

Действие экспериментальных препаратов *Brucella abortus* в L- и S-форме на субпопуляционный состав клеток крови и перитонеальной жидкости белых мышей (Сообщение 2)

С.А. Витязева, Т.П. Старовойтова, В.И. Дубровина (dubrovina-valya@mail.ru),
Л.М. Михайлов, К.Ю. Ястремская, Л.Е. Токарева, Н.Л. Баранникова, С.В. Балахонов

ФКУЗ «Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока» Роспотребнадзора

Резюме

Дана сравнительная оценка воздействия инактивированной вакцины *Brucella abortus* 19 BA, термоэкстрактов *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме и корпускулярного антигена *Brucella abortus* И-206 в L-форме на популяционный и субпопуляционный состав клеток крови и перитонеальной жидкости белых мышей.

Показано, что антигенные препараты *Brucella abortus* И-206 в L-форме, в отличие от инактивированной вакцины *Brucella abortus* 19 BA, не вызывают эндогенной интоксикации организма экспериментальных животных.

Ключевые слова: L- и S-формы, бруцеллез, вакцина, кровь, перитонеальная жидкость, интоксикация

The Action of inVestigational Drugs of Brucella abortus in the L- and S-forms on the Subpopulations of Blood Cells and Peritoneal Fluid of White Mice (Communication 2)

S.A. Vityazeva, T.P. Starovoitova, V.I. Dubrovina (dubrovina-valya@mail.ru), L.M. Mikhailov, K.Yu. Yastremskaya, L.E. Tokareva, N.L. Barannikova, S.V. Balakhonov

Irkutsk Anti plague Research Institute of Siberia and the Far East of IFederal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-Being Surveillance

Abstract

We have estimated the effects of the *Brucella abortus* 19 BA inactivated vaccine, thermo extracts of *Brucella abortus* I-206 in the L- and S-forms and corpuscular antigen of *Brucella abortus* I-206 in L-form on the population and subpopulation structure of blood cells and peritoneal fluid of white mice.

It was showed that the antigen preparations of *Brucella abortus* I-206 in L-form didn't caused endogenous intoxication of the organism of experimental animals in distinction from the inactivated vaccine of *Brucella abortus* 19 BA.

Key words: L- and S-forms, brucellosis, vaccine, blood, peritoneal fluid, intoxication

Введение

Для специфической профилактики бруцеллеза на территории Российской Федерации в течение длительного времени применяются живые вакцины, которые имеют ряд преимуществ перед химическими и инактивированными корпускулярными вакцинами в отношении напряженности и продолжительности поствакцинального иммунитета. Однако, обладая остаточной вирулентностью и реактогенностью, в некоторых случаях вакцинный штамм *B. abortus* 19 BA может вызывать осложнения, такие как аллергия макроорганизма, нарушение иммуногомеостаза, и другие патологические изменения [1 – 5].

Поскольку использование в профилактике бруцеллеза конъюгированных и химических вакцин не получило широкого применения, работа в направлении конструирования новых препаратов, дающих защиту и не имеющих недостатков, остается актуальной. Для приготовления вакцин отбирают

штаммы с высокой иммуногенностью и сниженной вирулентностью, восстановление которой практически невозможно. В связи с этим большой интерес представляют изучение ответной реакции макроорганизма на введение слабовирулентных бруцелл в L-форме и возможность их использования для конструирования вакцинных препаратов [3, 6].

Цель работы – изучить субпопуляционный состав мононуклеарных клеток периферической крови и перитонеальной жидкости белых мышей, иммунизированных экспериментальными препаратами *Brucella abortus* И-206 в L- и S-форме и инактивированной вакциной *B. abortus* 19 BA.

Материалы и методы

Исследование проводили на 90 беспородных белых мышах обоего пола массой от 18 до 20 г, стандартных по условиям содержания. В качестве объектов исследования использовали инактивиро-

ванную вакцину *B. abortus* 19 ВА и три экспериментальных препарата: термоэкстракты (ТЭ), полученные из *B. abortus* И-206 в L- и S-формах, и корпускулярный антиген (КА) в L-форме.

Животные были разделены на четыре опытные (по 21 особи) и одну контрольную (шесть особей) группы. Белых мышей опытных групп иммунизировали интраперитонеально трехкратно с промежутком в семь дней: корпускулярные антигены вводили в дозе 5×10^9 м.к. в объеме 0,5 мл забуференного физиологического раствора (ЗФР), ТЭ – 0,1 мг в 0,5 мл ЗФР. Содержание белка в ТЭ *B. abortus* И-206 в L-форме составляло 92,4 мкг; ТЭ *B. abortus* И-206 в S-форме – 33,2 мкг. В I опытной группе белым мышам вводили ТЭ *B. abortus* И-206 в L-форме, во II – ТЭ *B. abortus* И-206 в S-форме, в III – корпускулярный антиген *B. abortus* И-206 в L-форме и в IV – инактивированную вакцину *B. abortus* 19 ВА. V – контрольная группа (интактные животные) – получала ЗФР pH 7,2 в том же объеме.

Кровь на исследование у животных забирали прижизненно из хвостовой вены через 4 часа, в 1-е, 3-и и 7-е сутки после первой иммунизации, через 4 часа и на 3-и сутки после второй и через 1, 3 и 7 суток после третьей ревакцинации. Забор перитонеальной жидкости осуществляли в те же сроки, кроме 4 часов. Животных выводили из опыта в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» 2003 года, (приложение к Приказу МЗ СССР № 775 от 12.08.1977 г.), вскрывали брюшную полость и из перитонеальной жидкости готовили мазки. Фиксированные препараты крови и перитонеальной жидкости окрашивали по стандартным методикам [7].

В работе использовали методы обзорной микроскопии. Процентное соотношение различных видов лейкоцитов в мазках определяли методом морфологического исследования форменных элементов крови и перитонеальной жидкости. Оценку степени аллергизации определяли в периферической крови по соотношению клеток гранулоцитарного ростка и рассчитывали индекс аллергизации (ИА) [8].

Степень интоксикации оценивали после третьей иммунизации на 7-е сутки, используя лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), вычисляемый по формуле Кальф-Калифа [8, 9].

Автоматический анализ изображения производили с помощью светового микроскопа Zeiss (Германия) с видеокамерой Moticam 2000, разрешение 1392 x 1040 пикселей, ок. 100, об. 10 с использованием компьютерной программы Motic Images Plus (версия 2).

Достоверность результатов исследования оценивали математическими методами статистической обработки с применением сравнительного анализа по t-критерию Стьюдента и компьютерной программы «Statistica», версия 6 (©Stat Soft, Inc 19842001, ИПЧИ 31415926535897), и пакета программ Microsoft Office Excel (2003).

Результаты считали достоверными при $p < 0,05$ по отношению к контролю.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ данных, полученных при обследовании экспериментальных животных после введения препаратов, показал достоверное увеличение количества эозинофилов в крови белых мышей на ранних сроках исследования (через 4 часа, 1-е сутки) относительно контроля при введении ТЭ *B. abortus* И-206 в L-форме в 7 раз (ИА – 0,11 у.е.) ($t = 8,45$, $df = 10$, $p < 0,001$) и КА *B. abortus* И-206 в L-форме в 5 раз (ИА – 0,09 у.е.) ($t = 7,07$, $df = 10$, $p < 0,001$) с последующим снижением к 7 суткам до контрольных значений ($1,0 \pm 0,02$). Также имеет место незначительная лимфопения за счет увеличения числа моноцитов в 2,2 – 2,6 раза ($t = 7,2$, $df = 10$, $p < 0,001$ и $t = 18,9$, $df = 10$, $p < 0,001$ соответственно в I и III группах). Выявлено статистически достоверное повышение количества (в 3,5 раза) палочкоядерных нейтрофилов ($t = 3,45$, $df = 10$, $p < 0,01$; $t = 5,06$, $df = 10$, $p < 0,001$ соответственно в I и III группах) по сравнению с контролем. Такие изменения состава крови сохранялись до 3-х суток наблюдения с последующей тенденцией к снижению.

У животных II и IV групп количество эозинофилов в крови соответствовало таковому в контроле.

При инокуляции инактивированной вакцины *B. abortus* 19 ВА в периферической крови животных через 4 часа и до 3-х суток регистрировалось статистически достоверное повышение количества палочкоядерных нейтрофилов в 8 раз ($t = 14,4$, $df = 10$, $p < 0,001$) по сравнению с контролем ($0,50 \pm 0,02\%$). К 7-м суткам выявлялись лимфопения и увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов, что характерно при воспалительных процессах и интоксикациях.

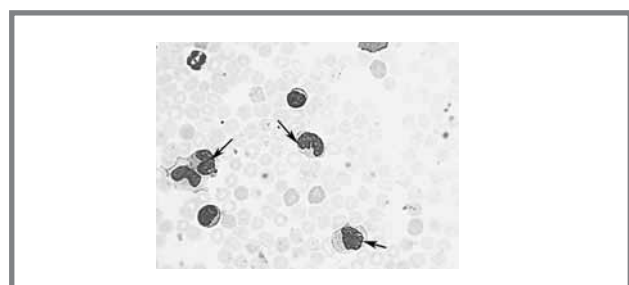
У особей II опытной группы выраженных изменений к 3-м суткам наблюдения не выявлено.

К 7-м суткам после иммунизации в лейкограмме периферической крови животных всех опытных групп отмечались моноцитоз (рис. 1) и появление молодых форм клеток, что можно расценивать как активизацию гранулоцитарного роста

Рисунок 1.

Кровь белой мыши. 7-е сутки после первой иммунизации.

***B. abortus* И-206 в L-форме. Моноцитоз. Окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 10 x 100**



гемопозза, а моноцитоз – как иммунологическую перестройку макроорганизма.

В перитонеальной жидкости интактных животных общее количество клеток составляло $(4,3 \pm 0,3) \times 10^3$ в 1 мкм^3 , при этом макрофаги преобладали – $68,5 \pm 0,5\%$ от общего числа клеток (на долю лимфоцитов приходилось $17,0 \pm 0,5\%$, на клетки мезотелия и другие клеточные элементы – $14,5 \pm 0,5\%$).

При введении препаратов на 1 – 3-и сутки у животных всех опытных групп регистрировалось увеличение общего количества ядерных клеток в перитонеальной жидкости за счет притока нейтрофилов и лимфоцитов. К 7-м суткам количество ядерных клеток у белых мышей группы снижалось, приближаясь к значениям интактных животных $(4,9 \pm 0,6) \times 10^3$ в 1 мкм^3 , а у особей II, III и IV групп сохранялось на уровне 1 – 3-х суток $6,4 \pm 0,7) \times 10^3$, $(5,9 \pm 0,2) \times 10^3$ и $(6,8 \pm 0,6) \times 10^3$ в 1 мкм^3 соответственно).

После первой иммунизации у животных всех опытных групп во все сроки наблюдения имело место снижение числа моноцитов в перитонеальной жидкости, увеличение сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, особенно это было выражено у животных, получивших ТЭ из *B. abortus* И-206 в S-форме и инактивированную вакцину *B. abortus* 19 ВА. К 7-м суткам только у белых мышей IV группы отмечалось наличие в экссудате двуядерных клеток и клеток раздражения, что может свидетельствовать о токсичности данного препарата.

Через 4 часа после вторичной иммунизации в периферической крови белых мышей, получивших инактивированную вакцину *B. abortus* 19 ВА, отмечалось увеличение числа эозинофилов, превышающее значение у интактных белых мышей в 9,4 раза ($t = 20,1$, $df = 10$, $p < 0,001$). Индекс аллергизации составил $0,27 \pm 0,05$ у.е., что превышает таковой в контроле в 8 раз. К 3-м суткам имели место нейтропения на фоне увеличения общего числа лейкоцитов и лимфоцитоз (в основном за счет малых лимфоцитов), выявлены клетки раздражения (рис. 2), фагоцитирующие клетки и сегментоядерные моноциты.

У экспериментальных мышей I, II и III групп во все сроки исследования после второй иммуниза-

ции сохранялся незначительный моноцитоз за счет уменьшения количества лимфоцитов.

В клеточном составе перитонеальной жидкости на 1 – 3-и сутки после повторной иммунизации у животных II и III групп изменения были однотипны: увеличение количества лимфоцитов в 1,6 ($t = 13,7$, $df = 10$, $p < 0,001$) и в 1,7 раза ($t = 23,5$, $df = 10$, $p < 0,001$), сегментоядерных нейтрофилов в 1,6 ($t = 6,6$, $df = 10$, $p < 0,001$) и в 1,4 раза ($t = 5,8$, $df = 10$, $p < 0,001$) соответственно. У белых мышей I группы данные показатели соответствовали контрольным значениям ($18,2 \pm 0,9\%$; $5,3 \pm 0,3\%$). Существенные изменения регистрировались только у животных IV опытной группы: увеличение числа молодых форм клеток в 3 раза ($t = 7,03$, $df = 10$, $p < 0,001$), тканевых базофилов – в 2,4 раза ($t = 3,97$, $df = 10$, $p < 0,01$) по сравнению с контролем и наличие клеток раздражения. Многие тканевые базофилы находились в состоянии дегрануляции (рис. 3), также были выявлены двуядерные и плазматические клетки (рис. 4).

После третьей иммунизации через сутки у белых мышей I, II и III опытных групп в лейкограмме периферической крови существенных изменений не выявлено. Показатель ЛИИ – в пределах нормы ($0,30 - 1,00$ у.е.): $0,60 \pm 0,08$; $1,00 \pm 0,09$ и $0,90 \pm 0,03$ у.е. соответственно. ИА соответство-

Рисунок 3.
Перитонеальная жидкость белой мыши. 3-и сутки после второй иммунизации *B. abortus* 19 ВА. Дегрануляция тканевых базофилов. Окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 10×100

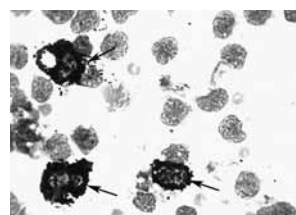


Рисунок 4.
Перитонеальная жидкость белой мыши. 3-и сутки после второй иммунизации *B. abortus* 19. Двуядерные и плазматические клетки. Окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 10×100

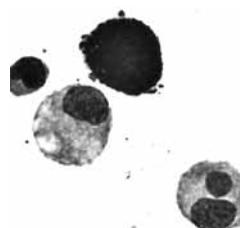


Рисунок 2.
Кровь белой мыши. 3-и сутки после второй иммунизации *B. abortus* 19 ВА. Клетка раздражения. Окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 10×100

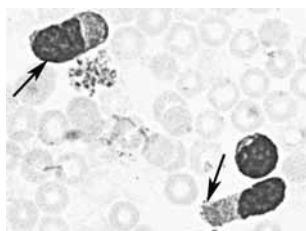
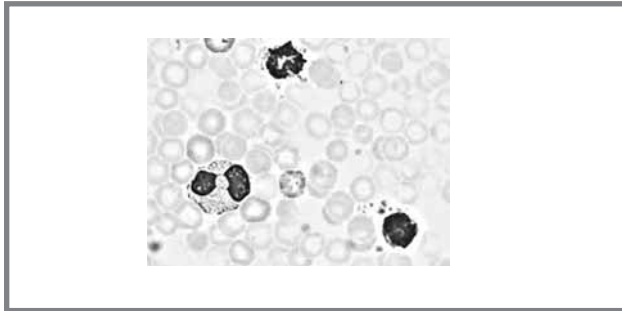


Рисунок 5.

Кровь белой мыши. 3-ти сутки после третьей иммунизации *B. abortus* 19 ВА. Митоз, эозинофилия. Окраска по Романовскому-Гимзе, увеличение 10х100



вал значениям в контроле ($0,03 \pm 0,01$ у.е.). У животных IV группы в крови выявлено повышение общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов на фоне нейтропении ЛИИ была выше предельной нормы в 1,5 раза – $1,50 \pm 0,08$ у.е. ИА в 3 раза превосходил показатели в контроле – $0,09 \pm 0,02$ у.е., что может свидетельствовать об аллергической реакции организма на введение препарата. Через трое суток исследования в лейкограмме опытных белых мышей первых трех групп отмечался нейтрофилез за счет снижения количества лимфоцитов. У мышей IV опытной группы на фоне незначительной нейтропении регистрировалось небольшое увеличение лимфоцитов, эозинофилов. Также в крови животных II и IV группы имелись клетки раздражения, отмечался митоз.

На 7-е сутки после третьей иммунизации у животных всех опытных групп имело место повышение общего числа лейкоцитов: у белых мышей I и III опытных групп за счет больших широкоплазменных лимфоцитов и овально-ядерных моноцитов, у животных II и IV групп – лимфоцитов. Имелись единичные плазматические клетки. ЛИИ у животных I и III групп соответствовал значениям в контроле ($0,80 \pm 0,04$, $0,95 \pm 0,05$ у.е.), у белых мышей II и IV групп – увеличен в 1,4 и 1,8 раза соответственно. В крови животных этих групп регистрировались увеличение молодых форм клеток, наличие лимфоцитов в состоянии раздражения, двуядерных клеток, что свидетельствует о развитии интоксикации, вызванной введением экспериментальных препаратов.

В перитонеальной жидкости опытных животных всех групп на 1 – 3-е сутки после третьей иммунизации регистрировалось увеличение количества сегментоядерных и палочкоядерных нейтрофилов (рис. 5), лимфоцитов, что можно рассматривать

как воспалительную реакцию на введение препаратов. Подобные изменения наиболее выражены у животных II и IV групп.

На 7-е сутки после третьей иммунизации в перитонеальной жидкости животных I и III опытных групп отмечалось незначительное увеличение лимфоцитов. Тканевые базофилы в состоянии дегрануляции отсутствовали. У белых мышей II и IV групп регистрировалось увеличение количества лимфоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, клеток мезотелия.

Таким образом, изучение морфологического состава периферической крови экспериментальных белых мышей показало, что наиболее выраженные изменения наблюдаются при введении инактивированной вакцины *B. abortus* 19 ВА – эозинофилия, нейтропения и лимфоцитоз периферической крови, а также увеличение количества дегранулированных тучных клеток в перитонеальной жидкости экспериментальных животных. Применение данного препарата приводило к увеличению числа сегментоядерных моноцитов, малых лимфоцитов в периферической крови и молодых форм клеток, лимфоцитов в перитонеальной жидкости, что можно расценивать как осложненное течение вакцинального процесса. Подобные, но менее выраженные изменения выявлялись и у животных, иммунизированных ТЭ *B. abortus* И-206 в S-форме.

Полученные данные указывают на эндогенную интоксикацию, вызванную введением КА *B. abortus* 19 ВА и ТЭ *B. abortus* И-206 в S-форме. Менее выраженные изменения на протяжении всего опыта регистрировались у белых мышей, иммунизированных КА *B. abortus* И-206 в L-форме и ТЭ *B. abortus* И-206 в L-форме.

Выводы

1. Применение корпускулярного антигена *B. abortus* 19 ВА приводит к изменениям клеточного состава периферической крови и перитонеальной жидкости, которые можно оценивать как осложненное течение вакцинального процесса (нарушение иммуногемеостаза, аллергизация макроорганизма).
2. Показано, что применение ТЭ *B. abortus* И-206 в L-форме не вызывает патологических изменений в макроорганизме.
3. Анализ полученных результатов свидетельствует о перспективности дальнейшего исследования иммуногенных свойств ТЭ *B. abortus* И-206 в L- и S-форме.

Литература

1. Желудков М.М. Бруцеллез в России: современная эпидемиология и лабораторная диагностика: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2009.
2. Козловский В.Н. Живые туляремийная и бруцеллезная вакцины как индукторы иммунологических реакций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону; 1997.
3. Божко А.В., Гордиенко Л.Н., Ощепков В.Г. Опыт иммунизации морских свинок L-формой штамма *Brucella abortus* 19. Материалы Всероссийской научной конференции по проблемам хронических инфекций (бруцеллез, туберкулез): Сб. науч. тр. Омск, 2001: 93 – 96.

4. Михайлов Л.М., Калиновский А.И., Баранникова Н.Л., Чеснокова М.В., Вишняков В.А., Балахонov С.В. и др. Расследование осложненных поствакцинальных реакций на бруцеллез у людей в Республике Бурятия. Инфекционные болезни. 2012; 10 (4): 76 – 81.
5. Братцев А.Ю., Гордиенко Л.Н. Степень патогенности бруцелл в зависимости от их происхождения и форм существования. Актуальные проблемы ветеринарной медицины: Сб. науч. тр. Омск; 2005: 68–71.
6. Булдыгин Д.В., Гордиенко Л.Н., Шестаков В.А., Братцев А.Ю. Степень выраженности реакции организма лабораторных животных в зависимости от введенной дозы L-культуры бруцелл. Материалы всероссийской научной конференции по проблемам хронических инфекций (бруцеллез, туберкулез): Сб. науч. тр. Омск; 2001: 86 – 89.
7. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Москва: Медицина; 1987.
8. Витязева С.А., Старовойтова Т.П., Дубровина В.И., С.А. Татарников, Т.Т. Шкаруба. Сравнительная характеристика гематологических изменений периферической крови морских свинок, зараженных различными подвидами возбудителя туляремии. Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2010; 1 (71): 63 – 66.
9. Кобец Т.В., Некрасов В.Н., Мотрич А.К. Роль лейкоцитарных индексов в оценке адаптационно-компенсаторных возможностей чукотских детей, больных рецидивирующим бронхитом, на этапе санаторно-курортного лечения. Вестник физиотерапии и курортологии. 2004; 9 (3): 47, 48.

References

1. Zheludkov M.M. Brucellosis in Russia: modern epidemiology and laboratory diagnosis: PhD of med. sci. diss. Moscow; 2009 (in Russian).
2. Kozlowski V.N. The live tularemia and brucellosis vaccine as inducers of the immune responses: PhD of med. sci. diss. Rostov-on-Don; 1997 (in Russian).
3. Bozhko A.V., Gordienko L.N., Oschepkov V.G. Experience immunization of the guinea pigs *Brucella abortus* 19 strain in L-form. Proceedings of the Scientific Conference on chronic infections (brucellosis, tuberculosis): Sb. nauch. tr. Omsk, 2001: 93 – 96 (in Russian).
4. Mikhaylov L.M., Kalinovsky A.I., Barannikova N.L., Chesnokova M.V., Vishnyakov V.A., Balakhonov et al. Investigation of complicated post-vaccinal reactions on brucellosis in the population of the Buryat Republic. Infektsionnyye bolezni. 2012; 10 (4): 76 – 81 (in Russian).
5. Brattsev A.Yu., Gordiyenko L.N. The degree of *Brucella* pathogenicity depending on its origin and forms of the existence. Aktual'nyye problemy veterinarnoy meditsiny: Sb. nauch. tr. Omsk, 2005: 68 – 71 (in Russian).
6. Buldygin D.V., Gordiyenko L.N., Shestakov V.A., Brattsev A.Yu. Degree of manifestation of reaction in the organism of laboratory animals depending on the entered dose of *Brucella* L-culture. Proceedings of the Scientific Conference on chronic infections (brucellosis, tuberculosis): Sb. nauch. tr. Omsk, 2001: 86 – 89 (in Russian).
7. Men'shikov V.V., Delektorskaya L.N., Zolotnitskaya R.P. Laboratory Methods in clinic: Directory. Moscow: Medicina; 1987 (in Russian).
8. Vityazeva S.A., Starovoitova T.P., Dubrovina V.I., S.A. Tatarnikov, T.T. Shkaruba. Comparative characterization of hematological alterations in peripheral blood of guinea pigs infected with different *Francisella tularensis* strains. Bulletin of the East-Siberian Centre of Science of the Siberian Branch of the Russian Academy of Med. Sciences. 2010; 1 (71): 63 – 66 (in Russian).
9. Kobets T.V., Nekrasov V.N., Motrich A.K. The role of leukocyte indices in the evaluation of adaptive-compensatory abilities of the children of Chukotka with recurrent bronchitis on the stage of sanatorium treatment. Vestnik fizioterapii i kurortologii. 2004; 9 (3): 47, 48 (in Russian).

Рекомендации по вакцинации детей с сахарным диабетом

(Окончание. Начало на странице 101)

Считается, что у детей с СД 1-го типа, в отличие от взрослых, антителый ответ на столбнячный и дифтерийный анатоксин не снижен [5, 17, 25, 26]. Вакцинация против дифтерии и столбняка детей, с СД, проведенная как до развития заболевания, так и после него, приводит к формированию полноценного специфического иммунитета [5]. Через четыре-пять лет после завершения первичной вакцинации и ревакцинации у всех детей сохранялся защитный уровень антител к дифтерии и столбняку.

Некоторые исследования показывают, что уровень поствакцинальных антител снижается со временем заболевания СД, при увеличении интервала после последней прививки, но не зависит от типа СД, в связи с тем, что гипергликемия не может влиять на выработку поствакцинальных антител. Таким образом, надлежит следить за прививочным статусом против дифтерии и столбняка у пациентов с СД и при необходимости проводить дополнительные ревакцинации [17].

Антитоксический противодифтерийный иммунитет у детей с СД снижается быстрее наступления сроков ревакцинаций, регламентируемых Национальным календарем профилактических прививок. Напряженность иммунитета к дифтерии повыша-

лась с увеличением числа вакцинаций и ревакцинаций и снижалась с увеличением интервала после последней прививки независимо от того, что применяли для первичной иммунизации – АКДС или АДС-М препараты.

Концентрация антител к столбняку коррелировала также с числом ревакцинаций и длительностью заболевания и независимо от числа ревакцинирующих прививок уменьшалась с удлинением интервала после иммунизации. Уровень защищенности против столбняка при наличии одной и двух ревакцинаций превышал показатели иммунитета к дифтерии, и только третья ревакцинация сглаживала индивидуальные особенности иммунного ответа на вакцинные антигены. Число осложнений СД негативно отражается на напряженности иммунитета к столбняку. СГТ АТ постоянно была на уровне средних и высоких значений, однако регрессионный анализ показал, что IgG-АТ как к дифтерии, так и к столбняку после третьей ревакцинации снижались ниже защитного уровня через семь лет.

Список литературы можно получить в редакции.