**Биотехнология изготовления вакцин**

**Краткая история появления вакцин**

Под общим названием вакцин объединяют все препараты, получаемые как из самих патогенных микроорганизмов или их компонентов, так и продуктов их жизнедеятельности, которые применяются для создания активного иммунитета у животных и людей.

Историю создания средств специфической профилактики можно разделить на три периода:

1. Бессознательные попытки на заре научной медицины искусственно заражать здоровых людей и животных выделениями от
больных с легкой формой заболевания.

2. Создание большого количества вакцин из убитых бактерий.

3. Создание и применение живых, убитых, субъединичных вакцин.

Первый период ознаменовался гениальным открытием живых вакцин Э. Дженнером (1796) и Л. Пастером (1880). Хотя в основе этих открытий лежали опыт и наблюдения (Э. Дженнер), знание этиологии и сознательный эксперимент (Пастер), главным в этот почти столетний период было искусственное заражение с последующим переболеванием, то есть вызвать «легкую болезнь» с тем, чтобы человек не заболел ею в тяжелой смертельной форме. Вакцина Дженнер а против оспы, вакцины Пастера против холеры кур (1880), сибирской язвы (1880–1883), рожи свиней (1882–1883), бешенства (1-S81–1886) содержали живых возбудителей болезни, ослабленных различными методами: возбудитель холеры кур – длительным хранением культур в бульоне, воздействием на возбудителя сибирской язвы повышенной температурой (42,5 °С), пассажем возбудителя рожи через организм голубей и кроликов, пассированием вируса бешенства через организм кроликов.

В 1884 году Л.С. Ценковский в России, используя принцип аттенуации (ослабления) по Пастеру, приготовил свои вакцины против сибирской язвы. В 1908 году Wall и Leclainche получили вакцину против эмкара из культур возбудителя, выращенных при 43–44° С, или культуры, выращенные в средах со специфической сывороткой. Затем подобные живые вакцины были получены против холеры людей (Хавкин В., в Индии, 1890–1896; Nikole, 1912). В 1897 году Р. Кох в практику профилактических прививок против чумы крупного рогатого скота предложил живой вирус из желчи убитых, больных или павших от чумы животных. Эти прививки давали отход до 30%. Вскоре Ненцкий, Забер и Выжникевич заменили их «симультанными» прививками, то есть одновременным введением с живым вирусом специфической сыворотки.

На этом первый, самый ранний период разработки живых вакцин заканчивается, вместе с ним заканчивается и первый период развития иммунологии.

Второй период характеризуется изготовлением вакцин из убитых бактерий и открытием большого количества возбудителей заболеваний. И смело можно сказать, что не было такого микроорганизма, который бы в убитом состоянии не использовался в качестве вакцины. Официальным началом этого периода следует считать 1898 год (Kolle Pieiffer), он дал богатые плоды для медицины и ветеринарии в создании так называемых корпускулярных вакцин. В то же время он принес науке много удивительных открытий и разочарований. Этот период не закончен и сейчас, так как из-за отсутствия эффективных профилактических препаратов мы пользуемся убитыми корпускулярными вакцинами при целом ряде инфекций, хотя имеются совершеннейшие методы аттенуации микроорганизмов.

В разработке живых вакцин этот период сыграл печальную роль. Он задержал их развитие более чем на 20 лет. Но в то же время в этот период бытовало мнение о недостаточной эффективности убитых вакцин. Ученые не оставляли поисков все новых и новых живых вакцин, как наиболее эффективных и экономичных профилактических препаратов.

В третий период (с 1930 года) в равной мере получили развитие живые, убитые и так называемые химические вакцины из очищенных антигенов, то есть третий период характеризуется развитием обоих направлений.

Сторонники применения убитых вакцин, ссылаясь на факты осложнений при применении живых вакцин в ветеринарной практике, отвергали их и стремились усовершенствовать убитые вакцины. Способы улучшения убитых вакцин были связаны с применением различных физических и химических агентов для обезвреживания микробов, подбором штаммов с полноценными антигенами, введение «щадящих» режимов инактивации культур микробов, использованием очищенных, так называемых протективных, антигенов (химических вакцин). Уделялось немало работ вопросам «депонирования» убитых и химических вакцин, методам их аппликации, кратностям, интервалам, дозам введения, а также проблеме ревакцинаций. При этом были достигнуты большие успехи. Но все же проблема ликвидации инфекционных болезней успешно не решалась.

Изготовление живых вакцин в 20–60-х годах текущего века не стояло на месте. Разработки получения живых вакцин проводились, no несколько более замедленными темпами, чем убитых вакцин. Лишь в последние 20–30 лет мы становимся свидетелями широкого производства живых вакцин и замены ими убитых вакцин, не всегда являющихся эффективными.

Например, многолетний опыт использования убитых вакцин в нашей стране и за рубежом при профилактике сальмонеллезов показал их недостаточную иммуногенную эффективность, так как сальмонеллезные антигены в организме привитых животных не способны размножаться. Это ограничивает их циркуляцию в организме и проявление клеточного иммунитета. Последнее заставляет применять убитые вакцины многократно, вводить их большими дозами, что обуславливает высокую реактогенность убитых вакцин. Для профилактики инфекционных болезней более эффективными считают живые вакцины их аттенуированных штаммов. Последние получают при пассировании вирулентных культур микроорганизмов на искусственных питательных средах и через невосприимчивых животных, а также воздействием на них физических, химических и биологических факторов. Введение таких штаммов в организм обеспечивает их размножение не вызывая заболевания. 1 аоборот, они обеспечивают выработку более прочного, в том числе клеточного, иммунитета. В отличие от иммунитета, сформировавшегося под действием убитых вакцин, иммунитет от применения живых вакцин наступает более быстро, уже после однократного введения вакцины. Он более напряженный и продолжительный. Однако преимущества живых вакцин перед убитыми этим не исчерпываются.

Согласно современным международным требованиям штаммы, применяемые для изготовления живых вакцин, должны иметь генетические маркеры, позволяющие отличить их от полевых штаммов. Они должны обладать постоянством (константность) своих биологических свойств, слабой остаточной вирулентностью и обеспечивать невосприимчивость к инфекции большинства животных при однократном применении вакцины.

Значение живых вакцин оценивается еще и с экономических позиций. На Международном конгрессе микробиологов в 1966 году было высказано мнение, что применение живых вакцин обеспечивает сохранение экологического баланса, не допускающее появление новых патогенных микроорганизмов.

Большинство выпускаемых у нас живых вакцин в настоящее время являются моноштаммными. Технология их изготовления не учитывает многообразия серовариантного состава бактерий.

В технологическом процессе вакцинного производства важны все звенья: от подбора производственных штаммов и питательной среды до конечных этапов – стандартизации и расфасовки биопрепаратов.

Технологическая схема изготовления инактивированных (I) и живых (II) вакцин на примере производства вакцин против сальмонеллеза представлена на рисунке 4.1 (по Ярцеву М.Я., 1996).

Мы уже ознакомились с биотехнологией приготовления питательных сред, подбором производственных штаммов микроорганизмов и технологией культивирования их в промышленных условиях. Для производства вакцин важен метод глубинного культивирования микроорганизмов в реакторах, в которых должен предусматриваться автоматический контроль и регулирование следующих технологических параметров: температуры (t), давления (Р), расхода воздуха (G), уровня среды (Н), концентрации микроорганизмов (М), концентрации микроэлементов (Г), числа оборотов перемешивающего устройства (п), концентрации водородных ионов (рН), парциального давления кислорода (рО2) и углекислого газа (рСО2), концентрации углеводов (в частности глюкозы), окислительно-восстановительного потенциала (Eh). При этом нужно иметь в виду, что для каждого микроорганизма нужна индивидуальная питательная среда и свои параметры культивирования.

Полученную после выращивания микробов культуру используют в зависимости от вида приготовляемой вакцины – инактивированной или живой.

**Биотехнология медицинская** – технология получения продуктов, необходимых для профилактики и лечения заболеваний, из живых клеток различного происхождения. Термин «биотехнология» появился в 70-х гг. 20 в. и объединил ранее употреблявшиеся понятия «промышленная микробиология», «техническая биохимия» и др.

Биотехнологические процессы с древних времен используются в практической деятельности человека, например в хлебопечении, приготовлении молочнокислых продуктов, пивоварении. В современных условиях Б. развивается очень интенсивно, Это обусловлено достижениями биохимии и цитологии (например, получение в кристаллическом виде и применение стабилизированных и иммобилизованных ферментов, нативных или частично разрушенных иммобилизованных клеток микро- и макроорганизмов), технологии ферментации (например, производство продуктов с использованием ферментации, переработка отходов различных производств путем биодеградации), биоэлектрохимии. Решающее значение для развития современной Б. приобрели генетическая и клеточная инженерия.

Основы медицинской Б. были заложены в 40-х гг. 20 в. разработкой промышленного производства пенициллина. Затем были найдены продуценты и налажено промышленное получение других антибиотиков. В ряде случаев выход антибиотиков удалось существенно повысить, создав высокопроизводительные мутантные штаммы продуцентов. Ряд антибиотиков в настоящее время производится полусинтетическим способом биоконверсии, в соответствии с которым грибы или микроорганизмы осуществляют лишь некоторые ключевые стадии модификации молекулы лекарственного вещества. Этот способ успешно применяют и в производстве препаратов стероидных гормонов – глюкокортикоидов и половых гормонов. Для производства интерферона, вирусных антигенов используются клетки человека, культивируемые в искусственной среде.

Наибольшее влияние на развитие Б. оказывает генетическая инженерия, методы которой позволяют выделять индивидуальные гены и получать кодируемые ими продукты в больших количествах. На основе генно-инженерной технологии разработано и осуществляется производство инсулина и гормона роста человека, интерферонов и других биологически активных белков. Разрабатываются генно-инженерные технологии получения противовирусных вакцин, которые особенно ценны в тех случаях, когда выделять вирус для этих целей либо трудно, либо опасно. Так, вирус гепатита В вне организма не размножается, и его специфичный антиген ранее выделяли только из крови людей – носителей вируса. После того, как был получен ген, контролирующий синтез этого белка, были созданы микроорганизмы, активно продуцирующие антиген вируса гепатита В в процессе своей жизнедеятельности.

Клонированные гены и другие участки ДНК человека, а также искусственно синтезированные участки генов, полученные с помощью биотехнологических подходов, уже нашли практическое применение при выявлении носительства патологических генов и диагностике некоторых наследственных болезней человека, в т.ч. и дородовой диагностике. Поставлена и активно разрабатывается на экспериментальных моделях проблема лечения наследственных болезней путем пересадки нормального гена в клетки больного человека.

Важнейшей для медицинской Б. областью стала клеточная инженерия, в частности технология получения моноклональных антител, которые продуцируются в культуре или в организме животного гибридными лимфоидными клетками – гибридомами. Технология получения моноклональных антител оказала большое влияние на фундаментальные и прикладные исследования в области медицины и на медицинскую практику. На их основе разработаны и применяются новые системы иммунологического анализа – радиоиммунологический и иммуноферментативный анализ. Они позволяют определять в организме исчезающе малые концентрации специфических антигенов и антител. Большое значение моноклональные антитела приобрели для типирования тканевых антигенов (прежде всего антигенов класса HLA) при подборе наиболее подходящих доноров для трансплантации органов и тканей. Моноклональные антитела к специфическим опухолевым антигенам или определенным белкам, появляющимся при наличии опухолей, играют большую роль в ранней диагностике опухолей и их метастазов, позволяют контролировать эффективность терапии. Эти антитела, иммобилизованные на нерастворимом инертном носителе, могут быть весьма эффективны для избирательного удаления из кровотока ядовитых соединений, при интоксикациях. С помощью иммобилизованных моноклональных антител получают также такие препараты, как, например, интерферон, в промышленных масштабах.

**Коэффициент профилактической эффективности вакцины** – показатель способности вакцины предохранять людей от клинически выраженного заболевания соответствующей инфекционной болезный: отношение разности чисел заболевших в контрольной группе и среди привитых к числу заболевших в контрольной группе, выраженное в процентах; определяется в условиях строго контролируемого эпидемиологического эксперимента.

**Вакцины** (лат. vaccinus коровий) – препараты, получаемые из микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности; применяются для активной иммунизации людей и животных с профилактической и лечебной целями.

Различают следующие виды вакцин:

**Вакцина адсорбированная** (v. adsorptum) – В., антигены которой сорбированы на веществах, усиливающих и пролонгирующих антигенное раздражение.

**Вакцина антирабическая** (v. antirabicum; анти- + лат. rabies бешенство) – В., изготовленная из штамма фиксированного вируса бешенства в суспензии тканей головного мозга животных или в культуре клеток и предназначенная для предупреждения заболевания у лиц, укушенных (ослюненных) животными, больными бешенством (подозреваемыми на заболевание).

**Вакцина ассоциированная** (v. associatum; син.: В. комбинированная, В. комплексная, поливакцина) – препарат, состоящий из нескольких В. различного типа, предназначенный для одновременной иммунизации против нескольких инфекционных болезней.

**Вакцина живая** (v. vivum) – B., содержащая жизнеспособные штаммы патогенного микроорганизма, ослабленные до степени, исключающей возникновение заболевания, но полностью сохранившие антигенные свойства, обусловливающие формирование специфического иммунитета у привитого.

**Вакцина поливалентная** (v. polyvalens; греч. poly – много + лат. valens, valentis сильный) – В., изготовленная на основе нескольких серологических вариантов возбудителя одной инфекционной болезни.

**Вакцина убитая** (v. inactivatum) – В., изготовленная из микроорганизмов инактивированных (убитых) воздействием физических или химических факторов.

**Вакцина фенолизированная** (v. phenolatum) – убитая В., изготовленная из микроорганизмов, инактивированных фенолом.

**Вакцина формалинизированная** (v. formalinatum; син. формолвакцина) – убитая В., изготовленная из микроорганизмов, инактивированных формалином.

**Вакцина химическая** (v. chemicum) – В., состоящая из специфических антигенов, извлеченных из микроорганизмов, и очищенная от балластных веществ.

**Вакцина эмбриональная** (v. embryonale) – В., изготовленная из вирусов или риккетсий, выращенных на эмбрионах птиц (кур, перепелок).

**Вакцина этеризованная** (v. aetherisatum) – убитая В., изготовленная из микроорганизмов, инактивированных эфиром.

Вакцины состоят из действующего начала – специфического антигена; консерванта для сохранения стерильности (в неживых В.); стабилизатора, или протектора, для повышения сроков сохраняемости антигена; неспецифического активатора (адъюванта), или полимерного носителя, для повышения иммуногенности антигена (в химических, молекулярных вакцинах). Специфические антигены, содержащиеся в В., в ответ на введение в организм вызывают развитие иммунологических реакций, обеспечивающих устойчивость организма к патогенным микроорганизмам. В качестве антигенов при конструировании В. используют: живые ослабленные (аттенуированные) микроорганизмы; неживые (инактивированные, убитые) цельные микробные клетки или вирусные частицы; извлеченные из микроорганизмов сложные антигенные структуры (протективные антигены); продукты жизнедеятельности микроорганизмов – вторичные метаболиты (например, токсины, молекулярные протективные антигены): антигены, полученные путем химического синтеза или биосинтеза с применением методов генетической инженерии.

В соответствии с природой специфического антигена В. делят на живые, неживые и комбинированные (как живые, так и неживые микроорганизмы и их отдельные антигены). Живые В. получают из дивергентных (естественных) штаммов микроорганизмов, обладающих ослабленной вирулентностью для человека, но содержащих полноценный набор антигенов (например, вирус коровьей оспы), и из искусственных (аттенуированных) штаммов микроорганизмов. К живым В. можно отнести также векторные В., полученные генно-инженерным способом и представляющие собой вакцинный штамм, несущий ген чужеродного антигена (например, вирус оспенной вакцины со встроенным антигеном вируса гепатита В).

Неживые В. подразделяют на молекулярные (химические) и корпускулярные. Молекулярные В. конструируют на основе специфических протективных антигенов, находящихся в молекулярном виде и полученных путем биосинтеза или химического синтеза. К этим В. можно отнести также анатоксины, которые представляют собой обезвреженные формалином молекулы токсинов, образуемых микробной клеткой (дифтерийный, столбнячный, ботулинический и др.). Корпускулярные В. получают из цельных микроорганизмов, инактивированных физическими (тепло, ультрафиолетовое и другие излучения) или химическими (фенол, спирт) методами (корпускулярные, вирусные и бактериальные вакцины), или из субклеточных над-молекулярных антигенных структур, извлеченных из микроорганизмов (субвирионные вакцины, сплит-вакцины, вакцины из сложных антигенных комплексов).

Молекулярные антигены, или сложные протективные антигены бактерий и вирусов, используют для получения синтетических и полусинтетических вакцин, представляющих собой комплекс из специфического антигена, полимерного носителя и адъюванта. Из отдельных В. (моновакцин), предназначенных для иммунизации против одной инфекции, готовят сложные препараты, состоящие из нескольких моновакцин. Такие ассоциированные вакцины, или поливакцины, поливалентные вакцины обеспечивают иммунитет одновременно против нескольких инфекций. Примером может служить ассоциированная АКДС-вакцина, в состав которой входят адсорбированные дифтерийный и столбнячный анатоксины и коклюшный корпускулярный антиген. Существует также семейство полианатоксинов: ботулинический пентаанатоксин, противогангренозный тетраанатоксин, дифтерийно-столбнячный дианатоксин. Для профилактики полиомиелита применяют единый поливалентный препарат, состоящий из аттенуироваиных штаммов I, II, III серотипов (сероваров) вируса полиомиелита.

Насчитывается около 30 вакцинных препаратов, применяемых с целью профилактики инфекционных болезней; примерно половина из них живые, остальные инактивированные. Среди живых В. выделяют бактерийные – сибиреязвенную, чумную, туляремийную, туберкулезную, против Ку-лихорадки; вирусные – оспенную, коревую, гриппозную, полиомиелитную, паротитную, против желтой лихорадки, краснухи. Из неживых В. применяют коклюшную, дизентерийную, брюшнотифозную, холерную, герпетическую, сыпнотифозную, против клещевого энцефалита, геморрагических лихорадок и другие, а также анатоксины – дифтерийный, столбнячный, ботулинический, газовой гангрены.

Основным свойством В. является создание активного поствакцинального иммунитета, который по своему характеру и конечному эффекту соответствует постинфекционному иммунитету, иногда отличаясь от него лишь количественно. Вакцинальный процесс при введении живых В. сводится к размножению и генерализации аттенуированного штамма в организме привитого и вовлечению в процесс иммунной системы. Хотя по характеру поствакцинальных реакций при введении живых В. вакцинальный процесс и напоминает инфекционный, однако он отличается от него своим доброкачественным течением.

Вакцины при введении в организм вызывают ответную иммунную реакцию, которая в зависимости от природы иммунитета и свойств антигена может носить выраженный гуморальный, клеточный или клеточно-гуморальный характер.

Эффективность применения В. определяется иммунологической реактивностью, зависящей от генетических и фенотипических особенностей организма, от качества антигена, дозы, кратности и интервала между прививками. Поэтому для каждой В. разрабатывают схему вакцинации*.* Живые В. обычно используют однократно, неживые – чаще двукратно или трехкратно. Поствакцинальный иммунитет сохраняется после первичной вакцинации 6–12 мес. (для слабых вакцин) и до 5 и более лет (для сильных вакцин); поддерживается периодическими ревакцинациями. Активность (сила) вакцины определяется коэффициентом защиты (отношением числа заболеваний среди непривитых к числу заболевших среди привитых), который может варьировать от 2 до 500. К слабым вакцинам с коэффициентом защиты от 2 до 10 относятся гриппозная, дизентерийная, брюшнотифозная и др., к сильным с коэффициентом защиты от 50 до 500 – оспенная, туляремийная, против желтой лихорадки и др.

В зависимости от способа применения В. делят на инъекционные, пероральные и ингаляционные. В соответствии с этим им придается соответствующая лекарственная форма: для инъекций применяют исходные жидкие или регидратированные из сухого состояния В.; пероральные В. – в виде таблеток, конфет (драже) или капсул; для ингаляций используют сухие (пылевые или регидратированные) вакцины. В. для инъекций вводят накожно (скарификация), подкожно, внутримышечно.

Наиболее просты в изготовлении живые В., так как технология в основном сводится к выращиванию аттенуированного вакцинного штамма с соблюдением условий, обеспечивающих получение чистых культур штамма, исключение возможностей загрязнения другими микроорганизмами (микоплазы, онковирусы) с последующей стабилизацией и стандартизацией конечного препарата. Вакцинные штаммы бактерий выращивают на жидких питательных средах (гидролизаты казеина или другие белково-углеводные среды) в аппаратах – ферментаторах емкостью от 0,1 *м3* до 1–2 *м3*. Полученная чистая культура вакцинного штамма подвергается лиофильному высушиванию с добавлением протекторов. Вирусные и риккетсиозные живые В. получают выращиванием вакцинного штамма в эмбрионах кур или перепелов, свободных от вирусов лейкоза, либо в культурах клеток, лишенных микоплазм. Используют или первично-трипсинизированные клетки животных или перевиваемые диплоидные клетки человека. Живые аттенуированные штаммы бактерий и вирусов, применяемые для приготовления живых В., получены, как правило, из природных штаммов путем их селекции или пассажей через биологические системы (организм животных, эмбрионы кур, культуры клеток, питательные среды).

В связи с успехами генетики и генетической инженерии появились возможности целенаправленного конструирования вакцинных штаммов. Получены рекомбинантные штаммы вируса гриппа, а также штаммы вируса вакцины со встроенными генами протективных антигенов вируса гепатита В. Инактивированные корпускулярные бактериальные В. или цельновирионные инактивированные В. получают соответственно из культур бактерий и вирусов, выращенных на тех же средах накопления, что и в случаях получения живых вакцин, и затем подвергнутых инактивации нагреванием (гретые вакцины), формалином (формолвакцины), ультрафиолетовым излучением (УФ-вакцины), ионизирующим излучением (радиовакцины), спиртом (спиртовые вакцины). Инактивированные В. ввиду недостаточно высокой иммуногенности и повышенной реактогенности не нашли широкого применения.

Производство молекулярных В. – более сложный технологический процесс, т. к. требует извлечения из выращенной микробной массы протективных антигенов или антигенных комплексов, очистки и концентрирования антигенов, введения в препараты адъювантов. Выделение и очистка антигенов с помощью традиционных методов (экстракции трихлоруксусной кислотой, кислотного или щелочного гидролиза, ферментативного гидролиза, высаливания нейтральными солями, осаждения спиртом или ацетоном) сочетаются с применением современных методов (скоростного ультрацентрифугирования, мембранной ультрафильтрации, хроматографического разделения, аффинной хроматографии, в т.ч. на моноклональных антителах). С помощью этих приемов удается получать антигены высокой степени очистки и концентрирования. К очищенным антигенам, стандартизированным по числу антигенных единиц, с целью повышения иммуногенности добавляют адъюванты, чаще всего сорбенты-гели (гидрат окиси алюминия и др.). Препараты, в которых антиген находится в сорбированном состоянии, называют сорбированными или адсорбированными (дифтерийный, столбнячный, ботулинический сорбированные анатоксины). Сорбент играет роль носителя и адъюванта. В качестве носителя в синтетических вакцинах предложены всевозможные полимеры.

Интенсивно разрабатывается генно-инженерный способ получения протективных белковых антигенов бактерий и вирусов. В качестве продуцентов используют обычно эшерихии, дрожжи, псевдомонады со встроенными в них генами протективных антигенов. Получены рекомбинантные штаммы бактерий, продуцирующие антигены возбудителей гриппа, коклюша, кори, герпеса, гепатита В, бешенства, ящура, ВИЧ-инфекции и др. Получение протективных антигенов генно-инженерным способом целесообразно в том случае, когда выращивание микробов связано с большими трудностями или опасностями, или когда трудно извлекать антиген из микробной клетки. Принцип и технология получения В. на основе генно-инженерного способа сводятся к выращиванию рекомбинантного штамма, выделению и очистке протективного антигена, конструированию конечного препарата.

Препараты В., предназначенные для иммунизации людей, проверяют на безвредность, реактогенность и иммуногенность. Безвредность включает проверку на лабораторных животных и других биологических системах токсичности, пирогенности, стерильности, аллергенности, тератогенности, мутагенности препарата В. Реактогенность, т.е. побочные местные и общие реакции на введение В., оценивают на животных и при прививках людей. Иммуногенность проверяют на лабораторных животных и выражают в иммунизирующих единицах, т.е. в дозах антигена, защищающих 50% иммунизированных животных, зараженных определенным числом инфицирующих доз патогенного микроба или токсина. В противоэпидемической практике эффект вакцинации оценивают по соотношению инфекционной заболеваемости в привитых и непривитых коллективах. Контроль В. осуществляют на производстве в отделах бактериологического контроля и в Государственном научно-исследовательском институте стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасовича по разработанной и утвержденной МЗ СССР нормативно-технической документации.

Вакцинопрофилактика занимает значительное место в борьбе с инфекционными болезнями. Благодаря вакцинопрофилактике ликвидирована оспа, сведена к минимуму заболеваемость полиомиелитом, дифтерией, резко снижена заболеваемость корью, коклюшем, сибирской язвой, туляремией и другими инфекционными болезнями. Успехи вакцинопрофилактики зависят от качества вакцин и своевременного охвата прививками угрожаемых контингентов. Большие задачи стоят по совершенствованию В. против гриппа, бешенства, кишечных инфекций и других, а также по разработке В. против сифилиса, ВИЧ-инфекции, сапа, мелиоидоза, болезни легионеров и некоторых других. Современные иммунология и вакцинопрофилактика подвели теоретическую базу и наметили пути совершенствования В. в направлении создания очищенных поливалентных адъювантных синтетических В. и получения новых безвредных эффективных живых рекомбинантных вакцин.

**Список использованной литературы**

1. Библиогр.: Биотехнология, под ред. А.А. Баева, М., 1984;

2. Биотехнология. Принципы и применение, под ред. И. Хиггинса и др., пер. с англ, М., 1988.

3. Бургасов П.Н. Состояние и перспективы дальнейшего снижения инфекционной заболеваемости в СССР, М., 1987;

4. Воробьев А.А. и Лебединский В.А. Массовые способы иммунизации, М., 1977;

5. Гапочко К.Г. и др. Вакцины, поствакцинальные реакции и функциональное состояние организма привитых, Уфа, 1986;

6. Жданов В.М., Дзагуров С.Г. и Салтыков Р.А. Вакцины, БМЭ, 3-е изд., т. 3, с. 574, М., 1976;

7. Мертвецов Н.П., Беклемишев А.Б. и Савич И.М. Современные подходы к конструированию молекулярных вакцин, Новосибирск, 1987;

8. Петров Р.В. и Хаитов Р.М. Искусственные антигены и вакцины, М., 1988