

Н.П. Хирина, В.М. Добрынин, А.В. Степанов,
Н.Н. Степанов, С.В. Попов, О.В. Хлопунова,
И.А. Добрынина, В.В. Щелгачев

Исследование специфической активности и безвредности одновременного введения вакцин при комплексной иммунопрофилактике опасных инфекционных заболеваний

Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины, Санкт-Петербург

Резюме. Проведено экспериментальное исследование специфической активности и безвредности одновременного применения пяти вакцин (брюшнотифозной, дизентерии Зонне, вирусного гепатита А, менингококковой и живой вакцины желтой лихорадки) при комплексной иммунопрофилактике опасных инфекционных заболеваний. Установлено, что одновременное введение указанных вакцин безопасно и характеризуется высокой иммуногенностью и защитной эффективностью в отношении каждой инфекции, не уступающей, а в некоторых случаях превосходящей таковые для вакцин, вводимых отдельно. В частности, иммуногенность вакцин против брюшного тифа и вирусного гепатита А, вводимых совместно, оказалась в четыре раза выше, чем при их отдельном введении, что может свидетельствовать о наличии определенного адъювантного эффекта со стороны других вакцин, а также об отсутствии антагонизма при их совместном применении. Также выявлено, что комплексные прививки не оказывают негативного влияния на функциональное состояние клеток, участвующих в начальном этапе иммуногенеза. Отсутствие негативного влияния комплексных прививок на компоненты неспецифической резистентности организма практически полностью было подтверждено в условиях заражения иммунизированных животных вирусом гриппа, то есть при моделировании гетерологичной инфекции. Кроме того, иммунизация комплексом вакцин не приводит к аллергизации организма животных, что подтверждается отсутствием каких-либо проявлений аллергических реакций или анафилактической активности.

Ключевые слова: безвредность вакцин, специфическая активность вакцин, иммуногенность, комплексная иммунопрофилактика, опасные инфекционные заболевания, одновременное введение вакцин.

Введение. Анализ инфекционной заболеваемости в различных регионах Российской Федерации показывает, что уровень заболеваемости воздушно-капельными (грипп, острые респираторные инфекции, менингит и др.) и кишечными инфекциями (дизентерия, брюшной тиф, вирусный гепатит А и др.) в настоящее время остается наиболее высоким [3–6]. В воинских коллективах, дислоцирующихся в южных и юго-восточных регионах, эти инфекции иногда могут возникать и протекать одновременно или параллельно, так как военнослужащим в силу профессиональных особенностей службы часто приходится действовать в неблагоприятных эпидемических условиях, сталкиваться с нарушениями санитарно-гигиенических правил, употреблением некачественных продуктов питания, питьевой воды и др. Кроме того, подобные ситуации могут иметь место в ходе локальных конфликтов, а также вследствие передислокации личного состава войск в эпидемически неблагоприятные по тем или иным инфекционным заболеваниям регионы.

В этих условиях наиболее эффективным средством профилактики инфекционных заболеваний является одновременная (комплексная) вакцинация против наиболее часто встречающихся нозологиче-

ских форм. Она крайне востребована в период, когда возникнет необходимость в кратчайшие сроки привить значительные контингенты войск и населения одновременно от нескольких инфекций (мобилизация, угроза применения биологического оружия, осложнение эпидемической обстановки и др.) [2].

Однако в настоящее время в инструкциях по применению практически всех вакцин, входящих в Национальный календарь профилактических прививок и Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, разрешено вводить одновременно разными шприцами и в разные места тела только инактивированные вакцины, а живые вакцины вводить либо запрещено, либо информация об этом отсутствует. Кроме того, ни в Национальном календаре профилактических прививок, ни в инструкциях по их применению нет четкой информации по допустимым сочетаниям и количеству прививок, которые можно вводить одновременно одному прививаемому [7, 8].

Цель исследования. Исследование специфической активности и безвредности одновременного (комплексного) применения нескольких вакцин для иммунопрофилактики опасных инфекционных заболеваний.

Материалы и методы. Оценку токсичности и специфической активности вакцин при комплексном применении проводили на белых беспородных мышах массой 16–18 г, а иммуногенности и безвредности – на морских свинках массой от 200 до 300 г и кроликах породы «шиншилла» массой 2–2,5 кг. Все животные были получены из питомника «Рапполово» Российской академии наук (Ленинградская обл.) и проходили обязательный карантин в условиях клиники экспериментальных биологических моделей Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны (РГНИИИ ВМ МО РФ, г. Санкт-Петербург). Для моделирования инфекций использовали вирулентные штаммы возбудителей из рабочей коллекции ГНИИИ ВМ МО РФ:

– *Salmonella typhimurium*, штамм 4446 – культивировали на плотной питательной среде Мюллера–Хинтона фирмы «Лабораториос КОНДА С.А.», (Испания) при 37°C в течение 24 ч.; после типирования выросших колоний готовили по стандарту мутности на стерильном физиологическом растворе заражающую взвесь микроорганизма до разведения 10^5 микробных клеток (мк. кл.) в 1 мл; полученную взвесь в объеме 0,5 мл вводили внутрибрюшинно подопытным животным;

– *Shigella sonne II* – культивировали на плотной питательной среде Мюллера–Хинтона фирмы «Лабораториос КОНДА С.А.» (Испания) при 37°C в течение 24 ч; после типирования выросших колоний готовили по стандарту мутности на стерильном физиологическом растворе заражающую взвесь микроорганизма до разведения 10^9 мк. кл. в 1 мл; полученную взвесь в объеме 0,5 мл вводили внутрибрюшинно подопытным животным;

– вирус желтой лихорадки, штамм «Дакар» – культивировали в головном мозге 3–5-дневных мышей-сосунков. Первоначально готовили от трех до пяти последовательных десятикратных разведений вирусосодержащей суспензии. Из каждого разведения вводили по 0,02 мл суспензии в мозг мышам-сосункам. За животными устанавливали наблюдение в течение 5–7 сут. При появлении симптомов заболевания сосунков усыпляли эфиром, извлекали головной мозг и хранили (по три образца в пробе) при температуре минус 20°C. Для моделирования желтой лихорадки готовили 10% суспензию вирусосодержащего материала, которую в объеме 0,8 мл вводили взрослым мышам внутрибрюшинно.

Экспериментальных животных иммунизировали следующими вакцинами:

– вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная «Вианвак» (БТВ) для подкожного введения Общества с ограниченной ответственностью «Гритвак» (Россия);

– вакцина дизентерийная против шигелл Зонне «Шигеллвак» (ДВ), полисахаридная, для подкожного или внутримышечного введения Общества с ограниченной ответственностью «Гритвак» (Россия);

– вакцина гепатита А «Альгавак М» (ВГА), культуральная очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая, для внутримышеч-

ного введения Закрытого акционерного общества «Вектор БиАльгам» (Россия);

– вакцина менингококковая «Менактра» (ВМ), полисахаридная (серогрупп А, С, Y и W-135) конъюгированная с дифтерийным анатоксином, раствор для внутримышечного введения фирмы «Санофи Пастер Инк.» (Соединенные Штаты Америки);

– вакцина желтой лихорадки живая сухая (ВЖЛ) для подкожного введения фирмы «ПИПВЭ им. М.П. Чумакова» (Россия).

Животным опытных групп все вакцины вводили одновременно (комплексно) разными шприцами в разные участки тела. Каждую вакцину вводили однократно рекомендованным способом (подкожно или внутримышечно): белым мышам – в объеме 0,1 мл (подкожно) или 0,2 мл (внутримышечно) в дозе, эквивалентной 0,25 человеческой дозы (ч. д.); морским свинкам и кроликам – в объеме 0,5 мл в дозе, эквивалентной 0,5 ч. д.

Специфическую активность вакцин при одновременном применении изучали в соответствии с требованиями Руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств [9] на мышинных моделях инфекций брюшного тифа, дизентерии и желтой лихорадки по показателям выживаемости подопытных животных после заражения (%) и величине средней продолжительности жизни животного в течение срока наблюдения (сут).

Иммуногенность (иммунологическую активность) вакцин оценивали по повышению уровня (титра) специфических антител (АТ) в сыворотке крови иммунизированных животных. Кровь для получения сывороток с целью выявления в них специфических АТ к каждой вакцине брали у морской свинки из сердца путем его пункции до иммунизации, на 7–14-е и 21–28-е сут поствакцинального периода. Для получения сыворотки пробирки с кровью помещали в штатив и оставляли при комнатной температуре в течение 1–2 ч с целью более эффективного свертывания и получения максимально возможного количества сыворотки. По истечении этого времени пробирки с кровью выдерживали в холодильнике при температуре плюс 4 °С в течение 16–18 ч, отбирали сыворотку в специальные пробирки и помещали для хранения в низкотемпературный холодильник при температуре минус 20°C до серологического исследования. Специфические антитела выявляли с использованием соответствующих коммерческих тест-систем и антигенных диагностикумов в реакциях непрямой гемагглютинации, связывания комплемента, пассивной гемагглютинации, торможения гемагглютинации и иммуноферментного анализа (ИФА). Результаты обрабатывали и представляли в виде обратного значения среднегеометрических титров антител.

Оценку острой токсичности вакцин при комплексном применении проводили на лабораторных животных двух видов обоего пола: белых беспородных мышах и кроликах породы «шиншилла». Характеристики острой токсичности определяли при однократном

применении вакцин в дозах 0,1; 0,25; 0,5 ч. д – для мышей, и 0,5–1 ч. д. – для кроликов. Регистрировали симптомы интоксикации, проводили оценку общего состояния, повышение температуры и динамику массы тела в течение периода наблюдения. Методом пробит-анализа по Финни рассчитывали пороговые, среднелетальные и абсолютно летальные дозы для животных обоих видов. Выживших животных выводили из опыта через 7 сут после комплексного введения вакцин. У всех животных проводили макроскопическое исследование внутренних органов.

Оценку хронической токсичности вакцин при комплексном применении проводили после их ежедневного введения мышам и кроликам в течение 7 сут. Исследование хронической токсичности проводили в условиях применения вакцин в дозах 0,1; 0,25 и 0,5 ч.д. для мышей и 0,5–1 ч. д. – для кроликов. В процессе срока наблюдения (14 сут) оценивали изменения массы тела иммунизированных животных, показатели потребления ими воды и пищи, а также биохимические показатели крови. Влияние вакцин на функциональное состояние печени иммунизированных животных оценивали по результатам пробы с гексеналом, а на центральную нервную систему – по результатам пробы с налтрексоном (аналог коразола).

Иммунологическую безопасность вакцин при комплексном применении изучали путем постановки стандартных тестов определения общей анафилактики (анафилактический шок), активной кожной анафилактики и конъюнктивальной пробы, а функциональное состояние иммунокомпетентных клеток – по выраженности у иммунизированных животных реакции гиперчувствительности замедленного типа, фагоцитарной активности макрофагов и устойчивости к гетерологичной инфекции.

Применительно к каждому возбудителю величину латентного периода (ЛД)₅₀ оценивали на белых беспородных мышах с расчетом этого критерия по методу Кербера в модификации И.П. Ашмарина и А.А. Воробьева [10]. Эффективность изучаемых препаратов определяли по сопоставлению величин показателей выживаемости животных в опытных и контрольных группах в процентах по таблицам В.С. Генеса [1].

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью компьютерной программы статистической обработки данных Statistica 6.0 for Windows. Для оценки количественных показателей определялись стандартные количественные характе-

ристики: среднее значение выборки (\bar{X}), медиана (Me), среднее квадратичное (стандартное) отклонение (Sx), стандартная ошибка средней (Ip), доверительный интервал для 95% вероятности ($\bar{X} \pm I_{95}$). Сравнение количественных данных проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Для оценки специфической активности вакцин при комплексном применении на моделях инфекций брюшного тифа, дизентерии и желтой лихорадки были сформированы экспериментальные группы для каждой указанной инфекции по 10 мышей в каждой: 1 группа вакцинировалась комплексом вакцин; 2 – только моновакцинами БТВ, ДВ или ВЖЛ; 3 – контрольная группа животных, которым подкожно вводили физиологический раствор.

Способ и объем введения вакцин каждому опытному животному был следующий: БТВ – подкожно в объеме 0,1 мл в дозе, эквивалентной 0,25 ч. д/особь; ДВ – подкожно в объеме 0,1 мл в дозе, эквивалентной 0,25 ч. д/особь; МВ – внутримышечно в объеме 0,2 мл в дозе, эквивалентной 0,25 ч. д/особь; ВГА – внутримышечно в объеме 0,2 мл в дозе, эквивалентной 0,25 ч. д/особь; ВЖЛ – подкожно в объеме 0,1 мл в дозе, эквивалентной 0,25 ч. д/особь.

Заражение животных проводили на 14-е сутки после иммунизации путем внутрибрюшинного введения 0,5 мл суспензии культуры одного из возбудителей: *Salmonella typhimurium* – в дозе 10 ЛД₅₀ (10⁵ мк. кл. в 1 мл); *Shigella sonne II* – в дозе 10 ЛД₅₀ (10⁹ мк. кл. в 1 мл); желтой лихорадки – примерно 5 ЛД₅₀ (0,8 мл 10% суспензии вируса).

После заражения за животными осуществляли ежедневное наблюдение в течение 14–21 сут с регистрацией количества живых и павших мышей (табл. 1–3).

Установлено, что комплексное введение вакцин обеспечивало формирование достаточно напряженного иммунитета к брюшному тифу, дизентерии Зонне и желтой лихорадке, защитный уровень которого практически не отличался от такового у животных, иммунизированных соответствующими вакцинами в моноварианте. При этом заметного снижения протективной активности вакцин при их комплексном введении не наблюдалось, что свидетельствовало об отсутствии каких-либо антагонистических или конкурентных взаимоотно-

Таблица 1

Выживаемость животных, инфицированных возбудителем брюшного тифа, на 14-е сутки после комплексной иммунизации

Группа	Препарат для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Количество выживших животных, гол.	Выживаемость, % (доверительный интервал)
1-я	Комплекс вакцин	10	7	70 (35–93)*
2-я	Моновакцина БТВ	10	7	70 (35–93)*
3-я	Контроль	10	0	0 (0–31)

Примечание: * – различия с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 2

Выживаемость животных, инфицированных возбудителем дизентерии, на 21-е сутки после комплексной иммунизации

Группа	Препарат для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Количество выживших животных, гол.	Выживаемость, % (доверительный интервал)
1-я	Комплекс вакцин	10	10	100 (69÷100)*
2-я	Моновакцина ДВ	10	7	70 (35÷93)*
3-я	Контроль	10	0	0 (0÷31)

Примечание: * – различия с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 3

Выживаемость животных, инфицированных возбудителем желтой лихорадки, на 14-е сутки после комплексной иммунизации

Группа	Препарат для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Количество выживших животных, гол.	Выживаемость, % (доверительный интервал)
1	Комплекс вакцин	10	10	100 (69÷100)*
2	Моновакцина ВЖЛ	10	10	100 (69÷100)*
3	Контроль	10	3	30 (7÷65)

Примечание: * – различия с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 4

Титры специфических противодизентерийных антител в сыворотке крови морских свинок, иммунизированных комплексом вакцин и моновакциной ДВ

Группа	Препарат для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Средние титры специфических антител до и после иммунизации, Me (крайние значения ряда)		
			до иммунизации	через 14 сут после иммунизации	через 28 сут после иммунизации
1-я	Комплекс вакцин	10	0	1/16 (1/4÷1/32)*	1/16 (1/8÷1/32)*
2-я	Моновакцина ДВ	10	0	1/16 (1/8÷1/32)*	1/16 (1/8÷1/32)*
3-я	Контроль	7	0	0	0

Примечание: * – различия средних титров противодизентерийных антител в сыворотке крови иммунизированных животных по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 5

Титры специфических брюшнотифозных антител в сыворотке крови морских свинок, иммунизированных комплексом вакцин и моновакциной БТВ

Группа	Препарат для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Средние титры специфических антител до и после иммунизации, Me (крайние значения ряда)		
			до иммунизации	через 14 сут после иммунизации	через 28 сут после иммунизации
1-я	Комплекс вакцин	10	0	1/16 (1/4÷1/32)*	1/64 (1/32÷1/64)*
2-я	Моновакцина БТВ	10	0	1/16 (1/4÷1/16)*	1/16 (1/8÷1/32)*
3-я	Контроль	7	0	0	0

Примечание: * – различия средних титров брюшнотифозных антител в сыворотке крови иммунизированных животных по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

шений между антигенами вакцин при их совместном применении.

Оценку иммуногенности вакцин при их комплексном введении проводили в сравнении с иммуногенностью соответствующей вакцины, вводимой отдельно, по повышению средних (Me) титров специфических антител в сыворотке крови иммунизированных морских свинок через 14, 21 и 28 сут после иммунизации (табл. 4–8).

Выявлено, что иммуногенность вакцин, вводимых в комплексе, не уступает таковой, определенной при их применении в моноварианте, а в некоторых случаях даже превосходит её. В частности, иммуногенность вакцин БТВ и ВГА, вводимых в комплексе, оказалась в четыре раза выше, чем при их применении в моноварианте, что может говорить о наличии определенного адьювантного эффекта со стороны других компонен-

Таблица 6

Титры специфических антител к возбудителю вирусного гепатита А в сыворотке крови морских свинок, иммунизированных комплексом вакцин и моновакциной ВГА

Группа	Препарат для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Средние титры специфических антител до и после иммунизации, Ме (крайние значения ряда)		
			до иммунизации	через 14 сут после иммунизации	через 21 сут после иммунизации
1-я	Комплекс вакцин	10	0	1/128 (1/32÷1/128)*	1/256 (1/64÷1/256)*
2-я	Моновакцина ВГА	10	0	1/32 (1/16÷1/32)*	1/64 (1/32÷1/128)*
3-я	Контроль	7	0	0	0

Примечание: * – различия средних титров антител к возбудителю вирусного гепатита А в сыворотке крови иммунизированных животных по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 7

Титры специфических антител к возбудителю менингококковой инфекции в сыворотке крови морских свинок, иммунизированных комплексом вакцин и моновакциной МВ

Группа	Препарат для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Средние титры специфических антител до и после иммунизации, Ме (крайние значения ряда)		
			до иммунизации	через 14 сут после иммунизации	через 21 сут после иммунизации
1-я	Комплекс вакцин	10	Серо. гр. А – 0 Серо. гр. С – 0	1/16 (1/8 1/16)* 1/8 (1/4 1/16)*	1/128 (1/32 1/256)* 1/32 (1/16 1/32)*
2-я	Моновакцина МВ	10	Серо. гр. А – 0 Серо. гр. С – 0	1/16 (1/8 1/16)* 1/8 (1/4 1/32)*	1/128 (1/64 1/128)* 1/32 (1/8 1/32)*
3-я	Контроль	7	Серо. гр. А – 0 Серо. гр. С – 0	0 0	0 0

Примечание: * – различия средних титров антител к возбудителю менингококковой инфекции в сыворотке крови иммунизированных животных по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 8

Титры специфических антител к возбудителю желтой лихорадки в сыворотке крови морских свинок, иммунизированных комплексом вакцин и моновакциной ВЖЛ

Группа	Препараты для иммунизации	Количество животных в группе, гол.	Средние титры специфических антител до и после иммунизации, Ме (крайние значения ряда)		
			до иммунизации	через 14 сут после иммунизации	через 21 сут после иммунизации
1	Комплекс вакцин	10	0	1/32 (1/8 1/64)*	1/32 (1/16 1/64)*
2	Моновакцина ВЖЛ	10	0	1/32 (1/8 1/64)*	1/32 (1/16 1/64)*
3	Контроль	7	0	0	0

Примечание: * – различия средних титров антител к возбудителю желтой лихорадки в сыворотке крови иммунизированных животных по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

тов комплекса. Таким образом, отрицательного влияния вводимого комплекса вакцин на иммуногенность входящих в него компонентов не зарегистрировано, в том числе и со стороны вакцины желтой лихорадки, относящейся к живым вакцинам.

При изучении острой и хронической токсичности комплекса вакцин, вводимого кроликам и морским свинкам, показано, что входящие в него вакцины при одновременном применении не оказывали токсического действия на организм привитых животных, в частности, патоморфологические исследования внутренних органов иммунизированных животных не выявили каких-либо патологических изменений, свидетельствующих о негативном влиянии комплекса

вакцин на их органы и системы. При этом отмечены лишь незначительные специфические иммуноморфологические изменения в лимфоидных тканях на фоне отсутствия патологических проявлений со стороны других органов и систем организма иммунизированных животных.

Результаты оценки выраженности общих прививочных реакций у морских свинок, привитых комплексом вакцин, так и моновакцинами по отдельности, показали, что случаев выраженной лихорадочной реакции, снижения массы тела, изменений поведенческих реакций, а также гибели иммунизированных животных в ответ на иммунизацию ни в одной из подопытных групп животных не зарегистрировано.

Местные реакции в месте введения каждого компонента комплекса также практически отсутствовали. Аналогичные результаты были получены и при исследованиях на кроликах, что фактически свидетельствует о ареактогенности испытанного комплекса прививок. При этом не было отмечено отрицательного влияния препаратов друг на друга. Следовательно, вводимый комплекс вакцин по критериям общей и местной реактогенности характеризуется удовлетворительной переносимостью.

Изучение гематологических показателей крови свидетельствовало о наличии изменений в формуле крови подопытных животных в поствакцинальном периоде. Отклонениям от фоновых значений подверглись показатели клеточных элементов крови: лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов, гранулоцитов, тромбоцитов. Однако эти изменения формулы крови варьировали в пределах допустимой физиологической нормы и были обусловлены спецификой течения вакцинального процесса. Биохимические показатели крови в поствакцинальном периоде изменялись разнонаправленно, однако эти изменения не выходили за пределы физиологической нормы для конкретного вида животных.

Результаты оценки влияния комплекса вакцин на функциональное состояние печени (по результатам пробы с гексеналом) и центральную нервную систему (по результатам пробы с налтрексоном) иммунизированных животных показали, что под его влиянием не происходит угнетение детоксицирующей функции печени и отрицательное влияние комплексных прививок на функцию центральной нервной системы.

При оценке иммунологической безопасности комплексной вакцинации установлено, что иммунизация экспериментальных животных отдельными вакцинами или в составе комплекса не влияла отрицательно на функциональное состояние иммунокомпетентных клеток. В основном выявленные изменения свидетельствовали о стимулирующем влиянии комплексных прививок на исследованные параметры иммунной системы. В частности, активировалась фагоцитарная функция фагоцитов, значительно увеличивалась активность неспецифических эстераз, и повышался уровень лизоцима внутри фагоцитов по сравнению как с исходными (до вакцинации) их значениями, так и аналогичными показателями у животных, иммунизированных каждой вакциной в отдельности. Кроме того, изучение клеточного состава и функциональной активности перитонеальных макрофагов у мышей показало, что комплексные прививки и вакцины, вводимые отдельно, разнонаправленно воздействовали на активность упомянутых клеток: либо под влиянием комплексных прививок повышалась их функциональная активность без изменения клеточной реакции, что в итоге обеспечивало стимуляцию системы в целом к 3–7-м сут поствакцинального периода, либо клеточная реакция резко повышалась на фоне незначительного снижения активности отдельного макрофага.

Следовательно, комплексные прививки не оказывали негативного влияния на функциональное состояние клеток, участвующих в начальном этапе иммуногенеза. Отсутствие негативного влияния комплексных прививок на компоненты неспецифической резистентности организма практически полностью было подтверждено в условиях заражения иммунизированных животных вирусом гриппа, то есть при моделировании гетерологичной инфекции. Кроме того, иммунизация комплексом вакцин не приводила к аллергизации организма животных, что подтверждалось отсутствием каких-либо проявлений аллергических реакций или анафилактической активности.

Заключение. Установлено, что одновременное введение пяти вакцин (БТВ «Вианвак», ДВ «Шигеллвак», ВГА «Альгавак-М», МВ «Ментактра» и живой ВЖЛ) является безопасным и характеризуется хорошей переносимостью, ареактогенностью, отсутствием аллергизации организма и патологического влияния комплексных прививок на органы и ткани иммунизированных животных, а также их иммунологической безопасностью, сопоставимой с таковой, полученной при применении этих вакцин в отдельности. Кроме того, иммунизация животных комплексом вакцин обеспечивала формирование достаточно напряженного иммунитета, защитный уровень которого практически не отличался от такового у животных, иммунизированных соответствующими вакцинами в моноварианте, в частности против брюшного тифа, дизентерии Зонне и желтой лихорадки. При этом иммуногенность вакцин, вводимых в комплексе, в некоторых случаях даже превосходила таковую, определенную при применении вакцин, вводимых отдельно. В частности, иммуногенность вакцин БТВ и ВГА, вводимых в комплексе, оказалась в четыре раза выше, чем при отдельном введении, что может говорить о наличии определенного адьювантного эффекта со стороны других вакцин, а также об отсутствии антагонизма или конкурентных взаимоотношений при их совместном применении.

Литература

1. Генес, В.С. Некоторые простые методы кибернетической обработки данных диагностических и физиологических исследований / В.С. Генес. – М.: Наука, 1967. – 208 с.
2. Добрынин В.М. Итоги и перспективы научных исследований в области противозидемической защиты войск (сил флота) / В.М. Добрынин [и др.] // Воен.-мед. журн. – 2019. – Т. 340, № 9. – С. 41–49.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. – 200 с.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2017. – 220 с.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по

- надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.
6. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
7. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и Календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ МЗ РФ от 21.03.2014 г. № 125н. – М., 2014. – 5 с.
8. Об утверждении календарей профилактических прививок в Вооруженных Силах Российской Федерации: указ. зам. Министра обороны РФ от 30.09.2015 г. № 161/7/10015. – М., 2015. – 6 с.
9. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). – М.: Гриф и К., 2012. – Ч. 2. – 536 с.
10. Статистические методы в микробиологических методах / И.П. Ашмарин, А.А. Воробьев. – Л.: Гос. изд-во мед. лит., 1962. – 178 с.

N.P. Khirina, V.M. Dobrynin, A.V. Stepanov, N.N. Stepanov,
S.V. Popov, O.V. Khlopunova, I.A. Dobrynina, V.V. Shchelgachev

Investigation of specific activity and harmlessness of simultaneous administration of vaccines in complex immunoprophylaxis of dangerous infectious diseases

Abstract. *Experimental study of specific activity and harmlessness of simultaneous application of five vaccines (abdominal, Zonne dysentery, viral hepatitis A, meningococcal and live yellow fever vaccine) in complex immunoprophylaxis of dangerous infectious diseases was carried out. It has been found that the simultaneous administration of these vaccines is safe and has high immunogenicity and protective efficacy for each infection not inferior to, and in some cases superior to, vaccines administered separately. In particular, the immunogenicity of vaccines against typhoid fever and viral hepatitis A administered jointly was four times higher than with their separate administration, which may indicate the presence of a certain adjuvant effect on the part of other vaccines, as well as the absence of antagonism in their joint use. It was revealed that complex vaccinations do not negatively affect the functional state of cells involved in the initial stage of immunogenesis. The absence of a negative effect of complex vaccinations on the components of nonspecific resistance of the body was almost completely confirmed in the conditions of infection of immunized animals with influenza virus, that is, in modeling heterologous infection. In addition, immunization with a complex of vaccines does not lead to allergic animals, which is confirmed by the absence of any manifestations of allergic reactions or anaphylactic activity.*

Key words: *harmlessness of vaccines, specific activity of vaccines, immunogenicity, complex immunoprophylaxis, dangerous infectious diseases, simultaneous introduction of vaccines.*

Контактный телефон: +7-911-275-38-88; e-mail: dob1955@mail.ru