

- 23. Julkunen I., Hovi T., Sepp I I., M kel O, Immunoglobulin G subclass antibody responses in influenza A and parainfluenza type 1 virus infections, Clin, Exp. Immunol. 1985; 60 (1): 130 - 138.
- 24. Monteiro R.C. Role of IgA and IgA fc receptors in inflammation. J. Clin. mmunol. 2010; 30 (1): 1 9.
 25. Li Z.N., Lin S.C., Carney P.J., Li J., Liu F., Lu X. et al. IgM, IgG, and IgA antibody responses to influenza A(H1N1)pdm09 hemagglutinin in infected persons during the first wave of the 2009 pandemic in the United States. Clin. Vaccine. Immunol. 2014; 21 (8): 1054 - 1060.



H.B. Богачева (bogacheva70@mail.ru), В.Ю. Охапкина, Н.В. Пяткова, А.К. Федотов, А.С. Кучеренко

Филиал ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, Киров

Резюме

Вакцина бруцеллезная живая сухая, применяемая для иммунопрофилактики бруцеллеза, имеет целый ряд недостатков. В связи с этим в статье рассмотрена возможность использования иммуномодуляторов для повышения эффективности иммунизации и уменьшения риска развития побочных реакций и осложнений. В качестве иммуномодуляторов использовали ликопид, полиоксидоний и тимоген. По результатам оценки у различных лабораторных животных показателей клеточного и гуморального иммунитета, а также защитной эффективности живой бруцеллезной вакцины, установлено наличие комплексного стимулирующего влияния на эффективность иммуногенеза у иммуномодулятора ликопида.

Ключевые слова: иммунопрофилактика, вакцина бруцеллезная живая сухая, эффективность иммунизации, иммуномодуляторы, ликопид, тимоген, полиоксидоний, проточная цитофлуориметрия

Experimental Research of the Influence of Immunomodulators on Efficiency Using of Brucellosis Living Dry Vaccine

N.V. Bogacheva (bogacheva 70@mail.ru), V.Y. Okhapkina, N.V. Pyatkova, A.K. Fedotov, A.S. Kucherenko Branch of the Federal state establishment «48 Central Research and Development Institute» Russian Federation Ministry of Defense, Kirov

Abstract

Brucellosis living dry vaccine, used for immunization of brucellosis, has a number of drawbacks. In this regard, the article discusses the using of immunomodulators for enhance of the effectiveness of immunization and reduce of the risk of side effects and complications. Likopid, polioksidony and timogen were used as immunomodulators. As a result of valuation cellular and humoral immunity of different laboratory animals and valuation of protective efficacy of brucellosis living vaccine, the presence of a complex stimulating effect on the efficiency of immunogenesis licopid was established.

Key words: immunoprophylaxis, brucellosis living dry vaccine, the effectiveness of immunization, immunomodulators, likopid, timogen, polioksidony, flow cytometry

Ведение

Применяемая в настоящее время в Российской Федерации для иммунопрофилактики бруцеллеза людей вакцина бруцеллезная живая сухая характеризуется целым рядом недостатков. Многочисленные данные литературы указывают на относительно невысокую эффективность препарата и на множественные серьезные побочные эффекты и осложнения, сопровождающее его применение [1 - 3]. Бруцеллезная вакцина создает лишь относительный иммунитет, который сохраняется в течение 6 - 8 месяцев только у 80% привитых, а к 12 месяцам резистентными к заражению оказываются от 14 до 60% привитых и даже однократное

инфицирование способно привести к развитию болезни [4]. По данным литературы [1 – 3], вакцинация позволяет снизить уровень заболеваемости при поражении вирулентными штаммами в 5 – 15 раз, период эффективной защиты в условиях аэрогенного инфицирования не превышает 3 месяцев. Это минимальные сроки защиты среди средств иммунопрофилактики других особо опасных инфекционных заболеваний.

Высокая чувствительность вакцинного штамма к антибактериальным препаратам исключает возможность сочетанного проведения специфической и экстренной профилактики заболевания при возникновении экстренных эпидемических показаний.







Для обеспечения напряженного искусственного иммунитета контингенты лиц, постоянно подверженных риску инфицирования возбудителем бруцеллеза подлежат ежегодным ревакцинациям [5 - 7]. Многократное введение препарата сопровождается прогрессирующим развитием патологической сенсибилизации организма и дисбаланса в системе фагоцитоза и в клеточном звене иммунитета. На фоне формирующегося иммуносупрессивного состояния существенно снижается специфическая и неспецифическая иммунологическую резистентность организма [8 – 10].

Вышеизложенное определяет актуальность изучения возможности совершенствования иммунопрофилактики бруцеллеза за счет сочетанного использования вакцины и препаратов, оказывающих стимулирующее и корригирующее действие на иммунную систему.

Целью исследования – экспериментальное изучение влияния иммуномодуляторов на эффективность применения вакцины бруцеллезной живой сухой.

Материалы и методы

Питательные среды. В работе использовали сырье, материалы и реактивы, прошедшие входной контроль и отвечающие требованиям ГОСТов, ОСТов, ТУ и статей Фармакопеи.

Для выращивания культур возбудителя бруцеллеза в пробирках и на чашках Петри использовали коммерческую сухую среду («Ft»-агар) производства Оболенского ГНЦПСМ. Для приготовления разведений микробных культур применялся коммерческий мясо-пептонный бульон производства Оболенского ГНЦПСМ.

Препараты. Все препараты, применяемые в настоящей работе, соответствовали установленным срокам годности.

Вакцина бруцеллезная живая сухая, лиофилизат для приготовления раствора для накожного и подкожного применения производства ФГУП «НПО «Микроген» филиал в г. Омске «Омское предприятие по производству бактерийных препаратов», в упаковке 5 ампул вакцины по 1 мл, применяется для специфической профилактики бруцеллеза у людей. Ликопид – иммуномодулирующее средство, производство ЗАО «Пептек», г. Москва, таблетки по 10 мг, блистеры по 10 таблеток. Полиоксидоний – иммуномодулирующее средство, производство 000 «НПО Петровакс Фарм», Москва, лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения, флаконы по 6 мг лифилизата, 5 флаконов в упаковке. Тимоген – иммуномодулирующее средство, производство ФГУП «НПО «Микроген» филиал в г. Перми, раствор для инъекций, ампулы по 1 мл, содержащие 10 мг препарата, 5 ампул в упаковке. Аллерген бруцеллезный жидкий (бруцеллин), раствор для внутрикожного введения, производство ФГУП «НПО «Микроген» филиал в г. Омске «Омское предприятие по производству бактерийных препаратов», ампулы по 1 мл. 10 ампул в упаковке.

Подопытные животные. В работе использовали беспородных белых мышей обоего пола массой 18 - 22 г и беспородных морских свинок обоего пола массой 250 - 300 г. Препараты животным вводили подкожно и перорально согласно прилагаемым инструкциям. Пересчет доз иммуномодулирующих препаратов осуществляли, исходя из площади поверхности тела подопытных животных.

Методы исследования. Иммуностимулирующий эффект различных схем вакцинопрофилактики бруцеллеза оценивали косвенным способом в опытах на морских свинках по интенсивности и динамике изменения уровня специфических антител в сыворотке крови, определяемого в реакции непрямой гемагглютинации. Постановку реакции агглютинации и кожно-аллергические пробы проводили по общепринятым методикам в соответствии с инструкциями, прилагаемыми к реагентам. Специфический защитный эффект схем вакцинопрофилактики бруцеллеза оценивали в опытах на иммунизированных и в последующем зараженных высоковирулентной культурой штамма B. melitensis 16М морских свинках по доле животных, у которых по данным бактериологического исследования отсутствовали признаки заболевания. Количественную оценку различных популяций (субпопуляций) лимфоцитов в крови подопытных животных (белых мышей) на фоне развития вакцинального процесса проводили с помощью моноклональных антител, окрашенных флуорохромами («Beckman Coulter», CD3-PE-Cy7, CD45-PE-Cy5, США) CD4-APC7. CD19-FITC на проточном цитофлуориметре Navios Для подсчета аб-(«Beckman Coulter», США). солютного количества лимфоцитов использовали референсные частицы Flow-Count Fluorospheres («Beckman Coulter», США). Фагоцитарную активность лейкоцитов оценивали в образцах гепаринизированной крови экспериментальных животных, используя набор FagoFlowEx Kit («EXBIO Praha», Чешская Республика), на проточном цитофлуориметре Navios («Beckman Coulter», США).

Результаты и обсуждения

При выборе иммуномодулирующих препаратов исходили из механизмов формирования иммунного ответа при введении бруцеллезной вакцины. Возбудитель бруцеллеза является преимущественно внутриклеточным патогеном, поэтому основными участниками формирования иммунного ответа в данном случае являются макрофаги и Т-хелперы преимущественно Th1. По данным экспериментальных исследований установлено, что именно эти звенья иммунитета страдают после введения живой бруцеллезной вакцины - через 7 - 15 суток происходит снижение неспецифических факторов защиты организма (комплемента, лизоцима, неспецифического фагоцитоза), а также существенное угнетение Т-клеточного иммунитета [1, 11]. В





связи с этим в данной экспериментальной работе были выбраны иммуномодуляторы, влияющие на активность макрофагов и Т-лимфоцитов, а именно, – полиоксидоний, ликопид и тимоген.

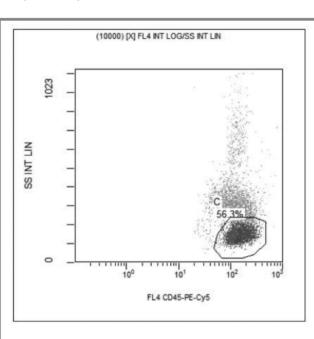
На первом этапе исследований изучали влияние живой бруцеллезной вакцины и ее сочетаний с иммуномодуляторами на показатели клеточного иммунитета. Для этой цели использовались нелинейные белые мыши, которых объединили в 4 группы по 20 животных в каждой. Животным всех четырех групп вводили вакцину бруцеллезную живую сухую подкожно однократно в дозе 400 млн микробных клеток согласно инструкции по применению препарата. Во второй, третьей и четвертой группах животным одновременно с

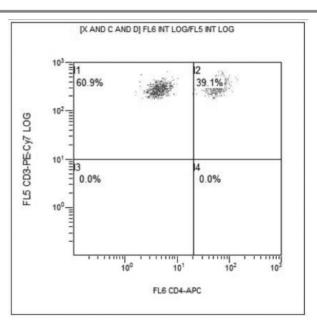
вакцинацией вводили иммуномодуляторы соответственно: ликопид ежедневно перорально по 0,025 мг пятикратно, полиоксидоний через день внутримышечно по 0,015 мг трехкратно, тимоген ежедневно внутримышечно по 0,025 мг пятикратно.

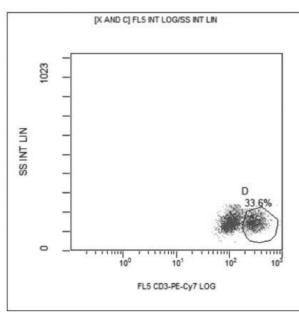
Анализ относительного и абсолютного содержания в крови лимфоцитов, а также фагоцитарной активности лейкоцитов у подопытных животных проводили до (фоновые значения показателей) и на 14, 28 и 42 день после введения препаратов.

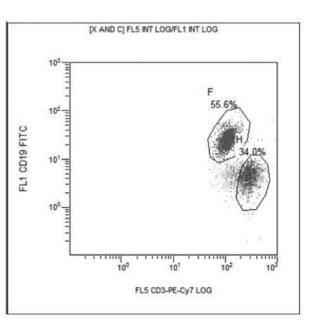
Для подсчета абсолютного и относительного содержания в крови популяций и субпопуляций лимфоцитов животных был создан протокол цитофлуориметрического анализа, представленный на рисунке

Рисунок 1. Протокол цитофлуориметрического анализа для определения абсолютного и относительного количества лимфоцитов крови мышей



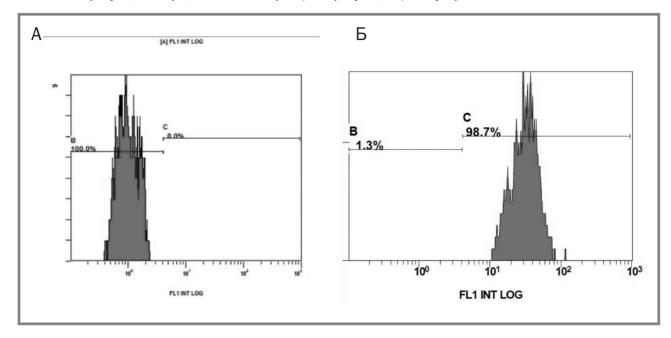






86

Рисунок 2. Протокол цитофлуориметрического анализа для определения фагоцитарной активности лейкоцитов крови мышей: А – гранулоциты отрицательного контроля; Б – гранулоциты, стимулированные Е. coli



1, для оценки фагоцитарной активности лейкоцитов крови мышей - протокол цитофлуориметрического анализа, представленный на рисунке 2.

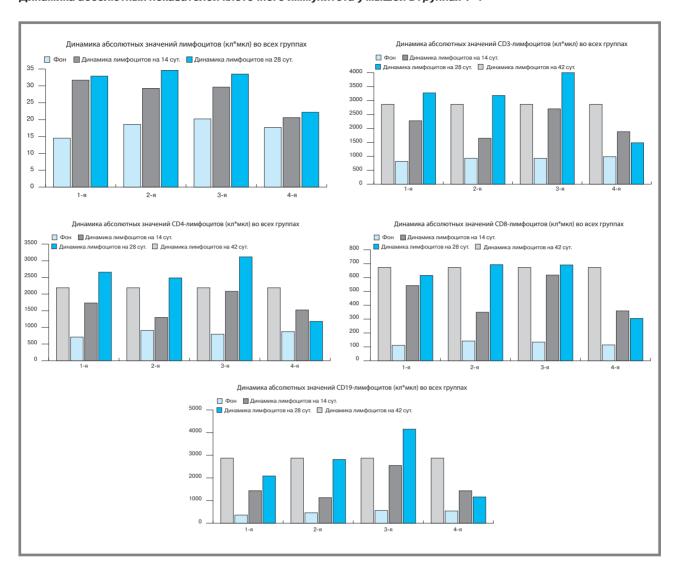
Из данных, представленных на рисунках 3 и 4, следует, что на фоне введения бруцеллезной вакцины в 1-й группе животных на 14 сутки происходит достоверное снижение абсолютного количества всех CD-клеток. Уменьшение общего количества лимфоцитов в период вакцинального процесса отмечается как за счет CD19-, так и CD3-лимфоцитов. Уровень содержания в крови СD3-лимфоцитов снижен преимущественно за счет CD8-клеток. На 28-е сутки наблюдается постепенное повышение в крови абсолютного количества лимфоцитов относительно 14-х суток, но уровень их не достигает фоновых значений показателя к окончанию исследования (42 суткам). Достоверно сниженным относительно фона остается уровень CD19-лимфоцитов. Подобная динамика показателей клеточного иммунитета наблюдается в первой группе мышей и со стороны процентного содержания клеток крови: состояние иммуносупрессии на 14-е сутки наблюдается по показателю общего количества лимфоцитов, также за счет CD19- и CD8-лимфоцитов. На 28-е сутки отмечается положительная динамика показателей клеточного иммунитета - увеличивается количество CD19- и CD8-лимфоцитов, однако это сопровождается резким иммунологическим провалом на 14-е сутки Т-хелперов. На 42-е сутки сохраняется достоверное снижение процентного содержания в крови у животных относительно фона CD19- и CD8лимфоцитов.

Оценка фагоцитарной активности гранулоцитов и окислительного взрыва после стимуляции клеток E.coli, проведенная при использовании набора FagoFlowEx Kit на проточном цитофлуориметре Navios («Beckman Coulter», США), не выявила достоверных изменений анализируемых показателей в контрольной группе животных, вакцинированных только живой бруцеллезной вакциной.

Во 2-й, 3-й и 4-й группах на фоне введения соответственно ликопида, полиоксидония и тималина также отмечалось снижение показателей клеточного иммунитета на 14-е сутки от момента введения вакцины, которое было менее выраженным по сравнению с первой группой. Абсолютные значения всех анализируемых показателей клеточного иммунитета в течение вакцинального процесса имели положительную динамику к 28-м суткам во всех трех группах. Причем достоверное повышение на 28-е сутки абсолютного содержания в крови общего количества лимфоцитов, CD19-, CD3-лимфоцитов (преимущественно за счет СD4-лимфоцитов) отмечалось преимущественно в 3-й группе животных, которым параллельно с живой бруцеллезной вакциной вводили полиоксидоний. На 42-е сутки рост популяций и субпопуляций лимфоцитов наблюдался во 2-й и 3-й группах животных, достоверно превышая фоновые значения показателей в соответствующих группах, а также значительно превосходя уровень в 1-й (контрольной) группе. В 4-й группе животных, получающих тимоген, на 42-е сутки отмечается снижение абсолютного содержания в крови клеток иммунной системы относительно 28-х суток, уровень их не достигал фоновых значений к окончанию исследования.

Процентное содержание в крови популяций и субпопуляций лимфоцитов во 2-й, 3-й и 4-й группах было таким же как в 1-й группе, однако была более выражена на 14-е сутки стимуляция СD4клеток в группах животных, получающих ликопид и тималин, на 28-е и 42-е сутки достоверно по-

Рисунок 3. Динамика абсолютных показателей клеточного иммунитета у мышей в группах 1-4



вышался уровень CD19-клеток во всех группах, с максимальной стимуляцией в группе, получающей полиоксидоний.

Оценка фагоцитарной активности гранулоцитов и окислительного взрыва в группах животных, получающих иммуномодуляторы, показала максимальный эффект действия на неспецифическое звено иммунной системы ликопида и полиоксидония.

Таким образом, максимальное иммуномодулирующее действие на показатели клеточного иммунитета при введении живой бруцеллезной вакцины оказывают ликопид и полиоксидоний. Ликопид, стимулируя моноцитарно-макрофагальное звено иммунитета, создает платформу для активации адаптивного иммунитета, повышая функциональную активность макрофагов и Т-хелперов для презентации бруцеллезного антигена В-лимфоцитам, уровень которых по абсолютному и процентному содержанию по результатам данной работы был выше, чем в контрольной группе животных. Полиоксидоний, являясь универсальным стимулятором иммунитета, эффективно воздействовал на все звенья иммунного процесса.

Многочисленные исследования по изучению адъювантных свойств иммуномодуляторов, демонстрируют их стимулирующее влияние на иммуногенность вакцин. Установлено, что использование препаратов с иммуномодулирующей активностью при вакцинации оказывает влияние на развитие антигенспецифического иммунного ответа [12 – 15].

Для подтверждения установленных закономерностей на следующем этапе исследований общую защитную эффективность живой бруцеллезной вакцины и ее сочетаний с иммуномодуляторами оценивали в опытах на наиболее адекватной лабораторной модели экспериментального бруцеллеза — морских свинках, динамика вакцинального иммуногенеза у которых более сопоставима с таковой у человека и может контролироваться с использованием иммунологических тестов, рекомендованных для человека.

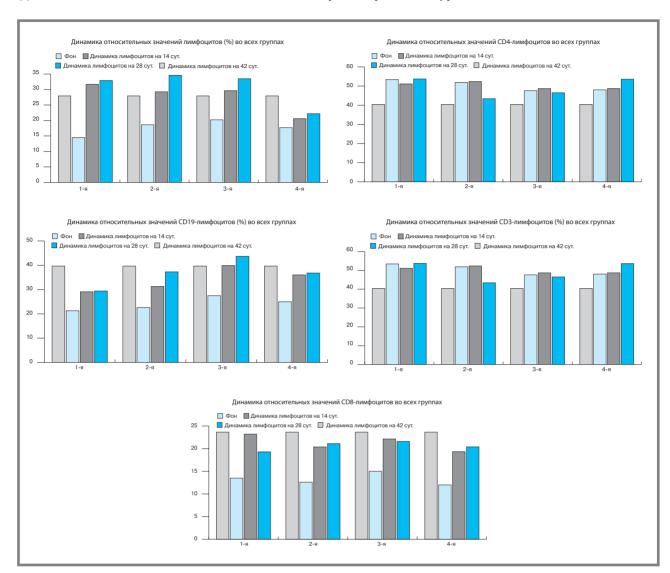
Для этой цели животных разбили на несколько групп по 10 – 12 животных в каждой. Животным всех групп вводили вакцину бруцеллезную живую сухую подкожно однократно в дозе 400 млн. микробных клеток согласно инструкции





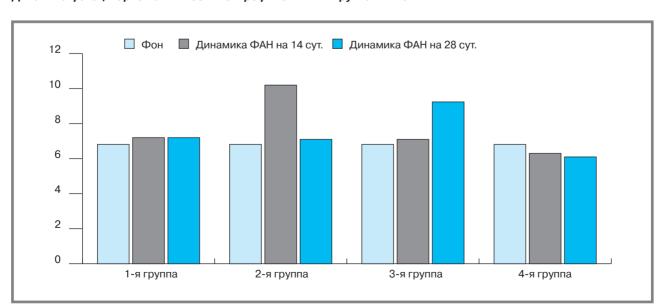


Рисунок 4. **Динамика относительных показателей клеточного иммунитета у мышей в группах 1 – 4**



(

Динамика фагоцитарной активности нейтрофилов в 1 – 4 группах животных







Эпидемиология и Вакцинопрофилактика № 2 (87)/2016

4/8/16 1:40 PM

по применению препарата. В опытных группах животным одновременно с вакцинацией вводили иммуномодуляторы: ликопид ежедневно перорально по 0,2 мг пятикратно, полиоксидоний через день внутримышечно по 0,12 мг трехкратно, через день тимоген внутримышечно по 0,025 мг пятикратно.

После вакцинации у животных регулярно проводили сравнительную оценку динамики развития иммунного ответа по уровню антител-агглютининов в сыворотке крови.

Изучение защитного эффекта экспериментальных схем иммунизации осуществляли в период наиболее выраженного специфического иммунного ответа организма и в период его спада (30 сут. и 90 сут. с момента вакцинации соответственно). С этой целью через необходимый промежуток времени животных заражали, вводя под кожу задней лапки культуру высоковирулентного штамма B. melitensis 16M. Для выявления отчетливых различий защитного эффекта использовали повышенные заражающие дозы возбудителя в пределах от 500 до 1000 ИД... Во всех случаях через 30 сут. после заражения у животных оценивали степень специфической сенсибилизации организма путем постановки аллергической кожной пробы Бюрне, забирали кровь для постановки реакции агглютинации и проводили бактериологическое обследование путем высева гомогената внутренних органов на плотную питательную среду «Ft»-агар в чашках Петри. При бактериологическом обследовании животных использовалась селективная питательная среда с добавлением пенициллина в концентрации 10 ед⋅мл¹, которая полностью подавляет рост культуры вакцинного штамма, не влияя на рост вирулентного, и тем самым, позволяет дифференцировать их.

Защитный эффект оценивали по доле животных, у которых по результатам бактериологического обследования не отмечалось развития заболевания.

Как следует из данных, приведенных в таблице 1, наиболее быстро и интенсивно, превышая контрольные показатели, процесс продукции специфических антител происходит при сочетанном введении живой бруцеллезной вакцины с тимогеном и ликопидом. При использовании указанных препаратов уровень агглютининов достигал максимальных значений, а также сохранялся в течение более длительного периода времени. Введение полиоксидония практически не повлияло на динамику антителогенеза по сравнению с контролем.

При заражении животных высокими дозами культуры вирулентного штамма через 30 и 90 суток после иммунизации было установлено, что совместное введение с живой бруцеллезной вакциной ликопида и тимогена позволяет повысить защитный эффект на 15 — 23%. Полиоксидоний подобного действия не отмечалось. При введении всех иммуномодуляторов проявлялось существенное (до нескольких раз) уменьшение аллергической кожной реакции при введении специфического антигена. Меньшая степень развития сенсибилизации организма животных имеет большое значение для снижения уровня формирования побочных эффектов и осложнений вакцинального процесса.

Таким образом, результаты комплексной оценки возможности совершенствования иммунопрофилактики бруцеллеза с использованием иммуномодуляторов показали, что оптимальным препаратом, обеспечивающим стимуляцию клеточного звена иммунитета, повышающим иммуногенность и протективный эффект живой бруцеллезной вакцины, является ликопид. Несмотря на то, что полиоксидоний положительно влиял на показатели клеточного иммунитета при сочетанном введении с бруцеллезной вакциной в опытах на белых мышах, ожидаемого повышения защитного эффекта в опытах по заражению морских свинок вирулентной культурой бруцелл обнаружено не было. Вероятно, это отчасти можно объяснить биологическими различиями использованных моделей. Применение тимогена совместно с живой бруцеллезной вакциной в сравнении с другими анализируемыми препаратами показало преимущественное избирательное влияние на Т-клеточное звено иммунитета, а именно, Т-хелперы, обеспечивая повышение процента содержания данной субпопуляции в крови животных, что и следовало с большей вероятно-

Таблица 1. Динамика антителогенеза у морских свинок, иммунизированных живой вакциной в сочетании с иммуномодуляторами разных групп

Препарат	Уровень агглютининов в сыворотке крови на сут наблюдения, $\mathbf{X}_{_{\mathrm{cp}}}(\mathbf{X}_{_{\mathrm{min}}}\text{-}\mathbf{X}_{_{\mathrm{max}}})$, МЕ						
	7	14	21	28	90		
Полиоксидоний	128	333	533	426	53		
	(80 – 160)	(160 – 640)	(320 – 640)	(320 – 640)	(40 – 80)		
Тимоген	133	480	733	480	187		
	(80 – 160)	(160 – 640)	(320 – 1280)	(320 – 640)	(80 – 160)		
Ликопид	240	480	960	746	224		
	(80 – 320)	(160 – 640)	(640 – 1280)	(320 – 1280)	(80 – 320)		
Контроль	120	320	640	533	80		
	(40 – 160)	(320 – 320)	(320 – 1280)	(320 – 640)	(40 – 160)		



Таблица 2.

Результаты обследования морских свинок, иммунизированных живой бруцеллезной вакциной в сочетании с иммуномодуляторами разных групп, после заражения на 30 и 90 сут после иммунизации

Срок заражения,	Препарат	Уровень агглютини крови животных,)		Интенсивность аллергической	Доля незаболевших животных, процент
сут.		заболевших	незаболевших	кожной пробы, мм	
30	Полиоксидоний	284 (160 – 320)	173 (80 – 320)	10,0	62
	Тимоген	360 (160 – 640)	250 (80 – 320)	7,0	86
	Ликопид	480 (160 – 640)	280 (160 – 320)	8,2	90
	Контроль (вакцина)	320 (160 – 640)	120 (40 – 160)	15,0	70
90	Полиоксидоний	640 (320 – 1280)	120 (40 – 320)	10,0	27
	Тимоген	640 (320 – 1280)	160 (80 – 320)	8,0	44
	Ликопид	640 (320 – 1280)	160 (80 – 320)	9,0	40
	Контроль (вакцина)	640 (320 – 1280)	80 (40 – 160)	12,0	25

стью ожидать от тимического иммуномодулятора. Влияние тимогена на уровень В-лимфоцитов было несколько ниже, чем у ликопида и полиоксидония, однако повышение защитного эффекта вакцинации на фоне его применения было сравнимо с ликопидом.

Выводы

1. Из числа изученных иммуномодуляторов ликопид оказывает комплексное стимулирующее влияние на клеточное звено иммунитета, существенно уменьшает сенсибилизацию организма, позволяя снизить риск развития побочных реакций и осложнений, а также повышает защитный эффект живой бруцеллезной

вакцины на 15 - 23% даже при заражении высокой дозой вирулентной культуры возбудителя.

- 2. Проведенные исследования определяют целесообразность сочетанного курсового применения ликопида с живой бруцеллезной вакциной с целью повышения эффективности иммунопрофилактики бруцеллеза и уменьшения риска развития побочных эффектов.
- 3. Значительным преимуществом препарата также является форма его выпуска (таблетки), что обеспечивает его удобство при проведении массовых мероприятий по специфической профилактике бруцеллеза.

Литература

- Цирельсон Л.Е. Клинико-иммунологические особенности бруцеллеза на фоне специфической вакцинации: Дис. ... д-ра мед. наук. Алма-Ата; 1992.
- Цирельсон Л.Е, Желудков М.М. Обзор проблем вакцинопрофилактики бруцеллеза. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013; 3 (70): 77 81.
- Охапкина В.Ю, Дармов И.В., Шабалин Б.А. Иммунопрофилактика бруцеллеза у человека. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2007; 3: 51 55.
- Щербак Ю.Ф. Бруцеллез. Москва: Медицина; 1967.
- Постановление Правительства от 15 июля 1999 г. № 825 «Об утверждении перечня работ, выполнение которых связано с высоким риском заболевания инфекционными заболеваниями и требует обязательного проведения профилактических прививок». Available at: http://base.garant.
- MУ 3.1.7.1189-03 «Профилактика и лабораторная диагностика бруцеллеза людей». Available at: http://base.garant.ru/4183574
- Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л., ред. Санитарные правила и методические документы. Москва: Изд-во «ИНТЕРСЕН»; 2006.
- Юшков В.В., Юшкова Т.А. Иммунодефициты и вакцинация. Тезисы доклада II Международной конференции «Современная вакцинология», посвященной 100-летию НПО «БИОМЕД». Пермы: Изд-во «Звезда»; 1998: 24 25.
- Дармов И.В., Борисевич И.В., Печенкин Д.В., Богачева Н.В., Крючков А.В. Динамика показателей клеточного иммунитета на фоне введения чумной живой сухой вакцины. Клиническая лабораторная диагностика. 2009; 8: 24 – 27.

 10. Фунтикова Т.Н., Бурцева Н.П., Цыганкова О.И. Некоторые особенности развития иммунитета у людей, многократно вакцинированных живой сиби-
- реязвенной вакциной. Материалы Всероссийской научной конференции «Иммунология и специфическая профилактика особо опасных инфекций». Саратов: 1993: 199 - 200.
- 11. Козловский В.Н. Живые туляремийная и бруцеллезная вакцины как индукторы иммунопатологических реакций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 1997.
- 12. Аксенова Л.Ю. Изучение основных биологических свойств живой сибиреязвенной антибиотикоустойчивой вакцины СТИ-ПР в процессе длительного хранения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону; 2005.
- 13. Воробьев А.А. Принципы классификации и стратегия применения иммуномодуляторов в медицине. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002: 4: 93 - 98.

 \bigcirc







- 14. Пинегин Б.В., Некрасов А.В., Хаитов Р.М. Иммуномодулятор Полиоксидоний: механизмы действия и аспекты клинического применения. Цитокины и воспаление. 2004; 3 (3): 41 - 47
- 15. Пинегин Б.В., Ханухова Л.М., Рабинович О.Ф., Андронова Т.М. Новые аспекты клинического применения ликопида при заболеваниях, связанных с нарушением иммунитета. Медицинская Иммунология. 1999: 3 (4): 127 - 128.

References

- Cirel'son L.E. Clinical and immunological features of brucellosis on the background of specific vaccination. PhD of med. sci. diss. Alma-Ata; 1992 (in Russian).
- Cirel'son L.E. Overview of the problems of brucellosis vaccination. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2013; 3 (70): 77 81 (in Russian)
- Ohapkina V.Yu., Darmov I.V., Shabalin B.A. Immunization of brucellosis of human. Epidemiology and Infectious Diseases. 2007; 3: 51 55 (in Russian).
- Shherbak Yu.F. Brucellosis. Moscow: Medicine; 1967 (in Russian).
- Government Decree of July 15, 1999 Nº 825 «On approval of the list of jobs that are associated with a high risk of infectious diseases and requires mandatory of preventive vaccinations». Available at: http://base.garant.ru/12116330
- MU 3.1.7.1189-03 «Prevention and laboratory diagnosis brucellosis of people». Available at: http://base.garant.ru/4183574
- Onishhenko G.G., Cherkasskij B.L. Sanitary regulations and methodical documents. Moscow: publ. «INTERSEN»; 2006 (in Russian).

 Jushkov V.V., Jushkova T.A. Immunodeficiencies and vaccination. Abstracts of the report II International Conference «Modern vaccinology», devoted to the
- 100th-anniversary of the NPO «BIOMED», Perm: Izdatel-stvo «Zvezda»; 1998: 24 25 (in Russian).

 Darmov I.V., Borisevich I.V., Pechenkin, D.V., Bogacheva N.V., Krjuchkov A.V. Dynamics of cellular immunity on introduction of plague living dry vaccine.

 Clinical laboratory diagnostics. 2009; 8: 24 27 (in Russian).
- 10. Funtikova T.N., Burceva N.P., Cygankova O.I. Some features of the development of immunity people which were repeatedly vaccinated by anthrax living vaccine. All-Russian Scientific Conference «Immunology and specific prevention of especially dangerous infections». Saratov; 1993: 199-200 (in Russian).
- 11. Kozlovsky V.N. Living tularemia and brucellosis vaccines as inducers of immunopathological reactions. PhD of med. sci. diss. Rostov-on-Don; 1997.
- 12. Aksenova L.Yu. Study of the major biological properties antibiotic-resistant anthrax living vaccine STI-PR during prolonged storage. Doctorate of med. sci. diss. Rostov-on-Don; 2005 (in Russian).
- Vorob ev A.A. Classification of principles and strategy of using immunomodulators in medicine. Journal of epidemiology and microbiology, Immunobiology. 2002: 4: 93 - 98 (in Russian)
- 14. Pinegin B.V., Nekrasov A.V., Haitov P.M. Immunomodulator Polioksidoniy: mechanisms of action and aspects of clinical application. Cytokines and Inflammation. 2004; 3 (3): 41 – 47 (in Russian).
 Pinegin B.V., Hanuhova L.M., Rabinovich O.F., Andronova T.M. New aspects of clinical application licopid by diseases, associated with violation of immuniti.
- Medical Immunology. 1999; 3 (4): 127, 128 (in Russian).

Полиовакцины: документ по позиции ВОЗ, март 2016 Еженедельный эпидемиологический отчет ВОЗ, № 12 (Введение)

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам ВОЗ информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы в первую очередь касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Эти документы предназначены для использования в основном сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они могут также представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп по вакцинам, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения. Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ по иммунизации (СКГЭ) (http://www.who.int/immiinization/sage/ en). Для систематической оценки качества имеющихся данных используется методология GRADE. С описанием процесса разработки документов по позиции ВОЗ в отношении вакцин можно ознакомиться на сайте: http://www.who.int/immunization/position papers/position_paper_process.pdf

В ответ на декларацию Всемирной ассамблеи здравоохранения (ВАЗ) 2012 года о том, что ликвидация полиомиелита представляет собой чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения в глобальном контексте, был разработан Стратегический план ликвидации полиомиелита на завершающей фазе на 2013 – 2018 годы. Этот план предусматривает включение по крайней мере, одной дозы инактивированной полиовакцины (ИПВ) в календари плановой иммунизации в качестве стратегического подхода по снижению потенциального риска нового появления полиовируса типа 2 после изъятия штамма Сэбина типа 2 из оральной полиовакцины (ОПВ) (Polio 1 Polio Eradication and Endgame Strategic Plan 2013-2018. Доступно на сайте: //www. polioeradication.org/resourcelibrary/strategyandwork. aspx). Этот обновленный документ по полиовакцинам заменяет предыдущий документ по позиции ВОЗ 2014 года и обобщает последние данные в этой области. Рекомендации, содержащиеся в документе по позиции ВОЗ 2014 года по использованию полиовакцин, в частности в отношении внедрения по крайней мере одной дозы ИПВ в странах, использующих только ОПВ, остаются в силе. Этот документ отражает переход на глобальном уровне от использования трехвалентной к использованию бивалентной ОПВ, который произойдет в апреле 2016 года. Рекомендации по использованию полиовакцин обсуждались на многих совещаниях СКГЭ, последний раз - в октябре 2015 года; данные, представленные на этих совещаниях, можно найти на сайте: http://www. who.int/immunization/sage/previous/en/index.html

Источник: http://www.who.int/wer

