

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Общая характеристика и классификация ИБП

Иммунобиологические препараты имеют сложный состав, отличаются по своей природе, способам получения и применения, целевому назначению. Однако, как указывалось выше, их объединяет то, что они действуют или на иммунную систему, или через иммунную систему, или же механизм их действия основан на иммунологических принципах.

Действующим началом в ИБП являются или антигены, полученные тем или иным способом, или антитела, или микробные клетки и их дериваты, или биологически активные вещества типа иммуноцитоклинов, иммунокомпетентные клетки и другие иммунореагенты. Кроме действующего начала, ИБП могут, в зависимости от их природы и характера, включать стабилизаторы, адъюванты, консерванты и другие субстанции, улучшающие качество препарата (например, витамины, адаптогены).

ИБП могут применяться парентерально, перорально, аэрозольно или другими способами, поэтому им придают соответствующую лекарственную форму: стерильные растворы и суспензии или лиофилизированные растворимые порошки для инъекций, таблетки, свечи, аэрозоли и т. д. Для каждого ИБП установлены строго регламентированные дозировки и схемы применения, показания и противопоказания, а также побочные эффекты.

В настоящее время выделяют 5 групп иммунобиологических препаратов (А. А. Воробьев):

первая группа — ИБП, получаемые из живых или убитых микробов (бактерий, вирусов, грибов) или микробных продуктов и используемые для специфической профилактики или терапии. К ним относятся живые и инактивированные корпускулярные вакцины, субклеточные вакцины из микробных продуктов, анатоксины, бактериофаги, пробиотики;

вторая группа — ИБП на основе специфических антител. К ним относятся иммуноглобулины, иммунные сыворотки, иммунотоксины, антитела-ферменты (абзимы), рецепторные антитела, мини-антитела;

третья группа — иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных болезней, иммунодефицитов. Сюда относятся экзогенные иммуномодуляторы (адъюванты, некоторые антибиотики, антимаетаболиты, гормоны) и эндогенные иммуномодуляторы (интерлей-

кины, интерфероны, пептиды тимуса, миело-пептиды и др.);

четвертая группа — адаптогены — сложные химические вещества растительного, животного или иного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности, в том числе действием на иммунную систему. К ним относятся, например, экстракты женьшеня, элеутерококка и других растений, тканевые лизаты, различные биологически активные пищевые добавки (липиды, полисахариды, витамины, микроэлементы и другие микронутриенты);

пятая группа — диагностические препараты и системы для специфической и неспецифической диагностики инфекционных и неинфекционных болезней, с помощью

которых можно обнаруживать антигены, антитела, ферменты, продукты метаболизма, биологически активные пептиды, чужеродные клетки и т. д.

Разработкой и изучением ИБП занимается раздел иммунологии — иммуобиотехнология.

Ниже дана характеристика этих пяти групп ИБП.

Вакцины

Термин «вакцина» произошел от французского *vacca* — корова. Его ввел Л. Пастер в честь Дженнера, применившего вирус коровьей оспы для иммунизации людей против натуральной оспы человека.

Вакцины используют, в основном, для активной специфической профилактики, а иногда и для лечения инфекционных болезней. Действующим началом в вакцинах является специфический антиген, в качестве которого используют:

- живые ослабленные микробы, лишенные патогенности, но сохранившие антигенные свойства;
- инактивированные тем или иным способом цельные микробные клетки или вирусные частицы;
- субклеточные антигенные комплексы (протективные антигены), выделенные из микробов;
- микробные метаболиты (токсины-анатоксины), играющие основную роль в патогенезе инфекций и обладающие специфической антигенностью;

— химически или биологически синтезированные молекулярные антигены, в том числе полученные с помощью рекомбинантных штаммов микробов, аналогичные природным антигенам.

Вакцина представляет собой сложный ИБП, в состав которого наряду со специфическим антигеном, исходя из природы и лекарственной формы препарата, включают стабилизаторы, консерванты, адьюванты. В качестве стабилизаторов, предохраняющих антиген от разрушения, например, при производстве или при длительном хранении вакцины, используют гомологичные белки (альбумин человека), сахарозо-агар-желатину и др. В качестве консервантов, не допускающих размножения случайно попавшей в препарат микрофлоры, применяют мертиолят (1:10 000), формалин и другие антимикробные препараты. Для повышения иммуногенности антигена в некоторые вакцины добавляют адьюванты.

В табл. 14.1 приведена классификация вакцин в зависимости от их природы, характера и способа получения (А. А. Воробьев).

Живые вакцины

Живые вакцины представляют собой препараты, в которых действующим началом являются ослабленные тем или иным способом, потерявшие вирулентность, но сохранившие специфическую антигенность штаммы патогенных микробов (бактерий, вирусов), получившие название аттенуированных штаммов. Аттенуация (ослабление) возможна путем длительного воздействия на штамм химических (мутагены) или физических (температура, радиация) факторов или же длительные пассажи через организм невосприимчивых животных или другие биообъекты (эмбрионы

птиц, культуры клеток). В результате таких воздействий на культуры патогенных бактерий или вирусов селекционируются штаммы со сниженной вирулентностью, но способные при введении в организм человека размножиться и вызывать вакцинный процесс (создавать специфический иммунитет), не вызывая инфекционного заболевания.

Аттенуацию патогенных бактерий с целью получения вакцинных штаммов впервые предложил Л. Пастер на примере вируса бешенства, холеры кур, бацилл сибирской язвы. В настоящее время этот способ широко используется в вакцинологии. В качестве живых вакцин можно использовать дивергентные штаммы, т. е. непатогенные для человека микробы, имеющие общие протективные антигены с патогенными для человека возбудителями инфекционных болезней. Классическим примером дивергентных живых вакцин является вакцина против натуральной оспы человека, в которой используется непатогенный для человека вирус оспы коров. Эти два вируса имеют общий протективный антиген. К дивергентным вакцинам следует также отнести *БЦЖ* — вакцину, в которой используются родственные в антигенном отношении мико-бактерии бычьего типа.

В последние годы успешно решается проблема получения живых вакцин генно-инженерным способом. Принцип получения таких вакцин сводится к созданию непатогенных для человека безопасных рекомбинантных штаммов, несущих гены протективных антигенов патогенных микробов и способных при введении в организм человека размножиться, синтезировать специфический антиген и, таким образом, создавать иммунитет к патогенному возбудителю. Такие вакцины называют векторными. В качестве век-

торов для создания рекомбинантных штаммов чаще используют вирус осповакцины, непатогенные штаммы сальмонелл и другие микробы. Уже получены экспериментально и проходят клинические испытания рекомбинантные штаммы осповакцины и сальмонелл, продуцирующие антигены вируса гепатита В, клещевого энцефалита, ВИЧ и других патогенных микробов.

Живые вакцины независимо от того, какие штаммы в них включены (аттенуированные, дивергентные или векторные), получают путем культивирования штаммов на искусственных питательных средах (бактерии), в культурах клеток или в куриных эмбрионах (вирусы), и из полученных чистых культур вакцинных штаммов конструируют вакцинный препарат. В живую вакцину, как правило, включают стабилизатор, не добавляют консервант, вакцину подвергают лиофильно-му высушиванию. Дозируют вакцину числом живых бактерий или вирусов в зависимости от способа применения: подкожно, внутримышечно, перорально. Обычно живые вакцины применяют однократно с периодическими ревакцинациями.

Инактивированные (убитые) вакцины

Инактивированные вакцины в качестве действующего начала включают убитые химическим или физическим методом культуры патогенных бактерий или вирусов (целноклеточные, цельновирионные вакцины) или же извлеченные из патогенных микробов (иногда вакцинных штаммов) комплексы, содержащие в своем составе протективные антигены (субклеточные, субвирионные вакцины). Для инактивации бактерий и вирусов применяют формальдегид, спирт, фенол или температурное воздействие, ультрафиолетовое облучение, ионизирующую радиацию.

Для выделения из бактерий и вирусов антигенных комплексов (гликопротеинов, ЛПС, белков) применяют трихлоруксусную кислоту, фенол, ферменты, изоэлектрическое

осаждение, ультрацентрифугирование, ультрафильтрацию, хроматографию и другие физические и химические методы.

Получают инактивированные вакцины путем выращивания на искусственных питательных

средах патогенных бактерий или вирусов, которые затем подвергают инаktivации, разрушению (в случае необходимости), выделению антигенных комплексов, очистке, конструированию в виде жидкого или лиофильно высушенного препарата. В препарат обязательно добавляют консервант, иногда — адъюванты.

Дозируют вакцину в антигенных единицах; применяют, как правило, подкожно, внутримышечно в виде нескольких инъекций на курс вакцинации.

Молекулярные вакцины

В молекулярных вакцинах антиген находится в молекулярной форме или же в виде фрагментов его молекул, определяющих специфичность антигенности, т. е. в виде эпитопов, детерминант. Протективный антиген в виде молекул можно получить биологическим синтезом в процессе культивирования природных патогенных микробов, например, токсигенных бактерий — дифтерии, столбняка, ботулизма и др. Синтезируемый этими бактериями токсин в молекулярной форме превращают затем в анатоксин, т. е. нетоксичные молекулы, сохраняющие специфическую антигенность и иммуногенность. Развитие генной инженерии, создание рекомбинантных бактерий и вирусов, способных синтезировать молекулы несвойственных им антигенов, открыли возможности получения молекулярных антигенов в процессе культивирования рекомбинантных штаммов. Показано, что таким образом можно получить антигены ВИЧ, вирусных гепатитов, малярии, кори, полиомиелита, гриппа, туляремии, бруцеллеза, сифилиса и других возбудителей болезней. В медицинской практике уже используется молекулярная вакцина против гепатита В, полученная из антигена вируса, продуцируемого рекомбинантным штаммом дрожжей. В будущем способ получения молекулярных вакцин из антигенов, синтезируемых рекомбинантными штаммами, будет развиваться быстрыми темпами. Наконец, антиген в молекулярной форме, особенно детерминанты антигена, можно получить химическим синтезом, после расшифровки его структуры. Этим способом уже синтезированы детерминанты многих бактерий и вирусов, в том числе ВИЧ. Однако химический синтез антигенов более трудоемок и имеет

ограниченные возможности по сравнению с биосинтезом. Из полученных биосинтезом или химическим синтезом антигенов или его эпитопов конструируют молекулярные вакцины.

Анатоксины (токсоиды)

Примером молекулярных вакцин являются анатоксины: дифтерийный, столбнячный, ботулинический (типов А, В, Е), гангренозный (перфрингенс, нови и др.), стафилококковый, холерный.

Принцип получения анатоксинов состоит в том, что образующийся при культивировании соответствующих бактерий токсин в молекулярном виде превращают в нетоксичную, но сохраняющую специфическую антигенность форму — анатоксин путем воздействия 0,4% формальдегида и тепла (37 °С) в течение 3—4 недель. Полученный анатоксин подвергают

очистке и концентрированию физическими и химическими метлами для удаления балласт-

ных веществ, состоящих из продуктов бактерий и питательной среды, на которой они выраши-И вались. К очищенному и концентрированному анатоксину для повышения его иммуногенности добавляют адьюванты, обычно сорбенты — гели $Al(OH)_3$ и $Al(PO_4)_3$. Полученные таким образом препараты назвали очищенными сорбированными анатоксинами.

Дозируют анатоксины в антигенных единицах: единицах связывания (ЕС) анатоксина специфическим анитоксином или в единицах флокуляции (Lf). Анатоксины относятся к числу наиболее эффективных профилактических препаратов. Благодаря иммунизации дифтерийным и столбнячными анатоксинами резко снижена заболеваемость и ликвидированы эпидемии дифтерии и столбняка. Очищенные сорбированные анатоксины применяют подкожно или внутримышечно по схеме, предусмотренной календарем прививок.

Синтетические вакцины

Молекулы антигенов или их эпитопы сами по себе обладают низкой иммуногенностью по-видимому в связи с деструкцией их в организме ферментами, а также недостаточно активным процессом их адгезии иммуноком-

петентными клетками, из-за относительно низкой молекулярной массы антигенов. В связи с этим ведутся поиски повышения им-муногенности молекулярных антигенов путем искусственного укрупнения их молекул за счет химической или физико-химической связи («сшивки») антигена или его детерминанты с полимерными крупномолекулярными безвредными для организма носителями (типа поливинилпирролидона и других полимеров), который бы играл роль «шлеппера» и роль адьюванта.

Таким образом, искусственно Создается комплекс, состоящий из антигена или его детерминанты + полимерный носитель + адъ-ювант. Часто носитель совмещает в себе роль адьюванта. Благодаря такой композиции ти-мусзависимые антигены можно превратить в тимуснезависимые; такие антигены будут длительно сохраняться в организме и легче адгезироваться иммунокомпетентными клетками. Вакцины, созданные на таком принципе, получили название синтетических. Проблема создания синтетических вакцин довольно сложная, но она активно разрабатывается, особенно в нашей стране (Р. В. Петров, Р. М. Хаитов). Уже создана вакцина против гриппа на полиоксидонии, а также ряд других экспериментальных вакцин.

Адьюванты

Как было сказано выше, для усиления им-муногенности вакцин применяют адьюванты (от лат. *adjuvant*— помощник). В качестве адъ-ювантов используют минеральные сорбенты (гели гидрата окиси и фосфата аммония), полимерные вещества, сложные химические соединения (ЛПС, белково-липополисахаридные комплексы, мурамилдипептид и его производные и др.); бактерии и компоненты бактерий, например вытяжки БЦЖ, из которых готовят адьювант Фрейнда; инактивированные коклюшные бактерии, липиды и эмульгаторы (ланолин, арлацел); вещества, вызывающие воспалительную реакцию (сапонин, скипидер). Как видно, все адьюванты являются чужеродными для организма веществами, имеют различный химический состав и происхождение; сходство их состоит в том, что все они способны усиливать им-

муногенность антигена. Механизм действия адъювантов сложный. Они действуют как на антиген, так и на организм (А. А. Воробьев). Действие на антиген сводится к укрупнению его молекулы (сорбция, химическая связь с полимерным носителем), т. е. превращению растворимых антигенов в корпускулярные. В результате антиген лучше захватывается и активнее представляется фагоцитирующими и другими иммунокомпетентными клетками, т. е. превращается из тимусзависимого в тимуснезависимый антиген. Кроме того, адъюванты вызывают на месте инъекции воспалительную реакцию с образованием фиброзной капсулы, в результате чего антиген длительно сохраняется, депонируется на месте инъекции и, поступая из «депо», длительное время действует по принципу суммации антигенных раздражений (ревакцинирующий эффект). В связи с этим адъювантные вакцины называют депонированными. Адъюванты также непосредственно активируют пролиферацию клеток Т-, В-, А-систем иммунитета и усиливают синтез защитных белков организма. Адъюванты усиливают иммуногенность антигенов в несколько раз, а такие растворимые молекулярные белковые антигены, как дифтерийный, столбнячный, ботулинический анатоксины, — до ста раз (А. А. Воробьев).

Ассоциированные вакцины

С целью сокращения числа вакцин и числа инъекций при проведении массовой вакцинопрофилактики уже разработаны и ведутся дальнейшие работы по созданию ассоциированных вакцин, т. е. препаратов, включающих несколько разнородных антигенов и позволяющих проводить иммунизацию против нескольких инфекций одновременно. Создание таких вакцин научно обосновано, так как иммунная система может одновременно отвечать на десятки различных антигенов. Основная задача при создании ассоциированных вакцин состоит в сбалансированности входящих в ее состав антигенов, чтобы не было их взаимной конкуренции и чтобы препарат не вызывал повышенных поствакцинальных реакций. В состав ассоциированных препаратов могут входить как инактивированные, так и живые вакцины. Если в препарат входят од-

нородные антигены, такую ассоциированную вакцину называют поливакциной. Примером может служить живая полиомиелитная поливакцина, в которую входят аттенуированные штаммы вируса полиомиелита I, II, III типа, или полианатоксин, куда входят анатоксины против столбняка, газовой гангрены и ботулизма.

Если ассоциированный препарат состоит из разнородных антигенов, то его целесообразно называть комбинированной вакциной. Комбинированной вакциной является, например, АКДС-вакцина, состоящая из инактивированной корпускулярной коклюшной вакцины, дифтерийного и столбнячного анатоксинов. Возможна также комбинированная иммунизация, когда одновременно раздельно вводят несколько вакцин в различные участки тела — например против оспы (накожно) и чумы (подкожно). К комбинированной вакцинации прибегают в сложной противоэпидемической обстановке (К. Г. Гапачко и др.).

Массовые способы вакцинации

Успех вакцинопрофилактики зависит не только от качества вакцины, но и от процента и быстроты охвата населения или групп риска прививками. Производительность, т. е. число вакцинированных людей в один час бригадой вакцинаторов, существенно зависит от способа введения препарата. Так, при накожном (скарификационном) способе одна бригада за час может провакцинировать примерно 20 человек, при подкожном шприцевом способе — 30—40 человек, а с помощью безыгольного инъектора — порядка 1200 человек за час.

В вакцинопрофилактике применяется несколько способов введения вакцин, позволяющих в короткие сроки вакцинировать большое число людей, т. е. обладающих большой производительностью. Эти способы получили название массовых способов вакцинации (А. А. Воробьев, В. А. Лебединский). К ним относятся безыгольная инъекция, пероральный и аэрозольный способы введения вакцин.

Безыгольный способ основан на введении вакцин с помощью безыгольных инъекторов пистолетного типа, в которых, благодаря высокому давлению, создаваемому в приборе с помощью гидравлики или инертного газа,

формируется струя жидкой вакцины проникающая в необходимой объемной дозе (0,5— 1 мл) через кожу на заданную глубину (накожно, подкожно, внутримышечно). Разработано множество конструкций безыгольных инъекторов. Такие инъекторы позволяют при хорошей организации прививочной кампании за один час провакцинировать до 1200 человек.

Пероральный способ является самым быстрым, щадящим, привлекательным и адекватным, так как позволяет без насильственного нарушения наружных покровов, безболезненно прививать огромное число людей (до 1500 человек/ч одной бригадой) в любой обстановке (в поликлинике, дома, на вокзале, в поездах, самолетах и др.), без соблюдения правил асептики, без расходования медицинских материалов (спирт, йод, шприцы, вата), не требует электроэнергии и приспособленных помещений.

К сожалению, для перорального способа вакцинации пока разработано лишь ограниченное число вакцин (живая полиомиелитная, оспенная, чумная, противоязвенная вакцины), хотя предпосылки для создания пероральных вакцин против других инфекций (корь, грипп, бруцеллез, туляремия и др.) имеются. Пероральные вакцины могут иметь различную лекарственную форму в зависимости от локализации в желудочно-кишечном тракте «входных ворот» для антигена: оральные (жидкие и таблетированные, в виде конфет-драже), энтеральные (таблетированные с кислотозащитным покрытием, в желатиновых капсулах) или орально-энтеральные (таблетированные). В последние годы внимание привлекают вакцины в виде суппозитория для периректальной и перивагинальной аппликации. Пероральные и периректальные вакцины обеспечивают не только местный иммунитет слизистых оболочек (мукозальный иммунитет), но и иммунитет всего организма; пероральные вакцины иногда называют мукозальными.

Аэрозольный способ основан на введении вакцины через дыхательные пути в виде жидких или сухих аэрозолей. Для этого в закрытых помещениях, в которых размещаются вакцинируемые, с помощью распылителей создают аэрозоль вакцины в расчетных дозировках и выдерживают определенную экспозицию.

Аэрозоль вакцины проникает через верхние дыхательные пути во внутреннюю среду организма, обеспечивая как местный, так и общий иммунитет.

Производительность аэрозольного способа не превышает 600—800 человекочас на одну бригаду вакцинаторов. К сожалению, этот метод сложен: требуются распиливающие устройства, электроэнергия; не обеспечивается равномерность дозировки вакцины для каждого вакцинируемого; возможно распространение вакцинного препарата за пределы помещений; после каждого сеанса требуется обработка помещений с целью удаления осевших аэрозолей вакцины и т. д. В связи с перечисленным аэрозольная вакцинация является резервным способом — на случай сложной противоэпидемической обстановки.

В вакцинопрофилактике иногда используют интраназальный способ аппликации живых вакцин, например против гриппа, кори и других инфекций.

Условия эффективности применения вакцин

Эффективность вакцинации зависит от трех факторов: а) качества, т. е. иммуногенности, вакцины; б) состояния организма вакцинируемого; в) схемы и способа применения вакцины.

Качество вакцины, т. е. ее иммунизирующий эффект, побочные нежелательные реакции, которые она может вызывать, зависят от природы, т. е. иммуногенных свойств антигена, характера иммунитета (клеточный, гуморальный и т. д.), дозировки антигена. Между дозой антигена и напряженностью вызываемого иммунитета существует математическая зависимость (см. раздел 10.1.2.2.)

установленная А. В. Марковичем и А. А. Воробьевым и названная уравнением антигенности:

$$\text{LgH} = \text{A} + \text{VlgD},$$

где Н — напряженность иммунитета; Д — доза антигена; А — коэффициент, характеризующий качество (иммуногенность) единицы антигена; В — коэффициент, характеризующий иммуно-реактивность (отвечаемость) организма.

По чувствительности к каждому антигену все люди существенно (в десятки и даже сотни раз) отличаются между собой, причем это различие приближается к кривой нормального распределения. Поэтому при создании любой вакцины в качестве иммунизирующей дозировки подбирают дозу антигена, обеспечивающую при определенной схеме применения препарата развитие иммунитета не менее чем у 95 % привитых. Обычно это достигается при 2—3-кратном введении вакцины. При такой схеме вакцинации максимально используется ревакцинирующий эффект. Безусловно, на эффективность вакцинации существенное влияние оказывает иммунореактивность вакцинируемого, т. е. его способность отвечать на антиген, которая зависит от состояния иммунной системы и физиологического состояния организма. Особенно влияет на эффективность вакцинации наличие первичных и вторичных иммунодефицитов, и это естественно, так как иммунная система в этих случаях не в состоянии отреагировать полноценной защитой. Однако имеет значение и общефизиологическое состояние организма, которое оказывает влияние на общую и иммунологическую реактивность последнего. Известно, что на общую реактивность организма оказывают влияние полноценность питания (особенно белкового), наличие витаминов (особенно А и С), экологические и социальные условия жизни, профессиональные вредности, соматические и инфекционные болезни и даже климатогеографические условия. Понятно, что при неблагоприятных условиях, отражающихся на общей физиологической реактивности организма, способность иммунной системы отвечать полноценной реакцией на антиген существенно снижена, но возрастает риск увеличения нежелательных поствакцинальных осложнений. Поэтому существует перечень не только показаний, но и противопоказаний к вакцинации.

Имунологическую эффективность вакцин предварительно оценивают в эксперименте, а окончательно — в эпидопыте. В экспериментальных условиях иммуногенность определяют по коэффициенту защиты на чувствительных к антигену и, соответственно, к патогенному микробу модельных животных (белые мыши, морские свинки, кролики, обе-

зьяны). Определяют процент заболевших или павших животных в группе иммунизированных вакциной и в группе контрольных не-иммунизированных животных (при введении им определенной дозы вирулентной культуры или токсина).

Коэффициент защиты представляет собой отношение процента павших или заболевших животных в опытной и контрольной группах. Например, если в опытной группе погибло 10 % животных, а в контрольной — 90 %, то коэффициент защиты равен: $90/10=9$.

В эпидопыте устанавливают коэффициент эффективности вакцинации, определяя в больших коллективах людей соотношение числа или процента заболевших в группе, подвергшейся вакцинации, и в равноценной группе невакцинированных людей. В табл. 14.2 приведены примерные величины коэффициента защиты, полученные в эксперименте для отдельных вакцин.

Общая характеристика вакцин, применяемых в практике

Для вакцинопрофилактики в настоящее время применяется примерно 40 вакцин, половина из которых — живые вакцины.

Перечень основных вакцин, их примерная защитная эффективность и авторы, разработавшие вакцины, приведены в табл. 14.2, из которой видно, что вакцины существенно различаются по своей эффективности, иногда в десятки раз. Однако независимо от этого применение в практике всех вакцин целесообразно, о чем свидетельствует значительное снижение заболеваемости и смертности среди вакцинированных, что позволяет не только сохранить здоровье и даже жизнь миллионам людей, но и дает большой экономический эффект. Вакцинация является наиболее эффективным и экономичным способом борьбы с инфекционной заболеваемостью.

Длительное время шла дискуссия по вопросу, какие вакцины предпочтительнее — живые или инактивированные. Сравнение этих двух групп вакцин по ряду показателей (иммуногенность, безвредность, реактогенность, простота применения, стандартность, экономичность производства и др.) привело к выводу о том, что предпочтительнее та вакцина (будь

то живая или убитая), которая обеспечивает наиболее высокий защитный эффект, дает лучшие результаты по снижению инфекционной заболеваемости и не наносит при этом ущерба здоровью вакцинируемым.

Существуют общие требования ко всем вакцинам. Любой рекомендуемый для вакцинации препарат должен быть: иммуногенным, безопасным, не реактогенным, не вызывать аллергических реакций, не обладать терато-генностью, онкогенностью; штаммы, из которых готовят вакцину, должны быть генетически стабильными, вакцина должна обладать длительным сроком хранения, производство ее должно быть технологичным, а способ применения — по возможности, простым и доступным для массового применения.

Показания и противопоказания к вакцинации

Показаниями к вакцинации являются наличие или угроза распространения инфекционных заболеваний, а также возникновение эпидемий среди населения. При массовом проведении профилактических прививок должны учитываться противопоказания к вакцинации, так как при введении практически любой вакцины могут быть нежелательные поствакцинальные осложнения у лиц с теми или иными отклонениями в

состоянии здоровья. Противопоказания определены для каждой вакцины в наставлении по ее применению. Общими противопоказаниями к вакцинации являются:

- острые инфекционные и неинфекционные заболевания;
- аллергические состояния;
- заболевания ЦНС;
- хронические заболевания паренхиматозных органов (печени, почек);
- тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы;
- выраженный иммунодефицит;
- наличие злокачественных новообразований.

Поствакцинальные реакции в виде кратковременного повышения температуры тела, местных проявлений (гиперемия, отек на месте инъекции), если они не превышают границу указанных в наставлении по применению вакцины, не являются противопоказанием к прививкам.

Календарь прививок

В каждой стране, в том числе и в России, действует календарь прививок (утвержден Министерством здравоохранения), в котором регламентируется обоснованное проведение во все возрастные периоды человека вакцинаций против определенных инфекционных болезней. В календаре указывается, какими вакцинами и по какой временной схеме должен быть привит каждый человек в детском возрасте и во взрослом периоде. Так, в детском возрасте (до 10 лет) каждый человек должен быть привит против туберкулеза, кори, полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка, гепатита В, а в эндемичных районах — по особо опасным заболеваниям и против этих инфекций.

В России принят Федеральный закон «О вакцинопрофилактике инфекционных заболеваний человека», который определяет права и обязанности граждан и отдельных групп населения в области вакцинопрофилактики, а также правовое регулирование государственных органов, учреждений, должностных лиц и установление их ответственности в области вакцинопрофилактики.

Бактериофаги

Бактериофаги относятся к иммунобиологическим препаратам, созданным на основе вирусов, поражающих бактерии. Находят применение в диагностике, профилактике и терапии многих бактериальных инфекций (брюшной тиф, дизентерия, холера и т.д.). Механизм действия бактериофагов основан на специфичности фагов к размножению в соответствующих бактериях, что ведет к лизису клеток. Следовательно, лечение и профилактика с помощью бактериофагов носят специфический характер, так как направлены на уничтожение (лизис) бактерий. На этом же принципе основаны фагодиагностика, специфическая индикация и идентификация бактерий с помощью фагов (фаготипирование). Бактериофаги применяют наряду с другими ИБП в случае эпидемических вспышек инфекционных болезней для предупреждения их распространения, а также для лечения больных с точно установленным диагнозом и фаготипированным возбудителем.

Бактериофаги получают культивированием пораженных фагом бактерий на питательных средах и выделением из культуральной жидкости фильтрата, содержащего фаги. Этот фильтрат подвергают лиофильному высушиванию и таблетированию. Возможно также получение бактериофага в виде суспензий. Активность бактериофага устанавливают

путем титрования на соответствующих, чувствительных к фагу, культурах бактерий, выращенных на плотных или жидких питательных средах, и выражают числом частиц фага, содержащихся в 1 мл суспензии или в одной таблетке.

Назначают бактериофаги с профилактической и лечебной целью перорально или местно (например, орошение раневой поверхности в случае стафилококковой или другой раневой инфекции) длительными курсами. Эффект фагопрофилактики и фаголечения — умеренный.

Пробиотики

Пробиотики относятся к иммунобиологическим препаратам, содержащим культуру живых непатогенных бактерий — представителей нормальной микрофлоры кишечника человека и предназначенным для коррекции, т. е. нормализации, качественного и количественного состава микрофлоры человека в случае их нарушения, т. е. при дисбактериозах.

Пробиотики применяют как с профилактической, так и с лечебной целью при дисбактериозах различной этиологии: при соматических и инфекционных болезнях, при экологических и профессиональных влияниях на организм и его микрофлору, при вторичных иммунодефицитах, при нерациональном питании, которые зачастую сопровождаются нарушением микрофлоры, особенно желудочно-кишечного тракта. Поскольку дисбактериозы широко распространены среди населения, так как полиэтиологичны, пробиотики относятся к числу препаратов массового применения, производятся в нашей стране в больших количествах и ими постоянно снабжается аптечная сеть.

К наиболее распространенным пробиотикам относятся «Колибактерин», «Бифидумбактерин», «Лактобактерин»,

«Бификол», «Субтилин», в состав которых входят соответственно кишечная палочка, бифидобактерии, лактобактерин, споры субтилис или их комбинации.

Препараты представляют собой лиофильно высушенные живые культуры соответствующих микроорганизмов с добавками стабилизаторов и вкусовых веществ и выпускаются в виде порошков или таблеток. Дозируются пробиотики по числу живых бактериальных клеток в таблетке или в 1 г; одна доза обычно содержит 10^7 - 10^8 живых бактерий.

В настоящее время широкое применение нашли пробиотики в виде молочнокислых продуктов: «Био-кефир», кефир «Бифидок» и другие, содержащие живые бактерии нормальной микрофлоры человека.

Учитывая, что пробиотики содержат живые микробные клетки, они должны храниться в щадящих условиях (определенный температурный режим, отсутствие солнечной радиации т. д.).

Пробиотики назначают перорально длительными курсами (от 1 до 6 месяцев) по 2—3 раза в день и, как правило, в сочетании с другими методами лечения.

Имунобиологические препараты на основе специфических антител

Антитела относятся к числу основных им-мунореагентов, участвующих во многих иммунологических реакциях, определяющих состояние иммунитета организма. Они разнообразны по своей структуре и функциям.

В зависимости от природы и свойств антигенов, к которым они образуются, антитела могут быть антибактериальными, противовирусными, антитоксическими, противоопухолевыми, антилимфоцитарными, трансплантационными, цитотоксическими, рецепторными и т. д. В связи с этим на основе антител создано множество иммунобиологических препаратов, применяемых для профилактики, терапии и диагностики как инфекционных (бактериальных, вирусных, токсинемических), так и неинфекционных болезней, а также для исследовательских целей в иммунологии и других науках.

К иммунологическим препаратам на основе антител относятся:

- иммунные сыворотки,
- иммуноглобулины (цельномолекулярные и доменные),
- моноклональные антитела,
- иммунотоксины, иммуноадгезины,
- абзимы (антитела-ферменты).

Иммунные сыворотки. Иммуноглобулины

Иммунные лечебные и профилактические сыворотки известны уже более ста лет. Первые иммунные антитоксические противодифтерийные сыворотки получил Беринг. К настоящему времени разработаны и применяются не только антитоксические сыворотки для лечения и профилактики дифтерии, столбняка, газовой гангрены, ботулизма, но и множество противобактериальных (противотифозная, дизентерийная, противочумная и др.), а также противовирусных сывороток (гриппозная, коревая, против бешенства и др.).

Иммунные сыворотки получают путем гипериммунизации (т. е. многократной интенсивной иммунизации) животных (чаще всего лошади, ослы, иногда кролики) специфическим антигеном (анатоксином, бактериальными или вирусными культурами и их антигенами) с последующим, в период максимального антитело-образования, кровопусканием и выделением из крови иммунной сыворотки. Иммунные сыворотки, полученные от животных, называют гетерогенными, так как они содержат чужеродные для человека сывороточные белки.

Для получения гомологичных нечужеродных иммунных сывороток используют сыворотки переболевших людей (коревая, па-ротитная, оспенная сыворотки) или специально иммунизированных людей-доноров (противостолбнячная, противоботулиническая и другие сыворотки) либо сыворотки из плацентарной, а также абортной крови, содержащие антитела к ряду возбудителей инфекционных болезней вследствие вакцинации или перенесенного заболевания.

Естественно, что гомологичные сыворотки предпочтительнее гетерологичных.

Поскольку нативные иммунные сыворотки содержат в своем составе ненужные бал-

ластные белки, например альбумин, из этих сывороток выделяют и подвергают очистке и концентрированию специфические белки — иммуноглобулины.

Для очистки и концентрирования иммуноглобулинов используют различные физико-химические методы: осаждение спиртом или ацетоном на холоде, обработка ферментами, аффинная хроматография, ультрафильтрация.

Иногда, а именно для повышения специфичности и активности антител, из молекулы иммуноглобулина выделяют только анти-генсвязывающий участок (Fab-фрагменты); такие иммуноглобулины получили название доменных антител.

Активность иммунных сывороток и иммуноглобулинов выражают в антитоксических единицах, в титрах вируснейтрализующей, гемагглютинирующей, преципитирующей, агглютинирующей и т. д. активности, т. е. тем наименьшим количеством антител, которое вызывает видимую или регистрируемую соответствующим способом реакцию с определенным количеством специфического антигена.

Так, активность антитоксической противостолбнячной сыворотки и соответствующего иммуноглобулина выражают в антитоксических единицах (АЕ) или в международных антитоксических единицах (МЕ), т. е. количеством антитоксина, связывающего 100 D_{1m} или 1000 D_{1m} для белой мыши столбнячного токсина. Титр агглютинирующих или преципитирующих сывороток выражают в максимальных разведениях сыворотки, вызывающих соответствующие реакции с антигеном; вируснейтрализующие антитела — в разведениях, нейтрализующих определенное количество вируса при биопробах на культуре клеток, развивающихся куриных эмбрионах (РКЭ) или животных.

Иммунные сыворотки и иммуноглобулины применяют с лечебной и профилактической целью. Особенно эффективно применение сывороточных препаратов для лечения токсинемических инфекций (столбняк, ботулизм, дифтерия, газовая гангрена), а также для лечения бактериальных и вирусных инфекций (корь, краснуха, чума, сибирская язва и др.) в комплексе с другими способами лечения. С лечебной целью сывороточные препараты

вводят как можно раньше внутримышечно (иногда внутривенно) в больших дозах.

Профилактические дозы сывороточных препаратов значительно меньше лечебных, а препараты вводят внутримышечно обычно лицам, имевшим контакт с больным или иным источником инфекции, для создания пассивного иммунитета. При введении сывороточных препаратов иммунитет наступает через несколько часов и сохраняется 2—3 недели после введения гетерологичных в течение 4—5 недель — гомологичных сывороточных препаратов.

После введения сывороточных препаратов возможны осложнения в виде анафилактического шока и сывороточной болезни. Поэтому перед введением препаратов ставят аллергическую пробу на чувствительность к ним пациента, а вводят их по Безредке.

В некоторых случаях прибегают к пассивно-активной иммунизации, т. е. к одновременному введению сывороточных препаратов и вакцин, в результате чего быстро наступающий, но кратковременный пассивный иммунитет, обусловленный вводимыми антителами, подменяется через 2—3 недели активным иммунитетом, возникающим в ответ на введение вакцины. К пассивно-активной иммунизации прибегают для профилактики столбняка у раненых, при профилактике бешенства и других инфекций.

Моноклональные антитела

Как известно, антитела по своей структуре и функциям гетерогенны. Каждый В-лимфоцит (плазмоцит) синтезирует свой класс, подкласс, аллотип иммуноглобулина. Поэтому в ответ на введение антигена в крови появляются поли-клональные антитела, т. е. смесь иммуноглобулинов, синтезированных множеством клонов активированных В-лимфоцитов.

Для получения иммуноглобулинов, синтезируемых только одним В-лимфоцитом или полученным от него клоном, т. е. монокло-нального иммуноглобулина, необходимо иммунный В-лимфоцит (взятый от иммунизированного животного или человека) размножить в искусственных условиях (в культуре клеток) и добиться синтеза иммуноглобулинов. Однако практическое использование такого пути нереально, поскольку В-лимфоциты не размножаются *in vitro*. Учитывая это,

немецкие ученые Келлер и Мильштейн разработали метод получения моноклональных антител с помощью гибридом, т. е. гибридных клеток, образованных путем слияния иммунного В-лимфоцита с миеломной клеткой. Полученные таким образом гибридомы способны быстро размножаться *in vitro* в культуре клеток (что унаследовано от миеломной клетки) и продуцировать при этом иммуноглобулин, характерный для синтеза только взятым для получения гибридомы В-лимфоцитом.

Гибридомы, продуцирующие моноклональные антитела, размножают или в аппаратах, приспособленных для выращивания культур клеток или же вводя их внутрибрюшинно особой линии (асцитным) мышам. В последнем случае моноклональные антитела накапливаются в асцитной жидкости, в которой размножаются гибридомы. Полученные как тем, так и другим способом моноклональные антитела подвергают очистке, стандартизации и используют для создания на их основе диагностических препаратов.

С лечебной и профилактической целью моноклональные антитела, как правило, не применяют из-за риска введения генетического материала миеломных клеток. Однако они широко используются для создания диагностических препаратов и в исследовательских целях.

Иммунотоксины. Иммуноадгезины

Антитела искусственно можно получить практически к любым структурам микробной, животной или человеческой клетки и тканям, обладающим антигенностью. Например, получены антитела к рецепторам клеток, в том числе иммунокомпетентным, к адгезинам, клеточным компонентам, ферментам, комплементу, белкам крови, гормонам, иммуномодуляторам и т.д. Эти специфические антитела (в основном моноклональные) к отдельным структурам клеток нашли применение в исследовательских работах, в частности для маркировки клеток (например, CD-маркеры В-лимфоцитов), для изучения механизмов взаимодействия клеток в норме и патологии (иммуноадгезины), для адресной доставки лекарственных препаратов и подавления тех или иных биологических процессов (иммунотоксины).

Указанные выше антитела пока не находят применения для лечения и профилактики различных болезней.

Изредка находит применение антилимфо-цитарная сыворотка для подавления лимфопоза при некоторых болезнях. Однако применение иммунотоксинов и адгезинов ждет большое будущее.

Абзимы

Абзимы — антитела-ферменты. Это искусственно полученные иммуноглобулины, обладающие специфичностью антител к какому-либо промежуточному продукту биологической реакции, обладающему антигенными свойствами.

Абзимы действуют как ферменты-катализаторы и могут ускорять течение биохимических реакций в тысячи раз и более. Например, известно, что в сложном процессе свертывания крови и фибринолизисе последовательно участвует множество белков (факторы XII, XI, X, VIII и др.) Если к одному из этих антигенных белков получить антитела, то, по-видимому, эти антитела, действуя как ферменты-катализаторы, будут в состоянии ускорить или замедлить процесс свертывания крови.

Иммуномодуляторы

На функционирование иммунной системы могут оказывать влияние различные факторы и вещества: или с которыми встречается организм в повседневной жизни (социальные, экологические, профессиональные факторы), или которые используются целенаправленно для профилактики или лечения заболеваний и патологических состояний, связанных с нарушением иммунного статуса (первичные и вторичные иммунодефициты).

Вещества, оказывающие влияние на функцию иммунной системы, называют иммуномодуляторами. Их принято подразделять на экзогенные и эндогенные.

К экзогенным иммуномодуляторам относится большая группа веществ различной химической природы и происхождения, оказывающих неспецифическое активирующее или супрессивное действие на иммунную систему, но являющихся чужеродными для организма.

Эндогенные иммуномодуляторы представляют собой достаточно большую группу олигопептидов, синтезируемых самим организмом, его иммунокомпетентными и другими клетками, и способных активировать иммунную систему путем усиления пролиферации и функции иммунокомпетентных аксессуарных клеток.

К экзогенным иммуномодуляторам можно отнести разнообразные адьюванты, природные или полученные синтезом химические вещества, физические воздействия (радиация, климатические факторы), а к эндогенным иммуномодуляторам — регуляторные пептиды: интерлейкины (ИЛ-1—ИЛ-26), интерфероны (α-, β-, γ-), миелопептиды (5 пептидов), пептиды тимуса (тактивин, тимозин, тимопоэтин и др.), хемокины, ФНО, КСФ, ТФР. Как те, так и другие иммуномодуляторы могут оказывать на иммунную систему активирующее или супрессивное действие, которые могут быть специфическими и неспецифическими, направленными на активацию и подавление отдельных звеньев в работе иммунной системы.

Так, иммуностимулирующим действием обладают адьюванты: сорбенты, полимеры, полисахариды, ЛПС, комплексы, извлеченные из БЦЖ (адьювант Фрейнда) и других бактерий (продигиозан, сальмазан, мурамил-дипептид); многие химические соединения (левамизол, циклоспорин, циметидин), а также иммуоцитокнины (интерлейкины, интерфероны, пептиды тимуса, миелопептиды, ФНО и др.).

Иммуносупрессивным действием обладают все цитостатики, антагонисты пуринов (6-меркаптопурин), аминокислот, ферментов, а также кортикостероиды, антилимфоцитарная

сыворотка, моноклональные антитела к рецепторам иммунокомпетентных клеток, облучение (рентгеновские лучи, гамма-излучение и др.).

Иммуномодуляторы нашли широкое применение при первичных и вторичных иммунодефицитах различного происхождения, при онкологических болезнях, при трансплантации органов и тканей, при лечении иммунопатологических и аллергических болезней, в иммунопрофилактике и лечении инфекционных болезней и т. д. Для этого создано множество препаратов, обладающих иммуно-

модулирующим действием. К ним относятся препараты интерферона для парентерального и наружного применения (al-, be-, ga-), лейко-ферон, рекомбинантный реаферон, виферон (свечевая форма реаферона с витаминами А и С) и др. На основе интерлейкинов создан ряд препаратов, в основном полученных генно-инженерным способом: интерлейкин-1 бета (бета-лейкин), ИЛ-2, -3, -6 и др. На основе пептидов тимуса, извлеченных из тимуса крупного рогатого скота или полученных генно-инженерным способом, созданы препараты такативин, тимозин, титулин, тимопозтин. В последнее время получены из природного сырья (костного мозга), а также рекомбинантные препараты на основе миелопептидов (МП-1, МП-2, МП-3, МП-4).

Из экзогенных иммуномодуляторов следует упомянуть препараты, созданные на основе субстанций, извлеченных из микробных клеток: пирогенал (ЛПС *P. aeruginosa*), продигизан (ЛПС *P. prodigiosum*), сальмазан (ЛПС, извлеченный из сальмонелл), ликопид (модифицированный мурамилдипептид), рибомунил, который состоит из рибосом клебсиелл, диплококков с примесью мембранных протеогликанов; ЛПС микобактерий, нуклеонат натрия (натриевая соль низкомолекулярной РНК, выделенной из дрожжей) и др.

Таким образом, медицинская служба располагает большим арсеналом иммуномодуляторов, которые могут быть использованы для иммунокоррекции при различных инфекционных и неинфекционных болезнях, протекающих с вовлечением в патологический процесс иммунной системы.

Адаптогены

Эта группа препаратов близко примыкает к иммуномодуляторам. Однако в отличие от последних она обладает, помимо иммуномодулирующего действия, более широким спектром влияния на функционирование различных органов и систем. К адаптогенам относятся сложные химические вещества растительного и животного происхождения, а также искусственно синтезированные или сконструированные из комплекса природных или синтезированных биологически активных веществ. Чаще всего препараты адаптогенов

конструируются на основе биологически активных веществ растительного происхождения (фитоадаптогенов) или из гидробионтов, т. е. обитателей морей и океанов. Уже давно известно стимулирующее действие женьшеня, элеутерококка, красавки, зверобоя, плодов шиповника, семян пальмы Серены и т. д.

Наряду со стимуляцией иммунной системы адаптогены способны вызвать ряд биологических процессов и реакций, способствующих повышению резистентности организма к неблагоприятным воздействиям.

Адаптогены, как правило, применяются с профилактической целью — для предупреждения развития того или иного заболевания или укрепления здоровья, повышения устой-

чивости организма к неблагоприятным воздействиям. Обычно адаптогены назначаются длительными курсами, их принимают как биологически активные пищевые добавки. Разработано множество препаратов адаптогенов. При этом направленность их действия отличается: одни из них предназначены для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, другие — заболеваний печени, урогенитального тракта, нервной системы, онкологических болезней и т. д. Основным преимуществом адаптогенов, особенно фитоадаптогенов, является их безвредность (их можно применять годами), природная сбалансированность в них биологически активных веществ, простота приготовления и применения (экстракты и настои растений, микстура, капсулы, таблетки), экологическая чистота исходного для приготовления адаптогенов сырья.

Диагностические препараты

Для иммунодиагностики инфекционных, а также неинфекционных болезней, связанных со изменением функции иммунитета, для оценки иммунного статуса при выявлении влияния на организм неблагоприятных факторов разработано и используется в медицинской практике множество диагностических препаратов и систем. Механизм действия диагностических препаратов и систем основан на гуморальных и клеточных реакциях, выявляемых в опытах *in vitro* и *in vivo*. Комплекс этих реакций очень разнообразен и включает:

- реакции антиген—антитело на основе специфических природных антигенов и антител или же рекомбинантных белков, специфических пептидов и моноклональных антител;
- генетическое титрование на основе амплификации и молекулярной гибридизации (ПЦР);
- клеточные реакции по определению количественного и качественного состояния иммунокомпетентных клеток (Т- и В-лимфоцитов, фагоцитирующих клеток);
- определение факторов естественной резистентности (комплемента, интерферона, лизоцима и других защитных белков);
- определение иммуноцитоклинов и других биологически активных веществ, принимающих участие в регуляции иммунитета;
- кожные пробы и реакции, например аллергические.

Техника и технические средства для постановки упомянутых реакций весьма разнообразны, начиная от использования элементарных проб в пробирках или на предметном стекле и кончая сложными автоматизированными и компьютеризированными методами.

Успешно развиваются биосенсорные тест-системы. Принцип работы биосенсоров основан на регистрации с помощью детекторов физических (опалесценция, агглютинация, тепловое и другие виды излучения) и химических (образование новых продуктов и соединений) эффектов, возникающих при осуществлении специфических реакций иммунитета. Например, если реакция антиген-антитело

протекает с выделением тепла, то ее можно регистрировать по тепловому эффекту; если при действии фермента на детектируемый субстрат выделяется CO_2 , то по количеству углекислоты можно определить количество субстрата и т. д.

Для диагностики инфекционных, а также неинфекционных болезней (аллергий, иммунопатологических, опухолевых процессов, реакций отторжения трансплантата, толерантности и т. д.) разработаны сотни диагностических препаратов и систем. С их помощью диагностируют инфекции (чума, СПИД, сибирская язва, туляремия, вирусные

гепатиты, брюшной тиф, дифтерия и др.), пищевые, профессиональные и другие виды аллергий, локализацию злокачественных опухолей (рак печени, легких, прямой кишки и др.); иммунные взаимоотношения матери и плода, беременность; совместимость органов и тканей при пересадках, иммунодефицитные состояния; влияние на организм и его иммунную систему экологических, социальных и других факторов.

Чувствительность, специфичность и информативность диагностических препаратов, основанных на иммунологических принципах, как правило, выше, чем других методов диагностики. Применение моноклональных антител, очищенных и специфических антигенов, совершенствование техники регистрации реакций еще более повысили специфичность и информативность диагностических препаратов.

Таблица 14.2. Перечень основных вакцин, применяемых для иммунопрофилактики

Вид вакцины	Вакцина	Наименование вакцинного штамма	Коэффициент защиты	Авторы
Живые вирусные	Оспенная	Листер, М-63	500	С. Мареникова и др.
	Коревая	Л-16, ЭШИ и др.	20–30	А. Смородинцев, М. Чумаков и др.
	Гриппозная	Ленинград и др.	2–3	А. Смородинцев и др.
	Полиомиелитная	1, 2, 3 тип	50	А. Сэбин, М. Чумаков
	Паротитная		50	А. Смородинцев, Н. Кличко
	Желтой лихорадки	17Д «Дакар»	100	Ш. Рид и др.
	Венесуэльского энцефаломиелиита лошадей	№ 230	10	А. Воробьев, В. Андреев
Анатоксины	Дифтерийный		100	Многие авторы
	Столбнячный		100	
	Ботулинические (А, В, С, D, E)		100	А. Воробьев
	Секстанатоксин		100	А. Воробьев, Г. Выгодчиков
Инактивированные бактериальные	АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная)			
	Брюшнотифозная	Патогенные штаммы	5–10	
	Сыпнотифозная		10	
Инактивированные вирусные	Гриппозная		2–3	
	Гепатитная А		5–10	
	Герпетическая	То же	5–10	
	Клещевой энцефалит		10	
	Бешенство		10–30	
Генно-инженерная	Гепатитная В (дрожжевая)	Рекombинантный штам дрожжей	10	Многие авторы

ЗАДАНИЕ –СОСТАВИТЬ ПРЕЗЕНТАЦИЮ ПО ДАННОЙ ТЕМЕ

С УВАЖЕНИЕМ, ЕГ АРХАРОВА