

А. А. ВОРОБЬЕВ,
Н. Н. ВАСИЛЬЕВ
А. Т. КРАВЧЕНКО

Анатоксины



ИЗДАТЕЛЬСТВО
«МЕДИЦИНА»
МОСКВА—1965

44. Makela O., Nossal G. J. Immunol., 1961, 87, 4, 447.
45. Nossal G. Brit. J. exp. Path., 1960, 41, 1, 89.
- 45a. White R. G. Nature, 1958, 182, 4646, 1383.
46. Oechme I., Hennessen W. Klin. Wschr., 1960, 4, 181.
47. Petrovic D. Rev. Immunol., 1956, 20, 4, 231.
48. Ramon G. et Zoeller C. C. R. Soc. Biol., 1926, 2, 106.
49. Ramon G. Quarante années de recherches et de travaux. Toulouse, 1957.
50. Séminaire organisé par le Centre International de l'Enfance sous la présidence de R. Débré. Calendrier des Vaccinations. Rev. Immunol., 1960, 24, 1/2, 1—344.
51. Scheibel I. Acta path. microbiol. scand., 1944, 21, 1, 130.
52. Scheibel I. Bull. Organiz. Mond. Santé, 1955, 13, 3, 381.

*Воробьев Анатолий Андреевич
Васильев Николай Николаевич
Кравченко Анатолий Тимофеевич*

АНАТОКСИНЫ

Редактор В. А. Анянцев

Техн. редактор Н. К. Петрова

Корректор Л. П. Корягина

Художественный редактор А. Э. Казаченко

Переплет художника Л. С. Эрмана

Сдано в набор 22/III 1965 г. Подписано к печати 21/VI 1965 г. Формат
бумаги $84 \times 108 \frac{1}{32} = 15,25$ печ. л. (условных 25,01 л.) 26,43 уч.-изд. л.
Тираж 2200 экз. Т-09117 МН-72

Издательство «Медицина», Москва, Петроверигский пер., 6/8
Заказ 163. 11-я типография Главполиграфпрома
Государственного комитета Совета Министров СССР по печати,
Москва, Нагатинское шоссе, д. 1
Цена 1 р. 42 к.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	7
Глава I. Токсигенные микроорганизмы, их роль в патологии человека и меры профилактики	11
1. Место токсигенных возбудителей в патологии человека	11
2. Распространение токсигенных возбудителей в природе	13
Литература	23
Глава II. Биологические и физико-химические свойства бактериальных токсинов	26
1. Получение токсинов на искусственных питательных средах	26
2. Структура экзотоксинов	33
3. Некоторые вопросы патогенеза токсикоинфекций	41
4. Физико-химические свойства бактериальных токсинов	53
5. Методы выделения и очистки токсинов	86
Литература	129
Глава III. Обезвреживание бактериальных токсинов	137
1. Методы обезвреживания бактериальных токсинов	137
2. О механизме формальной детоксикации	151
3. Некоторые вопросы теории формальной детоксикации	182
4. Связь между токсичностью и антигенностью бактериальных культур (токсинов)	219
5. Схемы рационального обезвреживания бактериальных токсинов	239
Литература	248

Глава IV. Биологические и физико-химические свойства анатоксинов	251
1. Биологические свойства анатоксинов	251
2. Физико-химические свойства анатоксинов	255
3. Очистка и концентрирование анатоксинов	263
4. Зависимость между антигенностью и иммуногенностью анатоксинов	283
Литература	288
Глава V. Сорбированные анатоксины	291
1. Понятие о депонированных вакцинах	291
2. О механизме повышенной иммуногенности депонированных вакцин	300
3. Влияние сорбции или эмульгирования антигена на его иммуногенность	307
4. Роль и значение неспецифического действия депонирующих веществ	313
5. Значение степени чистоты антигена при изготовлении сорбированных анатоксинов	321
6. Основные принципы конструирования малореактогенных и высокоиммуногенных сорбированных анатоксинов	331
7. Изменение иммуногенности сорбированных анатоксинов при хранении	343
Литература	355
Глава VI. Некоторые закономерности иммунитета, наблюдаемые при прививках анатоксинами	361
А. Закономерности общего характера	361
1. О видовом и естественном иммунитете к токсинам аэробов и анаэробов	362
2. Влияние индивидуальных особенностей организма на развитие активного иммунитета	364
3. Влияние возрастных особенностей организма на иммунологический ответ при иммунизации анатоксинами	369
4. Влияние некоторых других факторов (питание, витамины, внешние условия)	372
Б. Закономерности специального характера	373
1. Первичная иммунизация анатоксинами	375
2. Ревакцинация анатоксинами	399
3. Значение дозы антигена в иммунизации. Уравнение антигенности	409
4. Эффективность активной иммунизации анатоксинами в зависимости от способа и места введения антигена	420
5. Значение различных факторов в антитоксическом иммунитете	425
6. Оптимальные схемы иммунизации анатоксинами	444
Литература	448

Глава VII. Ассоциированные вакцины, включающие анатоксины	455
1. Принцип ассоциированной иммунизации в профилактике инъекций	455
2. Общие понятия об ассоциированных вакцинах	457
3. Принцип конструирования ассоциированных профилактических препаратов	460
4. Основные ассоциированные препараты, включающие анатоксины, и их иммунологическая эффективность	481
Литература	486

А. А. ВОРОБЬЕВ,
Н. Н. ВАСИЛЬЕВ
А. Т. КРАВЧЕНКО

Анатоксины



ИЗДАТЕЛЬСТВО
„МЕДИЦИНА“
МОСКВА—1965

АННОТАЦИЯ

В монографии обобщены современные данные отечественной и зарубежной литературы, а также собственные исследования авторов по основным разделам учения об анатоксинах токсигенных анаэробных и аэробных бактерий.

Освещаются наиболее важные и принципиальные вопросы эпидемиологии и профилактики токсинемических инфекций, методы получения токсинов и анатоксинов, их физико-химические и биологические свойства, теория и практика анатоксинообразования, принципы конструирования и свойства депонированных анатоксинов, теоретические и практические аспекты основных закономерностей антитоксического иммунитета, вопросы конструирования ассоциированных препаратов на основе анатоксинов.

В монографии высказывается и обосновывается ряд оригинальных идей и гипотез (представление об энергетической гетерогенности функциональных групп токсина, идентичность химической структуры антигенных и токсигенных группировок, взгляды на механизм анатоксинообразования, механизм действия адъювантов, количественные закономерности иммунитета и т. д.). Книга является первым трудом, в котором всесторонне и систематически изложены основные вопросы учения об анатоксинах на современном научно-методическом и практическом уровне.

Монография предназначена для широкого круга научных работников и практических врачей микробиологов, эпидемиологов, иммунологов и биохимиков, занимающихся изучением, производством и применением бактериальных анатоксинов.

О Г Л А В Л Е Н И Е

Введение	7
Глава I. Токсигенные микроорганизмы, их роль в патологии человека и меры профилактики	11
1. Место токсигенных возбудителей в патологии человека	11
2. Распространение токсигенных возбудителей в природе	13
Литература	23
Глава II. Биологические и физико-химические свойства бактериальных токсинов	26
1. Получение токсинов на искусственных питательных средах	26
2. Структура экзотоксинов	33
3. Некоторые вопросы патогенеза токсикоинфекций	41
4. Физико-химические свойства бактериальных токсинов	53
5. Методы выделения и очистки токсинов	86
Литература	129
Глава III. Обезвреживание бактериальных токсинов	137
1. Методы обезвреживания бактериальных токсинов	137
2. О механизме формольной детоксикации	151
3. Некоторые вопросы теории формольной детоксикации	182
4. Связь между токсичностью и антигенностью бактериальных культур (токсинов)	219
5. Схемы рационального обезвреживания бактериальных токсинов	239
Литература	248

Глава IV. Биологические и физико-химические свойства анатоксинов	251
1. Биологические свойства анатоксинов	251
2. Физико-химические свойства анатоксинов	255
3. Очистка и концентрирование анатоксинов	263
4. Зависимость между антигенностью и иммуногенностью анатоксинов	283
Литература	288
Глава V. Сорбированные анатоксины	291
1. Понятие о депонированных вакцинах	291
2. О механизме повышенной иммуногенности депонированных вакцин	300
3. Влияние сорбции или эмульгирования антигена на его иммуногенность	307
4. Роль и значение неспецифического действия депонирующих веществ	313
5. Значение степени чистоты антигена при изготовлении сорбированных анатоксинов	321
6. Основные принципы конструирования малореактогенных и высокоиммуногенных сорбированных анатоксинов	331
7. Изменение иммуногенности сорбированных анатоксинов при хранении	343
Литература	355
Глава VI. Некоторые закономерности иммунитета, наблюдаемые при прививках анатоксинами	361
А. Закономерности общего характера	361
1. О видовом и естественном иммунитете к токсинам аэробов и анаэробов	362
2. Влияние индивидуальных особенностей организма на развитие активного иммунитета	364
3. Влияние возрастных особенностей организма на иммунологический ответ при иммунизации анатоксинами	369
4. Влияние некоторых других факторов (питание, витамины, внешние условия)	372
Б. Закономерности специального характера	373
1. Первичная иммунизация анатоксинами	375
2. Ревакцинация анатоксинами	399
3. Значение дозы антигена в иммунизации. Уравнение антигенности	409
4. Эффективность активной иммунизации анатоксинами в зависимости от способа и места введения антигена	420
5. Значение различных факторов в антитоксическом иммунитете	425
6. Оптимальные схемы иммунизации анатоксинами	444
Литература	448

Глава VII. Ассоциированные вакцины, включающие анатоксины	455
1. Принцип ассоциированной иммунизации в профилактике инъекций	455
2. Общие понятия об ассоциированных вакцинах	457
3. Принцип конструирования ассоциированных профилактических препаратов	460
4. Основные ассоциированные препараты, включающие анатоксины, и их иммунологическая эффективность	481
Литература	486

ВВЕДЕНИЕ

Прошло всего 40 лет с того времени, как Рамон, а затем и другие исследователи разработали и ввели в практику новый вид профилактического препарата — анатоксин, который коренным образом изменил подход к решению проблемы борьбы с такими заболеваниями, как дифтерия, столбняк и другие токсикоинфекции. Только благодаря применению анатоксинов стала возможной постановка вопроса о полной ликвидации дифтерии и столбняка в отдельных странах. В нашей стране благодаря постоянной заботе Коммунистической партии и Советского правительства о здоровье народа эта задача успешно выполняется.

Почти сорокалетний опыт мирового применения дифтерийного и столбнячного анатоксинов показал высокую эффективность этих препаратов. Достаточно упомянуть, что заболеваемость дифтерией уже полностью ликвидирована в таких многомиллионных городах, как Ленинград, Лондон, Нью-Йорк, Париж и др. Во время второй мировой войны в армиях, проводивших прививки личному составу столбнячным анатоксином, заболеваемость столбняком не представляла большой опасности, как это было, например, в период первой мировой войны, когда анатоксин не применялся.

Помимо дифтерийного и столбнячного анатоксинов, используя те же принципы — обезвреживание токсинов формалином и теплом, были получены стафилококковый, ботулинические типов А, В, С, D, Е и гангренозные *Cl. perfringens*, *Cl. oedematiens*, *V. septique*, *Cl. histolyticum* анатоксины. Таким образом, к настоящему времени группа анатоксинов включает значительное число профилактических препаратов. Правда, некоторые из них находятся еще в стадии разработки или не нашли применения в практике.

Анатоксины являются довольно сложными биологическими препаратами. Процесс их изготовления требует знания биологии микроорганизмов, методов получения и свойств их токсинов, процессов анатоксинообразования, очистки и концентрирования антигенов, методов контроля и применения готовых препаратов, наконец, аппаратного и технологического оформления, т. е. отличается научным многообразием и немыслим без привлечения специалистов различных профилей: бактериологов, иммунологов, иммунохимиков, технологов.

Учение об анатоксинах в связи с широким их практическим применением за короткий период достигло значительных успехов. Претерпели изменения взгляды на природу и свойства бактериальных токсинов, на механизм их действия, изменились существенно способы изготовления, повысилось качество анатоксинов и т. д. Путем направленной селекции и изменчивости повышена токсигенность и антигенность микроорганизмов; вместо мясных питательных сред нашли широкое применение полусинтетические среды; на смену непроизводительного способа выращивания микробов в стеклянной посуде пришел глубинный метод культивирования в аппаратах большой емкости. Прочно завоевали признание очищенные от балластных веществ концентрированные и депонированные анатоксины. Разработка этого типа препаратов повлекла за собой изучение таких новых вопросов, как очистка и концентрирование антигенов, процессы сорбции, механизм действия адъювантов, а также рациональных принципов конструирования депонированных анатоксинов. Очищенные концентрированные и депонированные анатоксины открыли реальные перспективы для создания многокомпонентных ассоциированных препаратов. Применение очищенных антигенов радикально изме-

нило производство анатоксинов и логически привело к разработке нового, более рентабельного способа получения препарата путем обезвреживания предварительно очищенных токсинов. Это в свою очередь дало толчок к разработке производственных методов очистки токсинов, а также к более тонкому изучению процесса анатоксинообразования применительно к очищенным токсинам.

Это далеко не полный перечень изменений в учении об анатоксинах, которые произошли за четыре десятилетия. Эти изменения стали возможны благодаря интенсивной исследовательской работе ученых многих стран. Особо следует отметить заслуги Ramon как основателя учения об анатоксинах. Своими исследованиями он на протяжении 40 лет способствовал успешной борьбе с дифтерией и столбняком методами иммунопрофилактики. Большой вклад в учение об анатоксинах внесли советские ученые П. Ф. Здродовский, Г. В. Выгодчиков, Б. В. Воскресенский, А. В. Пономарев, И. И. Рогозин, Ф. А. Чертова, А. В. Маркович, К. И. Матвеев и др.

Исследования, касающиеся разработки, изготовления и применения анатоксинов в теоретическом и практическом аспектах, нашли отражение в выпущенных за последние 10—12 лет монографиях, из которых прежде всего следует назвать монографии П. Ф. Здродовского (1950, 1960, 1963), Г. В. Выгодчикова (1950, 1963), Holt (1950), Ramon (1957), А. В. Алексаняна (1957), К. И. Матвеева (1959, 1960), Н. И. Моргунова (1959). Однако в большинстве перечисленных монографий не ставилась задача всестороннего освещения учения об анатоксинах, в них преследовались другие цели — изложение общеиммунологических вопросов или частных проблем, связанных с отдельными токсикоинфекциями. Наиболее полно освещает многие стороны учения об анатоксинах, особенно в историческом аспекте, монография Ramon «Сорок лет исследовательской работы», но и в ней не уделено достаточного внимания иммунобиологическим, физико-химическим и другим вопросам, относящимся к современному препарату — очищенному сорбированному анатоксину; к тому же исследования акцентированы на двух анатоксинах — дифтерийном и столбнячном.

Это заставило нас предпринять попытку обобщить имеющиеся в литературе, а также собственные многолет-

ние исследования по анатоксинам. Мы сознательно пытались не освещать тех вопросов, которые уже нашли отражение в других публикациях, и не стремились с исчерпывающей полнотой использовать все имеющиеся в литературе исследования по анатоксинам. Постановка такой цели была бы заранее обречена на неуспех. В связи с этим мы считали целесообразным изложить только те вопросы из учения об анатоксинах, которые не отражены или недостаточно отражены в литературе и представляют известную новизну или являются в настоящее время спорными.

Мы понимаем, что наш труд не может не иметь недостатков, и будем благодарны читателям, которые выскажут критические замечания.

ГЛАВА I

ТОКСИГЕННЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ, ИХ РОЛЬ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА И МЕРЫ ПРОФИЛАКТИКИ

1. МЕСТО ТОКСИГЕННЫХ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ В ПАТОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Большинство токсигенных микроорганизмов существуют в природе как сапрофиты. Человек, как правило, становится жертвой отравления в результате случайной встречи с токсигенными микроорганизмами. Заболевания, вызванные токсигенными микроорганизмами, человеку известны давно. Эти заболевания, за исключением дифтерии, никогда не носили характер эпидемий или тем более пандемий. Однако по мере развития интенсивного земледелия, развития консервной промышленности и особенно в результате войн отравление бактериальными токсинами приобрело особое значение в клинике инфекционных заболеваний человека. Последние мировые войны, потребовавшие участия в них миллионов людей, принесли огромные бедствия, а техника, применявшаяся в этих войнах, поражала не только непосредственных участников войны, людей цветущего возраста, но наносила тяжелые пораже-