

І. В. Єлисеєва, Є. М. Бабич, Л. А. Ждамарова,
В. І. Білозерський, С. А. Колпак, О. Ю. Ісаєнко

ВИВЧЕННЯ СПЕЦИФІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЗРАЗКІВ КОМПЛЕКСНИХ ПРОТИДИФТЕРІЙНИХ КАНДИДАТ-ВАКЦИН

ДУ «Інститут мікробіології та імунології
ім. І. І. Мечникова НАМН України», Харків, Україна

УДК 615.371:615.076.9

І. В. Єлисеєва, Е. М. Бабич, Л. А. Ждамарова, В. И. Белозерский, С. А. Колпак, Е. Ю. Исаенко
ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ОБРАЗЦОВ КОМПЛЕКСНЫХ ДИФТЕРИЙНЫХ КАНДИДАТ-ВАКЦИН

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова НАМН Украины», Харьков, Украина

Статья посвящена усовершенствованию иммунопрофилактики дифтерии в направлении разработки комплексных кандидат-вакцин, изготовленных на основе адьюванта — нативного дифтерийного бактериального антигена, полученного под действием физических факторов в условиях дифтерийного производства. Две серии экспериментального дифтерийного бактериального препарата, полученные при помощи различных источников ультразвукового излучения, в соединении с нативным очищенным дифтерийным анатоксином эффективно стимулировали антитоксический гуморальный иммунитет у подопытных животных. Достигнутые уровни противодифтерийных антител после введения им исследуемых образцов кандидат-вакцин с бактериальным компонентом оказались сопоставимы, по данным РПГА, с действием официальной вакцины АД-М, где в качестве адьюванта применяется гидроксид алюминия.

Ключевые слова: дифтерийные вакцины, дифтерийный бактериальный антиген, адьюванты, ультразвуковое излучение, антитоксический иммунитет.

UDC 615.371:615.076.9

I. V. Yelyseyeva, Ye. M. Babych, L. A. Zhdamarova, V. I. Bilozersky, S. A. Kolpak, O. Yu. Isayenko
STUDYING OF SPECIFIC ACTIVITY OF EXPERIMENTAL SAMPLES OF COMPLEX DIPHTHERIAL CANDIDATE VACCINES

SI "I. I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology NAMS Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Introduction: Article is devoted to the improvement of immunoprevention of diphtheria as for development of the complex candidate vaccines made on the basis of the native diphtherial bacterial antigens obtained by the physical factors in the conditions of diphtherial production.

The aim and purposes of the study was to reproduce the process of obtaining diphtheria bacterial antigen under production conditions of PJSC "Pharmstandard-Biolek" and determine the specific activity of the experimental samples of complex diphtheria candidate vaccines produced on its basis.

Methods: The diphtheria bacterial antigen preparation was obtained by exclusive method and used for immunization of laboratory rabbits with the native cleared diphtherial toxoid. As a control there was taken AD-M vaccine. Subsequently, serums were examined in RPHA.

Results. Both series of experimental diphtherial bacterial preparations which differed in concentration of protein and have been received by means of various sources of ultrasonic radiation, combined with the native cleared diphtherial toxoid, have shown ability to effectively stimulate anti-toxic humoral immunity of experimental animals.

Conclusions. The reached levels of antidiphtherial antibodies in RPHA after inoculation of the studied samples of candidate-vaccines with a bacterial component to experimental animals were comparable to action of an AD-M vaccine where as adjuvan aluminum hydroxide is used.

Key words: diphtherial vaccines, diphtherial bacterial antigen, adjuvants, ultrasonic radiation, anti-toxic immunity.

Всупереч досягненням більш як піввікової історії імунопрофілактики дифтерії все ще неможливо порушувати питання про ерадикацію цієї тяжкої інфекції через проблему дифтерійного бактеріоносійства. У людській популяції постійно

існує джерело інфекції, яка, за певних умов, може вибухнути епідемічними ускладненнями, як це трапилось у 90-х роках минулого сторіччя на території країн СНД [1–3]. Розв'язання проблеми бактеріоносійства не може бути досягнуте за до-

помогою існуючих засобів профілактичної імунізації [4]. Адсорбований на гідроксиді/фосфаті алюмінію дифтерійний анатоксин викликає потужну Th2-імунову відповідь: Т-хелпери 2 (Th2) активують В-лімфоцити, сприяючи розвитку гумо-



ральної імунної відповіді; продукують інтерлейкіни 4, 5, 13 шляхом підвищення обох популяцій специфічних і неспецифічних антитіло-секретуючих клітин селезінки і рівня CD19+ — CD27+ клітин [5]. Алюмінійвмісні дифтерійні вакцини є поганими індукторами клітинного імунітету і не забезпечують стимуляцію ефективного клітинно-опосередкованого імунітету і Th1-відповіді через активацію Т-кілерів [6].

Розробкою бактеріальної дифтерійної вакцини займалися у Московському науководослідному інституті епідеміології та мікробіології ім. Г. Н. Габричевського [7]. У сучасній науковій літературі відновлюється обговорення необхідності створення вакцин, що формують імунний захист проти адгезивної активності *Corynebacterium diphtheriae*. Поверхневі структури патогену, адгезини, включаючи пілі (фімбрії), 67-72p поверхневий протеїн, DIP 1281 поверхневий протеїн, ліпоарабіноманан CdiLAM здатні стимулювати дію факторів природженого і набутого імунітету [4].

Проте світова практика імунізації проти дифтерії все ще здійснюється за допомогою традиційних вакцин.

Проведені нами дослідження присвячені науковому обґрунтуванню розробки нового класу протидифтерійних вакцин-кандидатів, які мали б не лише забезпечувати гуморальний імунітет, але й обмежувати процеси колонізації слизових оболонок патогенними коринебактеріями [8–10]. Вказаного результату можна досягнути завдяки введенню у склад дифтерійного анатоксину нативних поверхневих бактеріальних антигенів *C. diphtheriae*, одержаних авторським способом [10].

Мета дослідження — відтворення процесу виготовлення дифтерійного бактеріального антигену в умовах виробництва ПАТ «Фармстандарт-

Біолік» та визначення специфічної активності експериментальних зразків комплексних протидифтерійних кандидат-вакцин, виготовлених на його основі.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили на базі лабораторії біологічного контролю, відділу контролю якості, лабораторії фармацевтичних розробок ПАТ «Фармстандарт-Біолік» і лабораторії профілактики краплинних інфекцій ДУ «ІМІ НАМН України». Для виготовлення антигенних препаратів коринебактерій дифтерії був використаний виробничий штам *C. diphtheriae* var. *gravis* токсигенний, massachusetts.

Принципова схема одержання нативних поверхневих антигенних бактерійних комплексів *C. diphtheriae* — компонентів комплексної протидифтерійної кандидат-вакцини — складався з таких етапів: відбір мікробної біомаси *C. diphtheriae* з ферментеру на етапі звільнення від токсину шляхом фільтрації культуральної рідини через фільтрувальні елементи; суспендування біомаси у стерильному фізіологічному розчині та інактивація на водяній бані; відмивання від залишків живильного середовища; перевірка стерильності дифтерійної суспензії та визначення її оптичної щільності; ультразвукова дезінтеграція біомаси; відокремлення супернатанту; біохімічні дослідження; доведення бактерійного антигенного препарату до необхідної концентрації білка в антигенному препараті.

Дезінтеграція мікробної маси здійснювалася з використанням джерел ультразвуку: прилад виробництва Cole-Darmer, потужність 135 В, частота 142 кГц ± 6,0 % (з охолодженням); прилад «Євро-біосонік», потужність 15 Вт, частота 50 Гц.

Вплив експериментального бактерійного дифтерійного ан-

тигенного препарату, одержаного за допомогою фізичних факторів, на формування гуморального імунітету вивчали на 16 кролях середньою масою до 3,0 кг з віварію ПАТ «Фармстандарт-Біолік». В ідеальному експерименті необхідно було б контрольну групу тварин за кількістю зрівняти з дослідною. Проте кількість кролів, надана нам для проведення експерименту, була обмеженою. Враховуючи, що вакцина АД-М — це офіційний препарат, її імуногенність є доведеною, то для того, щоб показати в принципі активність даної серії АД-М вакцини, було імуізовано лише одну тварину. Нам важливіше було визначитися зі специфічною активністю та дозуванням експериментальних кандидат-вакцин. Експерименти на лабораторних тваринах проводилися відповідно до вимог і загальних принципів експериментів на тваринах, схвалених І Національним конгресом із біоетики (20.09.01 р., Київ, Україна), та норм біомедицини згідно із законом «Про захист тварин від жорстокого поводження» (28.12.06 р., Київ, Україна) і погоджених із положеннями «Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших дослідних цілях» (Страсбург, Франція, 1986).

Для виготовлення комбінованих дифтерійних кандидат-вакцин використовували нативний очищений дифтерійний анатоксин (НОДА) та дві експериментальні серії бактеріального антигенного препарату *C. diphtheriae* (СН1 та СН2), виготовлені на харківському підприємстві ПАТ «Фармстандарт-Біолік». Комбіновану кандидат-вакцину вводили піддоглядним тваринам підшкірно.

Гуморальний протидифтерійний імунітет досліджували за допомогою РПГА щотижня протягом місяця після щеплення. Статистичну обробку ре-



зультатів експерименту проводили, використовуючи програмні пакети Microsoft Excel 2003 та "Biostat-4".

Результати дослідження та їх обговорення

Випробовування ад'ювантної дії експериментального бактерійного антигенного препарату *S. diphtheriae* CH1

Двох кролів імунізували такими експериментальними вакцинами: НОДА 20 Лf/мл (1 мл) + CH1 (1 мл); дві тварини (контрольні) одержали НОДА по 20 Лf/мл (1 мл) з фізіологічним розчином (1 мл). Досліджуваний антигенний препарат CH1 містив 0,051 мг/мл білка.

Протягом місяця після імунізації рівень антитоксичних антитіл у сироватці крові щеплених кандидат-вакцинами кролів не досяг мінімального захисного рівня і до 4-го тижня був нульовим.

Через 35 днів кролів було імунізовано вдруге тими ж експериментальними вакцинами, що і при першій вакцинації. Щотижня у них визначали рівень антитоксичних антитіл протягом місячного терміну спостереження. Результат був майже аналогічним, лише в одного кроля, щепленого дослідним зразком кандидат-вакцини, на 3-му тижні рівень специфічних антитіл сягав 4,0 МО/мл, в одного з контрольних кролів — 0,06 МО/мл.

І хоча рівень антитіл у дослідної тварини набагато перевищував рівень антитіл у контрольної тварини, дві тварини залишалися серонегативними, тому для одержання більш переконливого результату через 35 днів після другого щеплення тварин імунізували втретє за тією ж схемою та вивчали рівень гуморального антитоксичного імунітету (табл. 1).

Середній геометричний титр для кролів O1 і O2 дорівнював 0,497 МО/мл, а для пари контрольних тварин K1 і K2 — 0,123 МО/мл, що у 4 рази

менше за середній геометричний рівень антитіл у дослідних кролів.

Таким чином, можна стверджувати, що у кролів, щеплених комбінованою кандидат-вакциною серії 1, одержаною у виробничих умовах ПАТ «Фарм-стандарт-Біолік» за допомогою джерела ультразвуку Cole-Darmer, напружений антитоксичний імунітет сформувався в термін, порівнювальний із загальноновизнаним календарем щеплень (первинний щеплювальний комплекс АКДП-3), і виявився більш напруженим, ніж у контрольних тварин, щеплених моновакциною (НОДА).

Випробовування ад'ювантної дії експериментального бактерійного антигенного препарату *S. diphtheriae* CH2

Кролів з віварію ПАТ «Фарм-стандарт-Біолік» (n=14) імунізували підшкірно із дотриманням правил асептики експериментальними кандидат-вакцинами, створеними на основі бактеріального антигенного препарату CH2, виготовленого за допомогою ультразвукового приладу «Євро-біосонік». Досліджуваний антигенний препарат CH2 містив 1,53 мг/мл білка. Чотирьох кролів (O5–O8) імунізували НОДА 20 Лf/мл (1 мл) + CH2 (1 мл); кролі O9–O12 одержали аналогічний препарат, але дозування бактеріального компонента було у 5 разів меншим (0,3 мг/мл); контрольним тваринам K3, K4 і K5

увели НОДА 20 Лf/мл з фізіологічним розчином (1 мл); тварина K6 одержала офіційну вакцину — адсорбований на гідроксиді алюмінію дифтерійний анатоксин (АД-М) 20 Лf/доза (1,0 мл). Результати щотижневого вивчення рівня гуморального імунітету представлені у табл. 2.

Експериментальний бактеріальний антигенний препарат *S. diphtheriae* CH2 продемонстрував виражену ад'ювантну дію щодо очищеного концентрованого дифтерійного анатоксину як у нерозведеній формі (тварини O5–O8), так і в розведенні 1 : 5 (тварини O9–O12). У більшості тварин максимальних титрів було досягнуто через 14 діб після щеплення кандидат-вакцинами, і зберігалися вони на високому рівні протягом терміну спостереження, але виявилися надмірно високими (64,0 МО/мл та вище), що можна пояснити надмірною концентрацією дифтерійного бактеріального антигену в препараті.

У контрольних тварин (O13, O14, O15), щеплених моновакциною НОДА, зареєстровані, відповідно, мінімальні рівні антитіл: 0,125, 0,06 та 0,03 МО/мл. При оцінці одержаних результатів РПГА ми орієнтувалися на такий критерій: зазвичай вважається, що наростання титрів антитіл має достовірний характер, якщо інтервал між рівнями становить чотири розведення. Порівнюючи одержані результати в дослідній та

Таблиця 1
Рівень антитоксичних антитіл у сироватці крові кролів, щеплених кандидат-вакциною (CH1), після третього щеплення

| Тварини | Рівень антитоксичних антитіл, МО/мл | | | | |
|---------|-------------------------------------|---------|---------|---------|----------------------------|
| | 7 днів | 14 днів | 21 день | 28 днів | Середній геометричний титр |
| O1 | 2,0 | 4,0 | 0,5 | 0,125 | 0,841 |
| O2 | 4,0 | 0,5 | 0,125 | 0,03 | 0,294 |
| K1 | 0,125 | 0,5 | 0,125 | 0,06 | 0,147 |
| K2 | — | 0,25 | 0,03 | — | 0,087 |

Примітка. O1, O2 — тварини основної групи; K1, K2 — тварини контрольної групи.



Таблиця 2

Рівень антитоксичних антитіл у сироватці крові кролів щеплених кандидат-вакциною (СН2)

| Тварини | Рівень антитоксичних антитіл, МО/мл | | | |
|---------|-------------------------------------|---------|---------|---------|
| | 7 днів | 14 днів | 21 день | 28 днів |
| O5 | 4,0 | — | 64,0 | 64,0 |
| O6 | 4,0 | 64,0 | 64,0 | 32,0 |
| O7 | 2,0 | 64,0 | 64,0 | 64,0 |
| O8 | 4,0 | — | — | — |
| O9 | 4,0+ | 64,0 | 64,0+ | 32,0 |
| O10 | 4,0+ | 64,0 | 64,0+ | 16,0 |
| O11 | 4,0+ | 64,0 | 64,0+ | — |
| O12 | 0,125 | 4,0 | 0,5 | 0 |
| 13 (K3) | 0 | 0,125 | 0,125 | 0 |
| 14 (K4) | 0 | 0,03 | 0 | 0 |
| 15 (K5) | 0 | 0 | 0 | 0,06 |
| 16 (K6) | 1,0 | 64,0 | 64,0 | 64,0 |

Примітка. O5–O12 — кролі основної групи; K3–K6 — тварини контрольної групи.

контрольній групі кролів, очевидно, що цей критерій перевищено у кілька разів, тобто різниця поміж рівнями антитіл у дослідних і контрольних кролів, безсумнівно, є достовірною.

Досліджуваний бактеріальний антиген *C. diphtheriae* за своєю антигенною активністю, у даних умовах експерименту, не поступався загальноновизнаному мінеральному ад'юванту гідроксиду алюмінію, що традиційно використовується при виготовленні дифтерійних вакцин: у контрольній тварини (K6), щепленої адсорбованим на гідроксиді алюмінію дифтерійним анатоксином (вакцина АД-М) в аналогічному дозуванні, рівень антитіл 64,0 МО/мл також був зареєстрований, починаючи з 2-го тижня після щеплення.

Вказаний факт має особливе значення, адже в науковій літературі останнього десятиріччя з'явилася низка досліджень, присвячених вивченню безпечності ад'ювантів та їх імунітет-підсилювального ефекту у вакцинах [11]. Вважається, що сьогодні, незважаючи на появу нових ад'ювантів, таких як MF59 — мікроемульсія «масло у воді», монофос-

форилліпід А, бактеріальні АДФ-рибозильовані екзотоксини, холерний токсин, імуностимуляторний комплекс (ISCOM), поліелектроліти, поліоксидоній тощо, ад'ювантами вибору залишаються ад'юванти алюмінію — алюмінію гідроксид, алюмінію фосфат, алюміній-преципітовані ад'юванти — завдяки їх трекі безпеки, низькій ціні й ад'ювантності з різними антигенами. Вони застосовуються у багатьох вакцинах, призначених як для дітей, так і дорослих, а саме: у вакцинах типу DTP (комбінації дифтерія-правець-коклюш), Pediarix (комбінована DTP-HBV-Polio), Pentacel (комбінована DTP-Haemophilus influenzae B (HIB)-Polio), у вакцинах HAV, HBV, HPV, HIB, пневмококових, сибірковій вакцині. Однак слід зауважити, що забезпечуючи потужну Th2-імунну відповідь (стимуляція В-лімфоцитів), алюміній-вмісні ад'юванти є поганими індукторами клітинного імунітету та не оптимальними для вакцин проти інфекцій, де для захисту потрібен потужний клітинно-опосередкований імунітет і Th1 (Т-хелпери 1) відповіді через активацію Т-кілерів [12].

До того ж зазнає перегляду загальноновизнаний протягом

десятиріч застосування ад'ювантів алюмінію погляд на ці нанокристалічні агломерат-формуєчі речовини як на інертні, а тому нешкідливі. Сьогодні накопичилося чимало результатів епідеміологічних, експериментальних, гістологічних досліджень, що свідчать про прямі токсичні ефекти ад'ювантів алюмінію на нервову систему. Було навіть продемонстровано, що алюміній діє на ЦНС на кожному рівні, включаючи зміни у генній експресії [13]. Вчені вважають, що, за певних умов, деякі ад'юванти призводять в дію негативні ефекти або діють як тригери у розвитку автоімунних захворювань [14; 15]. З попередньою дією ад'ювантів пов'язують кілька патологічних станів: синдром війни у морській затоці (GWS), синдром макрофагального міофасциту (MMF), синдром хронічної втомлюваності, післявакцинальні феномени тощо [16]. Shoenfeld і Agmon-Levin (2011) запропоновано об'єднати вказані стани під загальною назвою синдрому ASIA (Autoimmune (Auto-inflammatory) Syndrome Induced by Adjuvants), автоімунний (автозапальний) синдром, викликаний ад'ювантами, який характеризується як неспецифічними, так і специфічними проявами автоімунного захворювання [17].

І хоча в науковій літературі існує й інша позиція, що характеризує дані про негативні ефекти вакцин як широко відомі антивакцинні вигадки, чи можна ігнорувати результати численних сучасних досліджень про токсичність (включаючи нейротоксичність), канцерогенність, алергенність і аутопатогенність фенолу, формальдегіду, гідроксиду алюмінію, Твіну-80, сквалену (MF59), етилртуті, що містяться у вакцинах національного календаря щеплень? Щоб зробити серйозний виклик верховенству ад'ювантів алюмінію, новий ад'ювант має подолати багато



великих перешкод, забезпечувати потужне підсилення дії вакцини з максимумом толерантності та безпечності, бути не менш простим, добре переноситися, мати мінімальну ціну, що є серйозним завданням для багатьох претендентів у ад'юванти [11]. Введення бактеріального дифтерійного ад'юванту, створеного на основі патоген-асоційованих молекулярних структур, які входять до складу клітинної мембрани бактерій, до складу комплексних дифтерійних вакцин, може стати впливовим знаряддям щодо стимуляції системи природженого імунітету та забезпечити антиколонізаційну дію дифтерійних імунопрофілактичних препаратів.

Висновки

Обидві серії експериментального дифтерійного бактеріального препарату CN1 і CN2, що відрізнялися концентрацією білка і були виготовлені за допомогою різних джерел ультразвуку, показали здатність ефективно стимулювати антитоксичний гуморальний імунітет у піддослідних тварин у складі комбінованої дифтерійної кандидат-вакцини.

Експериментальний антигенний препарат CN1, який мав меншу концентрацію білка, для досягнення захисного рівня титрів антитіл потребував триразової імунізації тварин, тимчасом як препарат CN2 забезпечив значний ріст протидифтерійних антитіл вже після першого введення.

Одержані рівні протидифтерійних антитіл у РПГА після введення комбінованих дифтерійних кандидат-вакцин з бактеріальним компонентом піддослідним тваринам є порівнювальними із дією офіційної вакцини АД-М, де як ад'ювант використовується гідроксид алюмінію.

Для забезпечення максимальної ефективності та безпечності експериментального антигенного препарату опти-

мальне дозування доцільно визначати за допомогою тестів нешкідливості у певному інтервалі концентрації білка — від 0,05 мг/мл (CN1) до 0,3 мг/мл (CN2, розведення 1 : 5).

ЛІТЕРАТУРА

1. *Эпидемиологическая ситуация по дифтерии в Украине* / Л. М. Чудная, И. Г. Оксикюк, Л. С. Красюк [и др.] // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. — 1999. — № 1. — С. 10–12.
2. Galazka A. M. Diphtheria (chapter 3) / A. M. Galazka, S. E. Robertson // *The Global Epidemiology of Infectious Diseases* / ed. by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez, Colin D. Mathers). — WHO, Geneva, 2004. — Vol. IV. — P. 55–75.
3. Костюкова Н. Н. Уроки дифтерии / Н. Н. Костюкова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. — 1999. — № 2. — С. 92–96.
4. Харсеева Г. Г. Адгезия *Corynebacterium diphtheriae*: роль поверхностных структур и механизмы формирования / Г. Г. Харсеева, А. А. Алиева // *Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии*. — 2014. — № 4. — С. 109–117.
5. Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofasciitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome / R. K. Gherardi // *Rev Neurol (Paris)*. — 2003. Vol. 159 (2). — P. 162–164.
6. *Adjuvants and autoimmunity* / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18 (13). — P. 1217–1225.
7. *Characteristics of diphtheria bacterial vaccine and results of its study in experiment and in human research* / Ye. A. Shmelyeva, D. P. Nikitin, A. N. Kuzikov [et. al.] // *Theses of V All-Russian microbiologists and epidemiologists congress reports, Krasnodar, 22–24 October 1985*. — М. — 1985. — P. 69–71. — 356 [2] p.
8. Анти-адгезивная стратегия в разработке комплексных противодифтерийных вакцин как перспективная мера снижения циркуляции *C. diphtheriae* среди населения / И. В. Елисеева, Е. М. Бабич, Л. А. Ждамарова [и др.] // *Детские инфекции*. — 2015. — № 3. — С. 30–33.
9. Дослідження дії дифтерійного бактерійного антигенного препарату, одержаного за допомогою електромагнітного випромінювання надзвичайно високої частоти, на формування гуморального антитоксичного імунітету та колонізаційну резистентність в піддослідних тварин / І. В. Єлисеева, Є. М. Бабич, В. І. Білозерський [та ін.] // *Вісник проблем біології і*

медицини. — 2015. — Вип. 3, Т. 2 (93). — С. 277–282.

10. Пат. № 86891 (UA) Спосіб отримання бактерійного дифтерійного антигену / Є. М. Бабич, І. В. Єлисеева, В. І. Білозерський [та ін.]; заявник та патентовласник Інститут мікробіології і імунології ім. І. І. Мечникова НАМН України (UA). — № u 2013 097794; заявл. : 06.08.2013; опубл. 10.01.2014; Бюл. № 1.

11. *Негативні ефекти, індуковані ад'ювантами вакцин* [Текст] / І. В. Єлисеева, Є. М. Бабич, В. І. Білозерський [та ін.] // *Актуальні проблеми сучасної медицини*. — 2016. — Т. 16, вип. 2 (54). — С. 279–286.

12. *Adjuvants and autoimmunity* / E. Israeli, N. Agmon-Levin, M. Blank, Y. Shoenfeld // *Lupus*. — 2009. — Vol. 18 (13). — P. 1217–1225.

13. Shaw C. A. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? / C. A. Shaw, D. Li, L. Tomljenovic // *Immunotherapy*. — 2014. — Vol. 6 (10). — P. 1055–1071.

14. Kool M. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant / M. Kool, K. Fierens, B. N. Lambrecht // *J. Med. Microbiol.* — 2012. — Vol. 61. — P. 927–934.

15. *Sjogren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA)* / S. Colafrancesco, C. Perricone, R. Priori [et al.] // *J. Autoimmun.* — 2014. — Vol. 51. — P. 10–16.

16. *Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum* / O. Vera-Lastra, G. Medina, P. Cruz-Dominguez Mdel [et al.] // *Expert Rev. Clin. Immunol.* — 2013. — Vol. 9 (4). — P. 361–373.

17. *Shoenfeld Y. 'ASIA' – autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants* / Y. Shoenfeld, N. Agmon-Levin // *J. Autoimmun.* — 2011. — Vol. 36 (1). — P. 4–8.

REFERENCES

1. Chudnaya L.M., Oksiyuk V.G., Krasnyuk L.S., Moroz L.V., Bryzhata S.I., Dernihovskaya E.V., Skuratovskaya I.M. The epidemiological situation of diphtheria in Ukraine. *Epidemiologiya i infektsionnye bolezni* 1999; 1: 10–12.
2. Galazka A.M., Robertson S.E. Diphtheria (chapter 3). *The Global Epidemiology of Infectious Diseases* (edited by Christopher J. L. Murray, Alan D. Lopez, Colin D. Mathers). Geneva, WHO, 2004; 4: 55–75.
3. Kostyukova N. N. The lessons of diphtheria. *Zhurn. mikrobiol., ehpidemiol., immunobiol.* 1999; 2: 92–96.



4. Kharseyeva G.G., Aliyeva A.A. Adhesion of *Corynebacterium diphtheriae*: role of surface structures and mechanisms of formation. *Zhurn. mikrobiol., ehpidemiol., immunobiol.* 2014; 4: 109-117.
5. Gherardi R. K. Lessons from macrophagic myofascitis: towards definition of a vaccine adjuvant-related syndrome. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159 (2): 162-164.
6. Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18 (13): 1217-1225.
7. Shmelyeva, Ye.A., Nikitin D.P., Kuzikov A.N., Yarovaya L.M., Bochkova V.P., Markina S.S., Kondrashina N.N. Characteristics of diphtheria bacterial vaccine and results of its study in experiment and in human research. Theses of V All-Russian microbiologists and epidemiologists congress reports, (22–24 October 1985, Krasnodar). Moscow, 1985, p. 69-71.
8. Eliseeva I.V., Babich E.M., Zhdamarova L.A., Belozerskiy V.I., Isaenko E.Yu., Kolpak S.A. Anti-adhesive strategy for development of complex diphtheria vaccine as a perspective measure of decrease of *C. diphtheriae* circulation among the population. *Defskie infektsii* 2015; 3: 30-33.
9. Eliseeva I.V., Babich E.M., Belozerskiy V.I., Zhdamarova L.A., Kolpak S.A., Balak O.K. Study of action of diphtheria bacterial antigenic preparation obtained by using electromagnetic radiation of extremely high frequency on the formation of humoral antitoxic immunity and colonization resistance in experimental animals. *Visnyk problem biologii i meditsini* 2015; 2 (93): 277-282.
10. Babich E.M., Eliseeva I.V., Belozerskiy V.I., Zhdamarova L. A., Isaenko O.Yu., Bobireva I.V., Gorbach T.V. Pat. № 86891 (UA). Method of obtaining of the bacterial diphtheria antigen Inventor (s): Applicant Institut mikrobiologii i imunologii im. I. I. Mechnikova NAMN Ukraini (UA). Application number: u 2013 097794; priority date: 06.08.2013; publication data: 10.01.2014; bull. № 1.
11. Eliseeva I.V., Babich E.M., Bilozers'kyi V.I. et al. Negative effect induced by vaccines adjuvants. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny* 2016; 16, Iss. 2 (54): 279-286.
12. Israeli E., Agmon-Levin N., Blank M., Shoenfeld Y. Adjuvants and autoimmunity. *Lupus* 2009; 18 (13): 1217-1225.
13. Shaw C.A., Li D., Tomljenovic L. Are there negative CNS impacts of aluminum adjuvants used in vaccines and immunotherapy? *Immunotherapy* 2014; 6 (10): 1055-1071.
14. Kool M., Fierens K., Lambrecht B. N. Alum adjuvant: some of the tricks of the oldest adjuvant. *J. Med. Microbiol* 2012; 61: 927-934.
15. Colafrancesco S., Perricone C., Priori R., Valesini G., Shoenfeld Y. Sjogren's syndrome: another facet of the autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA). *J. Autoimmun* 2014; 51: 10-16.
16. Vera-Lastra O., Medina G., Cruz-Dominguez P. Mdel et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): clinical and immunological spectrum. *Expert Rev. Clin. Immunol* 2013; 9 (4): 361-373.
17. Shoenfeld Y., Agmon-Levin N. 'ASIA' — autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants. *J. Autoimmun* 2011; 36 (1): 4-8.

Надійшла 10.10.2016
Рецензент д-р мед. наук,
проф. Т. В. Чабан

УДК 615.015.11:615.262.1:615.276:577.1

Б. В. Приступа, М. В. Гайзель, І. А. Кравченко

БІОХІМІЧНА ВІДПОВІДЬ ОРГАНІЗМУ НА ПРОЦЕС ЗАПАЛЕННЯ ЗА УМОВИ ЛІКУВАННЯ ЕСТЕРАМИ ІБУПРОФЕНУ ПРИ ЇХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

УДК 615.015.11:615.262.1:615.276:577.1

Б. В. Приступа, М. В. Гайзель, І. А. Кравченко

БИОХИМИЧЕСКИЙ ОТВЕТ ОРГАНИЗМА НА ПРОЦЕСС ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ УСЛОВИИ ЛЕЧЕНИЯ СЛОЖНЫМИ ЭФИРАМИ ИБУПРОФЕНА ПРИ ИХ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ

Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина

Изучен биохимический ответ организма экспериментальных животных на процесс каррагинанового воспаления при условии их лечения сложными эфирами ибупрофена. Воспалительный процесс вызывали субплантарным введением 0,2 мл 0,2 % раствора каррагинана в правую (заднюю) конечность крыс. Кровь отбирали каждый второй день, начиная с первого дня эксперимента, на протяжении 10 дней. Лечение проводили путем трансдермального введения референт-препарата ибупрофена и его сложных эфиров.

При трансдермальном введении сложные эфиры ибупрофена обладают высокой противовоспалительной активностью.

Ключевые слова: сложные эфиры ибупрофена, противовоспалительная активность, каррагинановое воспаление, холинэстераза, сиаловые кислоты, серомукоиды, общий белок.

