

УДК 616.9. 616:612.017.1

Л.Ю. ЛУХНОВА, П.Н. ДЕРЯБИН, Б.Б. АТШАБАР, Т.В. МЕКА-МЕЧЕНКО,
Л.Е. НЕКРАСОВА, В.Ю. СУЩИХ, У.А. ИЗБАНОВА

Казахский научный центр карантинных и зоонозных инфекций им. Масгута Айкимбаева

Комитета по защите прав потребителей Министерства национальной экономики Республики Казахстан, г. Алматы

**ИСТОРИЯ СОЗДАНИЯ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ**

Одно из направлений борьбы с инфекционными заболеваниями – разработка мероприятий в отношении третьего звена эпидемиологической цепи – восприимчивого населения. Ведущим мероприятием является специфическая иммунопрофилактика.

Целью исследования являются обзор и анализ в историческом аспекте используемых в настоящее время вакцин против сибирской язвы сельскохозяйственных животных и людей.

Материал и методы. Сбор и анализ материалов проводился в электронных библиотеках, использованы статьи информационных ресурсов: Springer; Thomson Reuters; PubMed; Medline.

Результаты. Исторически разработку сибиреязвенных вакцин можно разделить на несколько этапов:

- 1) живые вакцины, изготовленные на основе ослабленных аттенуированных вирулентных штаммов;
- 2) живые вакцины на основе бескапсульных штаммов;
- 3) химические вакцины на основе протективного антигена *B. anthracis*;
- 4) комбинированные вакцины;
- 5) генно-инженерные вакцины.

Обсуждение. В настоящее время в разработке вакцин одним из важных направлений являются совершенствование существующих и разработка новых вакцинных штаммов для создания живых вакцин.

Одно из направлений – разработка новых безопасных и эффективных вакцин против сибирской язвы на основе протективных бактериальных антигенов или их рекомбинантных аналогов.

Второе направление – создание рекомбинантных штаммов, обеспечивающих формирование более длительного иммунитета.

Третье направление в создании вакцин – введение в вакцинные штаммы дополнительных чужеродных генетических фрагментов, например, гена белка А – стафилококка.

Четвертое направление – повышение эффективности сибиреязвенных вакцин при применении новых адъювантных технологий, белковой инженерии и иммуномодуляции.

Выводы. Таким образом, разрабатываемые сегодня направления по созданию сибиреязвенных вакцин нового поколения связаны с получением высокоиммуногенных вакцин, обеспечивающих формирование более длительного иммунитета.

Ключевые слова: сибирская язва, иммунопрофилактика, вакцина, сельскохозяйственные животные, антиген.

Одно из направлений борьбы с инфекционными заболеваниями – разработка мероприятий в отношении третьего звена эпидемиологической цепи – восприимчивого населения. Наряду с повышением общей неспецифической резистентности организма ведущим мероприятием, имеющим первостепенное прикладное значение в системе защиты от инфекции путем управления эпидемической ситуацией, является специфическая иммунопрофилактика. Вопросы специфической защиты животных и людей от сибиреязвенной инфекции привлекали исследователей с момента обнаружения возбудителя и установления причин развития заболевания.

В Казахстане проводится комплекс плановых мероприятий по предупреждению заболеваний сибирской язвой, основным звеном которых для сельскохозяйственных животных является специфическая профилактика. Для иммунизации сельскохозяйственных животных применяют вакцину против сибирской язвы, изготовленную из штамма 55-ВНИИВВиМ. Проводившаяся в течение многих десятилетий массовая вакцинация животных уменьшила число вспышек сибирской язвы. Результаты вакцинации животных свидетельствуют, что с её помощью можно добиться высоких положительных результатов. В настоящее время на территории республики регистрируют

Контакты: Лухнова Лариса Юрьевна, д-р мед. наук, главный научный сотрудник Казахского научного центра карантинных и зоонозных инфекций им. М. Айкимбаева, г. Алматы. Тел.: + 7 705 452 55 21, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru

Contacts: Larisa Yurievna Lukhnova, Doctor of Medical Science, chief researcher of Kazakh Scientific Center of Quarantine and Zoonotic Diseases n.a. M. Aikimbayev, Almaty c. Ph.: +7 705 452 55 21, e-mail: larissa.lukhnova@mail.ru

спорадические случаи заболевания сельскохозяйственных животных [1].

Одной из основных особенностей эпидемиологии зооантропонозов является обычно наблюдаемая спорадичность заболеваемости людей. Среди гипотез, объясняющих невысокую интенсивность распространения этих болезней в человеческом обществе, представляет интерес теория о малой восприимчивости человека.

Для вакцинации людей против сибирской язвы применяется сухая живая вакцина СТИ-1. Существует мнение о нерациональности вакцинации людей против сибирской язвы в современных условиях, когда основная масса заражается при контакте с сырым мясом вегетативными формами, против которых споровые вакцины могут оказаться малоэффективными. Поскольку при сибирской язве отсутствует возможность эпидемического распространения заболевания, иммунизация людей может рассматриваться как средство не коллективной, а лишь индивидуальной защиты.

В 1973–1975 гг. в Казахстане (Южно-Казахстанская область) В.Л. Черкасским был проведен крупномасштабный полевой контролируемый опыт по оценке эпидемиологической эффективности вакцины СТИ-1 при скарификационном и безыгольном методах ее введения. Всего в опыте участвовали 170068 человек. Прививали лиц, подвергающихся профессиональному риску заражения возбудителем сибирской язвы, а также владельцев частного скота и их семей. В результате проведенного эксперимента было показано, что вакцина СТИ-1 при скарификационном введении защищает от сибирской язвы не более 36,7% привитых людей, при безыгольном методе (аппликации) – не более 53,7% [2].

Одной из причин ухудшения иммуногенности живых вакцин могут являться условия поддержания вакцинных штаммов в стабильном состоянии.

Целью исследования являются обзор и анализ в историческом аспекте используемых в настоящее время вакцин против сибирской язвы сельскохозяйственных животных и людей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сбор и анализ материалов проводился в электронных библиотеках – e.library.ru, в библиотечных фондах (печатные и электронные материалы), в сети Интернет в текстологических исследованиях, использованы статьи зарубежных информационных ресурсов: Springer; Thomson Reuters; PubMed; Medline.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проблема специфической профилактики сибирской язвы является актуальной до настоящего времени, т.к., несмотря на снижение заболеваемости, ежегодно регистрируют спорадические случаи этой инфекции среди восприимчивых животных и людей, в том числе и со смертельным исходом. Исторически разработку сибиреязвенных вакцин можно разделить на несколько этапов:

1) живые вакцины, изготовленные на основе ослабленных аттенуированных (атоксигенных) вирулентных штаммов;

2) живые вакцины на основе бескапсульных штаммов

(селекция клонов, утративших способность к синтезу капсулы);

3) химические вакцины на основе протективного антигена *B. anthracis* (выделение отдельных протективных антигенов штаммов *B. anthracis* и создание на их основе химических вакцин);

4) комбинированные вакцины (протективный антиген и споры вакцинного штамма *B. anthracis*);

5) генно-инженерные вакцины (направленное конструирование безопасных и эффективных вакцин с учетом генетических и молекулярно-биологических основ иммуногенности и вирулентности возбудителя сибирской язвы).

Живые вакцины на основе ослабленных вирулентных штаммов (атоксигенные)

В 1796 году произошло знаменательное для медицины и всей биологической науки событие, когда английский медик Эдуард Дженнер внес восьмилетнему мальчику в надрезы кожи на руке жидкость, взятую им из пузырьков, имевшихся на кистях рук женщины, заразившейся при дойке больной коровы так называемой оспой коров. Через месяц Дженнер заразил этого мальчика тем же способом, но уже гноем из накожных пузырьков от больного натуральной оспой. Мальчик переболел оспой в легкой форме.

Так впервые было доказано, что человека можно заразить легкой формой схожего заболевания (оспой коров) и после выздоровления он приобретает надежную защиту от такого грозной болезни, как натуральная оспа. Возникающее состояние невосприимчивости к инфекционному заболеванию получило название «иммунитет» (от англ. immunity – невосприимчивость).

Было замечено, что люди, переболевшие сибирской язвой, как правило, повторно не заболевали. Поэтому первые попытки создания противосибиреязвенных вакцин были направлены на получение возбудителя сибирской язвы с ослабленной вирулентностью. Для ослабления вирулентности возбудителя *B. anthracis* использовались разные методы. Arloing, Hankins иммунизировали животных фильтратом культур сибиреязвенного микроба, Murilio ослаблял возбудителя сибирской язвы культивированием в бульоне с дифтерийным токсином [3].

Первым, сделавшим в 1880 году попытку испытать на животных вакцину против сибирской язвы, был Toussaint. Результаты опытов были не совсем удачными.

В 1881 году Луи Пастер сделал заявление о своих прививках против сибирской язвы, после которых не происходит потерь среди животных. Пастер для снижения вирулентности возбудителя сибирской язвы выращивал штаммы при высокой температуре (42,5–43°C). Первая ослабленная вакцина была получена после 20-дневного выращивания при повышенной температуре, вторая, менее ослабленная, после 12-дневного выращивания при такой же температуре. Для закрепления достигнутых двух степеней ослабления вирулентности культур Пастер переводил бациллярную форму вакцинных штаммов в споровую.

Первая вакцина Пастера вызывала гибель белых мышей, часть морских свинок, но была безвредна для кроликов и овец. Вторая вакцина Пастера приводила к гибели часть кроликов, у овец она вызывала только повышение температуры. При вакцинации смертность овец не превышала 0,5%. Эти

вакцины стали широко применять во многих странах мира для иммунизации животных [4].

В России сибирская язва в XIX веке была национальным бедствием. В 1886 году выдающийся исследователь Л.С. Ценковский разработал вакцины, осложнения от которых составляли 0,6% для мелкого рогатого скота, 0,12% – для крупного рогатого скота. В основу работы Л.С. Ценковского был положен установленный Пастером общий принцип ослабления вирулентности сибиреязвенного микроба при 42°C. Л.С. Ценковский получил вакцины двух степеней ослабления: вакцина Ценковского I, вирулентная для белых мышей и авирулентная для морских свинок, вакцина Ценковского II имеет остаточную вирулентность для белых мышей и морских свинок.

Остаточная вирулентность вакцин Пастера и Ценковского сохраняется за счет капсулы возбудителя сибирской язвы. Живые вакцины Пастера, Ценковского в том виде, в каком они были предложены авторами, имели ряд недостатков: они были реактогенными и вызывали поствакцинальные реакции. Частота прививочных реакций колебалась от 2 до 30%. Гибель от поствакцинальной сибирской язвы колебалась для разных животных в пределах от 0,03 до 0,6% [5]. В настоящее время в связи с высокой реактогенностью эти вакцины для иммунизации не применяются. Исследования Л. Пастера и Л.С. Ценковского открыли новый этап в развитии специфической профилактики сибирской язвы.

Разработкой вакцин против сибирской язвы в России занимались И.Н. Ланге, Н.Ф. Гамалея, С.Н. Вышелесский, Ф.А. Терентьев, А.М. Безредка [6].

Несмотря на целый ряд недостатков, вакцины Пастера, Ценковского получили широкое распространение, многие десятилетия применялись для иммунизации сельскохозяйственных животных. Эффект от массовой иммунизации сельскохозяйственных животных по тем временам впечатлял и обнадеживал. С современной же точки зрения вакцины, полученные эмпирическим путем, характеризуются гетерогенностью популяционного состава и сохраняют способность продуцировать капсулу, вследствие чего обладают высокой реактогенностью и остаточной вирулентностью, что выражается в нестабильных результатах вакцинации, побочных эффектах и даже летальных случаях.

Живые сибиреязвенные вакцины на основе ослабленных вирулентных штаммов (бескапсульные)

С целью создания более совершенных вакцин против сибирской язвы ученые пошли по пути отбора вариантов возбудителя с отсутствием способности образовывать капсулу в организме и на питательных средах.

В 1930 году определилось новое направление в разработке живых сибиреязвенных вакцин, изготавливаемых из клонов, которые потеряли способность образовывать капсулу на питательных средах и в организме восприимчивых животных. Впервые бескапсульный штамм *B. anthracis* выделен Н. Стаматиным в 1934 г.

Следующий этап в создании сибиреязвенных вакцин – селекция клонов возбудителя сибирской язвы, не образующих капсулу в условиях *in vivo* или *in vitro*.

В США в 1937 г. М. Sterne получил лишенный капсулы штамм, на основе которого была разработана живая вакцина

Sterne 34F2 против сибирской язвы сельскохозяйственных животных. Живая вакцина Sterne 34F2 рекомендована ВОЗ для ветеринарной практики и в настоящее время используется во многих странах мира. Бескапсульные сибиреязвенные бактерии были выделены в Японии, Англии и Индии [7].

В СССР бескапсульный штамм сибирской язвы впервые был изолирован Н.Н. Гинсбургом в 1940 г. от лошади. На основе полученного штамма был разработан вакцинный препарат СТИ-1, представленный в 1941 г. в Государственную комиссию для апробации. Под руководством Н.Н. Гинсбурга разработаны технология аппаратного производства сибиреязвенной вакцины, методы контроля ее качества, а также способы иммунизации лабораторных животных [8, 9, 10]. В связи с высокой протективной способностью и относительной безвредностью вакцину СТИ-1 уже в 1942 г. стали широко применять для иммунизации животных.

Безвредность и слабая реактогенность вакцины СТИ-1 для людей впервые была показана в 1943 г. Уже в следующем году ее применили для ликвидации вспышек сибирской язвы в войсках на территории Ирана и Румынии.

С 1951 г. вакцинный препарат СТИ-1 рекомендует Министерство здравоохранения СССР для иммунизации людей из групп риска. Биологической промышленностью России выпускается четыре формы живой вакцины на основе штамма СТ-1 [11, 12].

Многолетнее изучение показало, что потеря свойства капсулообразования является постоянным признаком варианта СТИ-1. Штамм СТИ-1 не формирует капсулы даже после многократных пассажей через организм животных и является авирулентным для людей и животных. Для вакцины СТИ-1 постоянны два свойства: бескапсульность и эдематогенность. Под последним понимают способность штамма СТИ-1 вызывать значительный отек у белых мышей и морских свинок. В СССР, начиная с 1953 г., производство живой сибиреязвенной вакцины СТИ-1 осуществлялось в Тбилиском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток.

В 1933 году С.Г. Колесов изолировал штамм *B. anthracis* Шуя-2, из которого был выделен бескапсульный вариант, названный Шуя-15. Высокоиммуногенный штамм *B. anthracis* Шуя-15 послужил основой для создания в 1951–1952 гг. сибиреязвенной вакцины ГНКИ [13, 14]. В 1953–1955 гг. вакцина была внедрена в практику.

Таким образом, в 50-е годы двадцатого столетия были разработаны две противосибиреязвенные вакцины – СТИ-1, ГНКИ. Длительное применение вакцин для массовой иммунизации в значительной степени снизило заболеваемость животных сибирской язвой.

Несмотря на проведение ежегодной вакцинации сельскохозяйственных животных, полностью предотвратить заболевания сибирской язвой не удавалось. Причем, 62,3% привитых животных заболело в первое полугодие после вакцинации, т.е. когда иммунитет должен быть достаточно напряженным. Поэтому с 1982 года стали применять двукратную вакцинацию сельскохозяйственных животных [15, 16].

С учетом сведений о недостаточной эффективности вакцины СТИ-1 и необходимости двукратной иммунизации животных были проведены эксперименты по разработке

более эффективной вакцины. С 1984 года в практику ветеринарной медицины принята вакцина, изготовленная из штамма *B. anthracis* 55-ВНИИВВиМ, полученная на основе природного бескапсульного изолята, который был выделен из организма инфицированной возбудителем сибирской язвы свиньи. В 1984 г. были проведены комиссионные испытания препарата на овцах. Однократная иммунизация вакциной 55-ВНИИВВиМ обеспечивала развитие стойкого иммунитета длительностью не менее 18 месяцев. Серьезных поствакцинальных осложнений выявлено не было [11].

Одной из причин ухудшения иммуногенности живых вакцин могут являться условия поддержания вакцинных штаммов в стабильном состоянии. Уже в первые годы после получения вакцинного штамма Л.А. Тамарин отмечал наличие у СТИ-1 тенденции к незначительной диссоциации [17, 18].

В Ставропольском научно-исследовательском противочумном институте под руководством Н.П. Буравцевой проведены исследования по получению для иммунизации людей нового вакцинного штамма путем отбора спонтанных или индуцированных акапсулогенных токсинпродуцирующих вариантов в популяциях разных вирулентных штаммов *B. anthracis* [19]. В результате проведенной работы был получен вариант вакцинного штамма 228/8, который более иммуногенен, чем вакцинный штамм СТИ-1. Варианту 228/8 был присвоен статус вакцинного штамма, который подвергли государственным испытаниям. Штамм 228/8 был рекомендован в качестве резервного вакцинного штамма для профилактики сибирской язвы у людей, однако до настоящего времени не внедрен в медицинскую практику [20].

Вакцины СТИ-1, 55-ВНИИВВиМ по иммуногенности на животных сходны, им уступают вакцины Sterne 34F2 и Ихтиман. Все вакцины слабореактогенны при однократном и двукратном применении.

В то же время выявлена неравнозначная защита при заражении различными вирулентными штаммами возбудителя сибирской язвы. Так при проверке иммуногенности на лабораторных животных, иммунизация которых проводилась препаратами СТИ-1, 55-ВНИИВВиМ, Sterne 34F2 и Ихтиман, с последующим заражением вирулентными штаммами, против нескольких не удалось создать защиту [21].

В настоящее время во всём мире для иммунопрофилактики сибирской язвы у сельскохозяйственных животных используют живую споровую вакцину. За рубежом в большинстве случаев это споры бескапсульного штамма Sterne 34F2 с сапонином в качестве адьюванта или без него [22].

В России и Казахстане специфическую профилактику сибирской язвы у животных осуществляют вакцинными препаратами, содержащими споры бескапсульных штаммов – 55-ВНИИВВиМ или СТИ-1, в Румынии – 1190'R и в Италии – Pasteur. Вакцину 55-ВНИИВВиМ производит Всесоюзный научно-исследовательский институт ветеринарной вирусологии и микробиологии. Препарат выпускается в жидкой и лиофилизированной формах [23].

Использование живой споровой вакцины для иммунизации населения, подвергающегося риску заражения возбудителем сибирской язвы, регламентировано в странах бывшего СССР вакциной СТИ-1. В большинстве других

стран иммунопрофилактику сибирской язвы у людей осуществляют химической вакциной, изготовленной в США или Великобритании [24].

Ранее дискутировали вопрос о кратности вакцинации людей живой сибиреязвенной вакциной. Отмечено, что после однократного подкожного применения вакцины СТИ-1 адаптивный иммунитет выявляли через 1 месяц только у 50–60% вакцинированных, который сохранялся до 3 месяцев у 28–32% привитых, а до 5 месяцев – только у 15% людей. Проводимая через год ревакцинация также не обеспечивала высокий уровень защиты. В то же время как двукратная иммунизация тем же препаратом вызывала развитие более напряженного иммунитета, выявляемого через 1 месяц у 77,7–87,5% вакцинированных людей. Повышалась и эффективность ревакцинации. Исследование косвенных иммунологических тестов через 3, 6 и 12 месяцев после двукратной иммунизации живой споровой вакциной выявило соответственно 75–80%, 55–60% и 43–48% лиц с высоким уровнем иммунитета. В связи с этим была предложена схема вакцинации, включающая первичное двукратное применение живой вакцины и последующие ежегодные ревакцинации [22, 25].

Риск возникновения побочных эффектов при использовании живых вакцин, нестабильность свойств, не в одинаковой степени защита от заражения разными вирулентными штаммами возбудителя сибирской язвы, продиктовал необходимость поиска более безопасных вакцин.

Химические вакцины на основе протективного антигена *B. anthracis*

За рубежом, преимущественно в США и Англии, поиск средств специфической профилактики сибирской язвы велся путем создания инактивированной адсорбированной вакцины, получившей названия: абацелиарная вакцина, внеклеточный антиген, протективный антиген, химическая вакцина.

Впервые иммуногенный внеклеточный антиген в экстрактах отечных жидкостей животных, болевших сибирской язвой, названный агрессивном, был открыт в 1904 году [24]. Иммунитет против сибирской язвы вырабатывается в ответ на бесклеточный антиген, не связанный с капсулой, и в одинаковой мере продуцируемый вирулентными и авирулентными штаммами *B. anthracis* [26].

Сибиреязвенный антиген, обладающий защитными свойствами, был получен Г. Глэдстоун в 1946–1948 гг. из супернатанта штамма *B. anthracis*, выращенного в жидкой сывороточной среде с добавлением 0,5% натрия бикарбоната. Было установлено, что из всех известных антигенов *B. anthracis* наиболее выражены защитные свойства у одного из трех факторов токсина, названного протективным антигеном. Летальный и отечный факторы токсина обладали меньшей протективной активностью. В 1954 г. была разработана технология масштабного производства протективного антигена, а также синтетическая и полусинтетическая среды для его оптимальной продукции. В том же году исследовали реактогенность и иммунологическую эффективность потенциальной химической сибиреязвенной вакцины в испытаниях на людях [27]. Масштабное испытание сибиреязвенной химической вакцины провели в 1962 г. Общие реакции были слабо

выражены и регистрировались только у 0,2% вакцинированных. Частота возникновения и тяжесть проявления местных реакций нарастали с увеличением числа прививок. После 5-й инъекции препарата их выявляли у 35% вакцинированных, в том числе у 2,8% эти реакции были существенно выражены. В последующие годы технологию выделения и очистки протективного антигена *B. anthracis* разрабатывали английские ученые [28]. Определено, что максимальное количество протективного антигена синтезировали штаммы СТИ-1 и Sterne 34F2. Были разработаны условия получения протективного антигена при глубинном культивировании авирулентных штаммов возбудителя сибирской язвы в разных питательных средах [29].

В России о получении протективного антигена первыми сообщили А.В. Машков и Н.П. Бодиско в 1958 году [30]. Получением протективного антигена занимались М.В. Рево, Г.В. Дунаев.

Изучение свойств сибирезывенного протективного антигена в целях создания специфических профилактических препаратов проводили под руководством Н.И. Александрова. В 1961–1963 гг. Н.И. Александровым из культурального фильтрата вакцинного штамма СТИ-1 был выделен антиген, обладающий протективными свойствами. Для получения антигена использовали аппаратное глубинное культивирование штамма СТИ-1 в молочно-пептонной среде с натрия бикарбонатом и другими минеральными солями. В 1963 г. полученную Н.И. Александровым химическую вакцину испытали на добровольцах. Препарат применяли подкожно двукратно с интервалом 17 суток. Во всех случаях после 1-й прививки отмечали общие реакции [31].

В 1976–1982 гг. исследования по созданию отечественной химической вакцины продолжила группа сотрудников Научно-исследовательского института бактериальных вакцинных препаратов Министерства обороны СССР под руководством М.И. Дербина. Ученые разработали питательную среду, технологию получения протективного антигена в лабораторных и экспериментально-производственных условиях, методы его очистки и концентрирования, способы определения активности *in vitro* и иммунологической эффективности препарата. Полученную коллективом авторов экспериментальную химическую вакцину, предварительно охарактеризованную с использованием биодепозитов, на заключительном этапе испытали на добровольцах. Химическая вакцина, введенная животным (морские свинки, обезьяны), создавала иммунитет не только против парентерального, но и против аэрогенного заражения смертельными дозами спор [32].

Людей иммунизировали подкожно двукратно с интервалом в 21 сутки. Побочных эффектов после первой инъекции препарата выявлено не было. После повторного применения, на 1-е сутки, у двух человек выявлена незначительная болезненность в месте аппликации.

Иммунологическую эффективность химической вакцины оценивали в ряде эпидемиологических опытов на больших группах людей, подвергавшихся риску инфицирования возбудителем сибирской язвы. Были показаны полная безопасность и хорошая эффективность вакцины [33].

Пригодность химической вакцины была испытана на четырех предприятиях по переработке козьего пуха и ове-

чьей шерсти. Полный курс иммунизации состоял из семи инъекций и занял 31 месяц. За четырехлетний период наблюдения в группе привитых людей заболело 3 человека (карбункулезная форма), непривитых – 23, в том числе пятеро заболели септической формой [34].

В последующем химическую вакцину усовершенствовали за счет улучшения качества среды для выращивания штаммов *B. anthracis* и получения более активного и менее реактогенного протективного антигена [24].

Для активизации иммунного ответа на протективный антиген возбудителя сибирской язвы использовали полиоксидоний и сульфат декстрана [35, 36]. Однако, полученных данных оказалось недостаточно для общих выводов об иммуностимулирующих свойствах указанных препаратов.

В США разработано промышленное массовое производство химической вакцины AVA (*Anthrax Vaccine Adcorbed*) на основе протективного антигена, получаемого в анаэробных условиях в среде определенного состава и адсорбируемого на геле гидроокиси алюминия, вакцину производит компания «BioPort Corporation» (Лансинг, Мичиган, США) [37]. Эффективность и безопасность препарата подтверждены регламентирующими документами Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США. Вакцину вводят подкожно по 0,5 мл, первичный комплекс иммунизации включает три инъекции с повторами через 2 и 4 недели. Бустерные введения вакцины проводят через 6, 12 и 18 месяцев после первой вакцинации, для сохранения иммунитета рекомендуется ежегодная ревакцинация. Эффективность вакцинации такого графика, по результатам различных исследований, находится в пределах 92,5–95%.

При использовании вакцины AVA у 2,8% иммунизированных людей возникают умеренные местные реакции – отек и инфильтрация размером 3–12 см. Приблизительно в 20% случаев выявляются менее выраженные локальные проявления в виде гиперемии, отека и инфильтратов размером менее 3 см.

В клинических исследованиях, проводимых в 1996–1999 гг. Медицинским научно-исследовательским институтом инфекционных болезней армии США (USAMRIID), участвовали 28 добровольцев. Каждому из них подкожно вводили лицензированную химическую вакцину по установленному графику вакцинации. Состояние оценивали в течение первых 30 минут, через 1–3 суток, 1 неделю и 1 месяц после вакцинации. У четырех добровольцев в течение 30 минут после подкожной инъекции выявили эритему, головную боль и/или повышение температуры. В более отдаленные сроки в 4% случаев наблюдали общие реакции, включающие недомогание, головную боль, миалгию, повышение температуры, затруднение дыхания, тошноту или рвоту. Локальные реакции (покраснение, инфильтрацию, болезненность в месте введения, зуд и отек) регистрировали чаще у женщин. Все описанные явления довольно быстро купировались без симптоматического лечения. Проведенный в USAMRIID анализ состояния здоровья 1583 работников, получающих профилактические прививки американской химической вакциной (из них 273 человека получили 10 доз и более, 46 человек – 20 доз и более), показал, что у женщин и людей старше

40 лет местные и общие реакции на вакцинацию возникают чаще. Локальные симптомы возникали в 3,6% случаев, а системные проявления – в 1% случаев применения вакцины AVA.

Химической вакциной иммунизируют сотрудников лабораторий, а также рабочих, занятых в отраслях промышленности, связанных с риском заражения сибирской язвой. В период войны в Персидском заливе в 1991 году вакциной AVA было привито 150 тысяч, в 2003 году – 200 тысяч военнослужащих. В Великобритании химическую вакцину изготавливают, используя в качестве продуцента штамм Sterne 34F2 [37].

Кроме Англии и США, в Болгарии проводилась разработка метода получения протективного антигена и изучалась возможность его применения в качестве вакцины [38].

Токсическое действие химических вакцин связывают с содержанием в них примесей отечного и летального факторов, а также некоторых других продуктов жизнедеятельности клеток. Зарегистрированы случаи развития некроза в области инъекции химической вакцины.

Основным недостатком химической вакцины является необходимость частого введения бустерных доз, что связано с небольшой длительностью создаваемого иммунитета. Химическая вакцина не создает иммунитета против всех существующих в природе штаммов, имеет повышенную реактогенность, «короткий» иммунный ответ, необходимость многократного введения, отсутствие защиты от некоторых природных штаммов.

Комбинированные противосибирезвенные вакцины (протективный антиген и споры вакцинного штамма *B. anthracis*)

Исследования показали, что наиболее удачным является совместное введение химической и живой вакцин. При изучении эффективности протективного антигена (РА) в сравнительных опытах на лабораторных животных было обнаружено значительное повышение иммунологического эффекта в случае комбинированной иммунизации РА с дополнительным введением живой споровой вакцины по сравнению с отдельной иммунизацией РА или живой вакциной. Значительное повышение эффективности комбинированной иммунизации некоторые исследователи объясняли вовлечением в иммуногенез большого количества различных элементов иммунной системы организма вследствие более полного набора антигенов, чем в каждой из вакцин по отдельности [39].

Комбинированная вакцина по сравнению с живой обладает более выраженным защитным эффектом, причем иммунитет не только развивается быстрее, но и дольше сохраняется благодаря наличию в организме клеток ослабленного штамма возбудителя сибирской язвы. Безвредность и реактогенность, т.е. способность вызывать местные и общие реакции организма, у этих вакцин существенно не отличаются [40].

В Научно-исследовательском институте микробиологии Министерства обороны Российской Федерации был разработан способ приготовления жидкой и сухой форм комбинированной сибирезвенной вакцины «Унивак». В ее состав входят живые споры вакцинного штамма СТИ-1 и адсорбированный на геле гидроокиси алюминия очищен-

ный концентрированный сибирезвенный протективный антиген, полученный из штамма СТИ-1. Производство сибирезвенной комбинированной вакцины лицензировано в ФГУ «48-й ЦНИИ Минобороны России» (г. Киров) и в ЦВТП БЗ – филиале ФГУ «48-й ЦНИИ Минобороны России» (г. Екатеринбург). Вакцина, состоящая из адсорбированного на геле алюминия гидроксида препарата протективного антигена и спор вакцинного штамма *B. anthracis* СТИ-1, выпускается в виде лиофилизата, из которого готовят суспензию для подкожного введения. Тестирование выборочных серий вакцины показало ее полное соответствие требованиям нормативной документации. Вакцина всех серий не содержала посторонней микрофлоры и была специфически безопасна для лабораторных животных (кроликов). Концентрация живых спор была на среднем уровне 62,6%, антигенная активность препарата составила 50 ЕА/мл (единиц активности в мл), полнота сорбции антигена – 25 ЕА/мл. Все показатели находились в пределах установленных норм [41].

В доклинических испытаниях комбинированного препарата существенных отличий в отношении безвредности и реактогенности по сравнению с живой вакциной выявлено не было. В ряде случаев уровень защиты экспериментальных животных превышал эффект от применения каждого из ее компонентов в отдельности. При первичной однократной подкожной иммунизации людей комбинированной вакциной формировался напряженный иммунитет более чем у 80% привитых, который сохранялся на высоком уровне в течение 8 месяцев. Примерно у 5% вакцинированных от числа лиц с активной продукцией антител эти титры сохранялись в течение 1,5 года, а индекс превентивных свойств сывороток был равен 0,4 и выше. Возраст донора, группа крови и резус-фактор на активность гуморального ответа не влияли. Через 8 месяцев после вакцинации сухой комбинированной вакциной активное образование антител к протективному антигену (1:800, по результатам ИФА) выявляли у 40%, слабый иммунный ответ (1:100) регистрировали у 15% лиц. При вакцинации живой сибирезвенной вакциной наблюдали совсем иную динамику: титр антител 1:800 не был выявлен ни у одного из доноров, у 20% он составил 1:400, а у 80% – 1:100 и ниже. Отмечена низкая сенсibilизация организма людей, однократно вакцинированных комбинированной сибирезвенной вакциной.

Разработанная в России комбинированная вакцина обеспечивает защиту от заражения возбудителем сибирской язвы в 90–100% случаев, в том числе и при сочетанном ее применении с антибиотиками [42]. Напряженный иммунитет при регламентируемом однократном применении комбинированной вакцины формируется уже к 7–10-м суткам, в то время как при дву- и трехкратном применении живой и химической вакцин – соответственно через 1–1,5 месяца.

Сибирезвенная комбинированная вакцина внедрена в медицинскую практику и в течение многих лет используется с высокой иммунологической эффективностью для вакцинации персонала лабораторий, в которых проводятся работы с возбудителем сибирской язвы. Вакцина положительно себя зарекомендовала при применении по эпидемическим показаниям [43].

Генно-инженерные противосибиреязвенные вакцины

Большинство широко известных сибиреязвенных вакцинных штаммов были получены в конце 30–40-х годов классическими способами аттенуации вирулентных штаммов, включающими многократные и длительные пассажи на питательных средах с селекцией клонов, наследственно утративших капсулу.

Несмотря на эффективность существующих вакцин, специалисты ищут способы их усовершенствования. Цель поисков – увеличить длительность иммунитета, повысить уровень продукции протективного антигена, снизить общие (например, повышение температуры) и местные реакции, возникающие в ответ на действие летального и отечного факторов. Достичь ее можно и методами генной инженерии, т.е. манипулируя генами плазмид рХО1 (*pag*, *lefa*, *cyu*) и рХО2. Такие исследования ведутся в ряде лабораторий мира в нескольких направлениях.

К середине 1990-х гг. сформировалось еще одно направление профилактики заболевания сибирской язвы – ДНК-вакцинация. Этот принципиально новый подход основан на способности нуклеиновых кислот находиться несколько недель и даже месяцев в цитоплазме клеток организма-хозяина, не встраиваясь в его геном, но поддерживая синтез закодированных в них белков. Следовательно, если в профилактических целях иммунизировать человека, например, фрагментом гена *pag*, то в его клетках будет синтезироваться эпитоп протективного антигена, который и вызовет иммунный ответ. Такая вакцинация может быть предпочтительной для людей, страдающих аллергией [44].

С ДНК-вакцинацией, развивающейся огромными темпами, связывают надежды на профилактику и лечение многих заболеваний, в том числе и особо опасных инфекций. Сегодня экспериментально подтверждена ее эффективность в создании полноценного иммунитета не только к вирусам гепатита, гриппа и др., но и к возбудителям сальмонеллеза, туберкулеза, коклюша, а также сибирской язвы. Некоторые ДНК-вакцины уже проходят клинические испытания. Все это позволяет утверждать, что одним из главных направлений развития медицины в XXI веке станет вакцинация генами.

Специалисты разного профиля продолжают поиск по созданию безопасных и высокоиммунных вакцин. Видимо, уже в ближайшие годы станет ясно, какое из развивающихся направлений даст лучшие результаты и позволит предотвратить эпизоотии и распространение сибирской язвы среди людей.

В последние годы в ряде лабораторий разрабатывается новое направление в создании сибиреязвенных вакцин. Основано оно на конструировании штаммов возбудителя со структурно измененными генами токсинов. Исходными вариантами служат штаммы *B. anthracis* только с одной плазмидой рХО1. При удалении из генов *lef* и *cyu* определенных участков цитотоксическая активность бактерий сильно снижается, а преимущества живых вакцин сохраняются. Есть и другая возможность – проанализировать ДНК клонов бактерий с помощью полимеразной цепной реакции и найти среди них варианты без генов *lef* и *cyu* [45].

ОБСУЖДЕНИЕ

Создание вакцинных препаратов для иммунизации людей тесно связано и неотделимо от разработки вакцин для профилактики сибирской язвы у сельскохозяйственных животных.

Проблема специфической профилактики сибирской язвы является актуальной до настоящего времени. О необходимости иммунизации сотрудников лабораторий, работающих с возбудителем сибирской язвы, свидетельствуют следующие показатели: в Форт-Детрике с 1944 по 1946 годы зарегистрировано 26 случаев внутрилабораторного заражения возбудителем сибирской язвы, а с введением вакцинации – лишь пять случаев [24].

В настоящее время в разработке вакцин одним из важных направлений являются совершенствование существующих и разработка новых вакцинных штаммов для создания живых вакцин. Для вакцинации может использоваться живая вакцина, которая вызывает напряженный и длительный иммунитет. Вакцинный штамм должен синтезировать все компоненты сибиреязвенного токсина, стойко утратить способность к образованию капсулы и индуцировать выработку антител, блокирующих в иммунном организме образование капсулы *B. anthracis*.

Генно-инженерные штаммы при однократной парентеральной иммунизации обеспечивают эффективную защиту лабораторных животных в течение последующих 12 месяцев. Подобные генетические конструкции при сохранении всех преимуществ живых вакцин менее реактогенны. Генно-инженерные технологии позволяют получать продуценты, синтезирующие исключительно высокоиммуногенную составляющую сибиреязвенного токсина.

Однако, несмотря на высокую интенсивность, длительность и адекватность финансирования проводимых за рубежом исследований, получение лицензий на использование препаратов для массовой иммунизации людей сдерживается проблемами обеспечения их стабильности, с одной стороны, и безопасности вакцинации, с другой.

В XXI веке к разрабатываемым средствам профилактики инфекционных заболеваний предъявляются высокие требования [24].

Сибиреязвенные вакцины нового поколения должны:

- содержать только полностью охарактеризованные компоненты с установленным механизмом действия;
- эффективно защищать от заражения любым вирулентным штаммом *B. anthracis*;
- обладать продолжительным действием при однократной иммунизации;
- не вызывать в той или иной мере опасных проявлений побочного действия на макроорганизм;
- быть легкоприменимыми при массовой иммунизации без привлечения квалифицированного персонала.

Одно из направлений – разработка новых безопасных и эффективных вакцин против сибирской язвы на основе протективных бактериальных антигенов или их рекомбинантных аналогов. Некоторые авторы на основании фактов о том, что химическая вакцина не обеспечивает эффективную защиту от ряда абберрантных штаммов *B. anthracis*, предлагают конструировать более иммуногенные генно-инженерные вакцины на основе *B. subtilis* с использованием рекомбинант-

ных ДНК с генами, кодирующими капсульные полипептиды или хромосомные факторы вирулентности, конструирование рекомбинантных штаммов, продуцирующих протективный антиген. Для этого ген *pag* внедряют в геном других микроорганизмов – *B. subtilis* или *B. brevis*, часто используемых в биотехнологии бактерий, которые затем синтезируют защитный антиген, причем в больших количествах, чем сама сибиреязвенная бацилла [46].

Второе направление – создание рекомбинантных штаммов, обеспечивающих формирование более длительного иммунитета, используя в качестве продуцентов протективного антигена вакцинные штаммы возбудителей особо опасных инфекций, таких как чумной или туляремиальный микробы [47].

Третье направление в создании вакцин – введение в вакцинные штаммы дополнительных чужеродных генетических фрагментов, например, гена белка А-стафилококка. Однако подобные варианты вакцин вызывают аллергические реакции, а сами штаммы-продуценты оказываются генетически нестабильными.

Четвертое направление – повышение эффективности сибиреязвенных вакцин при применении новых адьювантных технологий, белковой инженерии и иммуномодуляции. Для этого пригодны вакцинные препараты, лишенные балластных веществ (т.е. всего того, что не имеет отношения к выработке иммунитета). Повышение иммуногенности достигается традиционными путями: за счет полимеризации молекул антигена, закрепления его на минеральном или полимерном сорбенте. Известно, что сорбенты повышают иммуногенность белковых антигенов в десятки и сотни раз. Иными словами, речь идет об адьювантных, сорбированных препаратах, или, как их иногда называют, полусинтетических вакцинах [48].

Таким образом, разрабатываемые сегодня направления по созданию сибиреязвенных вакцин нового поколения связаны с получением высокоиммуногенных вакцин, обеспечивающих формирование более длительного иммунитета.

ВЫВОДЫ

1. Разработка сибиреязвенных вакцин в мире осуществляется динамично и интенсивно. При этом используется весь арсенал накопленных знаний о структуре антигенов и кодирующих их генов, о молекулярных механизмах патогенетических и иммунных процессов;

2. Вакцинация сельскохозяйственных животных против сибирской язвы является важнейшим мероприятием в профилактике сибирской язвы, о чем свидетельствуют только спорадические случаи заболевания.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Лухнова Л.Ю., Пазылов Е.К., Мека-Меченко Т.В., Избанова У.А., Жандосов Ш.У., Айкимбаев А.М., и др. Эпидемиологическая ситуация по сибирской язве в 2014 году в Казахстане // Окружающая среда и здоровье человека. – Алматы, 2014. – №4. – С. 13 – 26
- 2 Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. – М.: ИНТЕРСЭН, 2002. – 383 с.
- 3 Сибирская язва / Под редакцией Н.Н. Гинсбурга. – М.: Медицина, 1975. – 159 с.
- 4 Иванов М.В. Луи Пастер и современная микробиология // Микробиология. – 1996. – Т. 65, №13. – С. 427 – 430
- 5 Гаврилов В.А., Бакулов И.А., Селиверстов В.В. Концепция применения и производства сибиреязвенных вакцин // Матер. межрегион. рабочего совещания ВОЗ/ФАО по сибирской язве. – Алматы, Казахстан, 1997. – С. 41–43
- 6 Колесов С.Г., Михайлов Н.А., Борисович Ю.Ф. Гидроокись-алюминиевая вакцина против сибирской язвы // Ж. Ветеринария. – 1957. – №10. – С. 39–45
- 7 Hambleton P., Carman J. A. Anthrax the disease in relation to vaccines // Vaccine. – 1984. – Vol. 2(2). – P. 125–132
- 8 Гинсбург Н.Н. Живые вакцины. – М.: Медицина, 1969. – 153 с.
- 9 Онищенко Г.Г., Кожухов В.В., Васильев Н.Т., Бондарев В.П., Борисевич И.В., Дармов И. В. и др. Сибирская язва: Актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты. – М.: Медицина, 2010. – 220 с.
- 10 Бургасов П.Н., Рожков Г.И. Сибирская язва. – М.: Медицина, 1984. – 236 с.
- 11 Бакулов И.А., Гаврилов В.А. Оценка эффективности 10-летнего применения вакцины против сибирской язвы животных из штамма 55 – ВНИИВВиМ // Ветеринария. – 1994. – №8. – С. 11–15
- 12 Бакулов И.А. Сибирская язва: новые страницы в изучении старой болезни. – Владимир, 2001. – 284 с.
- 13 Колесов С.Г. Сибирская язва. – М.: Колос, 1976. – 228 с.
- 14 Колесов С.Г. Совершенствование сибиреязвенных биопрепаратов // Труды ВГНКИ. – 1976. – Т. 22-23. – С. 37–42
- 15 Бальшев В.М., Горьковский Ю.А., Селянинов Ю.О. и др. Сравнительная оценка иммуногенных свойств моно- и ассоциированной вакцин против сибирской язвы и оспы овец // Сибирская язва и другие опасные болезни животных: матер. науч. конф. ГНУ ВНИИВВиМ. – Покров, 2005. – С. 48–53
- 16 Попов Ю.А., Микшис Н.И. Сибиреязвенные вакцины // Проблемы особо опасных инфекций. – 2002. – №1 (83). – С. 21–36
- 17 Цыганкова О.И., Фунтикова Т.Н., Буравцева Н.П., Еременко Е. И. Изучение некоторых свойств субкультур сибиреязвенного вакцинного штамма СТИ-1 // Иммунология и специфическая профилактика особо опасных инфекций: Материалы Российской науч. конф. (Саратов, 21–23 сентября 1993 г.). – Саратов, 1993. – 192 с.
- 18 Селянинов, Ю.О., Егорова И.Ю. О некоторых причинах недостаточной эффективности мероприятий по специфической профилактике сибирской язвы в РФ // Актуальные проблемы болезней, общих для человека и

животных: Матер. всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. – Ставрополь, 2012. – С. 69–70

19 Буравцева Н.П. Специфическая и экстренная профилактика сибирской язвы: дисс. ... докт. мед. наук. – Ставрополь, 1991. – 389 с.

20 Буравцева Н.П., Неяпин Н.М., Пилипенко В.Г., Филь Г.И. Иммуногенные свойства сибирезязвенного вакцинного штамма 228/8 // Особо опасные инфекции на Кавказе: Тез. докл. VI краевой научн. конф. (декабрь 1987). – Ставрополь, 1987. – Часть 1. – С. 50–53

21 Георгадзе И.А., Соловьев П.И., Киладзе Л.В. Сравнительное изучение СТИ-1 и сибирезязвенного авирулентного штамма «Ихтима» в качестве резервной вакцины // Актуальные вопросы разработки препаратов в медицинской биотехнологии: Тез. докл. конф. (26–27 мая 1988 г.). – Махачкала, 1988. – Часть 2. – 196 с.

22 Онищенко Г.Г., Васильев Н.Т., Литусов Н.В. и др. Сибирская язва: актуальные аспекты микробиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики. – М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. – 447 с.

23 Супотницкий М.В., Борисевич И.В., Климов В.И., Шевцов А.Н., Луб М.Ю., Туманов А.С. Роль российских и советских ученых в разработке сибирезязвенных вакцин // Биопрепараты. – 2015. – №2(54). – С. 46–52

24 Маринин Л.И., Онищенко Г.Г. Кравченко Т.Б. / Сибирская язва человека: эпидемиология, профилактика, диагностика и лечение. – Оболенск, 2008. – 405 с.

25 Черкасский Б.Л. Использование серологических методов для оценки эффективности вакцинопрофилактики и диагностики сибирской язвы у людей (итоги и перспективы). В кн. Актуальные вопросы иммунодиагностики особо опасных инфекций. Тез. докл. всес. научно-практич. конф. (26–27 мая 1986). – Ставрополь, 1986. – Ч. 2. – С. 162–165

26 Дунаев Г.В. Изучение протективного антигена и цитология бациллы антракса в процессе токсиногенеза: Автор. дисс. ... д-ра мед. наук. – Харьков, 1972. – 55 с.

27 Gladstone G. P. Immunity to anthrax: protective antigen present in cell-free culture filtrates // Brit. J. Exp. Pathol. – 1946. – Vol. 17, N 6. – P. 395–418

28 Puziss M., Howard M.B. Studies on immunity in anthrax. II. Control of cellular permeability by bicarbonate ion in relation to protective antigen elaboration // J. Bacteriol. – 1963. – Vol. 85, N 1. – P. 237–242

29 Селянинов, Ю.О., Егорова И.Ю. О некоторых причинах недостаточной эффективности мероприятий по специфической профилактике сибирской язвы в РФ // Актуальные проблемы болезней, общих для человека и животных: Матер. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участ. – Ставрополь, 2012. – С. 69–70

30 Машков А.В., Бодиско В.П. Антигенные свойства сибирезязвенных культур в капсульной и бескапсульной формах и диагностическое значение соответствующих им сывороток // Тр. Московского НИИ вакцин и сывороток. – М., 1958. – Т. 11. – С. 324–333

31 Александров Н.И., Гефен Н.Е., Будак А.П., Рунова В.Ф. и др. Изучение реактогенности химической депонированной сибирезязвенной вакцины на небольших группах людей // Журн. микробиол. – 1963. – №3. – С. 32–34

32 Дербин М.И., Кузьмич М.К., Гарин Н.С. и др. Полу-

чение и изучение сибирезязвенного протективного антигена. Сообщение III. Усовершенствованная методика получения химической сибирезязвенной вакцины в лабораторных условиях // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. – 1977. – №2. – С. 63–67

33 Сибирская язва / Под ред. Г.Г. Онищенко, В.М. Кожухова. – М.: Медицина, 2010. – 156 с.

34 Buchanan T.M., Feeley J.C., Hayes P.S. Anthrax indirect microhemagglutination test // J. Immunol. – 1971. – Vol. 107, N 6. – P. 1631–1636

35 Хаитов Р.М., Сулейманов С.Ф., Пучкова Н.Г. и др. Стимуляция иммунного ответа на белковый токсин *B. anthracis* с помощью водорастворимых полиионов // Ж. Иммунология. – 1993. – № 3. – С. 31–34

36 Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2011. – 608 с.

37 Friedlander A. M. Anthrax // In: Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare. – Washington, 1997. – Part 1. – P. 467–478

38 Вылчев В., Сиромашкова М., Цветанов Й., Матеев М. и др. Экспериментальное иммунологическое изучение протективного сибирезязвенного препарата // Журн. микробиол. – 1978. – № 8. – С. 72–76

39 Дунаев Г.В., Белоконов И.И. Исследования по изучению протективного антигена и некоторых свойств сибирезязвенной бациллы // Сибирская язва в СССР и перспективы ее ликвидации: Материалы VII Пленарн. засед. межвед. комиссии по борьбе с сибирской язвой. – М., 1968. – С. 57–59

40 Севских Г.А. История развития вакцинопрофилактики сибирской язвы // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2014. – № 8 – 1. – С. 328–333

41 Васильев П.Г., Пименов Е.В., Комоско Г.В. и др. Разработка и внедрение в практику новых средств специфической профилактики и лечения сибирской язвы // Проблемы медицинской и экологической биотехнологии: Сб. тезисов докладов юбилейной науч. конф., посвященной 25-летию ГНЦ прикладной микробиологии 14–15 декабря 1999 г. – Оболенск, 1999. – С. 39–44

42 Колесникова О.Б., Дубровина В.И., Шкаруба Т.Т. Современные подходы к конструированию вакцин против сибирской язвы. Депонированная рукопись № 695 – В2007 – 04. 07. 2007 г.

43 Кожухов В.В., Васильев Н.Т., Анисимова Т.И. и др. Создание ресурсосберегающей высокоэффективной технологии получения сибирезязвенной вакцины для людей // Материалы научн.-практ. конф., посвященной 100-летию образования противочумной службы России (16–18 сентября 1997 г., Саратов). – Саратов, 1997. – Т. 2. – 262 с.

44 Кравец И.Д., Литусов Н.В., Кожухов В.В. и др. Изучение влияния плазмиды rXO1 на иммуногенные свойства вакцинных штаммов сибирезязвенного микроба. В кн.: Акт. вопросы профилактики опасн. инф. заболеваний (тез. докл. к межвед. науч. конф. 26–28 марта 1991 г.) – Киров, 1991. – С. 101–102

45 Кожухов В.В., Сурков С.В., Кравец И.Д. и др. Перспективы развития вакцинопрофилактики сибирской язвы / Доклад на юбилейной научно-практической конференции. – Киров, 1995. – 10 с.

46 Степанов А.С., Микшиш Н.И., Болотникова М.Ф. и др. Роль хромосомных генов в вирулентности *B. anthracis*. Материалы научно-практической конференции, посвященной 100-летию образования противочумной службы России, 16–18 сентября 1997 г. – Саратов, 1997. – Т. 2. – 126 с.

47 Pavlov V., Tedicov V., Mokrievich A. Cloning of om pXO1 and pag – gene of *B. anthracis* in *Francisella tularensis*. International Workshop on Anthrax, 19 – 21 september 1995. – Winchester, England, 1995. – P. 108–109

48 Петров Р.В., Хаитов Р.М. Иммуногены и вакцины нового поколения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 698 с.

REFERENCES

1 Luhnova LJ, Pazylov EK, Meka-Mechenko TV, Izbanova UA, Zhandosov ShU, Aikimbaev AM. The epidemiological situation of anthrax in 2014 in Kazakhstan. *Okruzhayushaya sreda i zdorov'e cheloveka = Environment and Human Health*. Almaty. 2014;4:13-26 (In Russ.)

2 Cherkassky BL. *Epidemiologiya i profilaktika sibirskoi yazvy* [Epidemiology and prevention of anthrax]. Moscow: INTERSEN; 2002; 383 p.

3 Ginsburg NN, editor. *Sibirskaya yazva* [Anthrax]. Moscow: Medicine; 1975; 159 p.

4 Ivanov MV. Louis Pasteur and modern microbiology. *Mikrobiologiya=Microbiology*. 1996;65(13):427–30 (In Russ.)

5 Gavrillov VA, Bakulov IA, Seliverstov VV. The concept of use and production of anthrax vaccines. In: *Mater. mezhtregion. rabochego soveshaniya VOZ/FAO po sibirskoi yazve*. [The concept of use and production of anthracic vaccine // Proceedings of Interregional WHO/FAO Workshop on Anthrax] Almaty, Kazakstan; 1997. P. 41-43

6 Kolesov SG, Mihailov NA, Borisovich JF. Aluminum hydroxides vaccine against anthrax. *Veterinariya = Veterinary*. 1957;10:39 – 45 (In Russ.)

7 Hambleton P, Carman JA. Anthrax the disease in relation to vaccines. *Vaccine*. 1984;2:125-32

8 Ginsburg NN. *Zhivye vakciny* [Live vaccines]. Moscow: Medicine; 1969;153

9 Onishhenko GG, Kozhuhov VV, Vasiliev NT, Bondarev VP, Borisevich IV, Darmov IV. *Sibirskaya yazva: Aktual'nye problemy razrabotki i vnedreniya medicinskih sredstv zashchity* [Anthrax: Actual problems of the developing and introducing medical protective means]. Moscow: Medicine; 2010; 220 p.

10 Burgasov PN, Rozhkov GI. *Sibirskaya yazva* [Anthrax]. Moscow: Medicine; 1984; 236 p.

11 Bakulov IA, Gavrillov BA. Evaluating the effectiveness of ten-years-old use of vaccine against animal anthrax from 55 – ARSRIVVM strain. *Veterinariya=Veterinary*. 1994;8:11-5 (In Russ.)

12 Bakulov IA. *Sibirskaya yazva: novye stranicy v izuchenii staroi bolezni* [Anthrax: a new page in study of an old disease]. Vladimir; 2001; 284 p.

13 Kolesov SG. *Sibirskaya yazva* [Anthrax]. Moscow: Kolos; 1976; 228 p.

14 Kolesov SG. Improving anthrax biologics. *Trudy VGNKI = Proceedings ARSQSVDF*. 1976;22-23:37-42 (In Russ.)

15 Balyshhev VM. Comparison evaluation of immunogenic properties of mono- and associated vaccines against anthrax

and smallpox of sheep. In: *Sibirskaya yazva i drugie opasnye bolezni zhivotnykh: Proceedings of scientific conference SSI ARSRIVVM*. Pokrov; 2005. P. 48-53

16 Popov JA, Mikshis NI. Anthracic vaccine. *Problemy osobo opasnykh infekcii = Problems of highly infectious diseases*. 2002;1:21-36

17 Tsygankova OI, Funtikova TN, Buravtseva NP, Eremenko EI. Study of some properties of sub-cultures of anthracic vaccine strain STI-1. In: *Immunologiya i specificheskaya profilaktika osobo opasnykh infekcii: Materialy Rossijskoi nauch. konf. (Saratov, 21 – 23 sentyabrya 1993 g.)*. [Immunology and specific prevention of especially dangerous infections: Proceedings of Russian Scientific Conference (Saratov, September 21 – 23, 1993)] Saratov; 1993.192 p.

18 Selyaninov JO, Egorova IJ. About some reasons for the lack of effectiveness of specific prevention of anthrax in Russian Federation. In: *Aktual'nye problemy boleznei, obshchikh dlya cheloveka i zhivotnykh: Mater. vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchast.* [Actual problems of diseases, common to humans and animals: Proceedings of All-Russian Applied Research Conference with International Participation] Stavropol; 2012. P. 69-70

19 Buravtseva NP. *Specificheskaya i ekstremnaya profilaktika sibirskoi yazvy: Dis. ... dokt. med. nauk* [Specific and urgent prevention of anthrax: Dis. ... Doct. Med. sci.] Stavropol; 1991. 389 p.

20 Buravtseva NP, Nelyapin NM, Pilipenko VG, Fil GI. Immunogenic properties of anthracic vaccine strain 228/8. In: *Osobo opasnye infekcii na Kavkaze: Tez. dokl. VI kraevoi nauchn. konf. (dekabr' 1987)*. [Highly infectious diseases in the Caucasus: Abstracts of VI Regional Scientific Conference (December 1987)] Stavropol; 1987. P. 50-53

21 Georgadze IA, Solovyov PI, Kiladze LV. Comparative study of STI-1 and anthracic avirulent strain 'Ikhtima' as a reserve vaccine. In: *Aktual'nye voprosy razrabotki preparatov v medicinskoj biotekhnologii: Tez. dokl. konf. (26 – 27 maya 1988 g.)*. [Topical issues of development of drugs in medical biotechnology: Abstracts of the Conference (May 26 – 27, 1988)] Makhachkala; 1988. 196 p.

22 Onishhenko GG, Vasiliev NT, Litusov NV. *Sibirskaya yazva: aktual'nye aspekty mikrobiologii, epidemiologii, kliniki, diagnostiki, lecheniya i profilaktiki*. [Anthrax: current aspects of microbiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention]. Moscow: ARESMC Ministry of Health of Russian Federation; 1999; 447 p.

23 Supotnitsky MV, Borisevich IV, Klimov VI, Shetsov AN, Lub MJ, Tumanov AS. The role of the Russian and Soviet scientists in development of anthrax vaccines. *Biopreparaty=Biologics*. 2015;2(54):46-52 (In Russ.)

24 Marinin LI, Onishhenko GG, Kravchenko TB. *Sibirskaya yazva cheloveka: epidemiologiya, profilaktika, diagnostika i lechenie* [Anthrax in human: epidemiology, prevention, diagnosis and treatment]. Obolensk; 2008; 405 p.

25 Cherkassky BL. Using serological methods for evaluating the effectiveness of vaccination and diagnosis of anthrax in humans (results and prospects). In: *Aktual'nye voprosy immunodiagnostiki osobo opasnykh infekcii. Tez. dokl. ves. nauchno-praktich. konf. (26 – 27 maja 1986)*. [Topical issues of immunodiagnostics of highly infectious diseases. Abstracts

- of All-Union Scientific and Practical Conference (26-27 may 1986)]. Stavropol; 1986. (2). P.162-165
- 26 Dunaev GV. *Izuchenie protektivnogo antigena i citologiya bacilly antraksa v processe toksinogeneza: Dis. ... dokt. med. nauk* [Study of protective antigen and cytology of bacillus anthracis during toxigenesis: Dis. ... Doct. med. sci.]. Harkov; 1972. 55 p.
- 27 Gladstone GP. Immunity to anthrax: protective antigen present in cell-free culture filtrates. *Brit. J. Exp. Pathol.* 1946;27(6):395-418
- 28 Puziss M, Howard MB. Studies on immunity in anthrax. II. Control of cellular permeability by bicarbonate ion in relation to protective antigen elaboration. *J. Bacteriol.* 1963;85(1):237-42
- 29 Selyaninov JO, Egorova IJ. About some reasons for the lack of effectiveness of specific prevention of anthrax in Russian Federation. In: *Aktual'nye problemy boleznei, obshikh dlya cheloveka i zhivotnykh: Mater. Vseros. nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchast.* [Actual problems of diseases, common to humans and animals: Proceedings of All-Russian Applied Research Conference with International Participation] Stavropol; 2012. P. 69-70
- 30 Mashkov AV, Bodisko VP. *Antigennye svoystva sibireyazvennykh kul'tur v kapsul'noi i beskapsul'noi formakh i diagnosticheskoe znachenie sootvetstvuyushikh im syvorotok* [Antigenic properties of anthrax cultures in capsule and acapsular forms and diagnostic value of corresponding sera.]. Moscow: Proceedings of RIVS; 1958;11; P. 324-333
- 31 Aleksandrov NI, Gefen NE, Budak AP, Runova VF. Study the reactogenicity of chemical deposited anthrax vaccine on small group of people. *Zhurn. Mikrobiol.=Journal of Microbiology.* 1963;3:32-34 (In Russ.)
- 32 Derbin MI, Kuz'mich MK, Garin NS. Reparation and study of anthrax protective antigen. Post III. Improved procedure of chemical anthracic vaccine in laboratory setting. *Zhurn. mikrobiol., epidemiol. i immunobiol.=Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 1977;2:63-7 (In Russ.)
- 33 Onishhenko GG, Kozhuhova VM, editors. *Sibirskaya yazva* [Anthrax]. Moscow: Medicine; 2010; 156 p.
- 34 Buchanan TM, Feeley JC, Hayes PS. Anthrax indirect microhemagglutination test. *J. Immunol.* 1971;107(6):1631-36
- 35 Haitov RM, Suleymanov SF, Puchkova NG et al. Stimulation of immune response to a protein toxin of *B. anthracis* using water-soluble polyons. *Zh. Immunologiya=Journal of Immunology.* 1993;3:31-4 (In Russ.)
- 36 Petrov RV, Haitov RM. *Immunogeny i vakciny novogo pokoleniya* [Immunogens and new generation vaccine]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011; 608 p.
- 37 Friedlander AM. Anthrax. In: *Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare.* Washington; 1997; 467-78
- 38 Vylchev V, Siromashkova M, Tsvetanov J, Mateyev M. Experimental study of protective immunological anthracic preparation. *Zhurn. Mikrobiologiya = Journal of Microbiology.* 1978;8:72-6 (In Russ.)
- 39 Dunaev GV, Belokonov II. Study the protective antigen and some properties of anthrax bacillus. In: *Sibirskaya yazva v SSSR i perspektivy ee likvidacii: Materialy VII Plenarn. zased. mezhved. komissii po bor'be s sibirskoi yazvoi* [Anthrax in the Soviet Union and prospects for its eradication: Proceedings of VII Plenary Meeting of Interdepartmental Commission to Combat Anthrax] Moscow; 1968. P. 57-59
- 40 Sevskikh GA. The history of development of preventive vaccination of anthrax. *Aktual'nye problemy gumanitarnykh i estestvennykh nauk=Actual problems of humanities and natural sciences.* 2014;8:328-33 (In Russ.)
- 41 Vasiliev PG, Pimenov EV, Komosko GV. Development and introduction of new means of specific prevention and treatment of anthrax. In: *Problemy medicinskoj i ekologicheskoi biotekhnologii: Sb. tezisov dokladov yubileinoj nauch. konf., posvyashhennoi 25-letiyu GNC prikladnoi mikrobiologii 14-15 dekabrya 1999 g.* [Problems of medical and environmental biotechnology: Abstracts of the jubilee scientific conference, dedicated to the 25th anniversary of SRC for Applied Microbiology, December 14-15, 1999] Obolensk; 1999. P. 39-44
- 42 Kolesnikova OB, Dubrovina VI, Shkaruba TT. Modern approaches to designing vaccines against anthrax. *Deponirovannaya rukopis=Deposited manuscript.* 695; B2007 (In Russ.)
- 43 Kozhuhov VV, Vasiliev NT. Creating a resource-saving high-performance technology of anthrax vaccine for humans. In: *Materialy nauchn.-prakt. konf., posvyashhennoi 100-letiyu obrazovaniya protivochumnoj sluzhby Rossii (16-18 sentjabrya 1997 g., Saratov* [Proceedings of scientific-practical conference, devoted to 100th anniversary of Anti-Plague Service of Russia (September 16-18, 1997, Saratov) Saratov; 1997:2. 262 p.
- 44 Kravets ID, Litusov NV, Kozhukhov VV. The influence of plasmid pXO1 on immunogenic properties of vaccine strain of anthracic microbe. In: *Akt. voprosy profilaktiki opasn. inf. zabolevanii (tez. dokl. k mezhdved. nauch. konf. 26-28 marta 1991 g.)* [Current Issues of Prevention of Dangerous Infectious Diseases (Abstracts to the Interdepartmental Scientific Conference. March 26-28, 1991) Kirov; 1991. P. 101-2
- 45 Kozhukhov VV, Surkov SV, Kravets ID. Prospects of development of preventive vaccination of anthrax. In: *Doklad na yubileinoj nauchno-prakticheskoi konferencii* [Presentation on the Anniversary Scientific-Practical Conference] Kirov; 1995. 10 p.
- 46 Stepanov AS, Mikshis NI, Bolotnikova MF. Role of chromosomal genes in virulence of *B. anthracis*. In: *Materialy nauchno-prakticheskoi konferencii, posvyashhennoi 100-letiyu obrazovaniya protivochumnoj sluzhby Rossii, 16-18 sentyabrya 1997 g.* [Materials of scientific-practical conference devoted to 100 - anniversary of the Russian anti-plague service] Saratov; 1997. Vol. 2. 126 p.
- 47 Pavlov V, Tedicov V, Mokrievich A. Cloning of om pHO1 and pag - gene of *B. anthracis* in *Francisella tularensis*. International Shorkshop on Anthrah. Shhinchester, England. 1995:108-9
- 48 Petrov RV, Haitov RM. *Immunogeny i vakciny novogo pokoleniya.* [Immunogens and a new generation of vaccines]. Moscow; GEOTAR-Media; 2011; 698 p.

ТҰЖЫРЫМ

Л.Ю. ЛУХНОВА, П.Н. ДЕРЯБИН, Б.Б. АТШАБАР,
Т.В. МЕКА-МЕЧЕНКО, Л.Е. НЕКРАСОВА,
В.Ю. СУЩИХ, У.А. ИЗБАНОВА

Қазақстан Республикасы Ұлттық экономика министрлігі тұтынушылардың құқын қорғау жөніндегі комитеттің Масғұт Айқымбаев атындағы Қазақ карантиндік және зооноздық инфекциялар ғылыми орталығы, Алматы қ.

СІБІР ЖАРАСЫНЫҢ ПАЙДА БОЛУ ТАРИХЫ ЖӘНЕ ӨЗІНДІК ПРОФИЛАКТИКАНЫ ЖЕТІЛДІРУДІҢ НЕГІЗГІ БАҒЫТТАРЫ

Инфекциялық ауруларға қарсы күрестің бағыттарының бірі –эпидемиялық тізбектің үшінші буыны-ауруды қабылдағыш халыққа қатысты шараларды әзірлеу болып табылады. Жетекші шара ретінде өзіндік иммунопрофилактика саналады.

Зерттеудің мақсаты. Ауыл шаруашылығы малдары мен адамдар үшін сибір жарасына қарсы қазіргі уақытта пайдаланылып отырған вакциналарға шолу жүргізу мен тарихи аспектіде талдау жасау болып табылады.

Материал және әдістері. Материалдар электронды кітапханаларда жиналып, талданды; Springer; Thomson Reuters; PubMed; Medline ақпараттық ресурстардың мақалалары пайдаланылды.

Нәтижелері. Тарихи тұрғыдан алғанда, сибір жарасы вакциналарының әзірленуін бірнеше сатыға бөлуге болады :

1) әлсіреген, аттенуирленген вирулентты штаммдар негізінде дайындалған тірі вакциналар;

2) капсуласыз штаммдар негізіндегі тірі вакциналар;

3) протективті антиген *B. Anthracis* негізіндегі химиялық вакциналар ;

4) комбинирленген вакциналар;

5) гендік-инженерлік вакциналар.

Талқылауы. Қазіргі уақытта вакциналарды дайындаудағы маңызды бағыттардың бірі, қолданыста барын жетілдіру және тірі вакциналарды құру үшін жаңа вакциналық штаммдарды жетілдіру болып табылады.

Бағыттардың бірі – протективті бактериальды антигендер немесе олардың рекомбинантты аналогтары негізінде сибір жарасына қарсы жаңа қауіпсіз және тиімді вакциналарды дайындау болып табылады.

Екінші бағыт – анағұрлым ұзақ иммунитеттің қалыптасуын қамтамасыз ететін рекомбинантты штаммдарды құру.

Вакцина құрудағы үшінші бағыт – вакциналық штаммдарға қосымша бөтен денелі генетикалық фрагменттерді енгізу, мәселен А ақауының белогының гені – стафилококкты.

Төртінші бағыт – жаңа адъювантты технологияларды, ақауызды инженерия мен иммуномодуляцияны қолданған кезде сибірі жарасына қарсы вакциналардың тиімділігін арттыру.

Қорытынды. Сонымен бүгінгі күнде сибір жарасына қарсы вакциналардың жаңа буынын құру жөнінде әзірленіп отырған бағыттар анағұрлым ұзақ иммунитеттің қалыптасуын қамтамасыз ететін иммуногендігі жоғары вакциналарды алуға байланысты.

Негізгі сөздер: сибір жарасы, иммунопрофилактика, вакцина, ауыл шаруашылық малы, антиген.

S U M M A R Y

L.Yu. LUKHNOVA, P.N. DERYABIN, B.B. ATSHABAR, T.V. MEKA-MACHENKO, L.E. NEKRASOVA, V.Yu. SUSHIKH, Yu.A. IZBANOVA

Kazakh Scientific Center for Quarantine and Zoonous Infections named after M. Aykimbayev, Committee on Consumer Rights Protection, Ministry of National Economy of the Republic of Kazakhstan, Almaty

HISTORY AND MAIN DIRECTIONS OF IMPROVEMENT OF SPECIFIC PROPHYLAXIS OF ANTHRAX

One of directions of infection diseases control is an elaboration of measures in relation of the third level epidemiological chain – susceptible population. Key measure is a specific immunoprophylaxis.

Aim of research is to review and analyze currently used vaccines against anthrax in farm animals and humans in historical aspect.

Materials and methods. Collection and analysis of materials have been conducted in digital libraries; articles of the following information resources have been used: Springer, Thomson Reuters, PubMed, and Medline.

Results. Historically, the development of anthrax vaccines can be divided into several stages:

1) live vaccines, produced on the base of weakened attenuated virulent strains;

2) live vaccines based on unencapsulated strains;

3) chemical vaccines, based on protective antigen *B. anthracis*;

4) combined vaccines;

5) genetically engineered vaccines.

Discussion. Currently, one of important directions in the development of vaccines is an improvement of existing and elaboration of new vaccine strains for creating live vaccines.

One of the directions is development of new safe and effective vaccines against anthrax, based on protective bacterial antigens or their recombinant analogues.

The second direction is the creation of recombinant strains, ensuring the formation of longer-term immunity.

The third direction in the creation of vaccines is an introduction of additional foreign genetic fragments, such as gene protein A – *Staphylococcus*.

The fourth direction is an increasing the effectiveness of anthrax vaccines in an application of new adjuvant technologies, protein engineering and immunomodulation.

Conclusions. Thus, directions, which are currently developing on creating anthrax vaccines of new generation, are associated with obtaining enhanced-potency vaccines, ensuring the formation of long-lasting immunity.

Key words: anthrax, immunoprophylaxis, vaccine, farm animals, antigen.

Для ссылки: Лухнова Л.Ю., Дерябин П.Н., Атшабар Б.Б., Мека-Меченко Т.В., Некрасова Л.Е., Суших В.Ю., Избанова У.А. История создания и основные направления совершенствования специфической профилактики сибирской язвы // *Medicine (Almaty)*. – 2016. – No 2 (164). – P. 34-45

Статья поступила в редакцию 26.01.2016 г.

Статья принята в печать 12.02.2016 г.