

УДК 616.98: 579.841.11

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ХІМІЧНИХ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СИНЬОГНІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Городницька Н.І., Ясна Н.С., Мартинов А.В., Чернявський В.І., Козубова Г.М., Смілянська М.В., Осолодченко Т.П., Перемот С.Д., Романова О.А., Ігумнова Н.І., Сидоренко Т.А.
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України

Інфекційні захворювання за даними ВООЗ за смертністю населення знаходяться на першому місці. Проблема лікування післяопераційних інфекційних ускладнень, викликаних синьогнійною паличкою залишається вельми актуальною [1]. Це пов'язано як з чисельною лікарняною стійкістю цього збудника до більшості антибіотиків, так і з низькою імуногенністю самого антигену. Вельми актуальним є розробка такої вакцини, яка б викликала синтез захисного рівня антитіл при природному шляху введення (оральному чи трансдермальному). Але до цього часу не розроблено жодної оральної монокомпонентної вакцини, в тому числі для профілактики синьогнійної інфекції.

Метою огляду є представлення сучасного стану розробки вакцин для профілактики синьогнійної інфекції, аналіз переваг та недоліків різних вакцинних препаратів.

Активна імунізація. Позаклітинні ферменти і токсини синьогнійної палички сприяють інвазії і руйнують здорові тканини. Неможливо виділити який-небудь єдиний фактор вірулентності, що обумовлює патогенність штамів синьогнійної палички. У зв'язку з цим було вивчено кілька структурних компонентів цього мікроорганізму з метою виявлення можливості їхнього використання в якості потенційних вакцинних препаратів.

Ще на перших етапах цих досліджень було з'ясовано, що можна одержати кілька варіантів вакцин з використанням як антигенів різних структурних компонентів клітин синьогнійної палички з наступною оцінкою їхньої протективної активності на експериментальних тваринах, а потім на хворих із синьогнійною інфекцією. При виготовленні вакцин, що призначаються для визначених груп хворих, виходять з таких основних правил: 1) необхідно оцінити протективну здатність конкретних антигенів; 2) варто вивчити механізми, що обумовлюють захист і можливість виготовлення комплексних імуногенів; 3) важливо встановити, який з методів імунізації буде кращим (активний або пасивний).

При наявності багатьох труднощів у боротьбі із синьогнійною інфекцією імунопрофілактика і імуноterapia стають як би частиною загальної антибактеріальної терапії. Головною метою активної і пасивної імунізації є посилення захисних механізмів організму хазяїна. Імуноterapia має на меті обмежити ріст і проліферацію збудника синьогнійної інфекції, а також і тим самим попередити генералізацію інфекційного процесу.

Перша успішна спроба імунізації кроликів і морських свинок проти синьогнійної інфекції була зроблена більш 100 років тому А. Charlin (1884), після того як Gessard (1882) уперше повідомив про патогенетичну роль синьогнійної палички в розвитку інфекційного процесу. Ці дослідження стали початком створення вакцин, безпечних при застосуванні, легко стандартизуємих і здатних до довготривалого збереження імуногенності.

Потім протягом 60 років (1890 - 1950-х років) не було ніякого прогресу в створенні таких вакцин. Причиною такого зниженого інтересу до цієї проблеми були дуже рідкі випадки виникнення синьогнійної інфекції. З початку 60-х років ситуація різко змінилася. Селективна дія антибактеріальної терапії, а також використання цитостатичних і імунодепресивних препаратів сприяли тому, що синьогнійна

паличка стала одним з найбільш розповсюджених мікроорганізмів у хворих з дефіцитом імунної системи. До цього часу синьогнійна паличка стала також одним з головних збудників опікової інфекції, що значною мірою сприяло переведенню досліджень із створення вакцин з експериментальної стадії до клінічної апробації. На цей перехід треба було 15 років. К.-G. Markley і соавт. (1957), W.G. Tumbusch і соавт. (1961) показали, що синьогнійна паличка придбала важливе значення; вона викликає септицемію в хворих з великими опіками, С. Forluier і соавт. (1958), W. Margaretten і співавт. (1961) повідомили про те, що штами синьогнійної палички стали небезпечними для хворих зі злоякісними новоутвореннями, а також для пацієнтів, що одержують імунодепресивну терапію. За період з 1884 р. було розроблено кілька типів вакцин, але практично на людях була випробувана лише незначна кількість з них.

Вакцини для імунізації проти синьогнійної інфекції виготовлювалися з живих бактеріальних суспензій [2], мікробних суспензій вбитих нагріванням [3], формаліном [4], фенолом [5], фенолом і нагріванням [6], ектерицидом; з культуральних фільтратів [7], екстрактів клітинних стінок, мембран і слизу, включаючи ЛПС, полісахариди і гліколіпопротеїди [8], з позаклітинних ферментів [9], екзотоксину А [10], рибосом [11] і жгутиків [12]. З великої кількості перерахованих вакцинних препаратів, отриманих різними дослідниками, лише деякі можуть мати практичну цінність. Розглянемо результати вивчення деяких імунних препаратів, виготовлених з 7 різних клітинних і позаклітинних компонентів синьогнійної палички. Ці компоненти вже виділені в досить чистому виді, охарактеризовані їх фізико-хімічні і біологічні властивості; вони хоча й обмежено, але застосовуються в клініці.

Вакцини з ліпополісахаридів(ЛПС) [13]. ЛПС є одним з компонентів клітинної стінки синьогнійної палички та утворюють з нею складний макромолекулярний комплекс, що складається з трьох головних антигенних компонентів — ліпиду А, ліпополісахариду і «0»-полісахариду. Фракція ліпиду А не зв'язана з жодним з відомих протективних механізмів, однак антитіла проти коргліколіпиду (ліпід А + корполісахарид) виявляються так же ефективними, як і антитіла проти цілої бактеріальної клітини або ЛПС [14]. За біологічними властивостями і хімічної структурі, що визначаються в основному ліпідною частиною цього комплексу, ЛПС синьогнійної палички подібні з ЛПС інших грамнегативних бактерій [15]. ЛПС вважають одним з головних факторів вірулентності опортуністичних грамнегативних бактерій, у тому числі синьогнійної палички, і є ефективним імуногеном [15]. Імуногенність і протективна активність ЛПС залежать від способу введення і його дози, типу мікроорганізму, що інфікує. ЛПС штамів синьогнійної палички є біологічно високоактивною поліфункціональною сполукою, яка має пірогенні властивості, викликає лейкопенію з наступним розвитком лейкоцитозу, реакцію Шварцмана, має адьювантні і протипухлинні властивості, індукуює утворення інтерферону, активує інші фактори неспецифічної резистентності організму [16]. Відомо, що ЛПС, виділений зі штамів синьогнійної палички, менш токсичний, чим ЛПС, ізольований зі штамів інших грамнегативних бактерій. Протективна активність препаратів ЛПС досить докладно вивчена за кордоном. Ще в 1969 р. M.W. Fisher і співавт. виділили штами синьогнійної палички 7 імунотипів за проявом їхньої специфічної протективної активності при дії на тварин. У 1971 р.

S. Hanessin і співавт. розробили метод виділення й очищення ЛПС зі штамів цих 7 імунотипів і виготовили на їх основі гептавалентну ЛПС-вакцину («Псевдоген»), що «охоплювала» 90—95% штамів синьогнійної палички, які зустрічалися в ті роки в клініках США. Ця вакцина і специфічний імуноглобулін, отриманий на її основі, були апробовані в експериментах на тваринах і в клініці при імунізації деяких контингентів хворих

із синьогнійною інфекцією [17]. Однак ця вакцина не знайшла настільки широкого застосування, якого можна було очікувати, завдяки її високий реактогенності [18].

Згідно даним ранніх досліджень J.A. Crowder і соавт. (1972), імунітет, індукований ЛПС, носить строго типоспецифічний характер. Більш пізні повідомлення [19] дали деякі додаткові узагальнення про роль ЛПС у формуванні імунітету при синьогнійній інфекції. Так, М. Pollack і соавт. (1983) виявили антитіла до ЛПС у всіх хворих із синьогнійною інфекцією і показали значимість цих антитіл у захисті від цієї інфекції. S.J. Cruz і соавт. (1983) на експериментальній моделі опікової синьогнійної інфекції знайшли протективну здатність IgG-фракції антисироватки, отриманої проти ЛПС. Введена за 24 години, одночасно і через 4 години після зараження, антисироватка на 100% захищала тварин і при введенні анти-ЛПС через 8 годин після інфікування тварин.

Хімічні вакцини. Оскільки ЛПС-вакцини характеризуються високою реактогенністю, що обмежує їхнє застосування для людей, дослідники в різних країнах пішли шляхом створення модифікованих імунних препаратів, у яких ацетильований ЛПС ковалентно зв'язаний з білковим носієм. Дані про модифікування ЛПС-препаратів представлені й іншими дослідниками [20], які одержали нетоксичні ЛПС-білкові кон'югати.

G.C. Tsay і M.S. Collins (1984) після кислотної обробки ЛПС зі штаму синьогнійної палички імунотипа 1 виділили фракцію низькомолекулярного полісахариду, яка не індукувала утворення антитіл і не забезпечувала резистентності мишей до синьогнійної інфекції. Окислений періодатом полісахарид був ковалентно зв'язаний з бичачим сироватковим альбуміном (БСА), підданим аминуванню надлишком 1,4-діамінобутилата в присутності водорозчинного карбоксиаміда. Фізичні властивості отриманого кон'югата полісахарид — бичачий сироватковий альбумін були охарактеризовані за допомогою гель-фільтрації і рідинної хроматографії. Цей кон'югат був у 4000 разів менш пірогенним, а ніж вихідний препарат ЛПС. У мишей, імунізованих отриманим препаратом, синтезувалися імуноглобуліни, що забезпечували пасивний захист тварин з опіковою синьогнійною інфекцією. Ці результати свідчать про те, що кон'югація неімуногенного полісахаридного антигену з амінованим альбуміном забезпечувало імуногенність, подібну з імуногенністю, індукованою ЛПС.

З ЛПС, виділеного зі штаму синьогнійної палички імунотипа 5, S.J. Cruz і співавт. (1986) одержали фракцію полісахариду. Її ковалентно приєднали до екзотоксину А шляхом окисного аминування дигідрозидом адіпінової кислоти. У результаті був отриманий кон'югат полісахарид — екзотоксин А, що включає 27,5% полісахариду і 72,5% екзотоксину А. Молекулярна маса отриманого кон'югата складала більш 670000. Встановлено, що цей кон'югат є нетоксичним для мишей, не викликає пірогенного ефекту в дозі 50 мкг/кг при внутрішньовенному введенні кроликам. При імунізації кроликів кон'югатом індукувалося утворення анти-ЛПС - Ig і анти-екзотоксину А - Ig. Імуноглобуліни до кон'югату, як показали автори, були здатні нейтралізувати цитотоксичний ефект. Відзначено також, що імунізація мишей кон'югатом підвищувала середню летальну дозу від 450 клітин синьогнійної палички для контрольних тварин до 96-105 для вакцинованих мишей. Подібні дані автори одержали також у відношенні підвищення середньої летальної дози токсину з 0,2 мкг для контрольних і до 4,67 мкг для імунізованих кон'югатом тварин. S. J. Cruz і співавт. (1986) повідомили про одержання ними кон'югованого препарату, в якому полісахарид із ЛПС штаму синьогнійної палички був ковалентно зв'язаний з токсодом правцевого токсину. Молекулярна маса такого препарату складала 380 000. Людські імуноглобуліни, отримані при імунізації цим препаратом, охороняли від смертельної синьогнійної опікової інфекції. На підставі поки ще

дуже невеликого досвіду одержання зазначених синтетичних імуногенних препаратів, створених на основі фрагментів ЛПС, ковалентно зв'язаних з різними білковими макромолекулами, можна зробити вже деякі висновки про те, що вони можуть представити надалі не тільки теоретичний інтерес, але й безумовну практичну цінність.

Вакцина з високомолекулярного полісахариду. Високомолекулярний полісахарид можна виділити з неочищеного слизу. Він утвориться з О-бокового ланцюга ЛПС, є імуногенним і нетоксичним [21]. Невідомо, чи є цей полісахарид високомолекулярною субфракцією О-бокового ланцюга, який вивільняється в процесі очищення полісахариду, або він утвориться як самостійна молекула. Недостатньо ясна і роль високомолекулярного полісахариду в патогенезі синьогнійної інфекції. G. B. Pier (1985), що вивчав імунохімічні властивості препаратів полісахариду з великою молекулярною масою, показав, що цю речовину можна виділити зі слизу або культурального супернатанту штамів синьогнійної палички 7 імунотипів по Fisher. Були детально описані характеристики високомолекулярного полісахариду, ізольованого з 3 штамів [22]. Крім того, представлені попередні дані про препарати, отримані зі штамів інших 4 імунотипів [23]. У кожному випадку цей полісахарид виявлявся серологічно ідентичним О-бокового ланцюга ЛПС і відрізнявся від неї величиною молекули і імуногенністю для тварин. При аналізі високомолекулярного полісахариду з застосуванням методу протонного ядерно-магнітного резонансу було показано, що полісахарид і О-бокові ланцюги ЛПС мають подібну будівлю. Високомолекулярний полісахарид, отриманий зі штамів 1, 2 і 3 імунотипів по Fisher є імуногенним для тварин і стимулює утворення антитіл, які є протективними при внутрішньочеревному введенні (модель гострого синьогнійного сепсису або при створенні опікової інфекції) [22]. Ці полісахариди були використані для імунізації людей [23]. Найвищу імуногенність мав полісахарид, виділений зі штаму синьогнійної палички імунотипу 1. Цей препарат, введений у дозі 100—200 мкг, викликав достовірне зростання рівня специфічних антитіл [23]. Ці антитіла, як показали G. Pier і Thomas M. D. (1983), відносяться до Ig G, які є найбільш ефективними опсонінами, та відносяться до антиоксичних антитіл. Крім того, спостерігалось й збільшення титрів антибактеріальних антитіл. Вакцина виявилася досить низько реактогенною і нетоксичною, оскільки не викликала яких-небудь серйозних побічних явищ, за винятком невеликого набряку на місці введення. Інший тип позаклітинного слизового матеріалу утворюється у великих кількостях мукоїдними штамми синьогнійної палички, виділеними від хворих муковісцидозом. Цей матеріал відрізняється за структурою від слизу класичних штамів синьогнійної палички., G.B. Pier (1985) диференціює їх, використовуючи термінологію «слиз» для позаклітинного матеріалу, утвореного класичними штамми синьогнійної палички, і «мукоїдний матеріал» для позначення позаклітинного матеріалу штамів від хворих муковісцидозом. Мукоїдний матеріал складається приблизно з рівних частин нуклеїнових кислот, білку, ЛПС і вуглеводів [21]. Головним його компонентом є фракція мукоїдного екзополісахариду (МЕП), подібним по сполуці з альгінатом з морських водоростей. Цей полісахарид привернув увагу дослідників через його можливу роль у патогенезі. Його можна виділити в досить очищеному виді і при його застосуванні одержати високу імунну відповідь у хворих муковісцидозом [24]. Антитіла проти МЕП можуть взаємодіяти з комплементом у легеневій тканині хворих муковісцидозом (комплемент утримується в кількості 0,5—1% від рівня цього білку в сироватці крові) і забезпечувати імунітет проти мукоїдних штамів синьогнійної палички. G. B. Pier (1986) запатентував мукоїдну екзополісахаридну вакцину, яку він рекомендував для лікування інфекцій, викликаних штамми синьогнійної палички. Очищені препарати містять 20% немуккоїдних полісахаридів, кількість білків, нуклеїнових кислот і ЛПС складає менш 0,05%, вуглеводів — 99,2% (з них

52% манноуронової і 47,2% глюкуронової кислоти). Посилаючись на P. Ames, G. B. Pier (1985) повідомив про наростання у кроликів титрів антитіл проти МЕР, отриманому зі штаму синьогнійної палички № 2192. Ці антитіла можуть викликати загибель різних мукоїдних штамів мікроорганізму. Отримано дані про здатності альгіната з мукоїдних штамів синьогнійної палички, виділених від хворих муковісцидозом (ідентифікований як полісахарид альгінової кислоти), діяти в якості імуногена при хронічній легеневої інфекції у пацюків, викликаної мукоїдними штамми. Виявлено здатність антитіл проти альгіната забезпечувати штамоспецифічний імунітет при хронічній легеневої синьогнійній пневмонії у пацюків [25].

Антигенні комплекси слизу [26]. Штами синьогнійної палички з навколишнього середовища, виділені від хворих з імунодефіцитом, утворюють слиз при вирощуванні їх на різних живильних середовищах. Питання про роль екстра-целюлярного слизу в патогенезі синьогнійної інфекції продовжує привертати увагу багатьох дослідників. P. V. Liu і соавт. ще в 1961 році відзначили антигенну активність препаратів позаклітинного слизу в зв'язку з його здатністю індукувати формування протективної імунної відповіді у мишей при зараженні їх гомологічними вірулентними штамми синьогнійної палички. Протективна активність препаратів слизу була також продемонстрована T.H. Alms і J.H. Bass (1965), J.W. Alexander і соавт. (1961). Показано, що вона пов'язана з вуглеводною фракцією слизу, яка осаджується етанолом [27]. Хімічну структуру речовин слизу вивчали багато дослідників [28]. За отриманими даними хімічний склад препаратів слизу є досить різним. Так, значно варіює кількість білка — від 47% [27] до 3,4% [29], загальний зміст вуглеводів — від 87,7% [29], до 37% [28], кількість окремих вуглеводів також різний. Таку суперечливість даних швидше за все можна пояснити використанням різних методів виділення й очищення препаратів слизу, застосуванням різних штамів синьогнійної палички і живильних середовищ, необхідних для росту мікроорганізмів. Так, за даними G.B. Pier і соавт. (1979), препарат, отриманий після осадження етанолом, складається з нуклеїнових кислот (67,8%), білка (9,2%), ліпополісахариду (3%) і полісахаридної частини (5—20%). Встановлено [30], що компонентом слизу, відповідальним за проявлення токсичності й антигенності, є гліколіпопротеїд (ГЛП) [31]. Отриманий J.W. Sensakovic і P.F. Bartell (1975) фрагмент ГЛП, депротейнізований фенолом, мав усі властивості нативного ГЛП, що свідчило про непричетність білкового компонента ГЛП до прояву патогенних і імуногенних властивостей препарату. Це підтвердило дані T. H. Alms і J. H. Bass (1967) про те, що препарати частково очищеного слизу, оброблені протеолітичними ферментами і позбавлені білку, цілком зберігають здатність стимулювати утворення протективних антитіл і антигенну специфічність. Після обробки ГЛП оцтовою кислотою залишався фрагмент, що втратив ліпідну і майже всю білкову частини. Він не викликав лейкопенії і не мав летального впливу на тварин, але зберігав антигенні властивості і пригнічував фагоцити. Це свідчить про те, що вуглеводна частина молекули відповідальна за ці дві останні характеристики ГЛП. Лейкопенія з переважним зниженням числа сегментоядерних нейтрофілів, за даними J.W. Sensakovic і P.F. Bartell (1974), є наслідком впливу слизевого полісахариду синьогнійної палички. Механізм розвитку лейкопенії J.W.Sensakovic і P.F. Bartell (1974), G. Dimitroscopoulos і соавт. (1977), M. Lynn і соавт. (1977) пояснюють швидким проникненням ГЛП із черевної порожнини тварин у кров'яне русло, після чого утвориться комплекс ГЛП — нейтрофіл, що руйнується в печінці. Місцем дії слизу і її активної фракції є фагоцитоз — один з факторів неспецифічного захисту макроорганізму, оскільки додавання невеликої кількості препарату слизу (1—2%) до суміші відмитих клітин синьогнійної палички і лейкоцитів різко гальмує процес завершеного фагоцитозу. Захист цього мікроорганізму слизом від захоплення і переварювання нейтрофілами не є видо- і типоспецифічним, хоча і виявляється в більшому ступені у відношенні гомологічного штаму синьогнійної палички. Маються

дані і про те, що слиз може гальмувати фагоцитоз гетерологічних штамів синьогнійної палички і штамів кишкової палички і стафілокока. Найбільш цікава властивість слизевого ГЛП — його антигенність і імуногенність. Більшість дослідників відзначають, що як неочищені «сирі» препарати слизу, так і фракції, що містять високомолекулярну полісахаридну частину, індукують активний імунітет у експериментальних тварин до зараження гомологічним штамом синьогнійної палички.

Н.А. Палкина і соавт. (1978), які вивчали біологічну активність низько- і високомолекулярних фракцій (Мг більш 300 000, 10 000—300 000 і, 30 000—100 000 Да) слизу показали, що низькомолекулярні фракції (Мг 10 000—30 000 і менш 10 000 Да) більш активні серологічно, ніж високомолекулярні та позбавлені токсичності. Такий поділ фракцій і виділення менш токсичних і більш імуногенних з них може сприяти ізолюванню в чистому вигляді низькомолекулярних фракцій і використанню їх як імунних препаратів.

W. Schwarzmann і J. R. Boring (1971) у тесті пасивного захисту виявили протективну активність сироваток, отриманих від кролів, імунізованих препаратами слизу. J.W. Sensakovic і P.F. Bartell (1977) вивчали біологічну активність кролячої антисироватки проти ГЛП, отриманої на 15-у добу після однократної ін'єкції препарату, виділили з неї Ig-G і IgM-фракції та показали, що вся протективна активність сироватки зосереджена в IgM-фракції. Подібні результати одержали С.Е. McCall та співавт. (1973). Вони знайшли, що IgM-фракції сироватки крові хворих людей можуть забезпечити необхідний рівень захисту від синьогнійної інфекції.

Н.А. Юшкова і співавт. (1985) вивчали перехресну протективну активність антисироваток до ГЛП, який був виділений з різних штамів синьогнійної палички. Більшість анти-ГЛП-сироваток захищали мишей від зараження 11—13 з 14 гетерологічними штамми, у тому числі токсигенним штамом.

Деякі дослідники стверджують, що слизовий ГЛП є нетоксичним, що інколи спостерігаються прояви токсичності пов'язані з позаклітинними токсинами [32]. Це малоімовірно з ряду причин. Очищений ГЛП вільний від домішок ендотоксину [33], а для продукції екзотоксину необхідні особливі умови культивування штаму, що не використовуються при одержанні ГЛП. Крім того, при виконанні процедури виділення ГЛП неможливо зберегти активним екзотоксин А, оскільки ГЛП є стійким до прогрівання при 100 °С 60 хв, а екзотоксин А в цих умовах руйнується.

Подальше вивчення імунологічних властивостей активних фракцій препаратів слизу повинен бути спрямований на встановлення їх антигенної типології і видоспецифічності, впливу на неспецифічні фактори резистентності і клітинний імунітет макроорганізму, а також установлення термінів виникнення, напруженості і тривалості індукованого антиінфекційного імунітету. Ці дослідження можуть привести до створення на їхній основі високоефективного препарату, придатного для профілактики і лікування синьогнійної інфекції в клініці.

Вакцина з білкового компонента ендотоксину (БКЕ). У 1971 р. J. Y. Nomma екстрагував білок з комплексу ЛПС клітинної стінки синьогнійної палички. Спочатку він був названий протеїном клітинної стінки, а пізніше—«original endotoxin protein» (ОЕР). Цей білковий компонент ендотоксину (БКЕ), виділений з автоклавованої культури синьогнійної палички, докладно вивчили J. Y. Nomma і співавт. (1976), С. Abe і співавт. (1977). Він виявився ідентичним раніше описаному «білкові А» і являв собою білкову фракцію ендотоксинового компоненту клітинної стінки синьогнійної палички. Було показано також, що він значно відрізняється від ЛПС за фізико-хімічними і біологічними властивостями. У реакції подвійної імунодифузії у цих компонентів не виявлено загальних антигенних детермінант. БКЕ являє собою антигенний компонент,

знайдений у штамів синьогнійної палички більшості серологічних варіантів. Іншою особливістю БКЕ є те, що він позбавлений ендотоксичних властивостей ліпополісахариду, має активність піоцину і протипухлинну дію. БКЕ був використаний як антигенна основа для приготування профілактичної вакцини проти інфекцій, обумовлених синьогнійною паличкою. Ефективність цієї вакцини на відміну від антигенності вакцини на основі ЛПС-білкового комплексу не залежала від серотипу збудника.

Продемонстровано [34], що імунізація тварин БКЕ захищала їх від зараження 14 гетерологічними типовими штамми синьогнійної палички по Номма і 7 штамми по Fisher. Виявлено також, що БКЕ являє собою загальний протективний антиген штамів синьогнійної палички, однак аналогічні антигени були виявлені й в інших представників роду *Pseudomonas* (*P. alcaligenes*, *P. fluorescens*, *P. putida*), а також у *V. Cholerae* [35]. Високий протективний ефект проти *Vibrio* у досвідах на мишах продемонстрував J. Sourek (1985), який використовував приготовлену із синьогнійної палички вакцину. До її складу поряд з іншими розчинними компонентами входив БКЕ і це обумовило антигенний зв'язок між *Pseudomonas* і *Vibrio*. Пізніше К. Okada і співавт (1980) знайшли розходження в БКЕ, отриманих зі штамів синьогнійної палички серотипу 16 (по Номма) (у порівнянні з БКЕ, виділеними зі штамів серотипу 1—14). В цих експериментах вакцина з БКЕ не індукувала імунітету проти двох штамів синьогнійної палички (обидва серотипи 16 за Номма), у клітинних стінках яких БКЕ не були виявлені. Дослідження, проведені з метою вивчення антигенної активності БКЕ, дозволили виявити, що отримані при цьому антитіла проти БКЕ виявляються в сироватці крові більшості хворих із синьогнійною інфекцією. Показана також можливість пасивного захисту тварин антисироватками, отриманими до БКЕ [36]. Виявлено, що така антисироватка захищає від синьогнійного сепсису тварин з подавленим імунітетом. БКЕ, приготовлений у вигляді аерозолі, був використаний із профілактичними цілями проти синьогнійної інфекції норок і виявився досить ефективним [37]. Оскільки імунізація норок приводила до припинення захворювання синьогнійною етіології, автори розглядають можливість використання цього препарату як вакцини для тварин і людей.

На підставі таких властивостей БКЕ, як здатність стимулювати утворення специфічних антитіл та індукувати розвиток протективного імунітету при синьогнійній інфекції, цілком можливо рекомендувати включення цього препарату в якості одного з компонентів до складу полівакцини, призначеної для профілактики синьогнійної інфекції.

Рибосомна вакцина. У 1978 р. М.М. Lieberman одержав внутрішньоклітинний рибосомний антиген зі штамів синьогнійної палички, які належать до 13 серотипів (по I. Nabs). Зі зруйнованих клітин виділяли і потім очищали рибосомні комплекси, які складаються із білка та РНК у співвідношенні 1,0:1,96. В експериментах на тваринах була виявлена практично повна відсутність токсичності у більшості з цих препаратів і висока імуногенність (60—100% захист при зараженні гомологічними штамми синьогнійної палички). Пізніше М. М. Lieberman і співавт., (1979, 1980, 1983) показали, що сироватки, отримані до рибосомних вакцин, забезпечують пасивний захист тварин. Найбільш високу протективну активність мала полівалентна антисироватка, отримана до рибосомних вакцин: у 14 випадках 100%, захист, у 19 — 50—90% і в двох — нижче 50%. У 5 випадках ефекту не спостерігалось. Автори прийшли до висновку, що імунітет, індукований рибосомними вакцинами й антисироватками до них, є типоспецифічним.

М. М. Lieberman у 1977 р. і в ряді наступних робіт відзначав можливість наявності домішки ЛПС у цих вакцинах. Про це ж повідомили R. Gonggrijp і співавт. (1980, 1981). Автори з використанням імуноферментного методу в антисироватках до рибосомної вакцини виявили антитіла проти ЛПС.

Після адсорбції антитіл було виявлено, що захист тварин забезпечувався тільки антитілами проти ЛПС, вироблення яких стимулювалася однократним введенням рибосомного антигену. На підставі цих результатів автори припустили, що в даному випадку РНК можна розглядати або як адювант, або як носій антигенів клітинної стінки. Аналогічної думки дотримує і L. D. D'Hinterland (1981).

У 1986 р. М. М. Lieberman представив дані про опсонізуючу активність антисироваток до фракцій рибосомної вакцини. Він використовував дві антисироватки — до фракції А (із ЛПС) і до фракції В (без ЛПС). Виявилося, що антисироватка В мала меншу опсонізуючу активність у порівнянні з антисироваткою А при використанні формалінованих бактерій. На цій підставі було зроблене припущення про те, що опсонізуюча активність цих сироваток залежить від різних антигенів на поверхні бактеріальних клітин. Активність антисироватки А, можливо, залежить від ЛПС у більшій ступені, тоді як активність антисироватки В найбільш ймовірно пов'язана з білком.

За даними R. Gonggrijp і співавт. (1981, 1983), рибосомні вакцини забезпечують більш ранній захист, ніж ЛПС: протективний ефект рибосомних антигенів виявляється вже в 1-у добу після вакцинації і зберігається до 6 діб, тоді як ЛПС-вакцина виявляє імуногенність на 6—7-у добу і характеризується типоспецифічністю. Показано, що при введенні рибосомних антигенів у тварин виникає імунітет до зараження штамами синьогнійної палички як гомологічних, так і гетерологічних серотипів. Це може вказувати на те, що їхня протективна дія швидше за все здійснюється за рахунок неспецифічних факторів захисту організму хазяїна. Підкреслюється, що розвиток неспецифічного імунітету виявляється тільки в присутності ад'ювантів, а також, якщо імунізація і зараження тварин проводяться однакою способом, а інфікування імунізованих тварин здійснюється протягом перших 6 доби після введення антигену. Отже, протективну активність рибосомних антигенів можна пов'язати з активацією фагоцитарної системи організму хазяїна за допомогою РНК і з наявністю типоспецифічних антитіл, які сприяють фагоцитозу бактерій. І проте питання про отримання рибосомних антигенних комплексів поки ще до кінця не з'ясований.

Вакцини зі жгутикових антигенів (Н-антигенів). У 1982 р. Т. С. Montie і співавт. розробили метод виділення жгутикових антигенів (метод диференціального центрифугування) зі штамів синьогнійної палички й охарактеризували отриманий препарат. Він являє собою білок з молекулярною масою 53 000 і в якості домішки містить дуже невеликі кількості (3—10 мкг/мг білка) 2-кето-3-дезоксиктонової кислоти (КДО). Високоочищений препарат містить 16 амінокислот. Обробка клітин синьогнійної палички антисироваткою до жгутикового антигену різко знижувала їхню рухливість.

I.A. Holder і соавт. (1982) вивчали два Н-антигени, виділені зі штамів синьогнійної палички, - на моделі опікового сепсису. Показано, що вони мають протективну активність в дозі 1 мкг, забезпечуючи виживаність 60—100% тварин, інфікованих жгутиковими формами штамів синьогнійної палички, і не виявляли захисного ефекту цими препаратами тварин, заражених безжгутиковими штамми (зокрема, штамом РА-ЮЗ — продуцентом екзотоксину А). Автори звернули увагу на те, що при однаковому ступені обсемененості опікової рани у особин дослідної і контрольної груп обсемененість печінки у імунізованих тварин була значно нижча, ніж у контрольній групі. Пізніше I.A., Holder і J.G. Naglich (1986) одержали два антигени шляхом диференційного центрифугування жгутикового матеріалу штамів синьогнійної палички. У мишей, імунізованих цими препаратами після опіку, був імунітет до синьогнійної інфекції. Специфічний захист був обумовлений Н-антигеном, а не соматичним антигеном штаму, що інфікує. При спільній імунізації двома антигенами автори спостерігали захист, що залежить від Н- і О-антигенів штаму, що заражає, що свідчить про можливість використання бівалентних вакцин для імунопрофілактики

синьогнійної інфекції у опікових хворих [38]. Захисний ефект Н-антигену не зв'язаний з 0-типовою приналежністю штамів синьогнійної палички, а залежить від специфічності самих антигенів. Оскільки у штамів синьогнійної палички є тільки два основних типи Н-антигенів [39], можна цілком погодитися з думкою I.A. Holder і J.G. Naglich (1986) про можливість створення на їхній основі бівалентної вакцини. Її можна використовувати як самостійний препарат. Крім того, вона може виявитися ефективною при спільному введенні з іншими антигенними компонентами клітин синьогнійної палички.

Вакцина з позаклітинних протеаз і екзотоксину А. Незважаючи на значний інтерес, що виявляється до позаклітинних продуктів синьогнійної палички, яка має протеолітичну активність, точна кількість таких продуктів поки не встановлена. До цього часу досить повно охарактеризовані тільки два з них — еластаза і лужна протеаза. Обидва ферменти мають широку субстратну специфічність. Викликаючи ряд патологічних змін в організмі, позаклітинні протеази відіграють визначену роль у патогенезі синьогнійної інфекції [40]. Хоча у хворих із синьогнійною інфекцією і виявлене наростання титрів антитіл проти протеази і еластази до кінця не з'ясована роль цих ферментів в імунній відповіді.

Маються суперечливі думки про цінності протеаз як вакцини для імунізації проти синьогнійної інфекції. R. J. Jones (1968) показав, що фракція культурального фільтрату штаму синьогнійної палички, що містить протеази, не здатна активно захищати мишей від зараження гомологічним штамом. Однак E. Honda і соавт. (1977) знайшли, що антитіла, отримані при імунізації протеазою, викликають деякий імунітет до синьогнійної інфекції у норок.

S.J. Cruz і співавт., (1983), досліджуючи протективну активність IgG-фракції, виділеної з антисироватки, отриманої до токсоду еластази, на моделі синьогнійного опікового сепсису, виявили, що ця фракція викликає дуже незначний імунітет. Однак інші автори [35] знайшли, що імунізація тварин токсодами протеази або еластази, а також відповідними антисироватками запобігає розвиток тих патологічних змін, що вони звичайно викликають. Застосування комплексного препарату, що містить протеазу, еластазу і білковий компонент ендотоксину синьогнійної палички, за даними японських дослідників, забезпечує гарний захисний ефект при синьогнійної інфекції легень у норок [37]. Уведення цього препарату створювало більш високий імунітет, чим вакцина, яка містить тільки БКЕ [41].

У хворих з інфекціями синьогнійної етіології утворюються антитіла проти протеаз (найбільш важливі антитіла проти еластази), що було продемонстровано в реакції пасивної гемаглютинації. Ці ж антитіла виявлені й у здорових людей, які у минулому перенесли синьогнійну інфекцію [35].

Екзотоксин А є потенційним антигеном, який при введенні в низьких дозах (нетоксичних для тварин) індукує досить високу імунну відповідь у морських свинок [42]. При внутрішньошкірному введенні тваринам культуральних фільтратів з токсигенних протеазоутворюючих штамів синьогнійної палички на місці ін'єкції утворюється зона гіперемії з центральним некрозом. Якщо ж культуральний фільтрат отриманий зі штаму, дефіцитного по продукції екзотоксину А, то зони гіперемії не спостерігалися. У випадку використання непротеолітичного, але утворюючого екзотоксин А штаму, у тварин центрального некрозу не було, але виявлялася гіперемія, утворення якої можна було попередити введенням антисироватки до екзотоксину А.

Антисироватка до екзотоксину А, отриманому зі штаму РА-103 синьогнійної палички, захищала тварин від зараження не тільки гомологічними, але і гетерологічними за серотипам штамми. Був зроблений висновок про те, що різні штами синьогнійної палички утворюють серологічно ідентичний

екзотоксин А [43]. У сироватці крові хворих з синьогнійним сепсисом виявлені антитіла проти екзотоксину А і ЛПС [42].

З огляду на важливу роль екзотоксину А в патогенезі синьогнійної інфекції [44], були початі спроби одержати атоксичні форми цього компоненту з метою створення на його основі імунного препарату для профілактики і лікування синьогнійної інфекції. Розроблено декілька методів детоксикації екзотоксину А [45]. Дані, отримані при вивченні протективної активності детоксикованих форм екзотоксину А є суперечливими. О.Р. Pavlovskis і співавт. (1977), М. Pollack і Т.С. Taylor (1977) показали, що анитоксичні антитіла в сироватці крові експериментальних тварин, отриманих до екзотоксину А, мали виражений захисний ефект: введення анитоксичної сироватки мишам цілком захищало них від наступного зараження летальною дозою токсигенного штаму РА-103 синьогнійної палички, тварини, інфіковані іншими штамми, гинули.

Н.С. Walker і співавт. (1979) одержали токсойд з екзотоксину А шляхом його обробки глютаральдегідом з наступною сорбцією на фосфаті алюмінію. При імунізації цим препаратом обпалених пацюків не вдавалося одержати протективного ефекту у відношенні летальної дози вірулентної культури синьогнійної палички. Інші дослідники показали, що при пасивній імунізації мишей антиекзотоксинами виявляється виражений захисний ефект [46]. Хоча ці результати і суперечливі, варто враховувати, що миші приблизно в 10 разів більш чутливі до екзотоксину А, чим щури [47].

С.І. Cruz і співавт. (1981) і О.Р. Pavlovskis і співавт. (1981) виявили, що стабільні токсойди екзотоксину А є слабоімуногенними при використанні без ад'юванта. С.І. Cruz і соавт. (1981) на моделі опікового синьогнійного сепсису показали, що ІgG-фракція анитоксичної сироватки на відміну від Іg-анти-ЛПС-фракції не викликала значної імунної реакції і не впливала на перебіг інфекційного процесу (на обсеміненість печінки, селезінки, поверхні опікової рани, а також кількість кліток синьогнійної палички в крові тварин).

З результатів представлених вище, випливає, що хоча і визнається роль екзотоксину А як одного з основних патогенетичних факторів синьогнійної палички, можливість використання його у виді анатоксину або сироваткових препаратів, отриманих на його основі, як імунні препарати ще до кінця не встановлена.

В огляді J.Y. Нотта (1982), присвяченому перспективам розробки нових вакцин проти синьогнійної інфекції, автор досить оптимістично розвиває думку про те, що перераховані вище метаболічні екзопродукти штамів синьогнійної палички варто розглядати як досить перспективні компоненти нових вакцинних препаратів, призначених для профілактики синьогнійної інфекції.

Література

1. Агасарян Т. В., Анциферова Н. Г., Мороз А. Ф. Роль синегнойной палочки в этиологии послеоперационных гнойно-воспалительных осложнений у больных с хроническими нагноительными заболеваниями легких // Журн. микробиол.- 1963.- № 2.- С. 17-20.
2. Walker H.I., Mason A.D. Jr, Raulston G.I. Surface Infection With Pseudomonas Aeruginosa// Ann Surg.- 1964.- Vol. 160.- P. 297-305.
3. Ionescu A., Meitert E., Vasiliu S. et al. Efficiency of Pseudomonas aeruginosa vaccines in the prevention and treatment of Pseudomonas infections in burned patients// Arch Roum Pathol Exp Microbiol.- 1981.- Vol. 40.- N. 4.- P.323-332

4. Sachs A. Active immunoprophylaxis in burns with a new multivalent vaccine// *Lancet*.- 1970.- Vol. 2, N 7680.-P. 959-961
5. Salvador F., Fajardo D., Barcelo P. Personal experience with synovial fluid proteinogram in various rheumatic diseases// *Rev Esp Reum Enferm Osteoartic*.- 1968.- Vol. 12, N. 8.- P. 305-310.
6. Pierson C, Feller I. A reduction of Pseudomonas septicemias in burned patients by the immune process// *Surg Clin North Am*.- 1970.- Vol. 50, N. 6.- P.1377-1383
7. Liu PV, Hsieh H. Exotoxins of Pseudomonas aeruginosa. 3. Characteristics of antitoxin // *A. J Infect Dis*.- 1973.- Vol. 128, N. 4.- P.520-526.
8. Jones R.J., Roe E.A., Gupta J.L. Controlled trials of a polyvalent pseudomonas vaccine in burns// *Lancet*.- 1979.- Vol. 2, N 8150.- P.977-982
9. Honda E., Homma J.Y., Abe C., Tanamoto K., Noda H., Yanagawa R. Effects of the common protective antigen (OEP) and toxoids of protease and elastase from Pseudomonas aeruginosa on protection against hemorrhagic pneumonia in mink// *Zentralbl Bakteriol*.- 1977.- Vol. 237, N 2-3.-P. 297-309
10. Walker H.L., McLeod C.G. Jr, Leppla S.H., Mason A.D. Jr. Evaluation of Pseudomonas aeruginosa toxin A in experimental rat burn wound sepsis// *Infect Immun*.- 1979.- Vol. 25, N. 3.- P. 828-830
11. Lieberman M.M. Pseudomonas ribosomal vaccines: preparation, properties, and immunogenicity// *Infect Immun*.- 1978.- Vol. 21, N 1.-P. 76-86.
12. Montie T.C., Doyle-Huntzinger D., Craven R.C., Holder I.A. Loss of virulence associated with absence of flagellum in an isogenic mutant of Pseudomonas eruginosa in the burned-mouse model// *Infect Immun*.- 1982.- Vol. 38, N. 3.- P. 1296-1298
13. Станиславский Е. С., Колкер И. И., Гришина И. А., Жванецкая М. И. Иммунологическое изучение клеточных компонентов синегнойной палочки. Сообщение 3. Иммунохимический анализ, токсичность и протективные свойства водорастворимых антигенных компонентов// *Журн. Микробиол*.- 1978.- №3.- С. 65-67.
14. Jones R.J. Vaccines and antisera against Gram-negative bacilli// *J Hosp Infect*.- 1981.- Vol. 2, N 2.-P. 105-111
15. Sadoff JC, Artenstein MS. The outer cell-wall membrane of Pseudomonas aeruginosa// *J. Infect. Dis*.- 1974.- Vol.130.- P. 81-93
16. Abe C., Tanamoto K., Homma J.Y. Chemical and biological properties of the protein moiety of endotoxin of Pseudomonas aeruginosa// *Tanpakushitsu Kakusan Koso*.- 1976.- Suppl:2.- P.283-296
17. Polk H.C. Jr, Borden S., Aldrete J.A. Prevention of pseudomonas respiratory infection in a surgical intensive care unit// *Ann Surg*.- 1973.- Vol. 177., N. 5.-P. 607-615
18. Mellor J.A. Vaccines and antisera against gram-negative bacilli// *J Hosp Infect*.- 1982.- Vol. 3, N 4.- P. 397-398
19. Pollack M. The role of exotoxin A in pseudomonas disease and immunity// *Rev Infect Dis*.- 1983.- Suppl 5.- P. 979-984
20. Seid R.C. Jr, Sadoff J.C. Preparation and characterization of detoxified lipopolysaccharide-protein conjugates// *J Biol Chem*.- 1981.- Vol. 256, N. 14.-P. 7305-7310.
21. Pier G.B. Immunochemistry of Pseudomonas aeruginosa lipopolysaccharides and high-molecular-weight polysaccharides// *Rev Infect Dis*.- 1983.- Suppl 5.- P. 950-956
22. Pier G.B., Sidberry H.F., Sadoff J.C. High-molecular-weight polysaccharide antigen from Pseudomonas aeruginosa immunotype 2// *Infect Immun*.- 1981.- Vol. 34, N 2.- P. 461-468

23. Pier G.B., Thomas D.M. Lipopolysaccharide and high-molecular-weight polysaccharide serotypes of *Pseudomonas aeruginosa*// J Infect Dis.- 1982.- Vol. 145.- N. 2.- P. 217-223
24. Bryan L.E., Kureishi A., Rabin H.R. Detection of antibodies to *Pseudomonas aeruginosa* alginate extracellular polysaccharide in animals and cystic fibrosis patients by enzyme-linked immunosorbent assay// J Clin Microbiol.- 1983.- Vol. 18, N 2.- P. 276-282
25. Woods D.E., Bryan L.E. Studies on the ability of alginate to act as a protective immunogen against infection with *Pseudomonas aeruginosa* in animals// J Infect Dis.- 1985.- Vol. 151, N 4.-P. 581-598
26. Александров А. Д., Анциферова Н. Г., Жмырина Т. И., Мороз А. Ф. Антигенные комплексы слизи *Pseudomonas aeruginosa* : выделение и некоторые биологические свойства// Журн. микробиол.- 1984.- №1.- С.- 14-19.
27. Alms T.H, Bass J.A. Immunization against *Pseudomonas aeruginosa*. II. Purification and characterization of the protective factor from the alcohol-precipitated fraction// J Infect Dis.- 1967.-Vol. 117, N. 3. P. 257-264
28. Bartell P.F., Orr T.E., Chudio B. Purification and Chemical Composition of the Protective Slime Antigen of *Pseudomonas aeruginosa* // Infect Immun.- 1970.- Vol. 2, N 5.- P. 543-548
29. Cha S.C., Bass J.A., Shetlar M.R. Composition of the protective antigen from the slime layer of *Pseudomonas aeruginosa*// Tex Rep Biol Med.- 1971.- Vol. 29.-N. 3.- P.265-272.
30. Sensakovic J.W., Bartell P.F. The slime of *Pseudomonas aeruginosa*: biological characterization and possible role in experimental infection// J Infect Dis.- 1974.- Vol.129.- N. 2.- P. 101-109
31. Зайднер И. Г., Палкина Н. А., Станиславский Е. С., Ландсман Н. М. Иммунохимический анализ протективных антигенов и протективные свойства компонентов слизи *Pseudomonas aeruginosa* с разной молекулярной массой// Журн. микробиол.- 1981.- №4.- С. 92-95.
32. Liu P.V. Extracellular toxins of *Pseudomonas aeruginosa*// J Infect Dis.- 1974.- Vol. 130.- P. 94-99
33. Schwarzmann S., Boring J.R. Antiphagocytic Effect of Slime from a Mucoid Strain of *Pseudomonas aeruginosa*// Infect Immun.- 1971.- Vol. 3, N 6.-P.762-767.
34. Homma J.Y., Abe C., Tanamoto K., Hirao Y., et al. Effectiveness of immunization with single and multi-component vaccines prepared from a common antigen (OEP), protease and elastase toxoids of *Pseudomonas aeruginosa* on protection against hemorrhagic pneumonia in mink due to *P. aeruginosa*// J Exp Med.- 1978.-Vol. 48, N 2.- P. 111-133
35. Hirao Y., Homma J.Y. Therapeutic effect of immunization with OEP, protease toxoid and elastase toxoid on corneal ulcers in mice due to *Pseudomonas aeruginosa* infection// Jpn J Exp Med.- 1978.-Vol. 48, N 1.- P. 41-51
36. Doy T.G., Hughes D.L, Harness E. Resistance of the rat to reinfection with *Fasciola hepatica* and the possible involvement of intestinal eosinophil leucocytes. // Res Vet Sci.- 1978.- Vol. 25, N 1.- P. 41-44
37. Aoi Y., Noda H., Yanagawa R., et al. Protection against hemorrhagic pneumonia of mink by *Pseudomonas aeruginosa* multicomponent vaccine// Jpn J Exp Med.- 1979.- Vol. 49, N. 3.- P. 199-207
38. Станиславский Е. С., Машилова Г. М., Дмитриев Б. А. и др. Структура и иммунохимическая специфичность О-антигенов 03-серогруппы *Pseudomonas aeruginosa*// Журн. Эпидемиол. (Прага).- 1985.- Т. 29.- №3.- С.- 309-315.
39. Lanyi B. Serological properties of *Pseudomonas aeruginosa*. II. Type-specific thermolabile (flagellar) antigens// Acta Microbiol Acad Sci Hung.- 1970.- Vol. 17, N. 1.- P. 35-48
40. Homma J.Y. Roles of exoenzymes and exotoxin in the pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa* and the development of a new vaccine// Jpn J Exp Med. -1980.- Vol. 50, N 3.- P. 149-165

41. Титова Т. И., Григорьев Н. И., Анциферова Н. Г. и др. Получение и изучение свойств поливалентной корпускулярной синегнойной вакцины. Оценка биологических свойств поливалентной корпускулярной синегнойной вакцины// Журн. Микробиол.- 1985.-№7.- С. 14-18.
42. Berdischewsky M., Pollack M., Young L.S., et al. Circulating immune complexes in cystic fibrosis// *Pediatr Res.*- 1980.-Vol. 14, N. 6.- P. 830-833.
43. Liu P.V., Hsieh H. Exotoxins of *Pseudomonas aeruginosa*. 3. Characteristics of antitoxin A// *J Infect Dis.*- 1973.- Vol. 128, N. 4.- P. 520-526
44. Cross A.S., Sadoff J.C., Iglewski B.H., Sokol P.A. Evidence for the role of toxin A in the pathogenesis of infection with *Pseudomonas aeruginosa* in humans// *Infect Dis.*- 1980.- Vol. 142, N. 4.- P. 538-546
45. Cryz S.J. Jr, Friedman R.L., Pavlovskis O.R., Iglewski B.H. Effect of formalin toxoiding on *Pseudomonas aeruginosa* toxin A: biological, chemical, and immunochemical studies// *Infect Immun.*- 1981.- Vol. 32, N. 2.- P. 759-768
46. Snell K., Holder I.A., Leppla S.A., Saelinger C.B. Role of exotoxin and protease as possible virulence factors in experimental infections with *Pseudomonas aeruginosa*// *Infect Immun.*- 1978.- Vol. 19, N 3.- P. 839-45.
47. Walker H.C. Jr, Frick M.P., Feinberg S.B., Gedgaudas E. The barium enema: is it alive?// *Minn Med.*- 1979.- Vol. 62, N 4.- P.259-277.

УДК 616.98: 579.841.11

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ХІМІЧНИХ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ СИНЬОГНІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

**Городницька Н.І., Ясна Н.С., Мартинов А.В., Осолодченко Т.П., Чернявський В.І., Козубова Г. М., Смелянська М. В., Перемот С.Д., Романова О.О., Ігумнова Н.І. , Сидоренко Т.О.
Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, Харків**

Резюме

У роботі представлено сучасний стан розробки вакцин для профілактики синьогнійної інфекції. Проаналізовано переваги та недоліки різних вакцинних препаратів.

Констатовано, що на данному етапі не розроблено жодної оральної монокомпонентної вакцини, але перераховані вище метаболічні екзопродукти штамів синьогнійної палички варто розглядати як досить перспективні компоненти нових вакцинних препаратів. Тому ми пропонуємо отримати монокомпоненти з метаболічних екзопродуктів штамів синьогнійної палички шляхом інактивації ультразвуком, температурою, УФ-опроміненням; виділити найбільш імуногенні компоненти, провести модифікацію цих компонентів хімічним способом, гідролізувати високомолекулярні компоненти і отримати найбільш благоприємну формулу структури монокомпонентів для отримання вакцинних препаратів. Потім необхідно випробувати отримані композиції на тваринах для вивчення їх імуногенності, провести стандартизацію антигенів, якщо вони імуногенні при пероральному шляху введення.

Ключові слова: синьогнійна інфекція, метаболічні екзопродукти штамів синьогнійної палички, розробка вакцин.

УДК 616.98: 579.841.11

СОВРЕМЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ РАЗРАБОТКИ ХИМИЧЕСКИХ ВАКЦИН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ СИНЕГНОЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

**Городницкая Н.И., Ясная Н.С., Мартынов А.В., Осолодченко Т.П., Чернявский В. И., Козубова Т. М., Смелянская М.В., Перпмот С. Д., Романова А.А., Игумнова Н.И., Сидоренко Т.А.
Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова АМН Украины, Харьков**

Резюме

В работе представлено современное положение разработки химических вакцин для профилактики синегнойной инфекции. Проанализированы преимущества и недостатки различных вакцинных препаратов. Констатировано, что на данном этапе не разработано ни единой оральной монокомпонентной вакцины, но

перечисленные в работе метаболитические экзопродукты штаммов синегнойной палочки следует рассматривать как достаточно перспективные компоненты новых вакцинных препаратов. Поэтому, мы предлагаем получить монокомпоненты из метаболитических экзопродуктов штаммов синегнойной палочки путем инактивации ультразвуком, температурой, УФ-облучением, выделить наиболее иммуногенные компоненты, произвести модификацию этих компонентов химическим способом, гидролизовать высокомолекулярные компоненты и получить наиболее приемлемую формулу структуры монокомпонентов для создания вакцинных препаратов. Затем планируется испытать полученные композиции на животных для изучения их иммуногенности, произвести стандартизацию антигенов, если они иммуногены при пероральном пути введения.

Ключевые слова: синегнойная инфекция, метаболитические экзопродукты штаммов синегнойной палочки, разработка вакцин.

UDC 616.98: 579.841.11

CURRENT STAGE IN THE DEVELOPMENT OF CHEMICAL VACCINES FOR THE PREVENTION OF PSEUDOMONAS INFECTION

Gorodnytska N.I., Yasnaya N.S., Martynov A.V., Chernyavsky V.I., Kozubova G.M., Smelyanska M.V., Osolodchenko T.P., Peremot S.D., Romanova E.A., Igumnova N.I., Sydorenko T.O.

Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine, Kharkiv

Summary

In the paper was described the current stage of development the Pseudomonas infection vaccine. Both the advantages and weak points of various vaccine preparations are thoroughly analyzed.

It is noted that no oral monocomponent vaccine has been developed so far, although the metabolic exoproducts of the Pseudomonas aeruginosa strains listed in this paper should be considered as those having rather great potential for being used as components for vaccine preparations to be developed. Therefore, we propose to produce the required monocomponents from metabolic exoproducts of Pseudomonas aeruginosa strains through inactivating them by ultrasound, high temperature and ultraviolet irradiation, then to single out more immunogenic components, to modify them chemically, to hydrolyze the high-molecular components, and to obtain more advantageous formula of monocomponent structure to be used for making vaccine preparations.

Then it is necessary to test the revealed compositions on animals in order to study their immunogenicity and to standardize antigens if they are immunogenic in case of peroral administration.

Key words : Pseudomonas infection, metabolic exoproducts of Pseudomonas aeruginosa strains, vaccine development.