

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Методическая разработка

Иваново 2008

УДК 579.61+616.9-07-084(07)

ББК 52.6

К 89

Составитель: профессор кафедры микробиологии и вирусологии
доктор биологических наук **О.Ю. Кузнецов**

К89 Кузнецов О.Ю. Биологические препараты: Методическая разработка.
– Иваново: ГОУ ВПО ИвГМА, Росздрава, 2008. – 42 с.

Составитель: профессор кафедры микробиологии и вирусологии
доктор биологических наук **О.Ю. Кузнецов**

Учебно-методическая разработка рассматривает вопросы получения и практического использования биологических препаратов, применяемых для диагностики, профилактики и лечения заболеваний человека, является кратким справочником для студентов медицинских вузов. Учтены последние достижения науки, использованы современные инструктивно-методические материалы.

Предназначено для самостоятельной подготовки студентов к лабораторным занятиям и экзаменам по медицинской микробиологии.

Рецензент: доцент кафедры инфекционных болезней ГОУ
ВПО «Ивановская государственная медицинская
академия Росздрава» кандидат медицинских наук
Т.И. Довгалоук

ВВЕДЕНИЕ

Биологические препараты, применяемые в медицине – это препараты преимущественно биологической природы, полученные с помощью прокариотических или эукариотических клеток (или их компонентов) в ходе биотехнологического синтеза.

В первом звене эпидемической цепи – источник инфекции, медицинские биологические препараты применяются с целью обнаружения и идентификации возбудителя инфекционного заболевания. Сюда относятся:

1. Антигенные диагностические препараты
 - диагностикумы (бактериальные);
 - антигены (риккетсиозные и вирусные);
 - аллергены.
2. Сывороточные диагностические препараты:
 - агглютинирующие сыворотки (нативные, адсорбированные);
 - вируснейтрализующие сыворотки;
 - преципитирующие сыворотки;
 - люминесцентные сыворотки.
3. Бактериофаги диагностические:
 - индикаторные фаги.

Во втором звене эпидемической цепи – пути передачи, биологические препараты применяются для обнаружения возбудителя инфекционного заболевания во внешней среде. К ним относятся:

1. Сывороточные диагностические препараты:
 - преципитирующие сыворотки;
 - люминесцентные сыворотки.
2. Бактериофаги диагностические:
 - типовые бактериофаги;
 - фаги для РНФ (реакция нарастания титра фага).

В третьем звене эпидемической цепи – восприимчивый к инфекции человек, биологические препараты применяются для оценки реактивности организма, профилактики и лечения инфекционного заболевания. Сюда относятся:

1. Антигенные профилактические препараты:

- токсины;
 - аллергены.
2. Антигенные профилактические и лечебные препараты:
 - вакцины из убитых бактерий, из инактивных вирусов;
 - синтетические и полусинтетические;
 - живые;
 - анатоксины;
 - ассоциированные препараты.
 3. Сывороточные профилактические и лечебные препараты:
 - антитоксические сыворотки животных;
 - гамма-глобулины из сыворотки человека, из сыворотки животных.
 4. Иммуномодуляторы.
 5. Препараты из микробов-антагонистов (зубиотики).
 6. Бактериофаги профилактические и лечебные.

АНТИГЕННЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Диагностикумы – это антигенные диагностические препараты, представляющие взвесь микроорганизмов типичных штаммов в физиологическом растворе, убитых любым физическим (нагреванием, ультразвуком) или химическим воздействием (формалином, этанолом), но сохранившие при этом свои характерные антигенные свойства.

Препараты используются в реакции агглютинации по типу Видаля, в следующих реакциях: РСК (реакция связывания комплемента), РТГА (реакция торможения гемагглютинации), РНГА (непрямой (пассивной) гемагглютинации), латекс-агглютинации.

Брюшнотифозный О-диагностикум

Представляет собой трёхмиллиардную взвесь в физиологическом растворе сальмонелл, убитых нагреванием. Действующим началом данного О-диагностикума являются О-антигены сальмонелл, дающие с соответствующими О-антителами реакцию агглютинации. В качестве консерванта препарат содержит 15% глицерина.

Препарат предназначен для серологической диагностики брюшного тифа в реакции агглютинации по типу Видаля.

Брюшнотифозный Н-диагностикум

Содержит трёхмиллиардную взвесь в физиологическом растворе сальмонелл, убитых выдержкой в формалине. Действующим началом Н-диагностикумов являются Н-антигены 1 и 2 фазы сальмонелл, дающие со специфическими Н-антителами реакцию агглютинации. В качестве консерванта содержит 0,5 % раствор формалина. Препарат используется для серологической диагностики брюшного тифа в реакции агглютинации по типу Видаля.

Брюшнотифозный Vi-диагностикум

Препарат представляет взвесь в физиологическом растворе брюшнотифозных бактерий, обезвреженных формалином (0,4%). Для приготовления Vi-диагностикума отбираются типичные по всем признакам штаммы *S.typhi*, обладающие Vi-антигеном, но не имеющие жгутиков (соответственно не обладающие Н-антигеном). Готовый препарат содержит 3 млрд/клеток/мл.

Используется препарат для выявления Vi-антигенов в сыворотках больных брюшным тифом и бактерионосителей.

Эритроцитарный брюшнотифозный Vi-диагностикум

Препарат представляет собой взвесь в фосфатно-буферном растворе эритроцитов человека 0 (первой) группы, обработанных формалином и сенсibiliзирoванных очищенным Vi-антигеном брюшнотифозных бактерий.

Диагностикум предназначен для выявления антител к Vi-антигену брюшнотифозных бактерий в сыворотках людей и используется для серологической диагностики брюшного тифа, хронического бактерионосительства и оценки иммунологических сдвигов у привитых брюшнотифозными вакцинами.

Бруцеллёзный единый диагностикум

Диагностикум предназначен для постановки реакции агглютинации Райта, являющейся одной из основных иммунологических реакций, применяемых в диагностике бруцеллёза, а также ориентировочной реакции агглютинации на стекле. Препарат представляет собой взвесь бруцелл в физиологическом растворе, содержащем в 1 мл 10 млрд микробных тел, убитых 0,5% формалином или нагреванием, с последующим добавлением в качестве консерванта карболовой кислоты. Для постановки реакции Райта диагностикум

разводят в десять раз (до конечной концентрации в 1 мл 1 млрд микробных тел), для реакции агглютинации на стекле используют цельный диагностикум.

Концентрированный антиген из риккетсий Провачека, культивированных в кишечниках заражённых вшей, для диагностики сыпного тифа

Препарат применяется для специфической серологической диагностики сыпного тифа в реакциях макроагглютинации и РСК. Действующим началом диагностикума являются инактивированные формалином (0,5%) риккетсии Провачека, выделенные от больных сыпным тифом и культивированные на взрослых вшах, свободных от посторонней микрофлоры.

Препарат содержит в 1 мл 50–60 кишечников заражённых вшей, что соответствует 3–5 млрд риккетсий Провачека: он безвреден для морских свинок и вшей, поскольку не содержит живых риккетсий. В качестве консерванта в диагностикум добавляется 0,5% фенол.

АЛЛЕРГЕНЫ

Аллерген – разновидность антигена, индуцирующая аллергические реакции в сенсibilизированном организме.

Аллергены подразделяют на две основные группы: *неинфекционные* и *инфекционные*, которые в свою очередь подразделяются на ряд подгрупп:

1. Инфекционные аллергены:

- а) бактериальные;
- б) грибковые.

2. Неинфекционные аллергены:

а) ингаляционные – растительного (компоненты пыльцы, спор) и животного (перхоть животных, фрагменты клещей как главный аллергенный компонент пыли) происхождения;

б) пищевые (компоненты яиц, молока, рыбы, мяса, ягод, а также пищевые добавки);

в) лекарственные (антибиотики, прежде всего пенициллин, салицилаты, сульфаниламиды, витамины и др.);

г) промышленные (полимеры, пестициды и др.).

Препараты аллергенов применяют для диагностики и (или) лечения аллергических заболеваний, вызванных агентами инфекционной и неинфекционной природы.

Так, с диагностическими целями для выявления сенсibilизации к неинфекционным аллергическим агентам выполняют кожные пробы, а также проводят провокационные пробы. Аллергены с целью **диагностики** (для выявления сенсibilизации организма к бактериальным и грибковым аллергенам) вводят **строго внутрикожно**.

С **лечебными целями** при проведении специфической иммунотерапии аллергены **вводят подкожно**. АСИТ - аллергенспецифическая иммунотерапия (десенсibilизация) – метод лечения аллергических заболеваний, заключающийся во введении возрастающих доз аллергена с целью снижения иммунологической реактивности.

Особую форму лечебных аллергенов представляют **аллергоиды**, которые, несмотря на полное сохранение иммуногенности, реже вызывают местные реакции, т.к. их аллергенная активность значительно снижается (до 10 и более раз).

Инфекционные аллергены

В группе инфекционных аллергенов можно выделить две основные категории препаратов: **бактериальные аллергены** (аллергены из микроорганизмов – возбудителей инфекционных болезней и аллергены из условно патогенных микроорганизмов), а также **грибковые аллергены**.

Бактериальные аллергены, в основном, являются диагностическими препаратами. Однако ряд из них используется и для специфической иммунотерапии больных с различными хроническими и рецидивирующими инфекционно-аллергическими заболеваниями. Это аллергены стафилококка золотистого, бранамеллы катарилис, стрептококка пиогенного, кишечной палочки. Бактериальные аллергены чаще всего получают путём кислотного гидролиза бактериальной массы при повышенной температуре с последующим фракционированием (т.е. специальной очисткой от балластных веществ). Бактериальные аллергены выпускаются в жидком виде и не содержат консерванта.

Антраксин

Для выявления аллергического состояния у больных сибирской язвой, переболевших, привитых, применяется препарат, приготовленный путём слабого гидролиза культуры вакцинного штамма СТИ-1 (санитарно-технический институт) в вегетативной фазе после предварительной термической денатурации балластных белков. Действующим началом антраксина является белково-полисахаридно-нуклеиновый комплекс. Аллерген вводят внутрикожно однократно в дозе 0,1 мл в среднюю часть сгибательной поверхности предплечья.

У людей, инфицированных сибиреязвенным микробом или иммунизированных сибиреязвенной вакциной, в месте введения антраксина через сутки после введения возникает гиперемия и инфильтрация кожи и подкожной клетчатки, интенсивность которой зависит от степени сенсибилизации и тяжести заболевания. Общая реакция на введение антраксина, как правило, отсутствует.

Дизентерин

Препарат, содержащий раствор белков дизентерийных бактерий Флекснера или Зоне, полученных путем гидролиза бактериальных клеток в кислой среде при 120°С. Используется для клинического подтверждения диагноза дизентерии у взрослых и детей в комплексе с другими методами исследования. Вводится строго внутрикожно. Результат учитывается по общепринятой методике.

Аллерген стафилококка золотистого

Препарат готовится из штамма *Staphylococcus aureus* по общей схеме получения бактериальных аллергенов. Данный аллерген применяют для диагностики и лечения. Для диагностики аллергического состояния к указанному виду микроба у больных хроническими и рецидивирующими формами заболеваний аллерген вводят асептически строго внутрикожно, в ладонную среднюю поверхность предплечья. При положительной реакции через 24 часа на месте введения аллергена возникает гиперемия и инфильтрация в пределах гиперемии или несколько меньших размеров.

Аллерген кишечной палочки

Аллерген кишечной палочки представляет собой термостабильную фракцию очищенных фильтратов бульонных культур *Esherichia coli* различных серотипов. Аллерген кишечной палочки

применяют для выявления аллергического состояния к указанному виду микроба у больных хроническими и рецидивирующими инфекциями (холецистит, энтероколит, гастрит и другие заболевания, при которых возможна сенсибилизация организма к кишечной палочке). С целью диагностики препарат вводят асептически и строго внутривенно в ладонную среднюю поверхность предплечья. У лиц, сенсибилизированных к кишечной палочке, наблюдается местная реакция в виде гиперемии отека и инфильтрата. Учет результатов реакции проводят через 24–48 часов.

Кроме аллергодиагностики с использованием аллергена кишечной палочки возможно проведение аллерготерапии. Для выполнения специфической иммунотерапии аллерген кишечной палочки вводят парентерально в более разбавленном виде, чем для внутривенной пробы. Повторы введения препарата ведут к постепенному накоплению в сенсибилизированном организме специфических блокирующих антител класса G и снижению уровня антител класса E.

Бруцеллин (аллерген бруцеллезный)

Аллерген бруцеллезный предназначен для выявления аллергической перестройки у больных, переболевших, а также вакцинированных против бруцеллеза.

Представляет собой фильтрат старой (20–30-и дневной) бульонной культуры трёх типов бруцелл. Препарат после контроля на стерильность и специфичность применяется для постановки внутривенной аллергической пробы Бюрне. Аллергическую пробу ставят на внутренней поверхности средней трети предплечья. Препарат в объеме 0,1 мл вводят строго внутривенно в обработанную часть кожи таким образом, чтобы на месте введения образовалась небольшая папула диаметром 3–5 мм.

При наличии сенсибилизации организма к бруцеллам, через 24 часа на месте введения наступает местная реакция в виде гиперемии, отека и болезненности. При наличии на месте введения отека не более 2 см в диаметре проба считается слабоположительной, 2–6 см – положительной, свыше 6 см – резко положительной. Гиперемии кожи при отсутствии отека принимают за отрицательный результат.

Туберкулин

Очищенный порошок туберкулина представляет собой препарат, полученный путём ультрафильтрации или суперцентрифугирования с

трихлоруксусной кислотой, при обработке спиртом и эфиром фильтрата убитых нагреванием культур *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis*. Сухой очищенный туберкулин применяется для диагностики туберкулёза и выявления лиц, не инфицированных туберкулёзом. Вводится по Манту. Пробу Манту ставят на внутренней поверхности предплечья. Туберкулин вводят внутрикожно объемом 0,1 мл. Реакция учитывается врачом через 72 часа после введения и оценивается по величине папулы. Ежегодная постановка пробы Манту у детей и подростков позволяет своевременно выявлять у них первичное заражение (инфицирование) по усилению туберкулиновой чувствительности на 6 мм и более и по наличию гиперергических реакций.

Тулярин (аллерген туляремийный)

Представляет собой взвесь туляремийных микробов вакцинного штамма 15 НИИЭГ, убитых нагреванием, в 0,9 % глицериновом физиологическом растворе. Существует две разновидности препарата: тулярин для кожного применения и тулярин для внутрикожной пробы.

Тулярин для кожного применения

Препарат предназначен для определения иммунитета против туляремии (при решении вопроса о возможности прививки) и для диагностики заболевания туляремией. Аллерген вводят кожно однократно в область средней трети наружной поверхности плеча. Одну каплю (0,05 мл) тулярина наносят на обработанную спиртом кожу плеча и стерильным оспопрививательным пером через нее делают две дополнительные насечки. Каплю тулярина втирают в насечки плоской стороной оспопрививательного пера. Учет результата проводят через 24–72 ч.

Больные и переболевшие туляремией лица, а также вакцинированные с напряженным иммунитетом отвечают на введение аллергена местной реакцией в виде красноты и отечности вокруг насечек, достигающих максимума через 48–72 часа и угасающих к 7–15 дню.

Тулярин для внутрикожной пробы

Вводится внутрикожно в дозе 0,1 мл на внутренней поверхности предплечья. Учёт реакции производят через 24–48 часов. В положительных случаях на месте введения имеется реакция в виде гиперемированного, болезненного отёка или инфильтрата. Гиперемия без

отёка, исчезающая через сутки, рассматривается как отрицательная реакция. Консервант – глицерин.

Гонококковая вакцина

Несмотря на то что данный препарат относится к вакцинам и предназначен для лечебных целей при затяжных и хронических формах гонореи, он может быть использован также и как аллерген при затрудненной диагностике гонореи. При постановке аллергической реакции его используют внутривожно. Препарат поливалентен, приготовлен из штаммов, свежеевыделенных от больных с различными формами гонореи. Действующее начало препарата – антигенный комплекс убитых гонококков.

Грибковые аллергены

Грибковые аллергены являются диагностическими препаратами. Они предназначены для специфической диагностики повышенной чувствительности к соответствующим видам плесневых или дрожжеподобных грибов у больных инфекционно-аллергическими заболеваниями.

Грибковые аллергены представляют собой водно-солевые растворы гликопротеидов, полученные из мицелия гриба, высушенного и обезжиренного ацетоном с последующим экстрагированием 0,9% раствором натрия хлорида и фракционированием этанолом. Аллергены из грибов не содержат консерванта.

Специфическую диагностику грибковой аллергии проводят методом постановки внутривожных проб; препараты вводят в объеме 0,1 мл. Кожные реакции учитываются через 20 минут (реакция немедленного типа) и через 24 часа (реакция замедленного типа).

СЫВОРОТОЧНЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Агглютинирующие, преципитирующие, гемолитические и люминесцирующие сыворотки

Диагностические иммунные сыворотки широко применяются для определения вида или типа микроба, выделенного от больного или носителя, и для определения природы неизвестного белка при условии,

если его можно получить в коллоидном состоянии. Сыворотки готовятся путём иммунизации животных соответствующими антигенами.

Специфические свойства иммунных сывороток могут быть обнаружены путём изучения действия их на соответствующие антигены. В зависимости от условий опыта у таких сывороток можно наблюдать агглютинирующие (склеивающие), преципитирующее (осаждающее) и литические (растворяющие) действия. Применительно к наблюдаемым феноменам принято говорить о соответствующих иммунных телах, содержащихся в сыворотках: агглютинаинах, преципитинах, лизинах и др.

Сыворотки получают путём иммунизации животных. Для иммунизации животных можно применять убитые и живые культуры. После иммунизации животного у него забирают кровь, получают сыворотку и устанавливают титр агглютинирующей сыворотки. Титром агглютинирующей сыворотки называется максимальное разведение сыворотки, которое дает устойчивую реакцию агглютинации с соответствующим антигеном.

Сухая агглютинирующая комплексная ОВ-коли сыворотка

Как известно, кишечная палочка по своей антигенной структуре неоднородна, особенно многочисленными являются О-антигены (около 180 различных сероваров), кроме того есть капсульные антигены.,

Агглютинирующая комплексная ОВ-коли сыворотка представляет собой смесь типовых ОВ-сывороток О-111, О-55, О-26 и О-145 или комбинации других типов, которая применяется в реакции агглютинации на стекле для ориентировочного выявления колоний патогенных серотипов кишечной палочки в первичных посевах в материалах от больных.

Агглютинирующая комплексная ОВ-коли сыворотка может быть использована только для постановки ориентировочной реакции агглютинации на стекле со штаммами кишечной палочки.

Антивирусные сыворотки

Диагностические антивирусные сыворотки получили широкое распространение для определения вида и типа выделенного вируса. Изготовление антивирусных диагностических сывороток не отличается от приготовления антибактериальных.

Диагностические антивирусные сыворотки используются в постановке реакций преципитации, связывания комплемента, нейтрализации и реакции торможения гемагглютинации. Наибольшее распространение получили реакции нейтрализации, связывания комплемента и торможения гемагглютинации.

Преципитирующие сыворотки

Преципитирующие сыворотки применяются для постановки реакций преципитации с целями диагностики некоторых инфекционных заболеваний, для определения природы неизвестного белка при условии, если его можно получить в коллоидном состоянии, в судебно-медицинской практике для распознавания видовой принадлежности крови, в санитарии, химии и др. Реакция преципитации характеризуется чрезвычайно высокой чувствительностью и специфичностью. Она позволяет обнаружить ничтожные малые следы антигена (до разведения 1:100.000 и выше). Титром преципитирующей сыворотки является максимальное разведение антигена, которое дает устойчивую реакцию преципитации с неразведенной (цельной) преципитирующей сывороткой.

Действие преципитирующих сывороток на антиген сходно с действием агглютинирующих. Преципитирующие сыворотки получают путем искусственной иммунизации животного убитыми или живыми микробами, а также разнообразными лизатами и экстрактами микробных клеток. Путём искусственной иммунизации можно получить преципитирующие сыворотки к любому чужеродному белку растительного и животного происхождения, а также к гептенам при иммунизации животного полноценным антигеном, содержащим данный гаптен.

Гемолитическая сыворотка

Гемолитическая сыворотка представляет собой сыворотку кролика, иммунизированного отмытыми эритроцитами барана. Гемолитическая сыворотка самостоятельно для серологического диагноза инфекционных болезней не применяется, а используется как составная часть гемолитической системы при постановке реакции связывания комплемента и реакции титрования комплемента.

Иммунизация кроликов проводится отмытыми эритроцитами барана с интервалами в 48 часов. Каждый кролик получает 4 инъекции бараньих эритроцитов в повышающей концентрации в ушную вену.

Титром гемолитической сыворотки называется её максимальное разведение, способное в объёме 0,5 мл растворить 0,5 мл 3% взвеси бараньих эритроцитов в присутствии 0,5 мл разведённого комплемента в течение 1 часа при температуре 37°C.

Люминесцирующие сыворотки

Люминесцирующие сыворотки применяются для микробиологической диагностики ряда инфекционных заболеваний, а именно для обнаружения бактерий, вирусов, риккетсий и простейших, для определения локализации антигенов в организме, тканевых срезах и пр. Люминесцентно-серологический метод обладает высокой чувствительностью, достаточно специфичен, отличается простотой проведения и позволяет быстро получить ответ. Именно поэтому данный метод используется для экспресс-индикации микроорганизмов.

Люминесцирующие сыворотки готовят из специфических иммунных сывороток, которые, в свою очередь, получают подобно агглютинирующим и преципитирующим сывороткам. Из них извлекают глобулиновую фракцию методом высаливания сернокислым аммонием. Полученные глобулины обрабатываются флюорохромами, изоцианатом флюоресцеина или изотиоцианатом флюоресцеина в соотношении 3 мг красителя на 100 мг белка. Обработанные таким образом белки-антитела обладают способностью люминесцировать (светиться) в ультрафиолетовых или фиолетово-синих лучах.

Люминесцирующие холерные антитела

Люминесцирующие холерные антитела представляют собой меченные флюоресцеинизотиоцианатом глобулиновые фракции холерной агглютинирующей O-сыворотки и предназначены для быстрого обнаружения и идентификации холерных вибрионов в S-форме в мазках из чистых культур и из различных материалов от больных, трупов и объектов внешней среды с помощью люминесцентной микроскопии.

Люминесцирующие чумные антитела

Препарат предназначен для быстрого прямого выявления возбудителя чумы в различных материалах и идентификации чумных бактерий в чистых культурах. Действующее начало – антитела против антигенов чумных бактерий (капсульно-соматического или фракции 1), меченные флюоресцеином. Антитела против капсульно-соматического антигена сообщают люминесценцию любому варианту чумного микроба, а также возбудителю псевдотуберкулёза грызунов, но не реагируют с

кишечными бактериями в гладкой форме. Антитела против фракции 1 специфически окрашивают только капсульные формы чумного микроба, содержащие 1 фракцию.

Люминесцирующие туляремиальные антитела

Для обнаружения туляремиальных микробов и их антигенов в мазках из различных материалов от больных людей и животных (кровь, костный мозг), биопробного материала, из первичных культур, которые должны быть подвергнуты окончательной идентификации, некоторых объектов внешней среды, где необходимо подтвердить наличие туляремиальных возбудителей. Люминесцентные туляремиальные антитела специфически связываются с соответствующими туляремиальными антигенами и обеспечивают свечение туляремиальных микробов в потоке ультрафиолета при люминесцентном микроскопировании препарата.

БАКТЕРИОФАГИ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ

Препараты диагностических фагов вводить в организм человека категорически запрещается! Это препараты только для диагностики!

Типовой стафилококковый диагностический бактериофаг Типовые бактериофаги предназначены для идентификации и типирования патогенных, коагулазоположительных штаммов стафилококка. Представляют собой высушенные лиофильным методом стерильные фильтраты фаголизатов эталонных штаммов стафилококка (4 группы 22 типа). Первоначально выращенная культура стафилококка подвергается лизису под воздействием определенного штамма бактериофага. Затем вся масса среды с лизированной культурой фильтруется через мелкопористые фильтры для устранения оставшихся в живых фагоустойчивых стафилококков и детритных масс от погибших клеток. Затем полученные фильтраты обязательно ультрафильтруют, т.е. пропускают через фильтры с размерами пор, способными пропустить частицы только наноразмера (через свечи Шамберлена или мембранные фильтры с диаметром менее 0,1 мкм).

Предназначены типовые бактериофаги для идентификации и фаготипирования патогенных, коагулазоположительных штаммов стафилококка.

Дизентерийные диагностические бактериофаги

Для индикации дизентерийных бактерий в различных объектах с помощью реакции нарастания титра фага (РНФ) и для идентификации свежевыделенных штаммов применяются дизентерийные диагностические бактериофаги. Данные препараты представляют собой фильтраты фаголизатов бульонных культур дизентерийных бактерий Флекснера, Зонне, Штуцер-Шмитца и обладают специфической активностью в отношении указанных культур.

Препараты выпускаются в виде монофагов или смеси их как в сухом, так и в жидком состоянии.

Диагностический брюшнотифозный бактериофаг

Представляет собой фильтрат фаголизата брюшнотифозных бактерий Ту-2 № 4446. Действующее начало препарата – фаговые корпускулы. Он содержит Vi-компонент. Выпускается с титром $1 \cdot 10^8$ (определение по Грациа). Предназначен для диагностических целей – идентификации и индикации возбудителя брюшного тифа, содержащего антиген во внешней среде, методом определения нарастания титра фага (РНФ).

Чумные диагностические бактериофаги

Для идентификации штаммов чумного микроба, выделенных из организма больных чумой людей, грызунов, эктопаразитов и объектов внешней среды, применяют чумные диагностические бактериофаги. Они представляют собой фильтраты фаголизатов чумного микроба, обладающие специфической лизирующей активностью.

Чумные диагностические бактериофаги выпускают в виде моновалентных и поливалентных препаратов. Литическую активность бактериофага определяют по методу Аппельмана с эталонной культурой вакцинного штамма КВ и семью вирулентными штаммами чумного микроба, выделенными от разных видов грызунов.

Бактериофаг может быть выпущен, если все 8 штаммов лизируются, и 4 из них в титре не ниже 10^8 .

ВАКЦИНЫ

Вакцины – это препараты, получаемые из бактерий, вирусов и других микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности для специфической профилактики и лечения инфекционных заболеваний.

Инактивированные (убитые) вакцины готовятся из вирулентных штаммов бактерий и вирусов, обладающих полным набором необходимых антигенов. Для инактивации возбудителей применяют нагревание, обработку формалином, ацетоном, спиртом, которые обеспечивают надежную инактивацию и минимальное повреждение структуры антигенов.

Инактивированные вакцины включают следующие подгруппы: **корпускулярные (цельновирсионные), химические и рекомбинантные вакцины.**

Корпускулярные вакцины (цельновирсионные) представляют собой вирулентные штаммы бактерий и вирусов, инактивированные путем химического (формалин, спирт, фенол) или физического (тепло, ультрафиолетовое облучение) воздействия. Примерами корпускулярных вакцин являются коклюшная (компонент АКДС), антирабическая, лептоспирозная, гриппозная, цельновирсионные инактивированные вакцины, вакцины клещевого и японского энцефалита, а также ряд других препаратов.

Коклюшная вакцина

Это типичный пример приготовления корпускулярной вакцины. Препарат содержит типичные коклюшные микробы (по морфологическим, культуральным и серологическим свойствам), обладающие определенной токсичностью, вирулентностью и иммуногенностью. Производственные штаммы *Bordetella pertussis* выращивают на питательной среде (казеиново-угольный агар), затем готовят из них взвесь определенной плотности клеток в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия и убивают формалином или мертиолятом. Разведенная суспензия клеток проверяется на стерильность и иммуногенность. В России в настоящее время коклюшная вакцина как отдельный препарат не применяется.

Адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина)

Представляет собой смесь коклюшной вакцины и очищенных концентрированных дифтерийного и столбнячного анатоксинов, сорбированных на гидроокиси алюминия. Все это перемешивают и разливают в ампулы. Вакцина имеет вид бесцветной прозрачной

жидкости с белым или слегка желтоватым осадком, который при встряхивании легко разбивается.

Прививают детей 5-6- месячного возраста, не болевших коклюшем и дифтерией. Препарат вводят по 0,5 мл внутримышечно три раза с интервалом между инъекциями в 30–40 дней. Первую ревакцинацию проводят через 1,5–2 года после окончания курса прививки. Вводят однократно внутримышечно по 0,5 мл вакцины. Курс вакцинации состоит из трех прививок с интервалом 30 дней. Сокращение интервалов не допускается. Вторую ревакцинацию осуществляют затем в возрасте 6 лет и старше той же дозой.

В результате иммунизации развивается искусственный активный противомикробный (коклюш) и антитоксический (дифтерия, столбняк) иммунитет.

Вакцина антирабическая культуральная инактивированная сухая для иммунизации человека (КАВ)

Препарат представляет собой вакцинный штамм вируса бешенства Внуково-32, выращенный в первичной культуре почек сирийских хомяков, инактивированный ультрафиолетовыми лучами. Препарат – пористая масса в виде таблетки светло-желтого цвета с розовым оттенком. Стабилизаторы – желатоза и сахароза.

Курс антирабических прививок назначает врач-рабиолог при укусах, царапинах, ослонении кожных покровов или слизистых оболочек явно бешеным, подозрительным на бешенство или неизвестным животным.

Препарат вводят в подкожную клетчатку живота, отступив от средней линии на 2-3 пальца или ниже пупка, в разные участки. В исключительных случаях препарат может быть введен в межлопаточную область. Растворенная вакцина представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую жидкость красновато-розового цвета без осадка и взвешенных частиц. Хранение разведенной вакцины не допускается

Вакцина лептоспирозная инактивированная жидкая

Данная вакцина представляет собой смесь инактивированных нагреванием культур лептоспир четырех серологических групп: *L.icterohaemorrhagiae*, *L.pomona*, *L.grippotyphosa*, *L.hebdomadis*. Содержит следы кроличьей сыворотки. Консервант – фенол. Препарат предназначен для плановой вакцинации лептоспироза у взрослых и детей с 7 лет.

Вакцинацию проводят двухкратно с интервалом в 5-7 дней, ревакцинацию – через год однократно.

Препарат вводят подкожно в область нижнего угла лопатки при первой прививке в дозе 2 мл, при второй – 2,5 мл, при ревакцинации – 2 мл. Запрещается введение вакцины в другие ткани и участки тела.

В результате вакцинации развивается искусственный, активный противомикробный иммунитет.

Вакцина брюшнотифозная спиртовая сухая

Препарат представляет собой инактивированные этиловым спиртом и лиофилизированные микробные клетки *S. typhi* штамм 4446. Консерванта не содержит. Это аморфный порошок белого цвета. В одной ампуле содержится 5 млрд брюшнотифозных микробных клеток. Двукратное введение вакцины обеспечивает защиту 65% привитых от заболевания брюшным тифом в течение двух лет. Препарат предназначен для профилактики брюшного тифа у взрослых (мужчины до 60 лет, женщины до 55 лет).

После введения вакцины могут развиваться общие и местные реакции. Учет реакции проводят через 24 часа после прививки. Покраснение без инфильтрата и инфильтрат диаметром до 25 включительно расценивают как слабую реакцию, инфильтрат диаметром от 26 до 50 мм включительно — как среднюю реакцию и инфильтрат диаметром более 50 мм, а также инфильтрат с наличием лимфангоита и лимфаденита — как сильную.

В результате вакцинации развивается искусственный, активный противомикробный иммунитет.

Сухая спиртовая дизентерийная вакцина Флекснера–Зонне

Вакцина представляет собой порошок убитых этиловым спиртом и высушенных дизентерийных бактерий Флекснера–Зонне.

Культуру каждого вида микроба отдельно в жидкой питательной среде убивают этиловым спиртом и консервируют 0,25% фенолом. Убитые культуры смешивают, разливают в ампулы по 1 мл и высушивают в вакууме из замороженного состояния. Перед употреблением вакцину растворяют стерильным изотоническим раствором хлорида натрия. После добавления раствора образуется гомогенная взвесь с сероватым оттенком. Вакцину применяют для лечения затяжных и хронических форм дизентерии. Препарат вводят подкожно в область нижнего угла лопатки. Доза и кратность инъекций

зависят от характера заболевания и реакции на введение препарата. В результате вакцинации развивается искусственный, активный противомикробный иммунитет.

Холерная вакцина

Представляет собой беловатую или темноватую пористую массу, состоящую из убитых холерных вибрионов. Для приготовления вакцины штаммы классических и Эль-Тор холерных вибрионов серотипа Инаба и Огава выращивают на плотной среде, смывают физиологическим раствором и убивают нагреванием или формалином, разливают в ампулы и сушат в вакууме из замороженного состояния или выпускают в жидком виде.

Вакцину применяют для профилактики холеры. Прививают против холеры взрослых и детей старше 2-х лет два раза с 7-10-дневным интервалом. Дозы препарата вводят соответственно возрасту прививаемого. При первой прививке детям от 2 до 5 лет вводят 0,3 мл вакцины, при второй – 0,5 мл, от 5 до 10 лет, соответственно – 0,5 и 0,7 мл, от 10 до 15 лет – 0,6 и 1 мл и старшим детям – 1 – 1,5 мл. Ревакцинацию проводят через 6 месяцев однократно. В результате вакцинации развивается искусственный активный антимикробный иммунитет.

Инактивированная гриппозная вакцина (ИГВ)

Вакцина гриппозная инактивированная жидкая центрифужная А/Н1N1/, А/Н3N2/ и типа В представляет собой очищенный и концентрированный вирус гриппа, выращенный на 10-11-дневных куриных эмбрионах, инактивированный формалином и ультрафиолетовым облучением.

Предназначена для профилактики гриппа у людей старше 18 лет при парэнтеральном введении. Вводят вакцину однократно подкожно в объеме 0,5 мл в область наружной поверхности плеча. Вакцинация проводится ежегодно в осенне-зимний период. Возможно интраназальное введение данной вакцины детям старше 7 лет и взрослым.

В результате вакцинации развивается искусственный активный противомикробный иммунитет.

Наряду с достоинствами убитых (инактивированных) корпускулярных вакцин (безвредность, простота получения, транспортировки и хранения) существуют также и недостатки. В первую

очередь это касается введения в организм большого количества веществ, не несущих специфичной антигенной нагрузки. Происходит отвлечение защитных сил организма от образования специфического иммунного ответа и, как следствие этого, достаточно большое количество побочных реакций и осложнений. Инактивированные вакцины обладают более низкой активностью, чем живые вакцины.

Химические вакцины представляют собой иммуногенные антигенные компоненты, извлеченные из микробной клетки. При их изготовлении используют разные физико-химические методики. Основным принципом получения химических вакцин заключается в выделении протективных антигенов, обеспечивающих развитие надежного иммунитета, и очистке этих антигенов от балластных веществ.

Химические вакцины обладают слабой реактогенностью, могут вводиться в больших дозах и многократно. Применение адьювантов усиливает эффективность вакцин. Химические вакцины, особенно сухие, устойчивые к влиянию внешней среды, хорошо стандартизируются и могут применяться в различных ассоциациях, направленных одновременно против ряда инфекций.

К химическим вакцинам относятся: менингококковые вакцины групп А и С, вакцина гемофилюс инфлюэнца, пневмококковая, брюшнотифозная вакцина и гриппозная тривалентная вакцины и другие.

Менингококковые вакцины групп А и С полисахаридные

Препарат представляет собой очищенный капсульный специфический полисахарид, выделенный из бульонной культуры менингококка (*Neisseria meningitidis*) серогрупп А и С при помощи цетилтриметиламмония бромистого (цетавлона) с последующей экстракцией полисахарида из цетавлонового комплекса и очисткой его от балластных веществ. Стабилизатор – лактоза. Консерванта не содержит. Пористая масса серовато-белого цвета в виде таблетки или рыхлого порошка.

Вакцинация приводит к быстрому (в течение недели) и интенсивному образованию специфических А и С антител, обеспечивающих развитие невосприимчивости к генерализованной инфекции, вызываемой менингококками серогрупп А и С, которая сохраняется не менее 2 лет.

Вакцина гемофилюс инфлюэнца b полисахаридная

Препараты гемофильной *b* вакцины представляют собой капсульные полисахариды или их олигомеры, связанные с белковым носителем. В качестве последних используют дифтерийный и столбнячный анатоксины, белковый компонент наружной мембраны менингококка.

В России зарегистрирована вакцина гемофилюс инфлюэнца *tupa b* «Акт-ХИБ» производства фирмы «Пастер-Мерье» (Франция). Выпускается в лиофилизированном виде. Консерванта и сорбента не содержит. После растворения препарат вводят подкожно или внутримышечно в объеме 0,5 мл.

Противопоказаниями к применению являются острые инфекционные и неинфекционные болезни, аллергические реакции на предшествующее введение столбнячного анатоксина или самого препарата.

Пневмококковая вакцина

Создание вакцины затруднено наличием большого числа (около 100) серотипов возбудителя. В России зарегистрирована одна вакцина «ПНЕВМО 23» фирмы «Авентис Пастер» (Франция), которая применяется в более чем 10 странах мира: в США, Канаде, Англии, Франции, Италии, Бельгии, Финляндии и др.

Рекомбинантные вакцины (иногда их называют генно-инженерные вакцины) получают путем клонирования генов, обеспечивающих синтез необходимых антигенов, введения этих генов в вектор, введения векторов в клетки-продуценты (вирусы, бактерии, грибы и пр.), культивирования клеток *in vitro*, отделения антигена и его очистки. Второй путь — применение клеток-продуцентов в качестве вакцины. Рекомбинантные вакцины безопасны, достаточно эффективны, для их получения применяются высокоэффективные технологии, они могут быть использованы для разработки комплексных вакцин, создающих иммунитет одновременно против нескольких инфекций.

Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая жидкая фирмы «Комбиотех», Россия

Это рекомбинантная дрожжевая жидкая вакцина, получаемая путем встраивания антигена вируса гепатита В (HBsAg) в дрожжевые клетки *Saccharomyces cerevisiae*. Препарат представляет собой

поверхностный антиген (подтип «ауw»), поскольку в России наиболее распространен вирусный гепатит В с субтипом «ауw». После завершения процесса культивирования дрожжей из последних выделяют белок HBsAg, который подвергают тщательной очистке от дрожжевых белков и используют в качестве иммуногенного компонента препарата. Сорбент – алюминия гидроокись, консервант – мертиолят в концентрации 0,005%. Вакцина против гепатита В, как и всякая адсорбированная вакцина, вводится внутримышечно (кроме лиц со сниженной свертываемостью крови, которым она вводится подкожно). Новорожденным и грудным детям рекомендуется вводить ее в передне-боковую поверхность бедра, детям более старшего возраста и взрослым – в дельтовидную мышцу плеча.

ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ

Живые вакцины представляют собой взвесь вакцинных штаммов микроорганизмов (бактерий, вирусов, риккетсий), выращенных на различных питательных субстратах. Вакцины готовятся на основе апатогенных возбудителей, аттенуированных (лишенных способности вызывать инфекционную болезнь) в искусственных или естественных условиях. Аттенуированные штаммы вирусов и бактерий получают путем инактивации гена, ответственного за образование фактора вирулентности или за счет мутаций в генах, неспецифически снижающих эту вирулентность.

Живые вакцины имеют ряд преимуществ перед убитыми и химическими вакцинами. Живые вакцины создают прочный и длительный иммунитет, по напряженности приближающийся к постинфекционному иммунитету. Для создания прочного иммунитета во многих случаях достаточно одной инъекции вакцины. Такие вакцины могут вводиться в организм достаточно простым методом, например, скарификационным или пероральным.

Вакцина БЦЖ

Представляет собой белую пористую массу, содержащую живые аттенуированные микобактерии туберкулёза, впервые полученные Кальметтом и Жереном (отсюда и название – **Б**актерии (**В**) Кальметта (**С**almett - **С**) и **Ж**ерена (**G**eren - **G**), сокращенная аббревиатура – **BCG** – русская – **БЦЖ**), выращивают сначала на твердой картофельной среде, а затем в жидких синтетических средах. С поверхности жидкой среды

микробную плёнку снимают, отмывают, гомогенизируют, разводят 1,5% раствором глютамината натрия, разливают в ампулы и сушат в вакууме из замороженного состояния.

Препарат вводят строго внутрикожно на наружную поверхность плеча, предварительно обработав 70 % спиртом. Ревакцинацию проводят в 7, 12 и 17 лет. Последующие ревакцинации взрослых до 30-летнего возраста проводят с интервалом в 5–7 лет. В результате прививки развивается искусственный, нестерильный иммунитет против туберкулёза.

Коревая живая сухая вакцина

Вакцина представляет собой прозрачную или слегка опалесцирующую, розовую или бесцветную жидкость, содержащую живой аттенуированный штамм вируса кори.

Для профилактики кори вакцинируют детей в возрасте от 10 месяцев до 8 лет. Перед употреблением вакцину разводят прилагаемым к каждой капсуле растворителем. Прививку проводят однократно путём подкожного введения 0,5 мл разведённой вакцины в область плеча или нижнего угла лопатки.

В результате введения вакцины развивается искусственный активный противовирусный иммунитет.

Полиомиелитная живая вакцина Сейбина для приёма внутрь

Представляет собой красно-оранжевую прозрачную жидкость, содержащую аттенуированные штаммы вируса полиомиелита I, II, III иммунологических типов. Вакцинные штаммы вируса полиомиелита каждого типа выращивают в первичных культурах клеток почечной ткани африканских зеленых мартышек. После накопления вируса клеточный детрит удаляют, а жидкость, содержащую вирус, фильтруют и разливают в инсулиновые флаконы и герметически закрывают.

Вакцину используют для иммунизации людей против полиомиелита. Прививки проводят начиная с двух месячного возраста. Вакцину принимают внутрь в любое время. Одна прививочная доза жидкой моновакцины составляет 0,1 мл (2 капли), тривакцины – 0,2 мл (4 капли). Капли отмеряют шприцом или глазной пипеткой. Прививки детям первых трех лет жизни поводят ежегодно тривакциной троекратно с трехмесячными интервалами.

В результате иммунизации живой вакциной Сейбина развивается искусственный, активный противовирусный иммунитет, а также и местный иммунитет.

Создание перспективных вакцин будущего

Разработка методов профилактики инфекционных заболеваний неуклонно способствует совершенствованию созданных вакцин и созданию новых препаратов и целых направлений вакцинологии. Среди них можно назвать вакцины для лечения онкологических заболеваний, синтетические пептидные вакцины, вакцины с искусственными адьювантами, ДНК-вакцины, антиидиотипические вакцины, вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости, растительные вакцины, мукозальные вакцины, микрокапсулированные вакцины. И это в настоящее время далеко не полный перечень возможных направлений работы по созданию новых вакцин.

АНАТОКСИНЫ

Анатоксин – экзотоксин, лишенный токсических свойств и обладающий антигенной и иммуногенной активностью. Анатоксины готовятся из экзотоксинов различных видов микробов. Токсины обезвреживают путем длительной обработки их формалином 0,3–0,8% концентрации в нейтральной среде при температуре 35–40⁰С в течение 3–4 недель, при этом они не теряют иммуногенные свойства и способность вызывать образование антител (антитоксинов). Очищенный от балластных веществ и концентрированный анатоксин сорбируют на гидроксиде алюминия. В случае недостаточной инактивации анатоксина могут возникать признаки интоксикации, характерные для данного заболевания. Готовые препараты используются для активной иммунопрофилактики токсинемических инфекций.

Анатоксины обеспечивают формирование антитоксического иммунитета.

Дифтерийный анатоксин

Для получения дифтерийного анатоксина применяют метод кислотно-солевого осаждения обезвреженного формальдегидом и нагреванием токсина, полученного при культивировании возбудителей дифтерии. В России производится адсорбированный дифтерийный анатоксин с уменьшенным содержанием анатоксина (АД-М-анатоксин).

АД-М-анатоксин представляет собой дифтерийный анатоксин, сорбированный на гидроокиси алюминия. Консервант – мертиолят в концентрации 0,01%. Данный препарат – это гомогенная суспензия белого или слегка желтоватого цвета. Препарат вводят **внутримышечно** в верхний наружный квадрант ягодицы или передне-наружную область бедра в дозе 0,5 мл. АД-М-анатоксин предназначен для профилактики дифтерии у детей с 6-летнего возраста, подростков и взрослых. Полный курс вакцинации (две вакцинации АД-М-анатоксином с интервалом в 30 дней и ревакцинация через 6–9 месяцев) создает стойкий иммунитет у 95% привитых на протяжении 7–10 лет.

Столбнячный анатоксин

Препарат представляет собой фильтрат бульонной культуры столбнячной палочки, обезвреженный длительным сочетанным воздействием формалина и тепла. Для этого к стерильному токсину добавляют 0,3-0,4% формалина и обезвреживают при температуре 37-38°С в течение 21–25 дней. Очистка столбнячного анатоксина производится методом осаждения соляной кислотой. Осадок антигена растворяется в физиологическом растворе и фильтруется через бактериальные фильтры, а затем адсорбируется на геле гидроокиси алюминия. Консервант – мертиолят в концентрации 0,01%.

Препарат вводят **подкожно** в подлопаточную область. Полный курс вакцинации АС-анатоксином (для лиц, ранее не привитых против столбняка) состоит из двух прививок по 0,5 мл каждая с интервалом 30–40 суток и ревакцинации через 6–12 месяцев той же дозой. Последующие ревакцинации проводят каждые десять лет однократно дозой 0,5 мл.

Столбнячный анатоксин (АС-анатоксин), используемый в виде моновакцины или в качестве одного из компонентов комплексной вакцины, вызывает образование нейтрализующих антител класса IgG.

Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный

Препарат представляет собой фильтрат токсигенной бульонной культуры стафилококка («ВУД», О-15 и др.), обезвреженный формалином и теплом, очищенный от балластных белков, адсорбированный на гидроксиде алюминия. Консервант – мертиолят. Равномерная мелкодисперсная суспензия, разделяющаяся при стоянии на прозрачную надосадочную жидкость и нежный рыхлый осадок.

Препарат вводят **подкожно** в область нижнего угла лопатки в разовой дозе 0,5 мл. Ампулу перед вскрытием тщательно встряхивают до

получения гомогенной суспензии. Введение препарата подкожно для терапевтических целей приводит к образованию специфических антитоксических антител. Он предназначен для профилактики стафилококковых инфекций у контингентов с повышенным риском заболевания (промышленные и сельскохозяйственные рабочие, подвергающиеся по роду своей деятельности частому травматизму; больные, которым предстоят плановые операции), а также для иммунизации доноров с целью получения антистафилококковой плазмы и антистафилококкового иммуноглобулина.

С профилактической целью анатоксин вводят во второй половине беременности для предупреждения стафилококковой инфекции у детей.

Анатоксин обладает низкой реактогенностью.

Ботулинический А-, В-, Е-анатоксин (Три-анатоксин очищенный адсорбированный)

Три-анатоксин используется для активной профилактики ботулизма. Препарат представляет собой смесь очищенных ботулинических анатоксинов типов А, В и Е, сорбированных на алюминия гидроксиде. В 1 мл препарат содержит 5 единиц связывания (ЕС) ботулинического анатоксина типа А и по 3 ЕС ботулинических анатоксинов типов В и Е. Консервант – мертиолят.

Очищенный концентрированный сорбированный анатоксин вводится подкожно.

Три-анатоксин вводят **подкожно** в подлопаточную область в дозе 1 мл. Препарат представляет собой гомогенную суспензию слегка желтоватого цвета, при стоянии разделяющуюся на два слоя: бесцветную прозрачную жидкость и белый рыхлый осадок, полностью разбивающийся при встряхивании. Перед прививкой ампулу тщательно встряхивают до получения гомогенной взвеси.

Курс иммунизации состоит из двукратной вакцинации с интервалом 25 – 30 суток и ревакцинации через 6–9 месяцев. Последующие однократные ревакцинации проводят каждые 5 лет.

Введение препарата в соответствии с утвержденной схемой вызывает формирование специфического антитоксического иммунитета продолжительностью не менее 5 лет.

СЫВОРОТОЧНЫЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Лечебно-профилактические антитоксические сыворотки

Для получения лечебно-профилактических сывороток применяется метод гипериммунизации животных, т.е. введение им нарастающих доз соответствующих антигенов с тем, чтобы добиться максимального нарастания в крови животного такого количества специфических антител, которое обеспечило бы способность сыворотки оказывать профилактический и лечебный эффект.

Антитоксические сыворотки выпускаются после предварительной очистки от балластных белков. Это позволяет сконцентрировать содержащиеся в них антитела и снизить сенсibiliзирующие свойства. Кроме антитоксических сывороток очистке подвергаются и антивирусные. Очистка и концентрация антитоксических лошадиных сывороток осуществляется по методу Диаферм-III, который включает стадии ферментативного гидролиза сывороточных белков пепсином, термоденатурации (58°C), высаливания активных глобулинов сульфатом аммония, диализа и дополнительной очистки диализата от балластных белков.

Каждая сыворотка контролируется также на физические свойства, стерильность, специфическую активность, безвредность. Лечебное действие антитоксических сывороток зависит не только от их активности, количества международных единиц в 1 мл, но и от явления avidности («жадности») – быстроты, полноты и прочности соединения между токсином и антитоксином.

Противостолбнячная антитоксическая сыворотка

Для получения противостолбнячной сыворотки используются лошади, гипериммунизация которых производится столбнячным анатоксином и токсином.

Столбнячный анатоксин, применяемый для гипериммунизации лошадей, должен быть стерильным, безвредным, обладать антигенными, иммуногенными свойствами и содержать не менее 30 ЕС в 1 мл. Нативная противостолбнячная сыворотка подвергается очистке и концентрации методом “Диаферм-III АМН”. Противостолбнячная сыворотка контролируется на безвредность, стерильность и апиrogenность.

Определение титра противостолбнячной сыворотки производится на белых мышах весом 15-18 г.

Действующим началом препарата является столбнячный антитоксин, способный нейтрализовать действие столбнячного токсина. Активность сыворотки выражается в международных единицах (МЕ).

Противостолбнячную сыворотку применяют с профилактической и лечебной целями. В любом случае сыворотку вводят после определения чувствительности к лошадиному белку при помощи внутрикожной пробы. С профилактической целью подкожно вводят 3000 МЕ сыворотки. В связи с тем, что пассивный иммунитет длится недолго и введение лошадиной противостолбнячной сыворотки сенсibiliзирует организм человека, то рекомендуется придерживаться следующего правила. Люди, впервые получающие противостолбнячную сыворотку, обязательно должны быть иммунизированы столбнячным анатоксином для создания у них пассивно-активного иммунитета.

При лечении столбняка вводится 100–200 тыс МЕ в зависимости от тяжести заболевания.

Противодифтерийная сыворотка

Противодифтерийная сыворотка является чрезвычайно эффективным средством специфической терапии дифтерии.

Для получения этого препарата используется сыворотка лошадей, гипериммунизированных дифтерийным анатоксином. Он должен быть иммуногенным, содержать не менее 25 АЕ в 1 мл, быть стерильным и безвредным. Полученная от лошадей противодифтерийная сыворотка подвергается очистке и концентрации методом “Диаферм-III АМН”. После обычной проверки, задачей которой является установление стерильности, безвредности и апиrogenности очищенной и концентрированной сыворотки, проводится ее титрование для установления титра антитоксина. Для целей ориентировочной титрации используется реакция флоккуляции со стандартным анатоксином, окончательно же титр сыворотки устанавливается по методу Ремера в опытах на морских свинках. Активность сыворотки измеряется в международных единицах активности.

Противодифтерийная сыворотка вводится подкожно или внутримышечно после обязательной предварительной десенсибилизации организма больного. Общее количество вводимого антитоксина определяется сроком, прошедшим от начала заболевания, и его тяжестью. В случаях средней тяжести вводится не менее 10–15 тыс МЕ. В случаях тяжелых и запущенных – до 30–60 тыс МЕ.

Гамма-глобулины (иммуноглобулины)

Препараты иммуноглобулинов готовят из смеси сывороток, полученных от большого числа людей (не менее 5000 человек).

Препараты иммуноглобулинов содержат естественные антитела к различным патогенам и с успехом применяются, когда требуется прицельное повышение устойчивости к конкретным инфекционным агентам. Долгое время эффективность иммуноглобулиновых препаратов объяснялась исключительно за счет пассивного переноса антител. Однако в последние годы в связи с доказанной эффективностью иммуноглобулинов при некоторых аутоиммунных заболеваниях активно изучается собственно иммуномодулирующая роль.

Гамма-глобулин для профилактики кори

Гамма-глобулин выделяют из донорской плазмы, плацентарной и абортной крови, экстрактов плацент. Иммунные гамма-глобулины, содержание которых в препарате не менее 10%, выделяют методом фракционирования этанолом.

Препарат содержит широкий набор антител против возбудителей различных вирусных и бактериальных инфекций. Гамма-глобулин применяется для профилактики кори, эпидемического гепатита и лечения гипо- и агаммаглобулинемии.

Антистафилококковая плазма

Плазма крови людей, гипериммунизированных стафилококковым анатоксином. В 1 мл плазмы содержится не менее 6 МЕ. Плазму выпускают в двух видах: жидкую в замороженном состоянии и сухую.

Применяется для лечения больных стафилококковыми инфекциями. Вводится внутривенно и местно взрослым и детям. Плазму вводят внутривенно один раз в день из расчета 4–6 мл/ кг веса. Недоношенным и новорожденным детям доза плазмы может быть увеличена до 10 мл/кг.

Иммуноглобулин человеческий противостафилококковый

Этот препарат является гамма-глобулином сыворотки крови, с добавлением стафилококкового анатоксина. В 1 мл препарата содержится не менее 50 МЕ для донорского и 20 МЕ для плацентарного иммуноглобулина.

Препарат выпускают в ампулах по 3 мл (донорский) и по 3–5 мл (плацентарный).

Применяется для лечения детей и взрослых, страдающих стафилококковыми заболеваниями. Вводится внутримышечно в ягодичную область ежедневно или через день, курс лечения – не менее 3–5 инъекций в дозах: плацентарный – 3–5 мл (не менее 100 МЕ), донорский – из расчета 35 МЕ/кг веса человека.

Коклюшный гамма-глобулин (донорский)

Пассивный иммунитет против коклюша создается с помощью гамма-глобулина, полученного из человеческой сыворотки. Для повышения эффективности препарата можно готовить его из сыворотки, в которой путем предварительной титрации установлен высокий титр антител против коклюшной палочки.

Препарат применяется для предупреждения развития заболевания у детей, бывших в контакте с больными коклюшем, а также как одно из средств раннего лечения коклюша у детей, начавших кашлять после контакта с больным.

Противогриппозный гамма-глобулин

Препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, полученную из крови доноров, многократно иммунизированных живой гриппозной вакциной А₂ и В.

Противогриппозный гамма-глобулин применяют для лечения гриппа, особенно его токсических форм, и профилактики последующих осложнений. Гамма-глобулин вводят внутримышечно: детям до 2-х лет – одну дозу, от 2 до 7 лет – две дозы, старше 7 лет – три дозы.

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Эта группа медицинских препаратов прямого или опосредованного воздействия на иммунную систему используется с целью иммунокоррекции, иммунотерапии, иммунопрофилактики.

До настоящего времени не существует единой классификации иммуномодуляторов. Их делят на подгруппы по происхождению, химической структуре, способам получения, точке приложения их действия. Основными показаниями для применения иммуномодуляторов, являются иммунодефицитные состояния, чаще всего вторичные, связанные с недостаточностью иммунитета, при гормональных и обменных нарушениях в организме человека, тяжело протекающих инфекциях, родах, операциях, травмах, при физических и психоэмоциональных нагрузках, стрессах, интоксикациях.

Все иммуномодуляторы различаются по направленности и широте воздействия на различные звенья иммунной системы. Воздействие может подавлять или стимулировать функции иммунокомпетентных клеток. Влияние факторов может осуществляться опосредованно путем стимуляции выработки клетками эндогенных веществ, являющихся модуляторами иммунных функций и (или) взаимодействием агента со специфическим рецептором на их поверхности, при этом предполагается важная роль циклических нуклеотидов как общего посредника всех внешних агентов для клетки.

ПРЕПАРАТЫ ИЗ МИКРОБОВ-АНТАГОНИСТОВ (ЭУБИОТИКИ)

Препараты эубиотиков (пробиотиков) представляют собой живые бактерии, являющиеся нормальными обитателями кишечника человека, которые обладают антагонистическим действием в отношении патогенных (сальмонеллы, шигеллы) и условно-патогенных (протей, синегнойная палочка, стафилококки, энтеропатогенные штаммы кишечной палочки) бактерий, вызывающих кишечные расстройства той или иной степени выраженности. Помимо указанного прямого действия эубиотики восстанавливают биоценоз кишечника, нормализуя тем самым его ферментативные и витаминообразующие функции, нарушенные вследствие дисбактериозов.

Препараты из живых бактерий-симбионтов получили весьма широкое распространение во многих странах. Такие препараты применяют для восстановления облигатной микрофлоры после длительного лечения антибиотиками, после курсов лучевой терапии, при гастритах анацидного типа, гастроэнтеритах, колитах, в том числе постдизентерийных и язвенных, кишечных дисфункциях и т.д..

Неоспоримым преимуществом препаратов этого типа перед эубиотиками химического ряда является их физиологичность для организма человека и связанная с ней полная безвредность.

Существенную роль в проявлении лечебного действия бактериальных препаратов оказывает антагонистическая активность штаммов и их витаминизирующие, ферментативные и иммунизирующие свойства.

Препараты применяют через рот (per os) после их разведения в кипяченой воде. Количество доз и длительность курса лечения определяет врач в зависимости от показаний. Побочных реакций организма на введение препарата быть не должно.

Бифидосодержащие препараты:

К бифидосодержащим препаратам относятся «Бифидумбактерин», «Бифидумбактерин форте» и «Бифилиз». Их действующим началом являются живые бифидобактерии штаммов *Bifidobacterium bifidum* № 1, 791 или ЛВА-3, которые обладают антагонистической активностью относительно широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий.

Бифидумбактерин

Препарат выпускается в виде трех лекарственных форм: «Бифидумбактерин» сухой, «Бифидумбактерин» в таблетках, «Бифидумбактерин» в свечах и «Бифидумбактерин» в порошке.

Для изготовления всех форм используют микробную массу вышеперечисленных штаммов бактерий, лиофильно высушенную в защитной сахарозо-желатино-молочной среде. Одна доза препарата содержит не менее 100 млн живых микробных клеток.

Бифидумбактерин сухой во флаконах (ампулах) — пористая или кристаллическая масса различных оттенков бежевого или беловато-серого цвета; при растворении водой образуется непрозрачная бесцветная взвесь. Флакон содержит 5 доз.

Таблетки бифидумбактерина имеют круглую форму с плоской или слегка выпуклой поверхностью, различных оттенков беловато-серого или серо-коричневого цвета; допускается мраморность окраски. Таблетка содержит одну дозу. Таблетки применяют orally, запивая кипяченой водой.

Бифидумбактерин предназначен для лечения дисбактериозов кишечника (сухой и в таблетках) и влагалища (сухой и в свечах). Применение бифидумбактерина при заболеваниях желудочно-кишечного тракта показано как детям с первых дней жизни, так и взрослым.

Есть также целый ряд бифидумсодержащих препаратов - Бифидумбактерин форте, Бифилиз сухой, Пробиформ, Бифиформ.

Препараты лактобактерий

Действующим началом препаратов являются живые лактобактерии, обладающие антагонистической активностью в отношении широкого спектра патогенных и условно-патогенных бактерий.

Лактобациллы также нормализуют пищеварительную деятельность желудочно-кишечного тракта, улучшают обменные процессы, способствуют восстановлению естественного иммунитета.

Лактобактерин сухой

Препарат представляет собой микробную массу живых лактобактерий, лиофилизированных в среде культивирования с добавлением одной из защитных сред: сахарозо-желатозной, молочно-сахарозо-желатозной или обраты молока. Препарат имеет кисломолочный запах и вкус. Выпускается в сухом виде или в таблетках. Одна доза препарата содержит не менее 1 млрд живых бактерий.

Лактобактерин сухой предназначен для лечения детей и взрослых, страдающих хроническими колитами различной этиологии, в том числе неспецифическим язвенным колитом, соматическими заболеваниями, осложненными дисбактериозами, возникшими в результате применения антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и других причин, а также в акушерско-гинекологической практике для санации половых путей при неспецифических воспалительных заболеваниях половых органов и предродовой подготовке беременных группы «риска» с нарушением чистоты вагинального секрета III — IV степени. Коррелирующую терапию лактобактерином можно назначать после курса лечения специфическими бактериофагами, предназначенными для элиминации условно-патогенных бактерий.

Ввиду высокой антибиотикоустойчивости лактобактерий его применение возможно проводить на фоне антибиотикотерапии.

Ацилакт сухой

Препарат — микробная масса живых ацидофильных лактобацилл штаммов *Lactobacillus acidophilus* 10 ам, Nk₁, K₃, Ш₂₄, лиофильно высушенных в среде культивирования с добавлением защитной сахарозо-желатиново-молочной среды. Препарат используют в лечении и профилактике дисбактериоза при заболевании полости рта, желудочно-кишечного тракта и женских гениталий, атипических дерматитов, сопровождающихся нарушениями нормальной микрофлоры, а также профилактика гнойно-воспалительных осложнений после хирургического лечения врожденных пороков развития лица и челюстей.

Аципол сухой

Препарат представляет собой биомассу, состоящую из смеси живых антагонистически активных штаммов ацидофильных лактобацилл (*Acidophilus*) и инактивированных прогреванием кефирных грибов (*Kefir grenius*), содержащих специфический водорастворимый полисахарид, лиофилизированный в среде культивирования во флаконах или спрессованный в таблетки. По механизму действия аципол является многофакторным лечебным средством: обладает антагонистической активностью по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам, оказывает корригирующее действие на микрофлору кишечника, повышает иммунологическую реактивность организма.

Препарат применяют для профилактики и лечения заболеваний взрослых и детей: во флаконах — начиная с первого дня жизни, в таблетках — с 3-летнего возраста.

Препараты, содержащие штаммы *Escherichia coli*

Колибактерин

Препарат колибактерина представляет собой лиофилизированную живую культуру кишечной палочки штамма М-17 (*Escherichia coli* Mutaflor-17), расфасованную в ампулы или флаконы. Колибактерин в ампулах и флаконах (бутылках) назначают детям с 6-месячного возраста, в таблетках — с 3 лет. Колибактерин предназначен для лечения детей и взрослых, страдающих хроническим колитом, при наличии дисфункций, а также лиц, перенесших острые кишечные инфекции.

Лечебный эффект обусловлен антагонистическим действием микробных клеток кишечной палочки М-17 по отношению к патогенным и условно-патогенным микроорганизмам. Препарат применяют orally.

Содержимое ампулы или флакона (бутылки) растворяют кипяченой остуженной водой из расчета 1 чайная ложка на 1 дозу препарата. Препарат следует принимать за 30—40 мин до еды 2—3 раза в день. Лечение рекомендуется сопровождать применением витаминов.

Бификол сухой

Представляет собой лиофильно высушенную в среде культивирования или спрессованную в таблетки микробную массу совместно выращенных живых антагонистически активных штаммов бифидобактерий (*B.bifidum* I) и кишечной палочки (*E.coli* M17). Одна доза содержит не менее 100 млн живых бактерий каждого штамма.

Препараты из апатогенных представителей рода *Bacillus*

Споробактерин сухой

Препарат представляет собой лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма №534. Бактерии *Bacillus subtilis* штамма №534 выделяют антибактериальное вещество широкого спектра действия, подавляющее развитие патогенных и условно-патогенных бактерий. Рост сапрофитов, в том числе и нормальной микрофлоры кишечника, споробактерином не угнетается. При отсутствии клинического эффекта в течение 2—5 дней применение споробактерина следует прекратить.

Противопоказания для применения споробактерина отсутствуют, препарат следует применять с осторожностью при микробной аллергии. Действие препарата на беременных не изучалось.

Бактиспорин сухой

Препарат представляет собой лиофилизированные живые бактерии *Bacillus subtilis* штамма №3Н. Имеет вид порошка, цвет которого может варьировать от белого бежевого разных оттенков. Одна доза содержит $1\text{--}5 \cdot 10^9$ бактериальных клеток.

Бактерии штамма выделяют антибактериальное вещество широкого спектра действия, подавляющее развитие патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Рост сапрофитов, в том числе и нормальной микрофлоры кишечника, бактиспорин не подавляет. Бактиспорин применяют орально за 30—40 мин до еды и интравагинально. Маленьким детям препарат можно давать непосредственно перед кормлением.

Противопоказаний для применения бактиспорина не выявлено. Препарат следует применять с осторожностью при лекарственной аллергии.

Биоспорин

Препарат представляет собой лиофильно высушенную микробную массу живых бактерий *B.subtilis* 3 и *B.licheniformis* 31 с добавлением сахарозо-желатиновой среды. Имеет вид кристаллической массы, цвет которой может варьировать от светло-серого до бежевого. Одна доза препарата содержит не менее 1 млрд живых микробных клеток.

Бактерии, входящие в состав биоспорина, обладают высокой антагонистической активностью относительно патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и не влияют на представителей нормальной микрофлоры. Реакция на введение отсутствует. Противопоказаний для применения биоспорина не установлено.

БАКТЕРИОФАГИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ

Достоинство препаратов бактериофагов заключается в специфичности действия, поскольку они вызывают гибель определенного вида бактерий, в отличие от антибиотиков, не подавляя нормальную микрофлору больных.

Стадии и операции приготовления различных видов бактериофагов практически совпадают. Принципиальная схема производства препаратов бактериофагов включает следующие операции: работа с производственными штаммами бактерий, приготовление маточных фагов, засев последних в реакторы с производственными штаммами бактерий, фильтрация фаголизата, определение активности фагов, контроль готового препарата на стерильность и безвредность. Сроки хранения препаратов бактериофагов существенно разнятся и составляют от нескольких недель до нескольких лет.

К преимуществам фаговых препаратов относятся узкая специфичность действия, не вызывающая, в отличие от антибиотиков, угнетения нормальной микрофлоры. Использование бактериофагов для лечения инфекционных заболеваний стимулирует факторы специфического и неспецифического иммунитета, что особенно эффективно для лечения хронических воспалительных заболеваний на фоне иммунодепрессивных состояний, бактерионосительства.

Отсутствие противопоказаний и осложнений при применении препаратов бактериофагов, возможность их использования в сочетании с другими лекарственными препаратами, в том числе и с антибиотиками, активность в отношении антибиотикорезистентных штаммов и адаптация бактериофагов к современным возбудителям — все это позволяет оценить препараты бактериофагов как высокоэффективное и перспективное средство экстренной терапии гнойно-септических и энтеральных инфекций.

Бактериофаг колипротейный жидкий

Колипротейный бактериофаг обладает способностью специфически лизировать энтеропатогенную кишечную палочку и протей видов *мирабилис* и *вульгарис*. Препарат представляет собой смесь бактериофагов, активных в отношении наиболее распространенных серологических групп энтеропатогенных кишечных палочек и протей.

С профилактической целью препарат используют для обработки послеоперационных и свежееинфицированных ран, а также при внутрибольничных инфекциях по эпидемическим показаниям. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительно определение фагочувствительности возбудителя.

Лечение гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями должно проводиться одновременно как местно, так и через рот 7—20 дней (по клиническим показаниям). В зависимости от характера очага инфекции бактериофаг применяется: местно в виде орошения, примочек и тампонирования.

Протеофаг (Бактериофаг протейный жидкий)

Препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов штаммов *Proteus vulgaris* и *Proteus mirabilis* и предназначен для лечения и профилактики заболеваний, вызванных этими бактериями. Для изготовления бактериофага используется не менее шести штаммов, типичных по всем признакам. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов (см. выше).

Препарат может быть введен в естественные полости — брюшную, плевральную, суставную, мочевой пузырь и т.п.. С профилактической целью препарат также может быть использован для обработки послеоперационных и свежееинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям.

Бактериофаг стафилококковый жидкий (Стафилофаг)

Лечение и профилактика гнойно-воспалительных и энтеральных заболеваний, вызванных стафилококками, а также дисбактериозов. Лечение гнойно-воспалительных заболеваний с локализованными поражениями должно проводиться одновременно как местно, так и через рот в течение 7—20 дней (по клиническим показаниям).

С профилактической целью препарат используют для обработки послеоперационных и свежеинфицированных ран, а также для профилактики внутрибольничных инфекций по эпидемическим показаниям. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов.

Стрептофаг (Бактериофаг стрептококковый жидкий, раствор для приема внутрь, местного и наружного применения)

Данный препарат представляет собой стерильный фильтрат фаголизатов штаммов *Streptococcus*. Стрептофаг – прозрачная жидкость желтого цвета различной интенсивности со специфическим вкусом питательной среды, без горечи. Используется для лечения и профилактики заболеваний, вызванных бактериями *Streptococcus*. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов. При использовании стрептофага происходит специфический лизис стрептококков. Препарат принимают внутрь 3 раза в день за 1 час до еды в течение 7—20 дней (по клиническим показаниям). Местно стрептофаг применяют в течение 7—10 дней в виде аппликаций и орошений, введения в полости ран, полость носа, пазух носа, а также введение в дренированные полости, например, в брюшную.

Бактериофаг дизентерийный поливалентный (жидкий и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием, Дизфаг)

Обладает способностью вызывать специфический лизис возбудителей бактериальной дизентерии. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов. Важным условием эффективной фаготерапии является предварительное определение фагоустойчивости и раннее применение препарата.

Для лечения бактериофаг принимают 3 раза в день через рот за 1 час до приема пищи с первого дня заболевания в течение 7—10 суток. В

профилактических целях препарат рекомендуется применять во время групповых заболеваний в организованных коллективах и семьях. Применение препарата возможно в сочетании с другими лекарственными средствами, в том числе антибиотиками.

Бактериофаг сальмонеллезный групп А, В, С, D, E (жидкий и в таблетках с кислотоустойчивым покрытием)

Препарат обладает способностью специфически лизировать сальмонеллы указанных серотипов. Схема изготовления препарата аналогична, как и для всех бактериофагов.

Применяется для лечения и профилактики сальмонеллезов. Для лечения бактериофаг принимают с первого дня заболевания через рот (жидкий или в таблетках), а также в клизме вместо одного приема через рот. Если после окончания лечения бактериофагом улучшения не наступило, то курс необходимо повторить. С профилактической целью препарат применяют для предупреждения бактерионосительства, внутрибольничной инфекции, в местах, неблагоприятных по заболеваемости (мясокомбинаты, детские учреждения и др.)

На примерах препаратов бактериофагов, представленных выше, хорошо были видны общие сходные подходы к их получению, применению и особенностям фаготерапии и фагопрофилактики. В связи с этим перечислять и описывать все препараты бактериофагов нет необходимости.

При проведении мероприятий по фаготерапии и фагопрофилактики следует помнить, что существуют как препараты бактериофагов по направленности действия против одного возбудителя, так и поливалентные комбинированные препараты бактериофагов, которые будут действовать сразу против целого ряда возбудителей.

Побочных действий со стороны макроорганизма (человек, животные) при применении бактериофагов не установлено. Единственное ограничение использования бактериофагов – их нельзя вводить внутривенно, поскольку бактериофаги являются сложными антигенными комплексами, вызывающими иммунный ответ организма.

Библиографический список

1. Бактерийные, вирусные, сывороточные лечебно-профилактические препараты. Аллергены. Дезинфекционно-стерилизационные режимы поликлиник: справочник практического врача. – СПб.: Фолиант, 1998. – 512 с.
2. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
3. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. – М. : Медицина для всех, 2002. – 152 с.
4. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М. : Триада-Х, 1999. – 272 с.

Составитель
Кузнецов Олег Ювенальевич

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Методическая разработка

УДК 579.61+616.9-07-084(07)

ББК 52.6

К 89

Подписано в печать 26.11.2008 г.

Формат 60x84¹/₁₆. Печ. л. 2,75 .Усл. печ. л. 2,6.

Тираж 50 экз.

Отпечатано ИП Крутиков А.А. ИНН 370213673081

153000, г.Иваново, ул. 8 Марта, д.32,

ТРЦ «Серебряный город», корпус «Б», 2-й уровень, атриум, пав.

№8

Тел/факс: (4932) 59-02-02

E-mail: ymamoshina@stv.indi.ru, etyugina@stv.indi.ru