

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ**

ТЕХНОЛОГІЯ ВАКЦИН



МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

**до вивчення дисципліни та виконання контрольної роботи
для студентів напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія»
денної та заочної форм навчання**

Всі цитати, цифровий та фактичний
матеріал, бібліографічні відомості
перевірені. Написання одиниць
відповідає стандартам

Підпис (и) автора (ів) _____

«_____» _____ 20 ____ р.

СХВАЛЕНО
на засіданні кафедри
біотехнології і
мікробіології
Протокол №5
від 25. 10. 2011 р.

КИЇВ НУХТ 2012

Технологія вакцин: метод. рекомендації до вивчення дисц. та виконання контрольної роботи для студ. напряму підготовки 6.051401 «Біотехнологія», ден. та заочн. форм навч. / Уклад. О.Є. Макарова. – К. : НУХТ, 2012. – 45 с.

Рецензент: **Ю.М. Пенчук**, канд. біол. наук

Укладач: **О.Є. Макарова**, канд. фарм. наук

Відповідальний за випуск: **Т.П. Пирог**, д-р біол. наук., проф.

ЗМІСТ

1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ.	4
2. ЗМІСТ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ	7
2.1. Лекційні заняття.	7
2.2. Практичні заняття	8
3. ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ЗАЛІКУ.	13
4. КОНТРОЛЬНА РОБОТА.	16
4.1. Вимоги до контрольної роботи.	16
4.2. Варіанти контрольної роботи.	18
Приклад оформлення варіанту контрольної роботи.	26
ЛІТЕРАТУРА.	38
ДОДАТКИ.	43

1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ

Дисципліна «**Технологія вакцин**» належить до циклу спеціальних предметів, вивчення яких є необхідним при підготовці фахівців для біотехнологічної галузі. Ця дисципліна є однією з найважливіших у системі підготовки фахівців з біотехнології виробництва медичних препаратів, оскільки на сучасному етапі медицина вступила в еру вакцин та профілактичних засобів. Все більшого значення набувають ефективні методи профілактики захворювань та засоби, що запобігають виникненню та розвитку хвороб в організмі, та удосконалення існуючих технологій виробництва імунобіологічних препаратів із використанням останніх досягнень вакцинології.

Предметом дисципліни є ознайомлення студентів з основними положеннями і сучасним станом процесу виробництва ряду імунобіологічних препаратів, зокрема вакцин та пробіотиків, за допомогою біологічних об'єктів, із застосуванням наукових та інженерних методів. У викладанні дисципліни розглядаються технології, які застосовуються у виробництві імунобіологічних препаратів, процеси активного впровадження останніх досягнень вакцинології та вивчення студентами технологічних схем виготовлення, особливостей промислового виробництва вакцин та контролю якості, правил їх транспортування, зберігання та утилізації.

Метою навчальної дисципліни є ознайомлення студентів із традиційними та новими технологіями виробництва вакцин, заснованими на використанні клітин мікроорганізмів, тварин і рослин, у тому числі зі зміненою генетичною програмою, а також позаклітинних речовин і клітинних компонентів; надання майбутнім фахівцям-біотехнологам теоретичних знань та практичних навичок з аналізу мікробної екології людини, як підґрунтя для розробки технологій пробіотиків, та її значення у сучасному біотехнологічному процесі з подальшим застосуванням отриманих знань під час вивчення розділів спеціальних технологій, проходження виробничої практики, виконання науково-дослідної роботи, курсових і дипломних проектів, а також у науково-дослідній та виробничо-практичній роботі.

Зв'язок з іншими дисциплінами. Дана дисципліна базується на знаннях, набутих студентами при вивченні «Біології клітини», «Основ іммунології», «Генетики», «Біохімії», «Загальної мікробіології та вірусології», «Технології розробки лікарських засобів», «Технології біологічно активних сполук».

Роль у підготовці майбутніх фахівців.

Практична спрямованість дисципліни обумовлюється викладанням основних положень біотехнології вакцин, які є загальними схемами одержання імунобіологічних препаратів, на базі інформативних матеріалів найсучасніших вітчизняних та зарубіжних виробництв. Завдяки використанню сучасних вакцин здійснюється ефективна профілактика ряду інфекційних хвороб, а також лікування ряду алергійних, аутоімунних, онкологічних захворювань. Актуальним питанням сучасної іммунології є вдосконалення заходів

імунопрофілактики та технологій виробництва вакцин з метою підвищення їх ефективності, застосування сучасних найновіших методик розробки, впровадження новітніх методик і технологій, конструювання генно-інженерних вакцин з використанням вірусоподібних часток і створення вакцин рослинного походження, а також нових ад'ювантів, перегляд методики введення препаратів. В даний час у практичній охороні здоров'я застосовуються вакцини, розроблені багато років тому, але вдосконалені з розвитком медичної науки з метою підвищення їх безпеки, переносимості й ефективності. Розвиток хімічного синтезу пептидів дозволяє виготовлення більш дешевих синтетичних вакцинних препаратів. На сучасному етапі розвитку імунології як фундаментальної медико-біологічної науки стала очевидною необхідність створення принципово нових підходів до конструювання вакцин на основі знань про антигенну структуру патогена і про імунну відповідь організму на патоген і його компоненти. Препарати імуноглобулінів останнього покоління та використання моноклональних антитіл підняли терапію на якісно новий рівень, підвищивши і професійні вимоги до фахівців у галузі розробки імунобіологічних препаратів.

Опанування дисципліни дозволить майбутнім фахівцям теоретично засвоїти основні питання розробки вакцин різного складу і направленості дії, контролю якості імунобіологічних препаратів, акцентуючи увагу підвищенні якості та на зниженні собівартості випущеної продукції, зменшенні витрат матеріальних ресурсів та енерговитрат.

Вимоги до навчальної підготовки студентів. Для успішного опанування даної дисципліни студентам необхідно мати досвід роботи з культурами мікроорганізмів, навички роботи з комп'ютерними програмами Word, Excel для обробки даних за допомогою текстових та графічних редакторів; знати принципи роботи пошукових програм в мережі Internet, мати базовий рівень знання англійської мови.

У результаті вивчення даної дисципліни студент повинен

знати: класифікацію і характеристику вакцинних препаратів; склад вакцин, класифікацію та властивості ад'ювантів; схеми отримання та використання імунобіологічних препаратів; основи вакцинопрофілактики та механізми антитілоутворення; основи імунної відповіді прищепленого організму, протипоказання до вакцинації; основні стадії технологічного процесу отримання вакцин; устаткування та принципи підготовки технологічного обладнання, що використовується у виробництві імунобіологічних препаратів; теоретичні основи конструювання вакцин за допомогою генної та клітинної інженерії; методики контролю якості;

вміти: аналізувати й узагальнювати отримані знання стосовно технології вакцин; будувати технологічні схеми промислового виробництва вакцин; розуміти технологічні процеси виробництва вакцин та методики контролю їх якості, які гарантують отримання ефективних імунобіологічних препаратів належної якості.

Форма навчання	Курс	Чверть (для денної форми навчання) або семестр	Кількість годин								Контроль навчальної роботи студентів		
			Всього	аудиторних занять			самостійної роботи				Підготовка до аудиторних занять	модульний (кількість модулів у кожній чверті)	підсумковий (чверть або форма контролю)
				Лекції	Практичні (семінарські)	Лабораторні	Індивідуальні завдання (кількість завдань і загальна кількість годин)						
							Реферати і розрахунково-графічні роботи	Курсові проекти (роботи)	Контрольні роботи				
Денна	IV	2	144	32	16	32	-	-	-	64	2	2, залік	
Заочна	V	9	144	10	-	12	-	-	1/10	122	-	9, іспит	

2. ЗМІСТ ЗАНЯТЬ З ДИСЦИПЛІНИ

2.1. Лекційні заняття.

№ пор.	Тема та зміст лекції	Література
1	2	3
2 чверть		
1.	Вакцини. Класифікація вакцин, коротка історія їх виникнення. Вакцинопрофілактика. Основні біотехнологічні терміни вакцинології.	1, 4, 5, 7, 8
2.	Календар профілактичних щеплень. Протипоказання до вакцинації. Критерії характеристики антигенів. Склад вакцин. Анатоксини. Ад'юванти: класифікація за походженням, фізико-хімічними властивостями та характеристика. Ліпосомальні ад'юванти.	1, 7
3.	Бактеріальні вакцини для профілактики інфекційних захворювань. Склад вакцин. Допоміжні компоненти вакцин. Поживні середовища. Технологічна схема виробництва бактеріальних вакцин.	4
4.	Вірусні вакцини для профілактики інфекційних захворювань. Поживні середовища для виготовлення вірусних вакцин та технологія їх одержання.	2, 4
5.	Комбіновані вакцини. Склад та технологія виробництва комбінованих вакцин.	2, 4
6.	Генно-інженерні вакцини. Пептидні та рибосомальні вакцини. Схема одержання рибосомальних вакцин.	2, 4
7.	Рослинні вакцини: методи отримання та перспективи застосування. ДНК-вакцини.	4, 7
8.	Промислове виробництво вакцин. Вимоги до вакцин. Контроль якості вакцинних препаратів. Параметри якості вакцин.	2, 3, 6

2.2 Практичні заняття

№ по р	Тема	Кількість годин за формою навчання		Література
		денна	заочна	
1	2	3	4	5
1.	Класифікація вакцин. Календар профілактичних щеплень України. Параметри ефективності вакцин. Вимоги до вакцин.	2	0,5	1, 4, 5
2.	Склад вакцин. Анатоксини. Ад'юванти: характеристика, класифікація. Вимоги. Преваги використання.	2	0,5	1, 7, 8
3.	Бактеріальні вакцини. Дифтерійний анатоксин. Підготовка поживного середовища та вивчення стадій промислового одержання дифтерійного анатоксину.	2	0,5	2, 4, 8
4.	Вивчення процесу культивування мікобактерій та технології промислового виробництва БЦЖ-вакцини. Вимоги до вакцин БЦЖ.	2	0,5	4, 6
5.	Вивчення процесів промислового одержання правцевого токсину та коклюшного токсину і вакцини. Допоміжні компоненти вакцин.	2	0,5	4, 6
6.	Принципи конструювання противірусних вакцин. Кір, краснуха, епідемічний паротит – культури клітин для виробництва живих вірусних вакцин та поживні середовища.	2	0,5	4, 6
7.	Технологія отримання вакцини проти поліомієліту, та гепатиту В. Технологічна схема виробництва. Рослинні вакцини. ДНК-вакцини. Пептидні та генно-інженерні вакцини.	2	0,5	4, 2
8.	Комбіновані вакцини. Вимоги до виробництва та контролю якості. Утилізація вакцин.	2	0,5	2, 3, 4
Всього:		16	6	

Практичне заняття №1

Тема: Класифікація вакцин. Календар профілактичних щеплень України.

Параметри ефективності вакцин. Вимоги до вакцин.

Теоретичні питання:

1. Механізми вакцинації. Протипоказання до вакцинації.
2. Параметри ефективності вакцин.
3. Вимоги до вакцинних препаратів.
4. Параметри визначення ефективності вакцин. Чим визначається активність вакцин?

Практичне заняття №2

Тема: Склад вакцин. Анатоксини. Ад'юванти: характеристика, класифікація.

Вимоги до ад'ювантів. Переваги використання.

Теоретичні питання:

1. Допоміжні компоненти у складі вакцин. Консерванти.
2. Характеристика ад'ювантів. Класифікація ад'ювантів.
3. Ад'ювантний склад бактеріальних та вірусних вакцин.
4. Переваги ліпосомальних ад'ювантів.
5. Вимоги до ад'ювантів.

Практичне заняття №3

Тема: Бактеріальні вакцини. Дифтерійний анатоксин. Підготовка поживного середовища та вивчення стадій промислового одержання дифтерійного анатоксину.

Теоретичні питання:

1. Бактеріальні вакцини.
2. Одержання дифтерійного анатоксину.
3. Поживні середовища для вирощування дифтерійних штамів. Вимоги до поживних середовищ.
4. Детоксикація й очищення дифтерійного токсину.
5. Контроль очищеного дифтерійного анатоксину. Тести контролю.

6. Скласти схему одержання дифтерійного анатоксину.

Практичне заняття №4

Тема: Вивчення процесу культивування мікобактерій та технології промислового виробництва БЦЖ-вакцини. Вимоги до БЦЖ-вакцин.

Теоретичні питання:

1. Технологія одержання БЦЖ-вакцини.
2. Поживні середовища.
3. Кріопротектори. Вимоги до кріопротекторів.
4. Основні вимоги до субліматорів вірусних та бактеріальних вакцин.
5. Вимоги до БЦЖ-вакцин. Контроль готового продукту.
6. Скласти схему одержання БЦЖ-вакцини.

Практичне заняття №5

Тема: Вивчення процесів промислового одержання правцевого токсину та коклюшного токсину і вакцини. Допоміжні компоненти вакцин.

Теоретичні питання:

1. Технологія одержання правцевого анатоксину. Поживні середовища.
2. Детоксикація й очищення правцевого анатоксину.
3. Контроль очищеного концентрованого правцевого анатоксину.
4. Скласти схему одержання правцевого анатоксину.
5. Одержання коклюшної вакцини. Поживні середовища. Інактивація бактерій і токсинів.
6. Цільноклітинні та ацелюлярні коклюшні вакцини. Схема одержання коклюшного компонента вакцини.

Практичне заняття №6

Тема: Принципи конструювання противірусних вакцин. Кір, краснуха, епідемічний паротит – культури клітин для виробництва живих вірусних вакцин та поживні середовища.

Теоретичні питання:

1. Штами для живих вірусних вакцин. Поживні середовища.
2. Технологія одержання живих вірусних вакцин. Способи культивування.
3. Культури клітин для виробництва живих вірусних вакцин.
4. Вимоги та контроль якості вакцин проти кору, краснухи й паротиту.
5. Скласти схему одержання живих вірусних вакцин.

Практичне заняття №7

Тема: Технологія отримання вакцини проти поліомієліту, та гепатиту В.

Технологічна схема виробництва. Рослинні вакцини. ДНК-вакцини. Пептидні та генно-інженерні вакцини.

Теоретичні питання:

1. Жива поліомієлітна вакцина для орального застосування. Технологія виготовлення живої поліомієлітної вакцини.
2. Технологія виготовлення інактивованої поліомієлітної вакцини трьохвалентної.
3. Технологія одержання вакцин проти гепатиту В.
4. Одержання рекомбінантної вакцини проти гепатиту В. використовувани штамми продуцентів та методи виділення антигену.
5. Скласти схему одержання вакцини проти поліомієліту.
6. Скласти схему одержання вакцини проти гепатиту В.

Практичне заняття №8

Тема: Комбіновані вакцини. Вимоги до виробництва та контролю якості.

Утилізація вакцин.

Теоретичні питання:

1. Переваги та недоліки застосування комбінованих вакцин.
2. Фактори, що впливають на якість комбінованих вакцин при їх конструюванні.
3. Склад комбінованих вакцин. Технологія одержання комбінованих вакцин.

4. Вимоги до виробництва вакцинних препаратів. Вимоги до персоналу, приміщень, обладнання та устаткування.
5. Вимоги до контролю якості вакцин, стандарти ВООЗ.
6. Утилізація вакцин.

3. ЗАПИТАННЯ ДЛЯ ПІДГОТОВКИ ДО ІСПИТУ

1. Вакцини. Сучасна класифікація вакцинних препаратів.
2. Лікарські форми і шляхи введення вакцин. Принципи вакцинації та показання до вакцинації.
3. Загальні вимоги до якості вакцин. Показники якості вакцин.
4. Традиційні вакцини та вакцини нового покоління: порівняння, переваги та недоліки застосування.
5. Виробництво вакцин за допомогою методів біотехнології.
6. Біотехнологія живих вакцин. Вимоги до живих вакцин.
7. Біотехнологія інактивованих корпускулярних вакцин.
8. Біотехнологія хімічних вакцин.
9. Виробництво комбінованих вакцин. Переваги та недоліки комбінованих вакцин.
10. Фактори, що впливають на властивості комбінованих вакцин при їх конструюванні.
11. Біотехнологія анатоксинів та асоційованих вакцин.
12. Нові принципи конструювання вакцин: вакцини штучних антигенів, субклітинні (рибосомальні) вакцини.
13. Нові принципи конструювання вакцин: генно-інженерні вакцини.
14. Параметри визначення ефективності вакцин. Чим визначається активність вакцин?
15. Виробничі та контрольні штами мікроорганізмів при виготовленні вакцин.
16. Вимоги, що висуваються до виробничих штамів при виготовленні живих вакцин.
17. Вимоги до виробничих штамів при виготовленні інактивованих вакцин.
18. Вакцини нового покоління: субодичні вірусні вакцини, атенуйовані вакцини, «векторні» вакцини.
19. Антигени: критерії характеристики, методи виділення антигенів.
20. Анатоксини. Технологія отримання анатоксинів.

21. Ад'юванти у складі вакцинних препаратів: характеристика, класифікація за походженням та фізико-хімічними властивостями.
22. Ліпосомальні вакцини.
23. Ліпосомальні ад'юванти: вимоги, переваги використання.
24. Параметри перевірки вакцинних препаратів, призначених для імунізації людей.
25. Принципи конструювання противірусних вакцин.
26. Способи репродукції вірусів при промисловому виробництві проти вірусних вакцин.
27. Вимоги до біореакторів для вирощування культури клітин та вірусів при виробництві противірусних вакцин.
28. Процес ліофілізації у виробництві вакцин: сутність, переваги застосування.
29. Технологічні стадії процесу ліофілізації.
30. Технологія виготовлення вакцини БЦЖ: поживні середовища, культивування мікобактерій.
31. Технологічна схема виробництва вакцини БЦЖ. Вимоги до якості вакцини.
32. Виготовлення та застосування вакцини проти поліомієліту.
33. Виготовлення вакцини АКДП: технологія, параметри контролю якості і їх визначення.
34. Одержання правцевого анатоксину: поживні середовища.
35. Детоксикація й очищення правцевого анатоксину.
36. Вимоги до поживних середовищ при виробництві дифтерійного токсину.
37. Процес вирощування дифтерійних мікроорганізмів: фази, контроль процесу токсинування.
38. Процес детоксикації дифтерійного токсину.
39. Контроль дифтерійного токсину відповідно до рекомендацій ВООЗ.
40. Технологічна схема виробництва дифтерійного анатоксину.
41. Технологічна схема одержання коклюшного компонента при виробництві вакцини АКДП.

- 42.Склад поживних середовищ для вирощування та умови культивування мікроорганізмів для одержання правцевого анатоксину.
- 43.Допоміжні речовини у складі вакцинних препаратів.
- 44.Умови сублімаційного висушування. Види обладнання для висушування вакцинних препаратів сублімаційним методом.
- 45.Контроль очищеного концентрованого правцевого анатоксину відповідно до рекомендацій ВООЗ та вимог ДФУ.
- 46.Показники якості вакцин: як вони визначаються?
- 47.Загальні вимоги до якості вакцин.
- 48.Вірусні вакцини: культури клітин, поживні середовища.
- 49.Технологія виробництва живих вірусних вакцин. Контроль якості готової вакцини.
- 50.Бактеріальні вакцини для профілактики інфекційних захворювань.
- 51.Поліомієліт: жива та інактивована вакцина. Технологія виробництва.
- 52.Допоміжні компоненти у складі вакцин.
- 53.Комбіновані вакцини. Склад, вимоги до препаратів.
- 54.Одержання правцевого анатоксину: штами, поживні середовища, детоксикація й очищення.
- 55.Кір. Краснуха. Паротит. Технологія виготовлення та контроль якості вакцини.
- 56.Одержання рибосомальних вакцин.
- 57.Біотехнологія рослинних вакцин. Переваги та недоліки їх застосування.
- 58.Імуногенність вакцин. Способи підвищення імуногенності вакцин.
- 59.Нормативна та дозвільна документація для виробництва вакцин та впровадження нових вакцин.
- 60.Валідація та метрологічне забезпечення виробництва вакцин.
- 61.Утилізація вакцин.
- 62.Виробництво вакцинних препаратів відповідно до вимог належної виробничої практики GMP.

4. КОНТРОЛЬНА РОБОТА.

4.1. Вимоги до контрольної роботи.

Самостійне вивчення предмета у міжсесійний період та виконання контрольної роботи є основним методом засвоєння матеріалу з дисципліни студентами заочної форми навчання. Контрольна робота виконується також для контролю знань студента.

Мета написання контрольної роботи полягає у тому, щоб студент, оволодіваючи теоретичними основами дисципліни, розширив та поглибив свої знання; виробив уміння самостійно опрацьовувати конкретну проблему курсу, узагальнювати, систематизувати та аналізувати дані, отримані з літературних та інших джерел, статистичних збірників та звітних і наукових матеріалів.

Варіант контрольної роботи вибирається за двома останніми цифрами залікової книжки. Останнім цифрам від 01 до 25 відповідають номери варіантів контрольних робіт від 1 до 25.

Якщо дві останні цифри залікової книжки перевищують 25, то варіант контрольної роботи вираховується шляхом арифметичного віднімання від двох останніх цифр 25. Наприклад:

Номер залікової книжки має дві останні цифри 39.

Тоді від 39 відняти 25, варіант контрольної роботи – 14.

Якщо дві останні цифри 78:

$78 - 25 = 53$; тоді $53 - 25 = 28$, знову відняти 25 = 3.

Якщо дві останні цифри контрольної роботи 00, тоді їм відповідає варіант контрольної роботи 25.

Контрольна робота виконується письмово, в окремому зошиті. При необхідності до неї можна додавати роздруковані матеріали, схеми, таблиці, рисунки, графіки. Перша сторінка контрольної роботи повинна бути оформлена за додатком 1.

При виконанні роботи на поставлені питання слід відповідати чітко, грамотно, по суті поставленого питання. Відповіді повинні бути самостійно сформульованими та обґрунтованими. Не допускається прямого цитування

тексту без лапок та посилання на літературні джерела. Важливими принципами, якими студент повинен керуватися при написанні контрольної роботи, є самостійність і творчий підхід, а також всебічне сумління ознайомлення з досліджуваним питанням, що повинно забезпечити уникнення поверхового викладення, загальних фраз, дослівного використання у роботі фрагментів тексту з літературних джерел.

У кінці роботи обов'язково наводиться перелік використаної літератури (не менше п'яти літературних джерел за останні п'ять років), оформлений у відповідності з вимогами. Перелік використаних літературних джерел складається у алфавітному порядку прізвищ перших авторів, або ж заголовків. Бібліографічний опис праць одного автора розміщують у алфавітному порядку назв праць (див. додаток 2). По тексту контрольної роботи слід проставити посилання на літературні джерела, використані у відповіді на питання. Виконання кожного завдання контрольної роботи підсумовується висновком, який узагальнює основні теоретичні знання з даного питання.

Контрольні роботи повинні бути вчасно надіслані на адресу університету для рецензування. Якщо при перевірці контрольної роботи викладачем встановлено самостійну заміну варіанту, недостатні або неправильні відповіді на запитання, робота не зараховується.

Усі роботи, які були позитивно оцінені викладачем, допускаються до захисту. Захист контрольної роботи є формою перевірки її виконання та закріплення теоретичних знань студента.

Після виправлення зауважень до контрольних робіт та їх захисту, студенти допускаються до складання іспиту за програмою дисципліни. До іспиту студент повинен подати викладачу зараховану контрольну роботу і протоколи занять.

4.2. Варіанти контрольної роботи.

Варіант 1.

1. Виробництво вакцинних препаратів відповідно до вимог належної виробничої практики GMP.
2. Живі вакцини. Класифікація живих вакцин.
3. Одержання адсорбованої коклюшно-дифтерійно-правцевої вакцини (АКДП): технологія, параметри контролю якості і їх визначення.
4. Скласти схему одержання оральної вакцини проти поліомієліту. За якими параметрами здійснюють контроль якості готової вакцини.

Варіант 2.

1. Календар профілактичних щеплень в Україні. Переваги та недоліки застосування інактивованих вакцин.
2. Кір. Краснуха. Паротит. Технологія виготовлення та контроль якості вакцини.
3. Інактивовані вакцини. Класифікація інактивованих вакцин.
4. Скласти схему одержання коклюшного компонента вакцини АКДП. Як контролюється якість готової вакцини?

Варіант 3.

1. Технологія виробництва живої вакцини проти поліомієліту.
2. Рослинні вакцини. Методи одержання. Переваги та недоліки застосування.
3. Бактеріальні вакцини. Наведіть приклади бактеріальних вакцин.
4. Скласти схему одержання вакцини проти гепатиту В. Вказати, за якими показниками контролюють готовий препарат даної вакцини.

Варіант 4.

1. Технологія виробництва вакцини проти сибірської виразки.

2. БЦЖ-вакцина. Технологія виробництва. Контроль якості. Переваги та недоліки застосування.
3. Імунітет. Види імунітету.
4. Скласти схему одержання парентеральної вакцини проти поліомієліту. Як контролюється якість готової вакцини?

Варіант 5.

1. Одержання ацелюлярної коклюшної вакцини. Технологічна схема одержання антигенів.
2. Кір. Краснуха. Паротит. Технологія виготовлення та контроль якості готової вакцини.
3. Вірусні вакцини. Наведіть приклади вірусних вакцин.
4. Скласти схему одержання БЦЖ-вакцини. Вказати і описати параметри контролю якості готової вакцини.

Варіант 6.

1. Технологія одержання живих вірусних вакцинних препаратів.
2. Комбіновані вакцини. Склад, вимоги до препаратів.
3. Що таке антигени. Властивості антигенів. Яка їх дія в організмі.
4. Скласти схему одержання живої вакцини проти поліомієліту. Вказати параметри контролю якості готової вакцини.

Варіант 7.

1. Одержання ацелюлярної коклюшної вакцини. Технологічна схема одержання антигенів.
2. Переваги та недоліки застосування живих вакцин. Протипоказання до вакцинації.
3. Антитіла та їх характеристика.
4. Скласти схему одержання вакцини проти гепатиту В. Вказати параметри контролю якості готової вакцини.

Варіант 8.

1. Контроль якості очищеного концентрованого правцевого анатоксину відповідно до рекомендацій ВООЗ.
2. Вакцини. Сучасна класифікація вакцинних препаратів.
3. Імунітет. Види імунітету.
4. Скласти схему одержання живих вірусних вакцин. Вказати використовувані поживні середовища для культур клітин.

Варіант 9.

1. Одержання правцевого анатоксину: штами, поживні середовища, детоксикація й очищення.
2. Лікарські форми і шляхи введення вакцин. Загальні вимоги до вакцин.
3. Антигени та їх характеристика.
4. Скласти схему одержання полівалентної вакцини проти гемофільної інфекції. Вказати, як здійснюється контроль готового препарату.

Варіант 10.

1. Принципи вакцинації та показання до вакцинації.
2. Одержання і контроль очищеного концентрованого дифтерійного анатоксину відповідно до рекомендацій ВООЗ. Вимоги до поживних середовищ при виробництві дифтерійного токсину.
3. Консерванти у складі вакцинних препаратів.
4. Скласти схему одержання комбінованої вакцини АКДП. Вказати, як контролюється препарат у первинній упаковці.

Варіант 11.

1. Ад'юванти у складі вакцин Переваги використання ліпосомальних ад'ювантів.
2. Технологія одержання та методи контролю якості інактивованої вакцини проти поліомієліту.

3. Вимоги до мікроносіїв, що застосовуються при виробництві вірусних вакцин.
4. Скласти схему одержання правцевого анатоксину. Описати, як здійснюється контроль очищеного концентрованого правцевого анатоксину.

Варіант 12.

1. Технологія одержання та контроль якості живої поліомієлітної вакцини.
2. Комбіновані вакцини. Контроль якості. Переваги та недоліки їх застосування для імунізації.
3. Способи репродукції вірусів при промисловому виробництві противірусних вакцинних препаратів.
4. Скласти схему одержання коклюшного компонента вакцини АКДП. Вказати, якими методами визначається токсичність антигенів або суспензії бактерій із знешкоджених культур коклюшу.

Варіант 13.

1. Вимоги до виробництва та контролю якості вакцини проти кору, краснухи й паротиту.
2. Процес ліофілізації вакцин. Технологічні стадії процесу ліофілізації.
3. Біотехнологія живих вакцин. Вимоги до живих вакцин. Параметри контролю якості.
4. Скласти схему одержання вакцини проти туберкульозу. Описати специфічні методи контролю для даної вакцини.

Варіант 14.

1. Контроль якості очищеного концентрованого правцевого анатоксину відповідно до рекомендацій ВООЗ.
2. Вирощування клітинних культур у виробництві вірусних вакцинних препаратів.

3. Лікарські форми і шляхи введення вакцин. Принципи вакцинації та показання до вакцинації
4. Скласти схему одержання Hib-вакцини. Як контролюється якість готового препарату?

Варіант 15.

1. Технологія виробництва й методи контролю якості вакцини БЦЖ.
2. Допоміжні компоненти у складі вакцин. Адсорбенти. Консерванти.
3. Виробництво комбінованих вакцин. Переваги та недоліки комбінованих вакцин.
4. Скласти схему одержання вакцини проти кору. Описати способи вирощування клітинних культур при виробництві вірусних вакцинних препаратів.

Варіант 16.

1. Технологія одержання і контроль якості вакцини проти гепатиту В.
2. Вирощування клітинних культур у виробництві вірусних вакцинних препаратів; поживні середовища.
3. Параметри контролю якості вакцинних препаратів.
4. Скласти схему одержання живих вірусних вакцин (кір, краснуха, епідемічний паротит). Описати вимоги до контролю якості вакцин проти кору, краснухи й паротиту.

Варіант 17.

1. Нові принципи конструювання вакцин: генно-інженерні вакцини.
2. Культури клітин для одержання живих вірусних вакцинних препаратів. Способи вирощування клітинних культур при виробництві вірусних вакцинних препаратів.
3. Традиційні вакцини та вакцини нового покоління: порівняння, переваги та недоліки застосування

4. Скласти схему одержання дифтерійного анатоксину. Описати, як здійснюється контроль очищеного концентрованого дифтерійного анатоксину.

Варіант 18.

1. ДНК-вакцини: технологія виробництва та застосування.
2. Консерванти та стабілізатори у складі вакцинних препаратів.
3. Фактори, що впливають на властивості комбінованих вакцин при їх конструюванні.
4. Скласти схему одержання правцевого анатоксину. Описати, як здійснюється детоксикація й очищення правцевого токсину.

Варіант 19.

1. Вакцини нового покоління: субодичні вірусні вакцини, атенуйовані вакцини, «векторні» вакцини.
2. Вирощування клітинних культур у виробництві протигрипозних вакцинних препаратів.
3. Технологічні стадії процесу ліофілізації. Кріопротектори.
4. Скласти схему одержання коклюшного компонента вакцини АКДП. Вказати, якими методами визначається токсичність антигенів або суспензії бактерій із знешкоджених культур коклюшу.

Варіант 20.

1. Загальні вимоги до якості вакцин. Показники якості вакцин та методи їх визначення згідно нормативної документації.
2. Процес вирощування дифтерійних мікроорганізмів: фази, контроль процесу токсиноутворення.
3. Ад'юванти у складі вакцинних препаратів: характеристика, класифікація за походженням та фізико-хімічними властивостями.

4. Скласти схему одержання адсорбованої коклюшно-дифтерійно-правцевої вакцини (АКДП).

Варіант 21.

1. Склад поживних середовищ для вирощування та умови культивування мікроорганізмів для одержання правцевого анатоксину. Детоксикація й очищення правцевого анатоксину.
2. Комбіновані вакцини. Склад, вимоги до препаратів.
3. Параметри перевірки вакцинних препаратів, призначених для імунізації людей.
4. Скласти схему одержання інактивованої вакцини проти поліомієліту. Як контролюється якість готового препарату?

Варіант 22.

1. Ад'юванти у складі вакцинних препаратів: характеристика, класифікація за походженням та фізико-хімічними властивостями.
2. Одержання правцевого анатоксину: штами, поживні середовища, детоксикація й очищення.
3. Вимоги до виробничих штамів при виготовленні інактивованих вакцин. Переваги та недоліки застосування інактивованих вакцин
4. Скласти схему одержання вакцини проти туберкульозу. Описати, які специфічні методи контролю препарату використовуються для перевірки якості даної вакцини.

Варіант 23.

1. Анатоксини. Технологія одержання, детоксикація й очищення анатоксинів.
2. Нові принципи конструювання вакцин: вакцини штучних антигенів, субклітинні (рибосомальні) вакцини.

3. Вакцини нового покоління: субодичні вірусні вакцини, атенуйовані вакцини, «векторні» вакцини.
4. Скласти схему одержання вакцини проти кору. Описати способи вирощування клітинних культур при виробництві вірусних вакцинних препаратів.

Варіант 24.

1. Виробничі та контрольні штами мікроорганізмів при виготовленні вакцин. Вимоги, що висуваються до виробничих штамів при виготовленні живих вакцин.
2. Біотехнологія анатоксинів та асоційованих вакцин. Одержання правцевого анатоксину: поживні середовища.
3. Параметри визначення ефективності вакцин. Чим визначається активність вакцин?
4. Скласти схему одержання живих вірусних вакцин. Описати способи вирощування клітинних культур із застосуванням мікроносіїв. Вказати вимоги до мікроносіїв.

Варіант 25.

1. Антигени. Критерії характеристики антигенів. Методи виділення антигенів при виробництві вакцинних препаратів.
2. Вимоги до виробництва вірусних вакцинних препаратів. Способи вирощування клітинних культур із застосуванням мікроносіїв. Вимоги до мікроносіїв.
3. Ліпосомальні вакцини. Характеристика, переваги використання.
4. Скласти схему одержання очищеного концентрованого дифтерійного анатоксину. Як проводиться контроль якості готової вакцини?

4.3. Приклад оформлення варіанту контрольної роботи

Варіант XX.

1. Якість і безпека вакцин. Виробництво, транспортування та зберігання вакцин. Моніторинг безпеки ліцензованих вакцин.
2. Вакцинопрофілактика. Параметри перевірки вакцинних препаратів, призначених для імунізації людей. Активність та ефективність вакцин.
3. Вакцина антирабічна (проти сказу). Активність та ефективність застосування антирабічної вакцини, показання та протипоказання до застосування. Виробництво вакцини.

1. Якість і безпека вакцин. Виробництво, транспортування та зберігання вакцин. Моніторинг безпеки ліцензованих вакцин.

Вакцини – це препарати, одержані з мікроорганізмів чи продуктів їх життєдіяльності, що застосовуються для активної імунізації людей і тварин з профілактичною і лікувальною метою. Вакцини повинні відповідати найвищим стандартам безпеки. Приймаються жорсткі заходи з забезпечення якості й безпеки під час наукових досліджень і розробки, виробництва, ліцензування, транспортування, зберігання і використання вакцин, а також при утилізації голوک і іншого устаткування після проведення вакцинації.

Подібно до іншої фармацевтичної продукції вакцини, перш за все, ретельно оцінюються з точки зору їх ефективності і потенційного шкідливого впливу у дослідах *in vitro* та на лабораторних тваринах. Після отримання надійних підтверджень безпеки починаються поетапні випробування на людях. У ході першої фази клінічних випробувань досліджується безпека вакцин-кандидатів та імунні реакції на них. У таких випробуваннях частіше бере участь 20 або менше добровольців, зазвичай здорових дорослих людей. Метою цих випробувань є встановлення будь-яких явних або часто виникаючих побічних реакцій.

Друга фаза випробувань, в якій може бути задіяно від 50 до кількох сотень учасників, призначена для сприяння дослідникам у визначенні оптимального складу вакцини з метою досягнення необхідного захисту від хвороби за умови гарантії безпеки використання.

Під час третьої фази випробувань дослідники встановлюють, чи дійсно вакцина захищає від хвороби в очікуваній мірі, а також отримують додаткову інформацію про її безпеку. Це останній рівень перед початком широкого використання вакцин населенням. У третій фазі випробувань беруть участь тисячі і навіть десятки тисяч людей певного віку. Як правило, в третій фазі випробувань бере участь контрольна група, яка одержує плацебо. Подальші побічні реакції (або медичні прояви, які можуть бути або не бути результатом вакцинації) і коефіцієнти виникнення цільових хвороб порівнюються між групами вакцинованих і не вакцинованих людей. При виникненні істотних

проблем у галузі безпеки на будь-якому етапі випробувань уводяться в дію механізми зупинки досліджень і припинення використання вакцин. За наявності серйозних побоювань відносно безпеки вакцину не направляють на ліцензування.

Моніторинг ліцензованих вакцин здійснюється через добровільні системи звітності, завдяки яким органи охорони здоров'я дізнаються про виникнення побічних реакцій, що настали після імунізації. Іноді постліцензійний моніторинг здійснюється під час проведення більш формальної четвертої фази випробувань.

Для виробництва будь-якого імунобіологічного препарату необхідний обов'язковий перелік нормативних та дозвільних документів.

Державний стандарт – фармакопейна стаття (ФС).

Нормативна документація:

- Фармакопейна стаття підприємства (ФСП);
- Інструкція із застосування препарату;
- Регламент виробництва препарату (РП).

Дозвільна документація:

- Сертифікат виробництва препарату;
- Ліцензія на виробництво і реалізацію препарату, видана МОЗ.

Безпека і якість вакцин регулюються численними нормативно-правовими актами, які передбачають точне визначення (характеристики) вихідної сировини, дотримання принципів належної практики організації виробництва, використання детально розроблених контрольних процедур та видачу національними регулятивними органами незалежного дозволу на випуск кожної партії вакцин. Відповідальність за якість і безпеку вакцин лежить на національних регулятивних органах (НРО) країни-виробника і, в разі експорту, на НРО країни-одержувача.

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) сприяє посиленню регулятивного потенціалу НРО шляхом проведення періодичних оцінок на основі опублікованого ряду показників. ВООЗ також надає необхідне технічне сприяння НРО. Вакцини, що поставляються установами системи ООН, проходять попередню кваліфікацію ВООЗ. Попередня кваліфікація можлива лише для вакцин, що виробляються в країнах, НРО яких ефективно виконують всі покладені на них обов'язки з контролю, що засвідчується ВООЗ. Виробник надає підсумкове досьє на продукцію, в якому, окрім іншого, містяться відомості про методи виробництва, склад вакцини і засоби контролю якості. Партії вакцини послідовно проходять незалежне тестування у кваліфікаційних лабораторіях ВООЗ. Крім того, експерти ВООЗ здійснюють на місцях перевірку відповідності вакцин і методів виробництва вимогам міжнародних стандартів.

Вакцини повинні постійно зберігатися при оптимальній температурі, зазвичай від 2°C до 8°C, протягом усього шляху від місця виробництва до місця використання. Мережа по підтримці необхідної температури називається

«холодовим ланцюгом». У літаках, вертольотах, вантажівках і в різних складських приміщеннях використовуються рефрижератори, ємності з льодом і холодильні камери. Там, де немає електрики, можна використовувати холодильники і морозильні камери, що працюють на газі, гасі і навіть на сонячних батареях. Серед технічних працівників, перевізників, митників, льотчиків, водіїв, урядовців, працівників охорони здоров'я і лідерів общин проводиться навчання у сфері поводження з мережами холодкових ланцюгів на міжнародному, національному і місцевому рівні.

На флакони з вакциною прикріплюють спеціальні індикатори (ІФВ-індикатори) – чутливі до підвищення температури етикетки, що міняють колір у випадку, якщо флакони піддалися дії тепла, що, імовірно, призвело до псування вакцини. Ці індикатори використовуються для моніторингу вакцин на місцях проведення кампаній масової імунізації, тобто, коли вакцини знаходяться за межами таких приміщень, де холодковий ланцюг налагоджений належним чином (наприклад, клінік). У таких віддалених місцях, де може не бути доступу до охолодження, вакцини необхідно тримати в контейнерах з охолоджувальними елементами. ІФВ-індикатори дозволяють постачальникам медичних послуг визначити візуально, чи зберігався флакон з вакциною в межах необхідної температури. ВООЗ випускає детальні керівні принципи по міжнародному пакуванню і перевезенню вакцин, що включають використання спеціальних форм для моніторингу, таких як «звіт про надходження вакцини», які заповнюються після доставки вакцин на місце призначення.

Багато вакцин вводяться за допомогою ін'єкцій. Ін'єкційне введення вакцини безпечно для пацієнта при використанні медичним працівником стерильного шприца, стерильної голки і стерильної методики у кожному окремому випадку. Воно безпечно для медичних працівників при запобіганні уколів голкою. Воно безпечно для общин за умови такої утилізації використаних голок, ін'єкційного устаткування і залишків вакцин, яка дозволяє уникнути уколів потенційно зараженими голками і зводить до мінімуму забруднення довкілля.

Для імунізації ВООЗ рекомендує виняткове використання шприців, що самознищуються – це виключає можливість їх повторного використання. Крім того ВООЗ рекомендує негайну утилізацію використаних голок і шприців у стійких до проколів безпечних контейнерах.

У 1999 засновано Глобальний консультативний комітет з безпеки вакцин для проведення швидкої, надійної і незалежної наукової оцінки аспектів безпеки вакцин за допомогою ретельного вивчення останніх даних про вакцини в тісній співпраці з усіма зацікавленими учасниками, включаючи експертів з національних урядів, наукового співтовариства і промислових підприємств; оцінки даних про взаємозв'язок вакцин і їх компонентів і приписуваних їм побічних реакцій; створення, за необхідності, спеціальних оперативних груп для призначення, моніторингу й оцінки досліджень будь-якого

передбачуваного взаємозв'язку конкретних вакцин чи їх компонентів і побічної реакції (побічних реакцій). Комітет публікує свої висновки і рекомендації в Щотижневому епідеміологічному зведенні ВООЗ. Рекомендації і висновки, а також додаткова інформація розміщуються на веб-сайті Комітету www.who.int/vaccine_safety/ru/. У число тем, вивчених Комітетом, входять вакцина проти гепатиту В і розсіяного склерозу, вакцина проти гепатиту В і лейкемії і інтраназальна вакцинація проти грипу і паралічу Белла.

Жодна з вакцин не є досконалою, не представляє абсолютного повного захисту від цільової хвороби і не є абсолютно безпечною для кожної людини, якій була введена. Досвід свідчить, що численні побічні реакції насправді викликані не вакцинами; більшість з них не має причинно-наслідкового зв'язку з вакцинами (за часом вони збігаються з вакцинацією, але не пов'язані з нею), тоді як інші виникають внаслідок помилок у зберіганні обробці або введенні вакцин, яких можна було запобігти. Необхідно завжди оцінювати співвідношення між ризиком таких важких реакцій і основними перевагами захисту великої кількості людей від важких і навіть загрозливих життю хвороб.

Для підвищення якості вакцин Національний орган контролю розробляє випереджувальні вимоги з метою закликати виробників вакцин до удосконалення технології їх одержання.

2. Вакцинопрофілактика. Параметри перевірки вакцинних препаратів, призначених для імунізації людей. Активність та ефективність вакцин, та їх виробництво згідно вимог GMP.

Вакцинопрофілактика (активна імунізація, специфічна імунопрофілактика) – штучне відтворення імунної відповіді шляхом введення вакцинного препарату, з метою створення несприйнятності організму до інфекції.

У відповідності із застосуванням вакцин, їм надається відповідна лікарська форма. Для ін'єкцій застосовуються рідкі або регідратовані (відновлені до рідкого стану) вакцини, перорально застосовуються таблетки, драже, капсули, краплі. Інгаляційно застосовуються сухі вакцини або регідратовані. Рідкі вакцини як правило містять консерванти. Шляхи введення ін'єкційних вакцин – наскірною (скарифікація), підшкірно і внутрішньошкірно, та внутрішньом'язово.

Вакцинопрофілактику проводять вакцинними препаратами, що містять специфічний антиген. Багато щеплень можна проводити одночасно. Існує ряд препаратів, які є сумішшю кількох вакцин (наприклад, вакцина АКДП). Деякі вакцини стимулюють розвиток імунітету з першого разу, інші доводиться вводити повторно.

Ревакцинація – захід, спрямований на підтримку імунітету, виробленого попередніми щепленнями. Зазвичай ревакцинація проводиться через кілька років після першої вакцинації.

Параметрами перевірки якості вакцинних препаратів, призначених для імунізації людей, є зокрема нешкідливість, реактогенність, імуногенність.

Нешкідливість включає перевірку на лабораторних тваринах та інших біологічних системах токсичності, пірогенності, стерильності, алергенності, тератогенності, мутагенності.

Реактогенність, тобто побічна місцева і загальна реакція на введення вакцини, вивчається на тваринах і оцінюється при щепленні людей.

Імуногенність перевіряється на лабораторних тваринах і може бути виражена в імунізуючих одиницях, тобто в дозах антигену, що захищають 50% імунізованих тварин, заражених певним числом інфікуючих доз патогенних мікроорганізмів або токсину.

Ефективність застосування вакцин визначається наступними параметрами:

- імунологічною реактивністю (що залежить від генетичних та фенотипічних особливостей організму);
- якістю антигену;
- дозою введеної вакцини;
- кратністю введення доз;
- інтервалом між щепленнями (схема вакцинації).

Активність (сила) вакцини визначається коефіцієнтом захисту $k_{зах}$ який варіює від 2 до 500.

$$k_{зах} = \frac{n \text{ осіб, що захворіли серед не прищеплених}}{n \text{ осіб, що захворіли серед щеплених}}$$

Слабкі вакцини з коефіцієнтом захисту $k_{зах} = 2-10$: грипозна, дизентерійна, черевнотифозна.

Сильні вакцини з коефіцієнтом захисту $k_{зах} = 50-500$: туляремійна, вакцина проти віспи, проти жовтої лихоманки.

Поствакційний імунітет зберігається після первинної вакцинації 6-12 місяців (для слабких вакцин); до 5 та більше років (для сильних вакцин), і підтримується періодичними вакцинаціями. Наприклад, вакцина проти кору, краснухи та паротиту забезпечує тривалий імунітет на 20 років, вакцина проти жовтої лихоманки – на 10 років, туляремійна вакцина – на 5 років, вакцина проти грипу – на кілька місяців.

Згідно вимог GMP для виробництва вакцинних препаратів необхідне дотримання наступних умов:

- відповідно підготований персонал, що має необхідну кваліфікацію;
- відповідні виробничі приміщення та площі;
- необхідне обладнання й устаткування, і відповідне його обслуговування;
- відповідні речовини, первинна упаковка й етикетки;

- затверджені методики та інструкції;
- відповідне зберігання і транспортування.

На відміну від препаратів, що одержуються і контролюються відтворюваними фізичними і хімічними методами, вакцини виробляються з використанням біологічних процесів і матеріалів (культури клітин, живі мікроорганізми (бактерії, віруси), кров чи плазма крові людини і тварин). Процеси одержання вакцин відрізняються притаманною їм варіабельністю, діапазон і природа побічних продуктів також варіюють. Контроль препарату здійснюється на лабораторних тваринах, культурах клітин, живих мікроорганізмах, що також призводить до певної варіабельності отриманих результатів. З цієї причини при виробництві біологічних препаратів необхідне найточніше дотримання інструкцій і принципів GMP на усіх стадіях виробництва.

3. Вакцина антирабічна (проти сказу). Активність та ефективність застосування антирабічної вакцини, показання та протипоказання до застосування. Виробництво вакцини.

Сказ — невиліковне захворювання. Після проявлення клінічних симптомів врятувати хворого неможливо. Специфічна терапія відсутня. Хворого просто розміщують в окремій палаті з захистом від зовнішніх подразників і здійснюють лише симптоматичне лікування (снотворні, противосудомні засоби, морфін у великих дозах). На сьогодні у світі відомо лише 3 достовірних випадки одужання людей від сказу (лабораторно підтверджених), та ще 5 не підтверджених лабораторно. У перших трьох випадках лікування застосовувались комбінації противірусних препаратів, седативних засобів та ін'єкційних анестетиків для створення штучної коми. Дана методика отримала назву «протокол Мілуокі» й була вперше застосована в США у 2004 році для лікування 15-річної американки Джини Гіс (Jeanna Giese) [...].

Постконтактна вакцинація

Первинну антирабічну допомогу надає лікар-хірург (лікар-травматолог) центру антирабічної допомоги (згідно наказу Мінздраву № 297 від 7.10.1997 р.). Вакцина проти сказу вводиться у перший день звернення до травмопункту. Про курси з 20-30 щеплень під шкіру живота сьогодні можна забути. З 1993 р. у медичній практиці використовується концентрована очищена культуральна антирабічна вакцина (КоКАВ), яка дозволила скоротити курс вакцинації та зменшити разову прищеплювальну дозу.

Звичайна доза становить 1,0 мл внутрішньом'язово. Дорослим та підліткам вакцина проти сказу вводиться у дельтовидний м'яз, дітям — у зовнішню поверхню стегна. Не можна вводити вакцину у сідничний м'яз!

Схема вакцинації включає 'пять внутрішньомязових ін'єкцій: у день звернення (0-й день), на 3-й, 7-й, 14-й та 30-й дні від моменту початку курсу. Деяким пацієнтам вводять додаткову шосту ін'єкцію на 90-й день.

Вакцина проти сказу попереджає виникнення захворювання у 96-98% випадків, але вона ефективна лише за умови початку курсу не пізніше 14-го дня від моменту укусу.

Тим не менше, курс імунізації призначають навіть після декількох місяців після контакту з хворою або підозрюваною на сказ твариною.

Антитіла з'являються через 2 тижні після початку щеплень, досягаючи максимуму через 30-40 днів. У зв'язку з цим там, де можна припускати короткий інкубаційний період (укуси в голову, шию, пальці рук, численні укуси) вводять антирабічний імуноглобулін.

Імунітет стає дієвим приблизно через 2 тижні після закінчення курсу вакцинації. Тривалість поствакцинального імунітету становить 1 рік. Тільки повноцінний курс вакцинації дозволяє запобігти неминучому смертельному випадку.

Слід пам'ятати, що під час курсу вакцинації і протягом 6 місяців після його закінчення (тобто 7-9 місяців) **суворо протипоказано**: приймання алкогольних напоїв, фізична перевтома, перегрівання на сонці або у бані/сауні, переохолодження. Усі ці фактори ослаблюють дію вакцини, знижують вироблення антитіл і підривають імунітет. У випадку проведення вакцинації на фоні прийому кортикостероїдів та імунодепресантів визначення рівня антитіл є обов'язковим. За відсутності антитіл проводиться додатковий курс лікування. Для постконтактної вакцинації відсутні протипоказання, оскільки захворювання смертельне. Тому, незважаючи на наявність вагітності чи гострої патології, постраждалих слід вакцинувати.

Вакцина проти сказу переноситься добре. Побічні ефекти спостерігаються лише у 0,02-0,03% випадків як легкі алергійні реакції (висипи).

Експерти ВООЗ залежно від глибини пошкодження шкіри та кількості укусів розрізняють три категорії контакту.

1. Зараження малоімовірне

Вакцина проти сказу не вводиться, коли виключається можливість зараження:

- дотик і ослинення твариною непошкодженої шкіри;
- укус через щільну товсту тканину без її наскрізного пошкодження;
- поранення дзьобом чи кігтями птаха (у тварин на відміну від птахів на лапах може залишатися слина);
- застосування молока чи м'яса скажених тварин;
- укус домашньою твариною, прищепленою від сказу протягом 1 року та якщо немає жодних проявів, підозрюваних на сказ.

Останній пункт стосується лише безпечних локалізацій укусів. При небезпечній локалізації (обличчя, шия, кисті, пальці рук) або численних укусах показаний курс з 3 прищеплень, оскільки відомі випадки переносу сказу тваринами, навіть прищепленими проти цього захворювання. Після укусу слід встановити спостереження за твариною, і якщо протягом 10 днів у неї виникають ознаки сказу, необхідно розпочати курс вакцинації, навіть якщо тварина, що напала, була вакцинованою.

2. Зараження можливе

Вакцина проти сказу вводиться, коли неприщеплена домашня чи дика тварина вкусила, нанесла подряпини, або її слина потрапила на вже пошкоджену шкіру. Якщо тварина, що вкусила, є домашньою, то потрібно прослідкувати за нею протягом 10 днів. За цей час людина встигає отримати 3 профілактичних щеплення. Щеплення проти сказу припиняють, якщо після 10 днів тварина залишилась здоровою або загинула (наприклад, застрелена), а при дослідженні її головного мозку не виявлено відповідної морфологічної картини сказу.

Повний курс вакцинації проводиться:

- коли проконтролювати стан тварини неможливо (втекла раніше 10 днів);
- якщо був контакт з дикою твариною. Дикі тварини (лисці, вовки, кажани та ін.) вважаються від початку зараженими сказом.

При цьому, якщо людина отримала раніше повний курс вакцинації проти сказу, від закінчення якого пройшло не більше року, то призначають три ін'єкції по 1 мл на 0-й, 3-й та 7-й день. Якщо пройшов 1 рік і більше або був проведений неповний курс вакцинації, то на цей час призначають повний курс.

ВАКЦИНА АНТИРАБІЧНА КУЛЬТУРАЛЬНА

КОНЦЕНТРОВАНА ОЧИЩЕНА ІНАКТИВОВАНА СУХА

Rabies vaccine for human use prepared in cell cultures

ФАРМАКОЛОГІЧНА ГРУПА - Вакцини, сироватки, фаги і анатоксини

НОЗОЛОГІЧНА КЛАСИФІКАЦІЯ (МКБ-10) - A82 Сказ

АТХ група – J07BG01

Вірус сказу – інактивований цільний

J – Протимікробний препарат для системного застосування

J07 – Вакцина

J07BG – Вакцина для профілактики сказу

J07BG01 – Rabies, inactivated, whole virus

СКЛАД ТА ФОРМА ВИПУСКУ. Сьогодні існує 2 види антирабічних (проти сказу) вакцин: КАВ та КоКАВ.

КАВ – це культуральна антирабічна вакцина, яка також називається «Рабівак».

КоКАВ – концентрована культуральна антирабічна вакцина. КоКАВ, відповідно, менше за об'ємом, потребує меншої кількості доз та має вищу ефективність.

Інактивована концентрована очищена вакцина (культура виробничого штаму вірусу сказу «ВНИИТЖ»), вирощеного на культурі клітин що перевиваються – ВНК-21), імуногенна активність не менше 2,5 МО/мл (1доза). Стабілізатори — желатоза, сахароза.

Або: вакцина антирабічна культуральна концентрована очищена інактивована суха (КоКАВ) – це вакцинний вірус сказу штам Внуково-32, вирощений у первинній культурі клітин нирок сірійських хом'ячків, інактивованій ультрафіолетовим опроміненням і формаліном, концентрований і очищений методами: ультрафільтрації з подальшим очищенням крізь пористі кремнеземи; ультрацентрифугування або іонообмінної хроматографії. Пориста маса білого кольору, гігроскопічна. Після розчинення — злегка опалесцююча рідина без кольору. Одна доза (1,0 мл) містить не менше 2,5 Міжнародних Одиниць (МО).

Стабілізатори: желатоза — в кінцевій концентрації до 1 %,

сахароза — в кінцевій концентрації до 7,5%

альбумін — в кінцевій концентрації до 0,1%.

Вакцину випускають у вигляді ліофілізату в комплекті: 1 ампула вакцини по 1,0 мл (1 доза) і 1 ампулу розчинника (вода для ін'єкцій) по 1,0 мл. В упаковці міститься 5 комплектів (5 ампул з вакциною і 5 ампул з розчинником).

УМОВИ ЗБЕРІГАННЯ І ТРАНСПОРТУВАННЯ. Вакцину зберігають і транспортують при температурі від 2 до 8 °С. Допускається транспортування вакцини при температурі до 25°С не більше ніж 2-х діб.

ТЕРМІН ПРИДАТНОСТІ — 1,5 роки.

ФАРМАКОЛОГІЧНА ДІЯ. Вакцина антирабічна культуральна концентрована очищена інактивована суха є вакцинним вірусом сказу штаму ВНИИЗЖ, вирощеного на культурі клітин що переприщеплюються – ВНК-21, інактивована димером аміноетиленіміном, концентрована і очищена методами низькошвидкісного центрифугування з подальшою ультрафільтрацією, ультрацентрифугуванням або іонообмінною хроматографією. Стабілізатори – желатоза і сахароза. Пориста маса білого кольору, гігроскопічна. Після розчинення — злегка опалесцююча безбарвна рідина. Одна доза (1,0 мл) містить не менше 2,5 Міжнародних Одиниць (МО) активності [...].

ІМУНОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ. Вакцина індукує вироблення імунітету проти сказу.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ. Вміст ампули з вакциною повинен розчинитися в 1,0 мл води для ін'єкцій протягом не більше ніж 5 хвил. Розчинену вакцину

вводять повільно внутрішньом'язово у дельтоподібний м'яз плеча, дітям до 5 років — у верхню частину передньобочкової поверхні стегна. Введення вакцини у сідничний м'яз не допускається. Не придатний до застосування препарат в ампулах із порушеною цілісністю, маркуванням, а також при зміні кольору і прозорості, при неправильному зберіганні або якщо вийшов термін придатності. Відкривання ампул і процедуру вакцинації здійснюють при суворому дотриманні Зберігання розчиненої вакцини довше 5 хвил. не допускається.

Вакцинований повинен знаходитися під медичним наглядом не менше 30 хвил. Місця для проведення щеплень повинні бути оснащені засобами протишокової терапії. Після курсу імунотерапії видається довідка із вказуванням типу і серії препаратів, курсу щеплень, поствакцинальних реакцій.

Антирабічна допомога полягає у місцевій обробці ран, подряпин і саден, введення антирабічної вакцини (КоКАВ) або одночасного застосування антирабічного імуноглобуліну (АІГ) та антирабічної вакцини (КоКАВ).

ПРОФІЛАКТИЧНА ІМУНІЗАЦІЯ

ПОКАЗАННЯ. З профілактичною метою імунізують ветеринарів, мисливців, лісників, працівників бійні; осіб, що виконують роботи по відлову та утриманню бездомних тварин; осіб, що працюють з «вуличним» вірусом сказу. Первинна імунізація: три ін'єкції на 0-й, 7 та 30 день по 1,0 мл

Перша ревакцинація через 1 рік: одна ін'єкція, 1,0 мл

Подальші ревакцинації через кожні 3 роки: одна ін'єкція, 1,0 мл

ПРОТИПОКАЗАННЯ ДО ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ІМУНІЗАЦІЇ:

1. Гострі інфекційні та неінфекційні захворювання, хронічні захворювання у стадії загострення — щеплення проводять не раніше одного місяця після одужання (ремісії).
2. Системні алергійні реакції на попереднє введення даного препарату (генералізований висип, набряк Квінке та ін.).
3. Алергійні реакції на антибіотики.
4. Вагітність.

РЕАКЦІЯ НА ВВЕДЕННЯ АНТИРАБІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ:

1. Введення вакцини може супроводжуватися місцевою або загальною реакцією. Місцева реакція характеризується незначним набряканням тканин, почервонінням, свербіжем, збільшенням регіонарних лімфовузлів. Загальна реакція може виявлятися у вигляді нездужання, головного болю, слабкості, підвищення температури тіла. Рекомендується симптоматична терапія, застосування гіпосенсибілізуючих та антигістамінних засобів. У поодиноких випадках можуть бути зареєстровані неврологічні симптоми — тоді постраждалого слід негайно госпіталізувати.

2. Після введення антирабічного імуноглобуліну з кінської сироватки можуть спостерігатися ускладнення: анафілактичний шок, місцева алергічна реакція, що настає на 1-2 день після введення; сироваткова хвороба, що настає найчастіше за все на 6-8 день. У разі розвитку анафілактоїдної реакції вводять підшкірно, залежно від віку хворого від 0,3 до 1,0 мл адреналіну (1:1000) або 0,2-1,0 мл ефедрину 5%. При появі симптомів сироваткової хвороби рекомендується парентеральне введення антигістамінних лікарських засобів, кортикостероїдів, препаратів кальцію.

Побічні ефекти

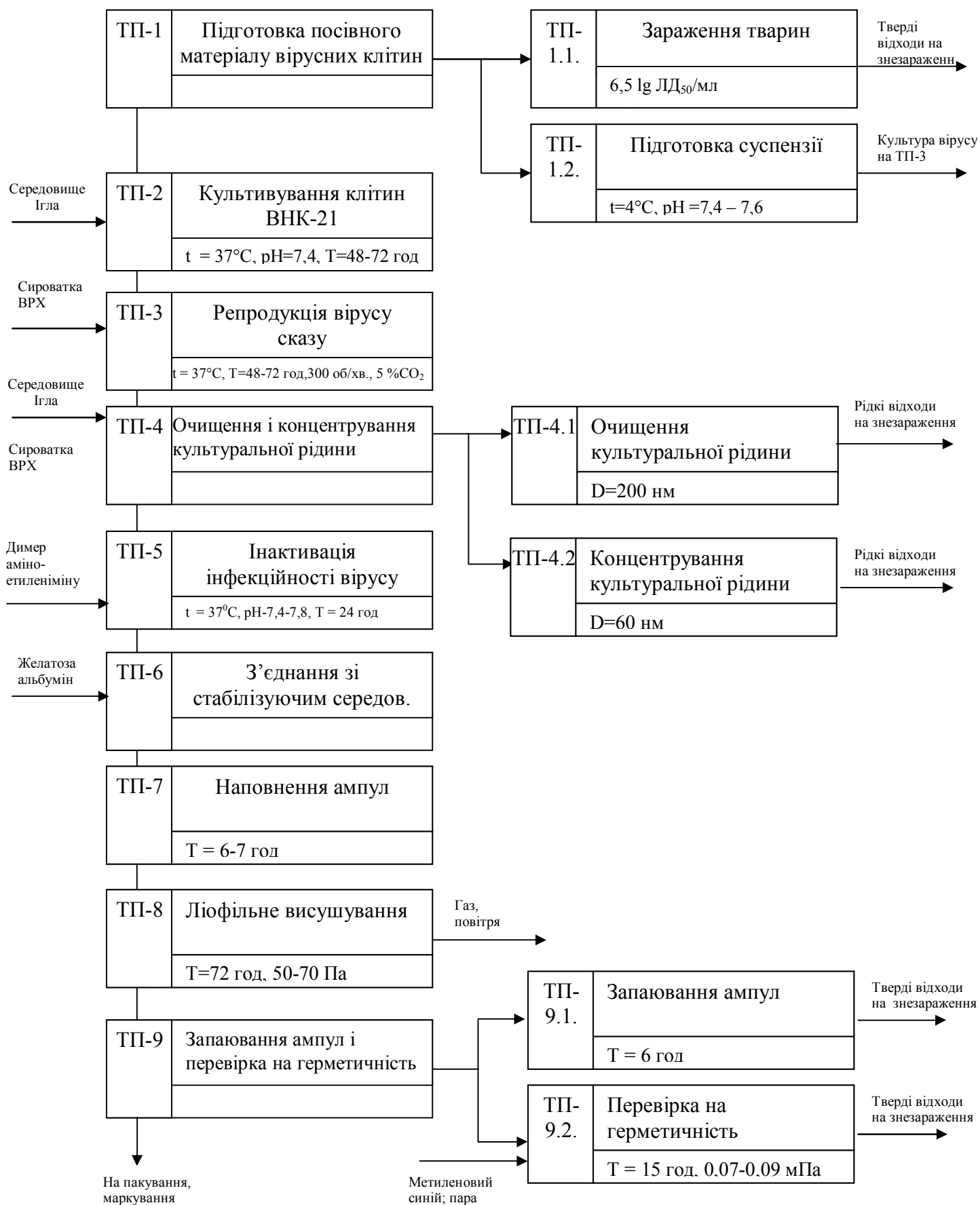
- Алергійні реакції зустрічаються доволі рідко
- Загальні реакції – головний біль, підвищення температури, нудота – спостерігається у 1-4% випадків.
- Місцеві реакції – набряк, почервоніння, ущільнення в місці щеплення – зустрічаються у 15-20% вакцинованих.

Під час вакцинації слід дотримуватися деяких обмежень: виключити алкогольні напої, відвідування басейнів, тренажерних зал, саун. Це пов'язано з тим, що надмірні фізичні навантаження, переохолодження, перегрівання може знизити вироблення імунітету у відповідь на вакцину. Алкоголь не можна приймати протягом усього курсу лікування та ще 6 місяців по тому.

Планова вакцинація

Проводиться ветеринарам, кінологом, спелеологам, дресирувальникам, співробітникам віваріїв та лабораторій, що працюють з тваринами. Вакцинація проводиться за схемою 0-7-30 днів. Перша ревакцинація проводиться через 1 рік, далі – кожні 5 років.

Основні технологічні стадії виготовлення вакцини проти сказу з використанням штаму *Rhabdoviridae lussavirus*



ЛІТЕРАТУРА:



Основна:

1. Ада Г., Рамсей А. Вакцины, вакцинация и иммунный ответ: Пер. С англ. – М.: Медицина, 2002. – 344 с.
2. Биотехнология / под ред. Е.С.Воронова. – С-Пб.: Гиорд, 2008. – 703 с.
3. Биотехнология. Принципы и применение. / Под ред. Хиггинса И., Беста Д., Джонса Дж. – М.: Мир, 1988. – 480 с.
4. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Х.: РІРЕГ, 2001. – 556 с.
5. Елинов Н.П. Основы биотехнологии. – С-Пб.: Издательская фирма «Наука», 1995. – 600 с.
6. Иммунопрофилактика-2005. (Справочник) // Под ред. В.К.Таточенко и Н.А.Озерецкого. – М.: Изд-во «Фармитек», 2008. – 312 с.
7. Колышкин В.М. Опыт внедрения Правил GMP в производстве вакцин. // Технология чистоты. – 2003. - №1. – С.21.
8. Колышкин В.М., Васильев А.В. Оценка стабильности производства коревой вакцины. // Биотехнология. – 2008. – №1 – С. 57-63.
9. Краснопольский Ю.М., Борщевская М.И. Биотехнология иммунобиологических препаратов. – Х.: Изд-во «Фармитек», 2008. – 312 с.
10. Маниатис Т., Фриг Э., Сэмбрук Дж. Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. – М. Мир, 1994. – 480 с.
11. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: Триада – Х., 1999. – 272 с.
12. Надлежащая производственная практика лекарственных средств. // под ред. Ляпунова Н.А., Загоря В.А., Георгиевского В.П., Безуглой Е.П. – К.: Морино, 1999. – 895 с.
13. Новый терапевтический справочник. / Под ред. И.Н. Денисова, Н.А. Мухина, А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 608 с.

- 14.Онищенко Г.Г., Зверев В.В., Катлинский А.В. и др.. Тетравакцина – новый принципиальный подход к предотвращению пандемии гриппа. // КМЭИ. – 2007. - №4. – С. 15-19.
- 15.Основы фармацевтической биотехнологии: Учебное пособие / Т.П. Прищеп, В.С. Чучалин, К.Л. Зайков, Л.К. Михалева, Л.С. Белова. – Ростов-на-Дону: Феникс; Томск: Издательство НТЛ, 2006. – С.170-184.
- 16.Российский терапевтический справочник. / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 880 с.
- 17.Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2001. – 400 с.
- 18.Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2006. – 600 с.
- 19.Bardiya N., Baе J.H. Influenza vaccines^ recent advances in production technologies. // Appl. Mikrobiol. Biotechnol. – 2005. – Vol. 67. – P. 299-305.
- 20.Bronte V.M.V., Colombo M.P., de Vinsentils A., et al. Antitumor vaccination: where we stand. // Haematologica – 2002. – Jul.87 (7). – P. 675-700.
- 21.Govorcova E.A., Webby R.J., Humberd J., et al. Immunisation with reverse-genetic-produced H5N1 influenza vaccine protects ferrets against homologous and heterologous challenge // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194. – P. 159-167.

Додаткова:



- 22.Дельвиг А.А., Семенов Б.Ф., Розенквист Э., Робинсон Д.Г. Neisseria Meningitidis: от антигенной структуры к новому поколению вакцин. – М.: Медицина, 2000. – 217 с.
- 23.Дорина А., Найдин А.Н., Петухова Г.Д. и др. Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации. // Медицинская иммунология. – 2006. – Т.8. - №1. – С. 3-4.

- 24.Колышкин В.М., Балдин С.Ю., Ночевный В.Т. Некоторые аспекты транспортировки и хранения МИБП в системе «Холодовой цепи». // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2006. № 5. – С. 59-63.
- 25.Медуницын Н.В. Иммунный ответ на сложные антигены и комбинированные вакцины. // Иммунология. – 2001. - №1 – С. 4-6.
- 26.Daniell H., Streatfield S., Wycoff K. Medical molecular farming: production of antibodies, biopharmaceutical and edible vaccines in plants. // Trends in Plant Sci. – 2001. – V.6. – P. 219-226.
- 27.Hag T., Mason H.S., Clements J. et al. Oral immunization with a recombinant bacterial antigen produced in transgenic plants. // Science. – 1995. – V. 268. – P. 714-716.
28. Kapusta J., Modelska A., Figlerowicz M. et al. A plant-derived edible vaccine against hepatitis B virus. // FASEB J. – 1999. – V.13 P. 1796-1799.
- 29.Mason H.S., Warzecha H., Tsafir M.S., Arntzen C.J. Edible plant vaccines: application for prophylactic and therapeutic molecular medicine. // Trends Mol. Med. – 2002. – V. 8 – P. 324-329.
- 30.Mor T.S., Moon Y.S., Palmer K.E., Mason H.S. Gemini virus vectors for high level expression of foreign proteins in plant cells. // Biotechnol. Bioeng. – 2003. – V. 81. – P. 430-437.
- 31.Richter L., Thanavala Y., Arntzen C. et al. Produktion of hepatitis B surface antigen in transgenic plants for oral immunization. // Nature Biotechnol. – 2000. – V. 18. – P. 1167-1171.
- 32.Ruf S., Hermann M., Berger I.J., Carrer H., Bosk R. Stable genetic transformation of tomato plastids and expression of a foreign protein in fruit. // Nat. Biotechnol. – 2001. – V. 19. – P. 870-875.
- 33.Streadfield S., Jilka J., Hood E. et al. Plant-based vaccines: unique advantages. // Vaccine. – 2000. – V. 19. – P. 2742-2748.
- 34.Tacket C., Mason H. A review of oral vaccination with transgenic vegetables. // Microbes and Infection. – 1999. – V. 1 – P. 777-783.
- 35.Tacket C., Mason H., Lolonsky G. et al. Human immune responses to a novel Norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes. // J. of Infections Diseases. – 2000. – V. 182. – P. 302-305.
- 36.Walmsley A., Arntzen C. Plants for delivery of edible vaccines. // Current Opinion in Biotechnol. – 2000. – V. 11. – P. 126-129.
- 37.Yu J., Langridge W.H. A plant-based multicomponent vaccine protects mice from enteric diseases. // Nat. Biotechnol. – 2001. – V. 19. – P. 548-552.

Наукові фахові журнали:



- 38.Провізор.
- 39.Дитячий лікар.
- 40.Фармацевтичний часопис.
- 41.Ліки України.
- 42.Фармацевтичний журнал.
- 43.Щотижневик «Аптека».

Електронні інформаційні ресурси мережі Інтернет

<http://www.apteka.ua>

<http://www.pharma-center.kiev.ua>

<http://www.farmacomua.narod.ru>

<http://www.pharm.kharkiv.edu>

<http://www.zakon.rada.gov.ua>

<http://www.nbuv.gov.ua/> – Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського

<http://www.nbuv.gov.ua/portal/libukr/> – Бібліотеки та науково-інформаційні центри України

<http://www.who.com> – Офіційний сайт ВООЗ

<http://www.moz.gov> – Офіційний сайт МОЗ України

<http://www.rspor.ru>

<http://www.kmu.gov.ua>

<http://www.morion.ua>

<http://www.diss.rsl.ru/>

<http://www.dslz.ua>

<http://www.elibrary.ru/defaultx.asp>

<http://www.rspor.ru>

<http://www.kmu.gov.ua>

<http://www.morion.ua>

<http://www.diss.rsl.ru/>

<http://www.dslz.ua>

<http://www.elibrary.ru/defaultx.asp>

<http://www.lib.com.ua>

<http://www.morion.ua>

<http://www.who.int/rabies/en/index.html> World Health Organization. Human and animal rabies.

ДОДАТКИ

Додаток 1

Зразок оформлення титульного листа контрольної роботи

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ, МОЛОДІ ТА СПОРТУ УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ХАРЧОВИХ ТЕХНОЛОГІЙ

КАФЕДРА БІОТЕХНОЛОГІЇ І МІКРОБІОЛОГІЇ

КОНТРОЛЬНА РОБОТА

з дисципліни **«ТЕХНОЛОГІЯ ВАКЦИН»**

Студента ф-ту БТЕК 4 курсу 1 групи

Напрям 6.051401 «Біотехнологія»

П.І.Б.

Шифр (номер залікової книжки) _____

Варіант № ____

Домашня адреса, телефон

КИЇВ – 2012

Зразки бібліографічного опису різних видів наукової літератури

<i>Вид джерела</i>	<i>Зразок оформлення бібліографічного опису у переліку використаних джерел</i>
Книга одного, двох або трьох авторів	Брок Т.М. Мембранная фильтрация. – М.: Мир, 2007. – 464 с. Краснопольский Ю.М., Борщевская М.И. Биотехнология иммунобиологических препаратов. – Х.: Изд-во «Фармитек», 2008. – 312 с. Уотсон Дж., Туз Дж., Курц Д. Рекомбинантные ДНК. – М.: Мир, 2006. – 286 с.
Книга чотирьох авторів	Аладышева Ж.И., Береговых В.В., Мешковский А.П., Левин Л.М. Основные принципы проведения валидации на фармацевтическом производстве. – М.: Медицина, 2005. – 185 с.
Колектив авторів	Технологія ліків промислового виробництва: Підруч. для студ. вищ. фармац. навч. закл. і фармац. ф-тів вищ. мед. навч. закл. III-IV рівнів акредитації / В.І. Чуєшов, Л.М. Хохлова, О.О. ляпунова та ін.; За ред. В.І. Чуєшова . – Х.: Вид-во НФаУ «Золоті сторінки», 2003. – С. 434-599.
Багатотомні видання	Албертс Б., Брэй Д., Льюис Дж. и др. Молекулярная биология клетки / М.: Мир, 2004, т. 3, - с. 362-444.
Перевідні видання	Безопасное обращение с вакцинами, холодовая цепь и иммунизация: пособие для стран СНГ. Всемирная организация здравоохранения. – Женева, 1998. – 58 с.
Збірники наукових праць	Сборник докладов научно-практической конференции «Стандартизация, контроль и производство иммунобиологических и лекарственных препаратов», посвященный 100-летию Харьковского предприятия по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек». – Харьков, 1998. – 183 с.
Наукові статті у фахових виданнях	Лаптева Л.К., Радыгина Л.В. Современное состояние проблем производства и контроля качества отечественных и зарубежных иммуноглобулинов // Биопрепараты. – 2006. – 4 (24) – С. 21-24.

НАВЧАЛЬНЕ ВИДАННЯ

ТЕХНОЛОГІЯ ВАКЦИН

Методичні рекомендації

до вивчення дисципліни та виконання контрольної роботи
для студентів напрямку 6.051401 «Біотехнологія»
денної та заочної форм навчання

СХВАЛЕНО
на засіданні кафедри
біотехнології і
мікробіології
Протокол №5
від 25. 10. 2011 р.

Укладач: **О.Є. Макарова**, канд. фарм. наук

Видання подається в авторській редакції

Підписано до друку . . 2012 р. Ум. друк. арк. Наклад прим.
Зам. №

НУХТ, 01601, м. Київ, вул.. Володимирська, 68

[www. book. nuft. edu. ua](http://www.book.nuft.edu.ua)

Свідоцтво про реєстрацію серія ДК №1786 від 18.05.04 р.