

the Inhalation form of the diseases, the modern way of therapy.

KEY WORDS: siberian anthrax, biological weapon, act of terrorism, epizootic, vegetative form, lymph node, pneumonia, spore

УДК 579.841.94/871.1/845-097+615/371/373+048

ПРОБЛЕМА КЕРОВАНИХ ІНФЕКЦІЙ В УКРАЇНІ ТА НОВІ ПІДХОДИ ЩОДО УДОСКОНАЛЕННЯ ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАСОБІВ

Є.М. Бабич,¹ В.Ф. Москаленко,¹ Ю.Л. Волянський,² Ю.М. Краснопольський,² Л.Г. Верезуб,² О.Б. Колоколова,² З.М. Парамонов,³ В.С. Дідик,⁴ В.І. Чуєшов,⁴ В.І. Білозерський,⁵ Н.І. Скляр,⁵ В.В. Грінь⁶

Міністерство Охорони Здоров'я України,¹ Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України,² Харківське підприємство "Біолек",³ Національна Фармакологічна Академія,⁴ Управління охорони здоров'я Житомирської облдержадміністрації,⁵ Міська санітарно-епідеміологічна станція м. Харкова⁶

РЕЗЮМЕ

Показано, що ґрунд-імунітет достатньої напруги можна створити шляхом перорального багаторазового (9 прийомів) введення захищеного цеолітом кашлюкового антигену в дозах, у 50 разів перевищуючих ін'єкційні. Бустер-ефект досягався при введенні менших доз ентеральних форм антигенів (у 2-5 разів порівняно з дозами, що визивали формування ґрунд-імунітету)

КЛЮЧОВІ СЛОВА: керовані інфекції, профілактика, ґрунд-імунітет

В останні десятиріччя на Україні проведена значна організаційна, наукова робота по зниженню рівня захворюваності інфекціями, керованими засобами специфічної профілактики. По суті удосконалена система профілактичних заходів відносно всіх найбільш значущих інфекційних захворювань. Внаслідок спільних зусиль вчених та лікарів досягнуті значні успіхи в боротьбі проти зазначеної патології. Так, в останнє десятиріччя епідемічне поширення дифтерії змінилося реєстрацією її у вигляді спорадичних випадків, стабілізувалась на більш низьких рівнях захворюваність на кашлюк, менінгококову інфекцію та інші хвороби.

Розглядаючи перспективу подальшого підвищення ефективності профілактичної роботи, слід визначити перед усім основні напрямки її удосконалення. Аналіз літератури та дані системи епідеміологічного нагляду на території України свідчать про те, що імунізація дитячого і дорослого населення парентеральними вакцинами не може забезпечити такого високого рівня захисту, при якому досяглось би лише спорадичне поширення керованих інфекцій. Така оцінка можливостей впровадженої системи щеплення оснований на тому, що в багатьох країнах намітилась тенденція до зниження напруженості колективного імунітету проти дифтерії та кашлюку. Згідно з даними медичної служби України, серед захворілих на кашлюк біля 80% мали в минулому щеплення АКДП-вакциною.

Посилення імунізуючого ефекту ВОЗ

пов'язує в першу чергу з розробкою ентеральних вакцин [1, 2, 3]. Створення таких препаратів дозволить забезпечити безперервність антигенного стимулу, що є обов'язковою передумовою підтримання на високому рівні колективного імунітету проти інфекцій, керованих засобами специфічної профілактики.

Мета роботи: розробити підходи до створення препаратів для проведення масового щеплення в рамках бустер-вакцинації на основі ентеральних кашлюкових та дифтерійних антигенів.

В роботі були використані: протидифтерійні препарати – очищений концентрований дифтерійний анатоксин (230 Лf/мл); дифтерійна флокулююча сироватка сер. 59 (240 АЕ); 5 зразків дифтерійної мікробної маси із штаму Вейсензее, одержані від ЗАТ "Біолек"; стандартні дифтерійні та правцеві діагностикуми сер. 50 к. 2004, сер. 24 к. 1911 з активністю 1:6400; 1:280; вакцини: АД-М сер. 6-10к, АДП-М сер. 1-10к 1096, АКДП сер. 24; протикашлюкові препарати - КВ-вакцина сер. 124; кашлюковий діагностикум з титром 1:5120; 8 літрів кашлюкової суспензії (3 сер.), стандарт 70 МОМ/мл, одержаних від підприємства "Біолек"; 4 серії таблетованих форм кашлюкової вакцини, які містили в 1 таблетці 47, 250, 500 і 1000 МОМ мікробних клітин; 2 серії ліпосомальних форм кашлюкової вакцини, одержаних з інактивованої мікробної маси, та сухих мікробних клітин. Для проведення досліджень були взяті кролі породи "шиншила" вагою 3-3,2 кг, 21 твари-

на.

Ентеральні кандидат-препарати були отримані по авторській методиці [4]. Імунологічні дослідження проводили згідно методик, вказаних в наукових працях [7, 8].

Серія дослідів була проведена з убитими мікробними клітинами збудника кашлюку, які таблетували і захищали за допомогою природного цеоліту. Для одержання ґрунд-імунітету використали дві схеми, одна з них передбачала дев'ятикратне через день введення кашлюкового антигену в сумарній дозі 11250 МОМ, друга характеризувалась меншим антигенним навантаженням: щеплення проводили 5 разів з одноденним інтервалом в сумарній дозі 4500 МОМ.

Високі сумарні антигенні навантаження збудника кашлюку, що перевищували більш ніж в 58 – 125 разів відповідного компоненту сумарні дози АКДП, після перорального щеплення викликали у дослідних тварин достатньо виражений імуногенний ефект. При дев'ятиразовому введенні антигенного матеріалу аглютинини були виявлені в титрах (1:80-1:320). Проведення щеплення по другій схемі також привело до формування гуморального імунітету. Проте показники його виявились в 2-4 рази нижчими: титри антитіл не перевищували (1:40-1:80).

Виявлені імунологічні зрушення по різному ініціювали ревакцинуючу дію антигену кашлюку, який вводили тваринам через місяць після закінчення першого курсу щеплення. При складанні схеми повторного циклу, виходили з даних літератури про те, що після закладення ґрунд-імунітету послідує підтримуючі дози мікробних клітин можуть бути суттєво зниженими (5, 6). Тому ревакцинуючі цикли були проведені по скороченій схемі (трьохразово через день) з використанням значно менших (в 6-15 разів) початкових концентрацій.

Показано, що висота титрів аглютининів після повторного щеплення залежала від початкового антигенного навантаження. У тварин, в яких ґрунд-імунітет був закладений за допомогою сумарної дози (11250 МОМ), титри аглютининів через 14 та 28 днів після завершення ревакцинуючого циклу виросли з (1:80 – 1:320) до (1:640 – 1:1230), тоді як у тварин, що отримали ентеральний препарат-кандидат в нижчій сумарній концентрації (4500 МОМ), повторна доза антигену не привела до стимулювання імунітету. Суттєва відмінність в показниках імунітету відмічена і через 5 місяців після завершення дослідів. Більш інтенсивна схема щеплення забезпечила тривалий гуморальний імунітет. По закінченню вказаного строку аглютинини виявились в сироватках крові в значних тит-

рах (1:40 – 1:160), а друга група тварин характеризувалась низькими відповідними показниками (1:10 – 1:20).

Наступним етапом роботи було вивчення можливості використання ентеральних кандидат-препаратів в комбінації з парентеральним щепленням для створення ґрунд-імунітету.

З цією метою одноразові по 1 мл ін'єкції проводили АД-М вакциною в одній групі тварин та АДП-М - у другій. Повторне щеплення виконували пероральним шляхом за допомогою АД та АДП препаратами, захищених від дії шлункового соку альгінатом кальцію. Стимулювання проводили імуногенними сполуками в дозах 1251 Lf дифтерійного анатоксину.

Проведені досліді показали, що ентеральна доставка анатоксинів на фоні парентерального щеплення з місячним інтервалом введення препаратів слід оцінювати як один із можливих напрямків комбінованого використання вакцин. Поєднання вказаних шляхів щеплення дозволило підняти рівень гуморального імунітету, що знайшло відображення в дворазовому підвищенні титрів антитіл у всіх дослідних тварин.

В подальших дослідіах замість анатоксинів були взяті мікробні клітини збудника кашлюку. Ентеральні антигени представляли таблетований мікробний порошок (доза 1500 МОМ), захищений природним цеолітом.

Дослідні тварини були поділені на дві групи згідно з особливостями схем імунізації. Загальним в створенні ґрунд-імунітету явилось те, що щеплення починалося з одноразового парентерального введення АКДП-вакцини в дозі 10 МОМ.

Через місяць ґрунд-імунізацію продовжували пероральним шляхом. Одній групі тварин триразово з інтервалом в один день давали по одній таблетці кашлюкового антигену, другій – перед ентеральним введенням по зазначеній схемі антигену за три дні до щеплення проводили стимулювання фагоцитозу за допомогою меланіну.

При виборі другої схеми вакцинації виходили з того, що фагоцити приймають активну участь в транспорті різних антигенних сполук через слизову оболонку кишкового тракту. Згідно з попередніми дослідіаи меланін в концентрації 0,1% (при введенні 1мл розчину) сприяв збільшенню питомої ваги здатних до фагоцитозу лейкоцитів порівняно з контролем майже в 2 рази ($t > 3$), а поглинаюча активність відповідно підвищилась в 1,8 разів ($t > 3$). Тому, слідуючи отриманим результатам, в схему ґрунд-імунізації був включений вищезгаданий рослинний біопо-

лімер.

Отримані результати свідчать про те, що одноразове парентеральне щеплення АКДП вакциною без додаткового антигенного стимулювання приводило через 40-60 днів до суттєвого зниження (в 2-8 разів) титрів антитіл відносно дифтерійного анатоксину та збудника кашлюку.

Повторне введення пероральним шляхом мікробних клітин бордетел дозволило підтримати напруженість протикашлюкового імунітету на рівні максимальних показників його після першої вакцинації (1:80 – 1:320). Отже, проведення імунізації комбінованим методом відтворює ефект антигенного стимулювання при створенні ґрунд-імунітету.

Включення в схему вакцинації меланіну не позначилось на висоті титрів аглютининів, а проявилось в збільшенні тривалості імунологічної пам'яті.

У тварин, яких стимулювали вказаним рослинним біополімером, антитіла проти збудника кашлюку виявлялись на протязі року, що не спостерігалось у інших щеплених кроликів.

В серії дослідів були вивчені імуногенні властивості кашлюкового антигену, захищеного ліпосомальним покриттям. Вказаний комплекс використовували для ревакцинації тварин через рік після проведення ґрунд-імунізації. Первинне щеплення проводили по двом схемам. Одна група тварин отримала перорально кашлюковий антиген, покритий цеолітом в сумарній дозі 11250 МОМ, а друга – була вакцинована одноразово парентеральним шляхом (10 МОМ) АКДП-препаратом. Перед ревакцинацією у перорально щеплених кролів вихідний рівень гуморального імунітету характеризувався низькими показниками (середня геометрична титрів $(13,2 \pm 1,1) - (22,9 \pm 1,1)$), а після одноразового введення ліпосомального кашлюкового антигену титри антитіл підвищились більш ніж в 3 рази ($t > 3$).

ЛІТЕРАТУРА

1. Петрунов Б., Ненков П., Цветанов И., и др. // Журн. микробиол., 1991, № 4. С. 34 –39.
2. Медуницын Н.В. Вакцинология. -М.: Триада-Х, 1999. 272 с.
3. Єлісеєва І.В., Бабич Є.М., Краснопольский Ю.М. та ін. // Зб. Дит. інфекції. 2001. Вип.28 С.45-51.
4. Кисляк Н.С., Ленская Р.В. Клетки крови у детей в норме и патологии. М.: Медицина, 1978. 176 с.
5. Лебедев К.А., Понякина И.Д. Иммунограмма в клинической практике. -М.: Наука. 1990. 224 с.

У другій групі тварин до повторного антигенного стимулювання серологічне обстеження дало негативні результати. Ревакцинація на такому фоні також сприяла розвитку гуморального імунітету, напруженість якого досягала показників імунітету першої групи тварин.

Трансдермальна ревакцинація ліпосомально захищеним кашлюковим антигеном з використанням менших доз (182 МОМ проти 250 МОМ при ґрунд-імунізації) не дала однозначних результатів. На фоні створення ґрунд-імунітету пероральним шляхом на шкірна ревакцинація дозволила підняти рівень специфічної відповіді порівняно з вихідним в три рази ($t > 3$). Проте після парентерального щеплення з вихідними нульовими показниками трансдермальне введення енттерального препарату виявилось мало результативним. Отримані дані дозволяють допустити, що трансдермальний шлях доставки в організм антигену може бути успішним на фоні достатньо інтенсивного попереднього імуногенного подразнення.

Приведені матеріали свідчать про те, що перспектива подальшого удосконалення профілактичних заходів пов'язана з розробкою непарентеральних вакцинних препаратів. Це підтверджується результатами експериментів, які дозволяють визначити підходи до створення експериментальних вакцин.

Показано, що серед вивчених кислотно-захисних біополімерів (альгінат натрію, природний цеоліт та ліпосоми) найбільш перспективними виявилися останні дві з перелічених сполук.

Встановлено, що ефективність щеплення пероральним шляхом залежить від дози антигену та кратності його введення.

Визначено, що комбіноване щеплення за допомогою створення ґрунд-імунітету парентеральним шляхом та послідуною пероральною вакцинацією сприяє посиленню напруженості гуморального імунітету.

ПРОБЛЕМА УПРАВЛЯЕМЫХ ИНФЕКЦИЙ В УКРАИНЕ И НОВЫЕ ПОДХОДЫ К УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЮ ПРОФИ-

ЛАКТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Е.М. Бабич,¹ В.Ф. Москаленко,¹ Ю.Л. Волянский,² Ю.М. Краснопольский,² Л.Г. Верезуб,² О.Б. Колоколова,² З.М. Парамонов,³ В.С. Дидык,⁴ В.И. Чуешов,⁴ В.И. Белозерский,⁵ Н.И. Склар,⁵ В.В. Гринь

Министерство Здравоохранения Украины,¹ Институт микробиологии и иммунологи им. И.И. Мечникова АМН Украины,² Харьковское предприятие "Биолек",³ Национальная Фармакологическая Академия,⁴ Управление здравоохранения Житомирской облгосадминистрации,⁵ Городская санитарно-эпидемиологическая станция г. Харькова⁶

РЕЗЮМЕ

Показано, что грунд-иммунитет достаточного напряжения можно создать путем перорального многократного (9 приемов) введения защищенного цеолитом коклюшного антигена в дозах, в 50 раз превышающих инъекционные. Бустер-эффект достигался при введении меньших доз энтеральных форм антигенов (в 2-5 раз по сравнению с дозами, которые вызывали формирование грунд-иммунитета).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: управляемые инфекции, профилактика, грунд-иммунитет

PROBLEM OF CONTROLLED INFECTION CONTAMINATIONS IN UKRAINE AND NEW APPROACHES TO ADVANCING PREVENTIVE MEANS

E.M. Babish, V.F. Moskalenco, ¹ U.L. Volyansky, ² U.M. Krasnopolsky, ² L.G. Verezub, ² O.B. Kolokolova, ² Z.M. Paramonov, ³ V.S. Didik, ⁴ V.I. Chueshov, ⁴ V.I. Belosersky, ⁵ N.I. Sklar, ⁵ V.V. Grin⁶

The Ministry of Public Health of Ukraine,¹ Institute of a microbiology and immunologists I.I. Mechnikova AMS of Ukraine,² Kharkov firm "Biolek",³ National Pharmacological Academy,⁴ Control of public health services Zhitomir region state administration,⁵ Urban sanitary - epidemiological station of Kharkov⁶

SUMMARY

The grund-immunity of sufficient pressure can be created by peroral reusable (9 receptions) the introductions of a pertussoid antigen, protected by zeolite, in doses, in 50 times superior infection doses. The booster - effect was reached at the introducing of smaller doses энтеральных of the forms of antigens (in 2-5 times as contrasted to by doses, which one formation of grund-immunity been cause)

KEY WORDS: controlled infection, prophylaxis, grund-immunity

УДК 616.99.07-003.96

РЕГИСТРИРУЕМАЯ И ИСТИННАЯ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАРАЗИТАРНЫХ БОЛЕЗНЕЙ В УКРАИНЕ

Е.И. Бодня,¹ О.И. Повгородня,² Н.А. Микулинский,³ А.А. Головачев⁴

Медицинская академия последипломного образования,¹ Областная санитарно-эпидемиологическая станция,² Санаторий «Роща»,³ Гарнизонный военный госпиталь,⁴ Харьков

РЕЗЮМЕ

Уровень заболеваемости большинства регистрируемых инфекционных болезней в Украине постепенно снижается. На этом фоне все большую значимость приобретают болезни паразитарной природы, вызываемые патогенными простейшими и гельминтами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: паразитозы, распространенность

На фоне достигнутых успехов в борьбе с рядом паразитарных болезней не только у широкой общественности, но даже и у медицинских работников создалось впечатление о небольшом социально-экономическом значении паразитозов в современных условиях. Между тем это не соответствует действительности и, возможно, до некоторой степени связано с недостатками в существующей системе учета и регистрации паразитарных

заболеваний, которая не обеспечивает получение полноценных данных по всем нозологиям. В то же время число больных даже в экономически развитых странах остается чрезвычайно большим. Например, департамент здравоохранения и социального обеспечения США составил статистику всех умерших в стране от паразитарных болезней аналогично статистике по сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Оказа-