 181, 205 – 213 białka VP1 wirusa pryszczycy typu O1. Peptydy łączono z białkowymi nośnikami: albuminą bydlęcą, tyreoglobuliną bydlęcą i hemocyjaniną. Najlepszym nośnikiem okazała się hemocyjanina. Najwyższy poziom przeciwciał uzyskano po uodpornieniu zwierząt peptydami 144 – 159, 167 – 181. Peptydy 144 – 151 i 152 – 159 stymulowały powstawanie przeciwciał o niskich mianach z powodu konfiguracji nie odpowiadającej determinantom antygenowym białka wirusa. Autorzy sugerują, że zbyt krótkie peptydy nie są dobrymi determinantami antygenowymi.

Meloen i Barteling (51) wykazali obecność przeciwciał neutralizujących po zastosowaniu syntetycznego peptydu odpowiadającego odcinkowi 146 – 152 białka VP1 wirusa pryszczycy typu O₁, A₁₀, C₁. Parry i wsp. (52) uzyskali syntetyczne peptydy o kolejności aminokwasów 146 – 150, 141 – 145, 200 – 213 białka VP1 wirusa pryszczycy typu O, które reagowały z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko VP1. Dimarchi i wsp. (53) opisali właściwości immunogenne peptydu w skład którego wchodziły fragmenty położone między 141 a 158 oraz 200 a 213 aminokwasem białka VP1 wirusa pryszczycy typu O1 połączone mostkami prolinowymi: Cys-Cys-200-213-Pro-Pro-Ser-141-158-Pro-Cys-Gly. Peptyd ten bez koniugacji z nośnikami chronił bydło przed zakażeniem wirusem pryszczycy. Francis i wsp. (54, 55) wykazali, że syntetyczny peptyd zbudowany z aminokwasów 141-160 białka VP1 wirusa

pryszczycy typu O1 związany z nośnikiem KLH (*Keyhole limpet haemocyanin*) może być stosowany do uodparniania. Zastosowanie tego koniugatu powodowało znaczny wzrost poziomu przeciwciał u zwierząt po powtórnej immunizacji. Uodparnianie zwierząt za pomocą syntetycznych peptydów stanowi niewątpliwą postępowanie w doskonaleniu szczepionek przeciwko pryszczycy.

6.2. Szczepionki zrekombinowane

Od momentu wykazania właściwości antygenowych białka VP1 wirusa pryszczycy wielu autorów próbowało je otrzymać za pomocą metod inżynierii genetycznej (37, 54, 56, 57). Postęp w tej dziedzinie rozpoczął się w latach 1968 – 1970, po wykryciu wytwarzanych przez drobnoustroje enzymów restrykcyjnych, przecinających DNA na fragmenty. Enzymy te rozpoznają specyficzne dla nich miejsca w DNA i tną kwas nukleinowy na fragmenty posiadające kohezyjne końce, które mogą ponownie łączyć się w obecności ligazy DNA. Tak zatem fragmenty uzyskane z jednego źródła mogą być włączone do DNA otrzymanego z innego źródła. Po wprowadzeniu zrekombinowanego plazmidu do komórki bakteryjnej następuje wielokrotna replikacja plazmidu i efektywna synteza nowego białka. Do mikrobiologicznej syntezy immunogennego białka wirusa pryszczycy wykorzystano *E. coli* (54, 56, 58) i *B. subtilis* (59). Kleid i wsp. (60) uodporniali bydło i świnie szczepionką z antygenem otrzymanym tą metodą.

7. Uwagi końcowe

Należy oczekiwać, że zastosowanie w praktyce preparatów otrzymanych w oparciu o antygen wirusa pryszczycy uzyskany na drodze syntezy chemicznej i mikrobiologicznej będzie sprawą niedalekiej przyszłości. Niezbędne są jednak dalsze badania dotyczące przede wszystkim wyboru skutecznych adiuwantów, które gwarantowałyby stymulowanie niezawodnej reakcji ochronnej u zwierząt. Pomimo obiecujących perspektyw przedwczesne byłoby zatem rezygnowanie ze stosowania tradycyjnych szczepionek inaktywowanych oraz sarnitarnych i przeciwepidemicznych metod, które aktualnie pozostają jedynymi realnymi środkami w zwalczaniu i profilaktyce pryszczycy.

Literatura

1. Kleid D. G., Small B., Yansura D., (1981), *Science*, 214, 1125.
2. Rweyemamu M. M., Ouldrige E. J., (1982), *Bull. Inst. Pasteur*, 80, 157.
3. Loeffler F., Frosch P., Uhlenhuth P., (1901), *Dtsch. Med. Wschr.*, 1, 7.
4. Röhrer H., (1960), *Arch. Exp. Vet. Med.*, 14, 713.
5. Waldmann O., Köbe K., (1938), *Berl. Tierarztl.*, 193, 317.
6. Schmidt S., Hansen A., (1936), *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 121, 1236.
7. Vallee H., Carre H., Rinjard P., (1926), *Rev. Gen. Med. Vet.*, 35, 129.
8. Pyl G., (1953), *Mh. Vet. Med.*, 8, 234.

9. Pay T. W. F., (1983), *Rev. Sci. Tech. Int. Epiz.*, 2, 701.
10. Gribanov V. N., (1955), *Bull. Intern. Epiz.* 43, 632.
11. Howell P. G., (1966), *J. Vet. Res.*, 33, 15.
12. Durand M., Giraud M., Guerche J., Berson J., Prunet P., (1969), *Bull. Intern. Epiz.*, 71, 203.
13. Ubertini B., Nardelli L., Barei S., Santero G., (1953), *Bull. Intern. Epiz.*, 38, 557.
14. Szkilnik S., Kobusiewicz T., Wiśniewski J., Baranowski Cz., Łabecka W., Jankowska J., (1973), *Medycyna Wet.*, 29, 275.
15. Bachrach M. L., Hess W. R., Callis J., (1955), *Science*, 122, 1269.
16. Sellers R. F., (1955), *Nature*, 176, 547.
17. Röhler H., Olechnowitz A. F., (1980), *Maul- und Klauenseuche* VEB Gustav Fischer Verlag, Jena.
18. Mc Pherson I. A., Stocker M. G., (1962), *Virol.*, 16, 147.
19. Capstick P. B., Telling R. C., Chapman W. G., Stewart D. L., (1962), *Nature*, 195, 1163.
20. Paprocka G., Keşy A., (1992), *Biotechnologia P.I.*, 3(18), 15.
21. Pyl G., (1951), *Exp. Vet. Med.*, 5, 1
22. Morrow A. W., Wittle C. J. Eales W. A., (1974), *Bull. Intern. Epiz.*, 81, 1155.
23. Wagner G. G., Card J. L., Cowan K. M., (1970), *Arch. Ges. Virusforsch.*, 30, 343.
24. Adamowicz Ph., Legrand B., Guerche J., Prunet P., (1974), *Bull. Intern. Epiz.*, 81, 1125.
25. Martinsen J. S., (1964), *J. Vet. Res.*, 25, 1417.
26. Brown F., Cartwright B., Stewart D. L., (1963), *J. Gen. Microbiol.*, 31, 179.
27. Paprocka G., (1984), *Medycyna Wet.*, 40, 641.
28. Bauer K., (1970), *Zbl. Bakt. I Orig.*, 213, 285.
29. Bahnemann H. G., (1975), *Arch. Virol.*, 47, 47.
30. Mc Kercher P. D., Farris H. E., (1967), *Arch. Gen. Virusforsch.*, 22, 451.
31. Armbruster O., Garbe H. G., Pilz W., Schwenkendiack O. E., (1960), *Vet. Med. Nachr.*, 2, 75.
32. Paprocka G., Keşy A., (1986), *Post. Mikrobiol.*, 1/2, 89.
33. Wittmann G., (1970), *Zbl. I Orig.*, 213, 1.
34. Butchiah G., Rao Subba M. V., Madhusudan P., (1985), *Rev. Sci. Tech. Int. Epizoot.*, 4, 139.
35. Solyom F., Fazekas A., Grelleng F., (1980), *Acta Vet. Acad. Sci.*, 28, 289.
36. Górski J., (1992), *Biotechnologia P.I.*, 3(18), 57.
37. Brown F., (1984), *Biochem. Soc. Trans.*, 12, 705.
38. Cavandh D., Sangar D. V., Rowlands D. J., Brown F., (1977), *J. Gen. Virol.*, 35, 149.
39. Duchesne M., Cartwright T., Crespo A., (1984), *J. Gen. Virol.*, 65, 1559.
40. Steren S. J., Bock L., Ogez M., (1984), *Biochemistry (Wash)*, 23, 6474.
41. Adam K. H., Kaaden O. F., Strohmajer K., (1978), *Biochemistry*, 84, 677.
42. Kaaden O. R., Adam K. H., Strohmajer K., (1977), *J. Gen. Virol.*, 34, 397.
43. Bachrach M. L., Morgan D. O., Mc Kercher P. O., (1982), *Vet. Microbiol.*, 7, 85.
44. Adam K. H., Strohmajer K., (1974), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 61, 185.
45. Strohmajer K., (1978), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 85, 1640.
46. Bachrach M. L., Swaney J. B., Van de Woude G. Y., (1973), *Virology*, 52, 520.
47. Strohmajer K., Franz R., Adam K. H., (1982), *J. Gen. Virol.*, 59, 295.
48. Robertson B. M., Morgan D. O., Moore D. M., (1984), *Virus Res.*, 1, 489.
49. Bittle J. L., Houghten R. A., Alexander M., (1982), *Nature*, 298, 30.
50. Pfaff E., Mussgay M., Böhm M. O., Schaller G. E., (1982), *EMBO J.*, 869.
51. Meloen H. R., Barteling J. S., (1986), *Virology*, 149, 55.
52. Parry N. R., Ouldrige E. L., Barnett P. V., (1985), *Vaccines*, 85, 211.
53. Dimarchi R., Brooke G., Cale C., (1986), *Science*, 232, 639.
54. Francis M. J., Fry C. M., Rowlands D. J., (1985), *J. Gen. Virol.*, 66, 2347.
55. Francis M. J., Fry C. M., Rowlands D. J., (1985), *J. Gen. Virol.*, 66, 2347.
56. Hofschneider R. H., (1981), *Munch. Med. Wschr.*, 123, 1832.
57. Mc Kercher D. P., Moore D. M., Morgan D. O., (1985), *Amer. J. Vet. Res.*, 46, 587.
58. Wawrzykiewicz J., (1983), *Medycyna Wet.*, 2, 67.
59. Hardy K., Stahl S., Kupper H., (1981), *Nature*, 293, 481.
60. Kleid D. G., Yanbura D., Small B., Dowbenko D., Moore D. M., Grubman M. J., Mc Kercher P. D., Morgan D. O., Robertson B. H., Bachrach H. L., (1981), *Science*, 214, 1125.

Foot and mouth disease vaccines and perspectives of their development

Summary

Progress in techniques of foot and mouth disease vaccine production from conventionally prepared vaccine to synthetic preparates was presented.

key words:

foot disease, mouth disease, vaccine.

Adres dla korespondencji:

Grażyna Paprocka, Zakład Badania Pyszczy, Instytut Weterynarii,
ul. Wodna 7, 98-220 Zduńska Wola.