



# ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

# Иммунобиологические препараты:

- препараты, из живых или убитых микробов и их продуктов (живые и убитые вакцины, анатоксины, фаги, эубиотики);
- иммуноглобулины и иммунные сыворотки от иммунизированных животных и человека;
- диагностические препараты для выявления АТ и АГ, для постановки кожно-аллергических проб, для индикации и идентификации микробов.

# Вакцины



# История создания вакцин



**1100 год**

Первые упоминания о  
прививании против оспы  
в Китае

# 1796 год

Эдвард Дженнер сделал прививку против оспы

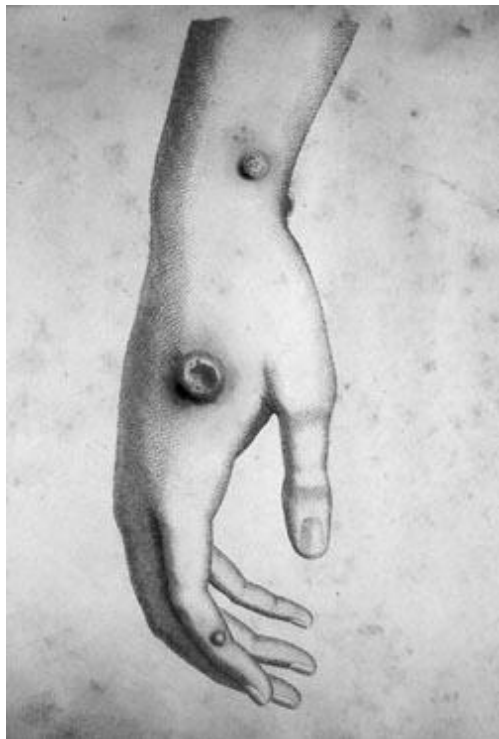


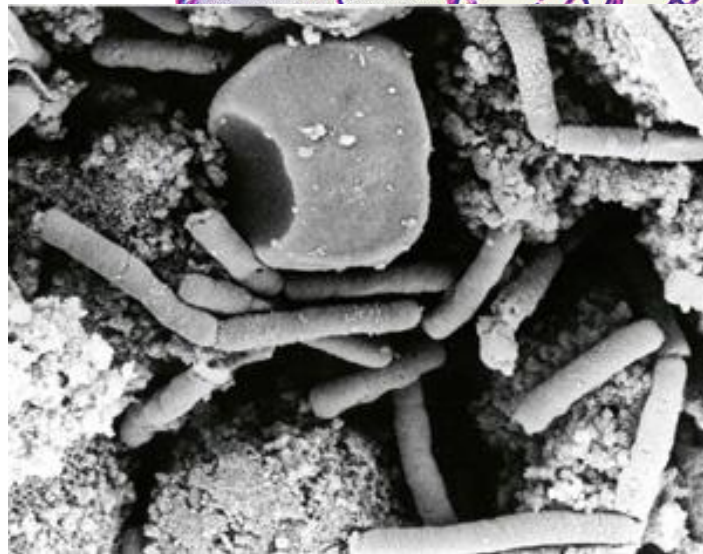
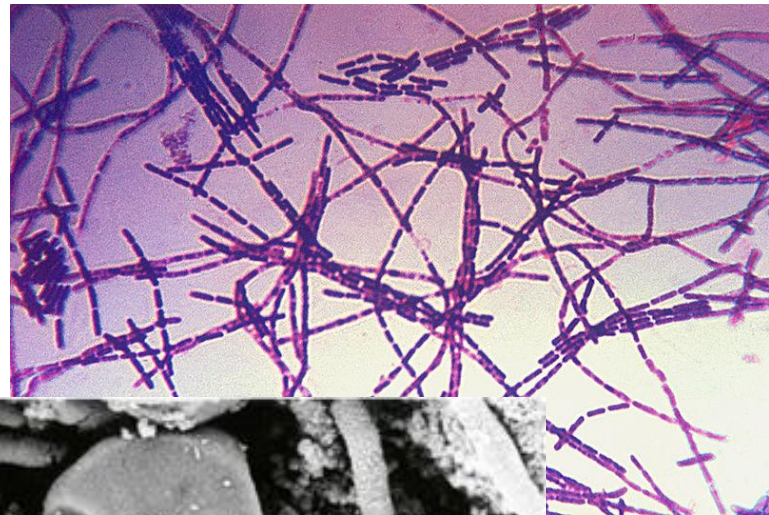
Иллюстрация из книги  
Эдварда Дженнера  
«Исследование причин и  
действий коровьей оспы».



Эдвард Дженнер делает  
прививку против оспы

# 1881 год

Луи Пастер изготовил вакцину против  
сибирской язвы



**1884 год**

Луи Пастер изготовил вакцину против бешенства

**1885 год**

Пастер впервые использовал эту вакцину на  
человеке



Институт Пастера в  
Париже



Первая прививка  
против бешенства



- Вакцинация основана на способности организма формировать приобретенный иммунитет и иммунологическую память в отношении возбудителя.

- **Пастер** сформулировал фундаментальный принцип вакцинации: **для создания напряженного иммунитета против высоковирулентных микроорганизмов можно применять препараты из тех же микроорганизмов, но с ослабленной вирулентностью.**





# Вакцины

## Живые

Аттенуированные

Дивергентные

Ассоциированные

Рекомбинантные

## Инактивированные

Корпускулярные

Субъединичные

Рекомбинантные

## Анатоксины



# Классификация вакцин

Группа вакцин	Бактериальные вакцины	Вирусные вакцины
<b>Живая</b> (аттенуированная)	БЦЖ, чумная, сибиреязвенная, туляремийная, бруцеллезная, ЖКСВ-Е – сыпнотифозная, против лихорадки Ку	Коревая, оспенная, паротитная, полиомиелитная (Сэбина), желтой лихорадки, гриппозная, краснухи, ветряной оспы
<b>Инактивированная</b>	Лептоспирозная, коклюшная, гонококковая, бруцеллезная, холерная, брюшно-тифозная	Гриппозная, клещевого энцефалита, полиомиелитная (Солка), антирабическая
<b>Анатоксин</b>	Стафилококковый, дифтерийный (АД), столбнячный (АС), АДС, АКДС	
<b>Химическая</b> (субъединичная)	Сыпно-тифозная, холерная, менингококковая, против гемофильной палочки, брюшнотифозная	Гриппозная
<b>Рекомбинантная</b>		Против гепатита В

# Живые вакцины



- В живых вакцинах используются:
  - **аттенуированные**, ослабленные (потерявшие свою патогенность) штаммы природных возбудителей (туляремийная, сибиреязвенная, чумная, бруцеллезная, гриппозная, коревая, полиомиелитная, паротитная); **«генетическая рулетка»**
  - **дивергентные** штаммы непатогенных бактерий и вирусов, имеющие родственные АГ с АГ возбудителей (оспенная вакцина);
  - **рекомбинантные** штаммы возбудителей, полученные генно-инженерным способом (векторные вакцины).



# Живые вакцины

- **Вакцинальный процесс** – формирование **специфического иммунитета** к возбудителю инфекционной болезни.
- **Получение живых вакцин:**
  - **культивирование** вакцинного штамма в производственных условиях (бактерийные штаммы – на питательных средах, вирусные – на куриных эмбрионах или в культурах клеток);
  - полученную чистую культуру вакцинного штамма **стандартизуют** и подвергают **лиофильной сушке** вместе со стабилизатором (альбумин, сахароза с желатиной);
  - вакцину **контролируют** по: концентрации живых бактерий или вирусов вакцинного штамма, остаточной влажности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.

# Убитые вакцины

- В результате инактивации возбудители полностью теряют жизнеспособность, но сохраняют антигенные и иммуногенные свойства. Для инактивации возбудителя используют:
  - физические (нагревание, ультрафиолетовое облучение, ионизирующая радиация);
  - химические (**формалин**, спирт, фенол) методы.
- Убитые вакцины:
  - **корпускулярные вакцины** содержат целые возбудители (цельноклеточные, цельновирсионные вакцины), или структурные элементы микробов, несущие специфические протективные антигены (субклеточные, субвирсионные вакцины).
  - **молекулярные вакцины** содержат АГ в молекулярной форме (анатоксины).



# Получение убитых вакцин:

- культивирование вакцинного штамма;
- инаktivация (0,4 % формальдегидом при 37—40 °С в течение 4 нед);
- очистка от балластных компонентов;
- стандартизация;
- лиофильная сушка.
- Вакцину контролируют по основным показателям: остаточной вирулентности, содержанию бактерий или вирусов вакцинного штамма, остаточной влажности, стерильности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.

# Химические вакцины

- Создаются из антигенных компонентов микробной клетки химическим путем (субъединичные).
- Полисахаридные вакцины (Менинго А+С, Акт-ХИБ, Пневмо 23, Тифим Ви), ацеллюлярные коклюшные вакцины.



# Анатоксины

- **Анатоксины** – обезвреженные токсины.
- **Получение анатоксина:**
  - культивирование токсигенного штамма;
  - фильтрование через бактериальные фильтры;
  - обезвреживание формалином (0,4 % при 37-40 °С 4 нед.);
  - очистка и стандартизация;
  - добавление адъюванта.
- Анатоксины **контролируют**: остаточной токсичности, концентрации, стерильности, безвредности, аллергенности, иммуногенности и др.
- Применяются анатоксины против **столбняка, дифтерии, ботулизма, газовой гангрены, стафилококковой инфекции.**





# АДЪЮВАНТЫ

- **Адъюванты** (*adjuvant* — помощник) – вещества, повышающие иммуногенность при добавлении их к вакцинам. Иммуногенность сорбированных препаратов повышается в сотни раз.
  - минеральные соединения (**гидроокись алюминия**);
  - микробные структуры (белки, нуклеиновые кислоты, липополисахариды);
  - синтетические вещества (полинуклеотиды, гликопептиды, полиоксидоний);
  - цитокины и пептиды;
- **Механизмы действия адъювантов:**
  - создание «депо» АГ в месте введения вакцин;
  - воспалительная реакция, активирующая иммунокомпетентные клетки;
  - активация процесса захвата АГ и его переработки фагоцитами.

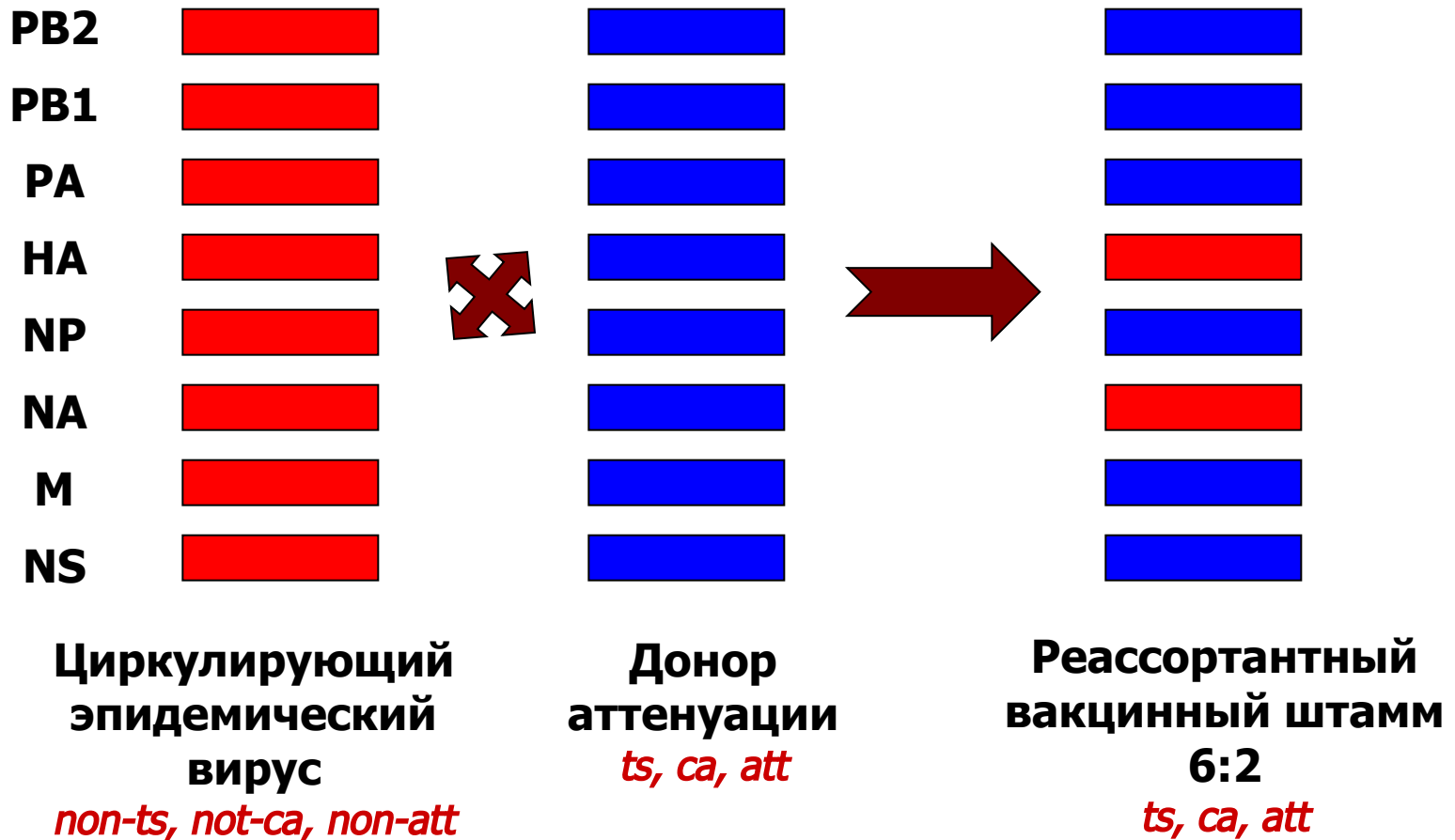
# Рекомбинантные вакцины

- **Рекомбинантные вакцины** – препараты, полученные биосинтезом при культивировании рекомбинантных штаммов бактерий и вирусов.
- **Преимущество:** использование только тех АГ, которые необходимы для формирования иммунитета; дешевизна, безопасность.
- **Принцип создания:** ген, кодирующий протективный АГ возбудителя «встраиваются» в геном вирусов, бактерий или эукариотов. При этом, наряду с АГ хозяина нарабатывается и необходимый для получения вакцины протективный АГ. **Вакцина против гепатита В**, состоящая из чистого HBs-АГ, полученного генно-инженерным путем (в геном дрожжевой клетки был встроен ген HBs-АГ и клетка получила способность его продуцировать).



# Схема получения и внедрение в производство вакцинных штаммов для ЖГВ

## I. Получение холодадаптированного реассортантного вакцинного штамма



# Ассоциированные вакцины

- **Ассоциированные вакцины** состоят из нескольких составляющих и предназначены для одновременной иммунизации против нескольких инфекций.
- **АКДС**, вакцина против **полиомиелита**, живая ассоциированная вакцина против **кори, паротита и краснухи**.
- **Комбинированная иммунизация** – одновременное раздельное введение в организм нескольких несовместимых в одном препарате моновакцин, например чумной и оспенной вакцины.

# Календарь профилактической вакцинации в России

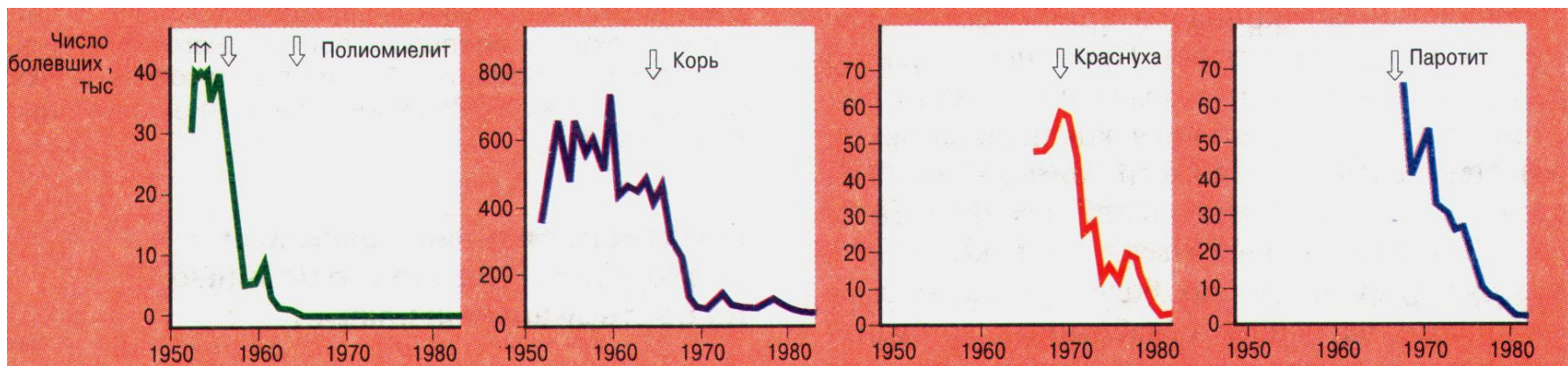
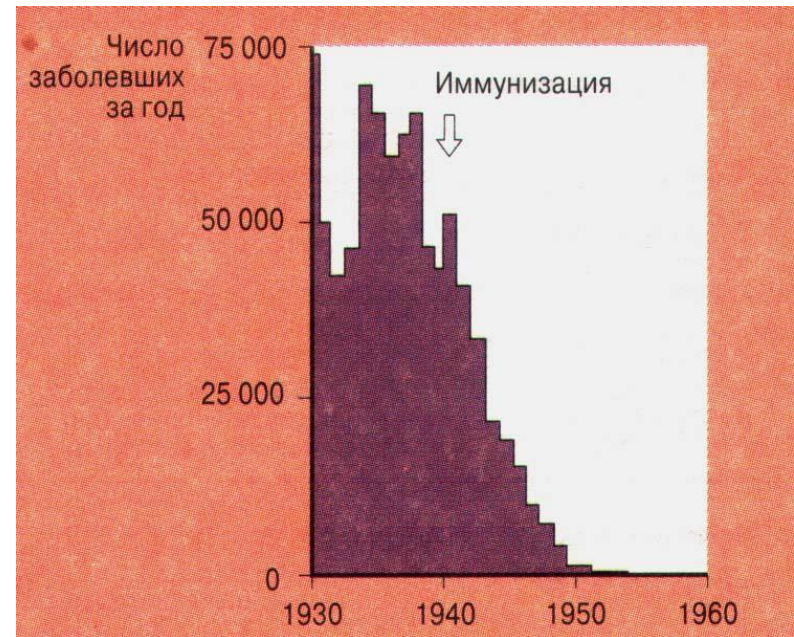
Наименование вакцины	Сроки вакцинации
Рекомбинантная вакцина против гепатита В	Новорожденные в первые 12 ч жизни; 1 мес жизни; 6 мес.
Параэнтеральная туберкулезная вакцина (БЦЖ)	4-7 день жизни; в 7 и 14 лет при «отрицательной» реакции Манту
АКДС	3 мес; 4, 5 мес; 6 мес; 18 мес; 7 лет – АДС-М; 14 лет – АДС-М; каждые 10 лет – АДС-М или АД-М.
Оральная живая полиомиелитная вакцина	3 мес; 4, 5 мес; 6 мес; 18 мес; 20 мес; 14 лет.
Живая коревая вакцина	12-15 мес; 6 лет.
Живая паротитная вакцина	
Живая вакцина против краснухи	

# Эффективность вакцин

Чтобы считаться эффективной, вакцина должна:

- индуцировать нужную форму иммунного ответа;
- быть стабильной при хранении;
- обладать достаточной иммуногенностью.

## Вакцинация против дифтерии



- Ежегодно на Земле от инфекционных заболеваний умирает 10 млн. детей, из них 3 млн. умирает от инфекционных заболеваний, от которых есть вакцины.



# Иммуноглобулины и антитоксические сыворотки

- Вакцинация обеспечивает выработку **специфического активного искусственного иммунитета** спустя 2—3 нед после первичной прививки и через 2—7 сут после ревакцинации. При необходимости экстренного создания иммунитета, а также для лечения уже развивающейся инфекции используют **сывороточные иммунные препараты**.
- Сывороточные иммунные препараты создают **пассивный специфический иммунитет**.



# Сывороточные препараты

Сывороточные  
препараты

Иммунные  
сыворотки

Иммуно-  
глобулины

Гетеро-  
логические

Гетеро-  
логические

Гомологичные

# Иммунные сыворотки

- **Антитоксические сыворотки.**
- **Гетерологичные сыворотки** готовят путем гипериммунизации крупных животных (**лошадей**, волов).
- **Принцип получения:**
  - лошадей **гипериммунизируют** (многократно вводят большие дозы АГ по разработанной схеме);
  - на пике антителообразования у животных забирают кровь, освобождают ее от клеток и фибрина;
  - сыворотки очищают и концентрируют ферментативным способом в сочетании с диализом (метод «**Диаферм**»), осаждением спиртом на холоде, хроматографией или иными способами;
  - стандартизируют по концентрации АТ (антитоксинов) и контролируют.



# Иммуноглобулины

- **Иммуноглобулины** содержат меньше балластного белка и имеют более высокую концентрацию АТ. Из сыворотки **выделяют чистую фракцию гаммаглобулинов** методом фракционирования различными концентрациями спирта.
- **Гетерологические иммуноглобулины** получают из крови лошадей.
- Для получения **гомологичных иммуноглобулинов** используют кровь специально вакцинированных доноров или иммунных (переболевших, вакцинированных) людей.

# Правила введения гетерологических сывороточных препаратов

- Осложнения: сывороточная болезнь, анафилактический шок.
- **Внутрикожная проба:** введение 0,1 мл разведенного в 100 препарата. Проба «-» – диаметр отека и (или) покраснения меньше 1 см; «+» – 1 см и более.
- **При «-» пробе** 0,1 мл неразведенной сыворотки вводят подкожно. При отсутствии реакции через 30-60 мин внутримышечно вводят назначенную дозу сыворотки.
- **При «+» кожной пробе** препарат применяют только по жизненным показаниям. Для **десенсибилизации** сыворотку, разведенную 1:100, вводят подкожно последовательно в объеме 0,5; 2,0; 5,0 мл с интервалами 15-20 мин, затем с теми же интервалами вводят подкожно 0,1 и 1,0 мл неразведенной сыворотки и при отсутствии реакции вводят назначенную дозу сыворотки. **Метод Безредка.**

# Пассивная иммунизация

<b>Болезни</b>	<b>Видовая принадлежность АТ</b>	<b>Назначение</b>
Дифтерия	Человек, лошадь	Для профилактики и лечения
Столбняк	Человек, лошадь	Для профилактики и лечения
Газовая гангрена	Лошадь	Экстренная профилактика
Ботулизм	Лошадь, человек	Экстренная профилактика и лечение
Стафилококковая инфекция	Человек	Лечение
Лептоспироз	Вол	Лечение тяжелых форм
Сибирская язва	Лошадь	Экстренная профилактика и лечение
Укус ядовитой змеи или скорпиона	Лошадь	Экстренная профилактика и лечение

## Пассивная иммунизация

Болезни	Видовая принадлежность АТ	Назначение
Бешенство	Человек, лошадь	Экстренная профилактика
Грипп	Человек	Экстренная профилактика и лечение тяжелых форм
Корь, коклюш, полиомиелит, грипп, генер. формы менингококковой инфекции	Нормальный иммуноглобулин человека	Экстренная профилактика и лечение
Гепатит А	Нормальный иммуноглобулин человека	Профилактика (путешествие)
Гепатит В	Человек	Экстренная профилактика
Клещевой энцефалит	Человек	Экстренная профилактика и лечение
Ветряная оспа (опоясывающий лишай)	Человек	Лечение при иммунологической недостаточности

**Диагностические препараты**

**АТ-содержащие**

**Диагностические сыворотки**

**Агглютинирующие**

**Преципитирующие**

**Люминисцентные**

**АГ-содержащие**

**Диагностикумы**

**Эритроцитарные  
диагностикумы**

**Антигены**

**Аллергены**

**Б  
А  
К  
Т  
Е  
Р  
И  
О  
Ф  
А  
Г  
И**

# Диагностические сыворотки

- Диагностические сыворотки применяются для выявления АГ возбудителей в клиническом материале и для определения вида или типа возбудителя (**серологическая идентификация микроорганизмов**).
- **Получение:** иммунизация животных (кроликов) соответствующими АГ.
- Из крови получают сыворотку, добавляют консервант, контролируют стерильность, специфичность, высоту титра и при необходимости лиофилизируют.
- Люминесцентные сыворотки готовят из специфических иммунных сывороток, из них извлекают глобулиновую фракцию и обрабатывают **флюорохромами**.



# Антигенсодержащие препараты

- Для определения в сыворотке больных специфических АТ.
- **Диагностикумы** – взвесь убитых возбудителей или их отдельных компонентов в физиологическом растворе.
- **Эритроцитарные диагностикумы** – взвесь эритроцитов с адсорбированными на них антигенами.
- **Аллергены** – антигенсодержащие препараты, используемые для кожноаллергических проб. Туберкулин, бруцеллин, тулярин, антраксин, токсоплазмин.
- **Антигены** – препараты, содержащие отдельные АГ возбудителей.

# Бактериофаги

- **Бактериофаги** – это иммунобиологические препараты, состоящие из фагов (вирусов бактерий).
- **Получение:** инфицирование фагом культуры бактерий, чувствительной к данному фагу. Затем их фильтруют, концентрируют, очищают. Бактериофаги выпускают в виде таблеток, в сухом и жидком виде.
- Бактериофаги применяют для **профилактики и лечения** ряда бактериальных, чаще всего кишечных инфекций (холера, брюшной тиф, дизентерия). Препарат назначают перорально или местно.



# Эубиотики

- **Эубиотики** состоят из живых микроорганизмов – представителей микрофлоры человека, используются для профилактики и лечения **дисбактериозов**.
- **Колибактерин, бифидумбактерин, лактобактерин, бификол** и др.

