

Вакцинопрофилактика сибирской язвы в Российской Федерации и ее ближайшие перспективы

А.Н. Шевцов, О.В. Коротышев, С.А. Пермяков, И.П. Погорельский

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения
«48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны
Российской Федерации (г. Киров), 610000, Российская Федерация,
г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119.

Поступила 09.01.2019 г. Принята к публикации 17.10.2019 г.

Цель работы – показать возможности вакцинопрофилактики сибирской язвы в Российской Федерации и ее ближайшие перспективы. Рассмотрены вакцинные препараты, имеющиеся в арсенале медицинских средств защиты от сибирской язвы в настоящее время в России и за рубежом, история их создания, эффективность применения и основные направления совершенствования вакцинопрофилактики этого заболевания. Показано, что выбранные в 1940–1960-е гг. отечественными учеными направления разработки сибиреязвенных вакцин на основе спор живых бескапсульных штаммов *Bacillus anthracis*, позволили избежать неудач, с которыми столкнулись западные исследователи при разработке вакцин, способных защитить население от природных вспышек сибирской язвы и биологического оружия, использующего в качестве поражающего агента споры возбудителя сибирской язвы. Усилия по разработке вакцин нового поколения направлены, главным образом, на увеличение безопасности вакцин, уменьшение кратности введения и совершенствование технологии производства. Разработанная в СССР комбинированная сибиреязвенная вакцина может использоваться в схеме экстренной профилактики сибирской язвы наряду с антибиотиками. Разработка вакцин на основе иммуногенных антигенов, синтезируемых рекомбинантными продуцентами, в значительной мере решает проблему остаточной вирулентности, реактогенности, повышении стабильности и снижении дозы современных сибиреязвенных вакцин. В ближайшее время необходимо: отработать промышленную технологию получения сибиреязвенных вакцин на основе рекомбинантных штаммов-гиперпродуцентов протективного антигена и включить их в схемы профилактики и лечения сибиреязвенной инфекции; разработать научно-методические подходы и вакцины для массовой ингаляционной и пероральной иммунизации против сибирской язвы; оценить возможность использования новых адъювантов для конструирования сибиреязвенных вакцин, более эффективных и безопасных, чем имеющиеся.

Ключевые слова: антибиотикорезистентный штамм; аппаратно-технологическая линия; вакцинный препарат; вакцинопрофилактика; живая сибиреязвенная вакцина; иммунитет; комбинированная сибиреязвенная вакцина; массовые методы иммунизации; протективный антиген; сибирская язва; способ введения вакцины; эпидемическая обстановка.

Библиографическое описание: Шевцов А.Н., Коротышев О.В., Пермяков С.А., Погорельский И.П. Вакцинопрофилактика сибирской язвы в Российской Федерации и ее ближайшие перспективы // Вестник войск РХБ защиты. 2019. Т. 3. № 4. С. 337-349. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2019-3-4-337-349>

Сибирская язва – особо опасное инфекционное заболевание людей и животных, известное человечеству более 15 веков. Возможность возникновения вспышки сибирской язвы в России подтвердили события, произошедшие в 2016 г. в Ямало-Ненецком автономном округе Российской Федерации [1]. Для ликвидации ее

последствий потребовались масштабные и дорогостоящие мероприятия, с привлечением специалистов войск РХБ защиты. В рамках проведенных мероприятий химиопрофилактикой было охвачено 946 человек и привито против сибирской язвы более 13 тыс. жителей региона [2].

Современная эпидемическая обстановка по сибирской язве рассматривается отечественными учеными как стабильно неблагополучная. Это объясняется целым рядом причин. Во-первых, сибиреязвенные споры широко распространены в почве и обладают высокой устойчивостью к неблагоприятным факторам внешней среды. Только на территории России зарегистрировано 35 тыс. стационарно неблагополучных районов с почвенными очагами и скотомогильниками. Во-вторых, применение *Bacillus anthracis* в качестве средства биотерроризма констатируется как очевидный факт [3]. В-третьих, культурально-морфологическая изменчивость сибиреязвенного микроба затрудняет идентификацию и, соответственно, своевременное и адекватное реагирование на складывающуюся эпидобстановку [4].

В борьбе с сибирской язвой одно из ключевых мест занимает вакцинопрофилактика, история которой насчитывает почти три столетия.

Цель работы – показать возможности вакцинопрофилактики сибирской язвы в Российской Федерации и ее ближайшие перспективы. Для ее достижения мы рассмотрели вакцинные препараты, имеющиеся в арсенале медицинских средств защиты от сибирской язвы в настоящее время в России, краткую историю их создания, эффективность применения и основные направления совершенствования вакцинопрофилактики этого заболевания.

Одними из основных показателей высокой инфекционной эффективности возбудителя сибирской язвы для людей и сельскохозяйственных животных являются относительно короткий инкубационный период и высокая смертность вызываемого им заболевания. При естественных путях заражения инкубационный период в среднем составляет 2–3 сут с колебаниями от нескольких часов до 6–8 сут. Смертность при кожной форме заболевания составляет 10–20 % без лечения и 1 % при интенсивной антибиотикотерапии. Кишечная форма болезни приводит к летальным исходам от 25 до 100 %. В случае запоздалого лечения при легочной форме заболевания летальные исходы у заболевших людей достигают 100 %. Ущерб, наносимый животноводству вспышками сибирской язвы трудно даже оценить [3, 4]. Поэтому сибирская язва была одной из первых инфекций, от которой еще в XIX в. начали с определенным успехом применяться живые вакцины французского бактериолога Луи Пастера (1822–1895), профессора Харьковского университета Л.С. Ценковского (1822–1887), профессора Казанского ветеринарного института И.Н. Ланге (1845–1912) и других ученых. Эффективные, но сохранившие определенную степень вирулентности и поэтому довольно часто вызывавшие сибиреязвенную инфекцию у животных,

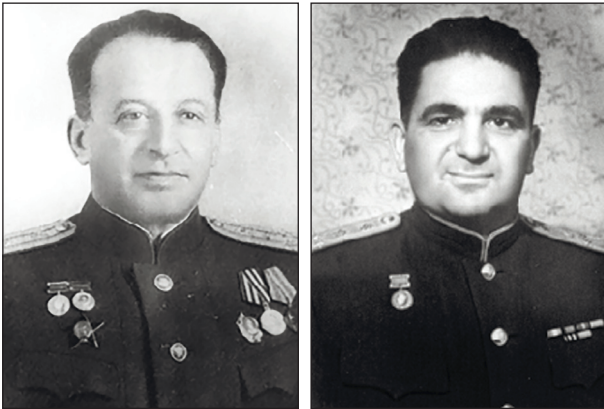
они были совершенно непригодны для вакцинации людей.

Отечественная история вакцинопрофилактики сибирской язвы у людей тесно связана с историей Филиала федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), далее Филиал. Именно в стенах этого научного учреждения профессором Н.Н. Гинсбургом из вирулентного штамма *Bacillus anthracis* «Красная нива» в мае 1940 г. был выделен бескапсульный мутант, получивший название СТИ-1 (прежнее название Филиала – Санитарно-технический институт Красной армии) [2].

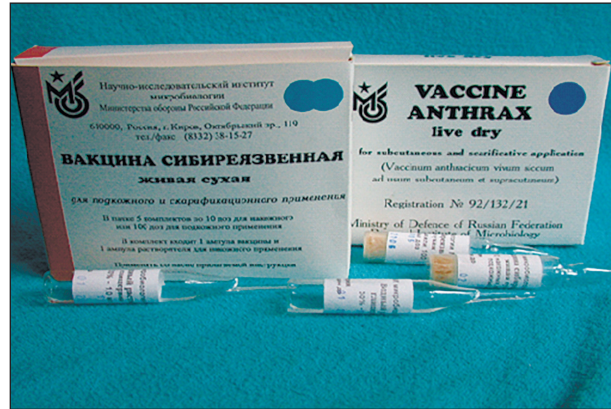
На первом этапе исследований, проводимых под руководством Н.Н. Гинсбурга, на основе штамма СТИ-1 была получена живая сибиреязвенная вакцина для животных и разработана технология ее производства. В конце 1941 г. вакцина СТИ (взвесь спор в 30 % водном растворе глицерина) была представлена в Государственную комиссию для апробации, показавшей ее высокую иммуногенность и безвредность [5]. На втором этапе накопленные экспериментальные материалы и результаты широкой апробации вакцины СТИ в ветеринарной практике позволили перейти к исследованию ее безопасности и эффективности на людях. Первый опыт вакцинации группы добровольцев, показавший достаточную эффективность и безопасность вакцины, был проведен весной 1943 г. В качестве добровольцев выступили сами разработчики вакцины. Во второй половине 1944 г. при подготовке наступательной операции по освобождению Румынии, на территории которой имелось множество очагов сибирской язвы, вакциной СТИ было успешно иммунизировано около 90 тыс. военнослужащих Красной армии [5].

В начале 1950-х гг. производство вакцины СТИ для вакцинации людей было передано в Министерство здравоохранения СССР. С 1953–1954 гг. в Тбилисском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток было организовано плановое производство живой сибиреязвенной вакцины для людей, с реализацией разработанной в Филиале (тогда Научно-исследовательский институт эпидемиологии и гигиены Красной армии, НИИЭГ КА) технологии, путем выращивания спор на плотной питательной среде с использованием аппарата А.Ф. Шестеренко [6]. За разработку и внедрение в практику живой сибиреязвенной вакцины СТИ в 1945 г. Н.Н. Гинсбургу и А.Л. Тамарину была присуждена Государственная премия (рисунок 1).

С 50-х гг. XX в. в СССР началась массовая специфическая иммунопрофилактика лиц, в силу особенностей быта или профессиональной деятельности подвергавшихся повышенному



**Рисунок 1 – Лауреаты
Государственной премии 1945 г.
Н.Н. Гинсбург и А.Л. Тамарин**



**Рисунок 2 – Вакцина
сибиреязвенная живая сухая**

риску заражения от животных и продуктов животноводства [4]. Сравнительное изучение многолетней динамики заболеваемости людей и объемов противосибиреязвенной иммунизации показало, что в период с 1955 г. по 1970 г. на фоне 24-кратного увеличения объема иммунизации было достигнуто снижение заболеваемости сибирской язвой в три раза [4]. В СССР только в 1980 г. было привито живой сибиреязвенной вакциной СТИ более 2,5 млн человек [5].

После распада СССР Россия осталась без производства сибиреязвенной вакцины, так как до 1989 г. живую сибиреязвенную вакцину производили только в Тбилисском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток [2]. Прекращение производства сибиреязвенной вакцины, а также угроза актов биотерроризма с использованием возбудителя сибирской язвы сделали необходимым принятие решения Правительством Российской Федерации и Министром обороны по созданию производственных мощностей и запасов живой сибиреязвенной вакцины, включенной в «Перечень жизненно необходимых лекарственных препаратов».

Созданная в Филиале (г. Киров) в 1992–1994 гг. экспериментальная аппаратурно-технологическая линия производства единичных партий вакцины не могла удовлетворить потребности страны. Серийное производство сдерживалось рядом объективных причин, к числу которых следовало отнести высокую гетерогенность популяции эталонного и тест-инфицирующих штаммов и истечение сроков их хранения. В связи с этим разработка ресурсосберегающей технологии серийного производства живой сибиреязвенной вакцины, в том числе на основе штаммов нового поколения, считалась весьма актуальной и имела важное народно-хозяйственное и оборонное значение.

В 1992–1995 гг. в Филиале на базе лабораторного корпуса № 1 были созданы производственные мощности по выпуску живой, а в дальнейшем комбинированной сибиреязвенной вакцины и разработаны научно-методические основы технологии их серийного производства. Вакцина сибиреязвенная живая, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения и накожного скарификационного нанесения выпускается в ампулах с растворителем (рисунок 2).

Решение этой проблемы позволило в короткие сроки обеспечить Российскую Федерацию собственными средствами вакцинопрофилактики сибирской язвы, что внесло существенный вклад в ее биобезопасность. За первые три года было произведено более 16 млн подкожных доз живой сибиреязвенной вакцины. В настоящее время Филиалом выпускается ежегодно порядка 150–200 тыс. подкожных доз вакцины, в том числе для обеспечения потребностей Росрезерва.

За разработку данной технологии сотрудникам ФГБУ «48 ЦНИИ Минобороны России» и Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича Е.В. Пименову, Н.Т. Васильеву, Т.И. Анисимовой, В.И. Климову, В.В. Кожухову, Н.В. Садовому, А.Н. Шевцову и И.Д. Кравцу постановлением Правительства Российской Федерации от 17.03.1999 г. присуждена Премия Правительства Российской Федерации.

В настоящее время в мире для вакцинопрофилактики сибирской язвы используется три вида вакцин: вакцина сибиреязвенная живая, которая представляет собой лиофилизированную взвесь живых спор вакцинного штамма; вакцина сибиреязвенная комбинированная, состоящая из живых спор сибиреязвенного микроба вакцинного штамма СТИ-1 и сибиреязвенного протективного антигена (ПА); химическая вакцина, со-

данная на основе сорбированного протективного антигена¹ [7].

В Российской Федерации для профилактики сибирской язвы используется в основном живая и реже – комбинированная вакцина [2]. На обе вакцины, кроме промышленного регламента и фармакопейной статьи, главным санитарным врачом были утверждены инструкции по применению².

Среди широко применяющихся за рубежом вакцин наиболее известны сорбированная на геле гидроокиси алюминия американская химическая вакцина AVA (Anthrax Vaccine Absorbed), получена из ПА штамма *B. anthracis* (V 770-NP-1-R); и британская вакцина AVP (Anthrax Vaccine Precipitated), сорбированная на квасцах (ПА из *B. anthracis* штамма Sterne 34 F2) с большим, чем в AVA количеством летального фактора (более 30 %)³ [2, 7]. Американская схема применения вакцины (подкожно на 1, 2, 4 неделе, 6, 12 и 18 месяце) отличается от британской (внутримышечно на 1, 2, 4 неделе, 6 и 12 месяце) способом и сроками иммунизации [4]. Химическая вакцина вызывает высокий иммунный ответ уже на 7–10 сут, однако гуморальная защита быстро угасает. В СССР химическая вакцина впервые была получена Н.И. Александровым (1908–1972) с соавт. в 60-х гг. прошлого века и с тех пор это направление в нашей стране не развивается по вполне понятным причинам. Создание антитоксического иммунитета защищает от клинических проявлений заболевания, однако не исключает развития начальных стадий инфекционного процесса – колонизации *B. anthracis* в области входных ворот и инвазии во внутреннюю среду организма. Кроме того, по мнению некоторых исследователей, массовая вакцинация американских военнослужащих в начале 1990-х гг. химической вакциной на основе ПА, стала причиной развития у них болезни, названной «синдром войны в Персидском заливе». Дискуссия о причинах болезни продолжается до настоящего времени [7]. Наличие такого количества противоречивых данных по эффективности химической вакциной на основе ПА подтверждает правильность выбранного советскими микробиологами еще в 1940-е гг. курса

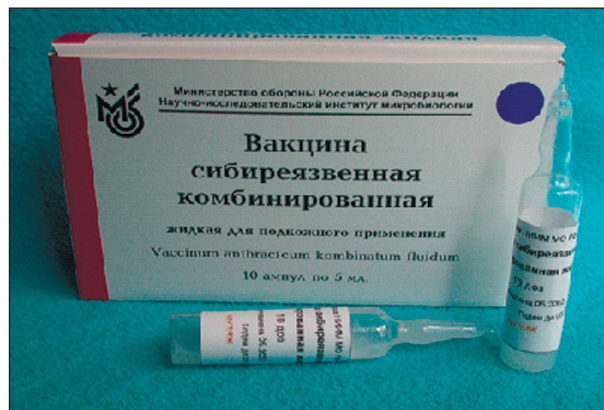


Рисунок 3 – Вакцина сибиреязвенная комбинированная жидкая

на использование живых вакцин на основе бескапсульных штаммов *B. anthracis*.

Существенный вклад в практическую реализацию результатов научных исследований был внесен учеными и специалистами (в то время) Центра военно-технических проблем биологической защиты (г. Екатеринбург) Минобороны России. В 80-е гг. прошлого столетия Центром был разработан уникальный препарат, не имеющий аналогов в мире – вакцина сибиреязвенная комбинированная жидкая⁴ (рисунок 3) [8, 9, 10].

В дальнейшем, в Филиале (г. Киров) была разработана сухая форма этой вакцины, которую запатентовали в 1999 г. (рисунок 4).

Данная вакцина использовалась для разработки новых схем экстренной профилактики и лечения сибиреязвенной инфекции [4].

За разработку и внедрение в медицинскую практику новых средств специфической профилактики, диагностики и лечения сибирской язвы указом Президента Российской Федерации в 2003 г. Государственная премия была присуждена сотрудникам Филиала Е.В. Пименову, И.В. Дармову, Г.В. Комоско и В.В. Кожухову.

Эффективность комбинированной вакцины по сравнению с вакцинами-прототипами была оценена в экспериментах на лабораторных животных при их подкожном заражении спорами вирулентного штамма. Результаты этих исследований показали, что

¹ В западных странах исследования ПА проводились в военных НИИ: United States Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USAMRIID) и в U.K. Ministry of Defence's Microbiological Research Establishment.

² Инструкция по применению вакцины сибиреязвенной живой, лиофилизата для приготовления суспензии для подкожного введения и накожного скарификационного нанесения: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.07.2007. № 01-11/121-2007. Инструкция по применению вакцины сибиреязвенной комбинированной, лиофилизата для приготовления суспензии для подкожного введения: утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.07.2007. № 01-11/126-2007.

³ Так же см. Anthrax vaccines to humans. https://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/Anthrax_Vaccine_rates_information_sheet.pdf (дата обращения: 30.12.2018).

⁴ На разработанную в ФГБУ 48 ЦНИИ МО РФ вакцину выдан патент Российской Федерации № 2115433. Авторы изобретения Садовая Н.В., Кравец И.Д., Селиваненко Г.М., Харченко А.Т., Садовая Е.А., Васильев П.Г., Литусов Н.В., Елагин Г.Д., Супотницкий М.В. (дата приоритета изобретения 28.08.1992; дата публикации 20.07.1998).



Рисунок 4 – Патент на способ получения сухой комбинированной сибирезвеной вакцины



Рисунок 5 – Патенты Российской Федерации на основные технологические стадии производства сибирезвеной вакцин

комбинированная вакцина в равнозначных дозах обеспечивает формирование в 7–28 раз более напряженного иммунитета по сравнению с вакцинами-прототипами (живой и химической). Наибольшей эффективностью обладал препарат комбинированной вакцины, содержащий в своем составе 50 млн живых спор и 35 ИД₅₀ ПА (для белых мышей) [10, 11].

Дальнейшие исследования, результаты которых представлены в таблице 1, показали, что уже на 10 сут после однократной иммунизации комбинированной вакциной защищенными от заражения возбудителем сибирской язвы было 94 % обезьян.

Высокий уровень специфической резистентности, обеспечивающий выживаемость после заражения 85 % обезьян, сохранялся в течение 6 мес., а через год после вакцинации напряженный иммунитет выявлялся у 57 % животных [4].

До внедрения в практику комбинированной вакцины были проведены ее клинические исследования на большом количестве добровольцев [2, 4]. Сопоставляя значения показателей кожных тестов и уровни защищенности против подкожного и аэрогенного заражения вирулентными культурами сибирезвеного микроба, определенные

Таблица 1 – Динамика иммунитета у обезьян, однократно привитых комбинированной вакциной и вакцинами-прототипами [2]

Вакцина	Время заражения после вакцинации, сут	Среднегрупповые показатели кожных тестов иммунитета		Доля выживших животных, процент (n=3, X±I ₉₅)
		Превентивные свойства сывороток, индекс (X±m)	Иммуноферментный анализ, обратный титр (min–max)	
Комбинированная	10	0,32±0,07	1,18 (1,12–1,26)	94
	30	0,74±0,11	3,64 (3,40–3,90)	100
	90	0,39±0,07	1,95 (1,73–2,19)	100
	180	0,21±0,05	1,17 (1,07–1,29)	85
	360	0,11±0,02	0,0–1,0	57
Живая	10	0,19±0,05	0,0–1,0	39
	30	0,29±0,06	1,98 (1,77–2,23)	83
	90	0,16±0,04	1,42 (1,29–1,57)	50
	180	0,12±0,03	0,0–1,0	33
	360	0,0	0,0	8
Адсорбированная химическая	10	0,36±0,06	1,12 (1,08–1,17)	84
	30	0,62±0,10	2,17(1,94–2,42)	100
	90	0,14±0,03	0,0–1,0	25
	180	0,0	0,0	0

на экспериментальных животных, с динамикой клеточных и гуморальных показателей специфической резистентности у людей можно констатировать, что напряженный иммунитет после однократного применения комбинированной сибиреязвенной вакцины наблюдается не менее, чем у 90 % привитых. Стойкий иммунитет формируется к 7–10 сут и сохраняется в течение 6 мес., а через 9–12 мес. определяется примерно у 50–70 % вакцинированных. В то же время, высокий уровень специфической резистентности после применения живой вакцины развивается лишь к 21 сут у 55–65 %, сохраняется до 4 мес. у 30–40 %, до 6 месяцев – у 15–20 % и до 9–12 мес. – лишь у 5–10 % привитых [2]. После аппликации химической адсорбированной вакцины иммунитет формируется к 7–10 сут у 70–80 % и сохраняется до 4 мес. только у 10–15 % вакцинированных [4].

Таким образом, на основании вышеизложенного, наиболее эффективным препаратом для вакцинопрофилактики сибирской язвы не только в Российской Федерации, но и в мире на сегодняшний день является сухая комбинированная вакцина.

Основные этапы технологии получения сибиреязвенных вакцин были запатентованы, что гарантирует Российскую Федерацию от патентной экспансии разработчиков аналогичных вакцин других стран (рисунок 5).

Усилиями ученых Филиала, а также специалистов НИУ департамента Госсанэпиднадзора в 1994 г. аппаратно-технологическая линия (АТЛ) производства сибиреязвенных вакцин была аттестована, вакцина лицензирована и внесена в Государственный реестр медицинских иммунобиологических препаратов. АТЛ включает участки культивирования, концентрирования, получения готовой формы препарата, вспомогательные помещения и оборудование, а также боксы, санпропускники, фильтро-вентиляционные, холодильные установки, проходной автоклав, станцию термической обработки (обезвреживания) стоков, системы подачи дезинфицирующих растворов и контрольно-измерительные приборы в соответствии с требованиями нормативных документов.

Технические и технологические решения, касающиеся защиты персонала и окружающей среды, обеспечивают экологическую чистоту производства. Основное технологическое оборудование серийно выпускается отечественной промышленностью и в полной мере дает возмож-

ность регламентированно вести процесс производства вакцин. Особенностью АТЛ является ее универсальность, что позволяет отнести ее к гибким технологическим линиям.

По нашему мнению, совершенствование вакцинопрофилактики сибирской язвы необходимо осуществлять по трем основным направлениям. Первое – совершенствование самого препарата, второе – совершенствование технологии его приготовления, третье – совершенствование метода введения вакцины в организм. Первое направление предполагает, в основном, увеличение иммуногенности и длительности поствакцинального иммунитета. Второе направление – уменьшение реактогенности, увеличение количества препарата и обеспечение его стандартности, а третье – упрощение процедуры введения вакцины в организм и повышение производительности метода.

В 2001 г. американские исследователи, учитывая угрозу биодиверсий, сформулировали новые требования для существующих сибиреязвенных вакцин: ареактогенность и снижение числа прививок с шести до двух, длительность защиты до одного года, продолжительность хранения, достаточная для накопления резервов. Для вакцин «будущего»: однократное введение, 100 % защита от легочной формы, пероральный или интраназальный способ введения [4, 12–14].

В комплексе мероприятий, направленных на борьбу с сибирской язвой, особенно развивающейся в результате биотеррористического акта, существенная роль принадлежит вакцинопрофилактике в сочетании с химиотерапевтическими средствами. Однако одновременное использование живой вакцины и антибиотиков малоэффективно, так как антибиотики, воздействуя на клетки *B. anthracis*, приводят к их гибели, что снижает формирование напряженного иммунитета. Поэтому для этих целей целесообразно использовать химические вакцины или более иммуногенные живые вакцины на основе антибиотикоустойчивых штаммов. Получением таких притивосибиреязвенных вакцинных препаратов уже более трех десятков лет занимаются в России специалисты Ставропольского НИПЧИ⁵ и Оболенского ГНЦ ПМБ⁶, которым удалось получить антибиотикоустойчивые штаммы возбудителя сибирской язвы [15]. Были показаны перспективы использования и проведены исследования на людях антибиотикоустойчивой вакцины СТИ-ПР, доказавшее ее эффективность на фоне

⁵ Федеральное казенное учреждение здравоохранения «Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Ставропольский край, г. Ставрополь.

⁶ Федеральное бюджетное учреждение науки «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» входит в состав Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации, Московская обл., Серпуховский р-н, пос. Оболенск.

экстренной профилактики рифампицином, ампициллином и доксицилином [16, 17].

На основании данных литературы [2–5, 18–21] можно утверждать, что к настоящему времени за рубежом создан и апробирован применительно к сибиреязвенному микробу обширный арсенал методических подходов, позволяющих получать, в том числе, варианты с широким спектром устойчивости к антибактериальным препаратам.

Специалистами Филиала в конце 1990-х гг. был получен и запатентован антибиотикорезистентный штамм *B. anthracis* СТИ-ПР-4, устойчивый к нескольким антибиотикам. Уровни устойчивости этого штамма обеспечивают возможность его использования на фоне применения антибиотиков с профилактической целью. При этом его остальные биологические свойства практически не отличаются от исходного штамма.

В рамках Федеральной целевой научно-технической программы и тематики научно-исследовательских работ у нас в Филиале на основе штамма СТИ-ПР-4 были получены экспериментальные образцы живой и комбинированной сибиреязвенных вакцин. Результаты оценки иммуногенности этих вакцин на основе штамма СТИ-ПР-4 на фоне антибиотикопрофилактики табельным средством показали, что антибиотик практически не снизил их иммуногенность.

Разработка новых средств иммунопрофилактики сибирской язвы крайне необходима, несмотря на эффективность существующих вакцин. Основная цель этих поисков – увеличение длительности и напряженности иммунитета, повышение уровня продукции протективного антигена, снижение количества и выраженности общих и местных реакций.

В ближайших планах соответствующих ведомств США стоит задача по разработке и внедрению в практику усовершенствованной химической сибиреязвенной вакцины на основе рекомбинантного протективного антигена, которая будет надежно защищать от легочной формы сибирской язвы [4]. Не менее важной является информация о создаваемой американскими учеными вакцине для перорального применения на основе аттенуированного аденовируса, синтезирующего рекомбинантный протективный антиген [2]. Британские ученые из лаборатории Porton Down⁷ продемонстрировали

высокую защитную эффективность рекомбинантного ПА, полученного из штаммов-продуцентов *E. coli* и *B. subtilis* [13]. Рекомбинантные вакцины содержат минимальное количество очищенных протективных антигенов, необходимое для эффективной иммунологической защиты [2]. Специалистами Университета Корнелла заявлено о планах создания пассивной внутриклеточной вакцины, способной доставлять такие антигенные конструкции к Т- и В-клеткам и стимулировать быстрый иммунный ответ [4].

Разрабатываемые сейчас направления по созданию сибиреязвенных вакцин нового поколения в основном связаны с получением рекомбинантных штаммов-гиперпродуцентов протективного антигена и ареактогенных, но высокоиммуногенных вакцин, обеспечивающих формирование более длительного иммунитета [3, 4, 22, 23]. Последние достижения в области молекулярной биологии дали возможность применить для этого новые научно-методические подходы. Например, введение детерминант протективного антигена в персистирующие формы бактерий и беспротеазные штаммы рода *Bacillus*. Кроме этого, успехи адъювантной технологии способствуют получению более эффективных вакцинных препаратов. В 2002 г. за рубежом, проанализировав результаты исследования иммунологической активности ряда вакцин, пришли к заключению о том, что обязательным компонентом этих препаратов должны быть адъюванты, а разработка их нового поколения является важнейшим элементом развития вакцинологии [24]. Применение современных адъювантов в составе вакцин решает задачу оптимального представления антигенов иммунной системе, способствует формированию выраженного иммунного ответа с развитием гуморальных и клеточных иммунных реакций [2].

В более отдаленной перспективе решению задач обеспечения эффективной защиты от абберантных штаммов будут посвящены новые направления исследований, связанные с созданием вакцин на основе конструирования белковых молекул с высокими иммуногенными свойствами [25]. Не менее интенсивно разрабатывается направление, связанное с созданием «идеальных» ареактогенных сибиреязвенных вакцин. Для этой цели исследователи используют нетрадиционные научно-методические подходы, обеспечивающие получение генетически моди-

⁷ Портон-Даун (Porton Down) – военно-научный объект в Великобритании с высоким режимом секретности. В целях сокрытия основной деятельности объекта британские власти представляют его технопарком. Расположен к северо-востоку от небольшого населенного пункта Портон рядом с городом Солсбери в графстве Уилтшир. Во время Второй Мировой войны там проводились исследования по химическому и биологическому оружию. После окончания войны осваивались передовые германские технологии в области синтеза ФОВ, таких как зарин, табун, зоман. В 1952 г. в Портон-Дауне был синтезирован VX. В настоящее время в лаборатории продолжают работы с ФОВ и возбудителями опасных инфекционных болезней, включая возбудители лихорадки Эбола, сибирской язвы и чумы.

фицированных вариантов вакцинных штаммов возбудителя сибирской язвы со структурно измененными тох-детерминантами [26]. Экспериментально показана возможность повышения эффективности живых вакцин за счет вторичной иммунизации ПА и введением препаратов, усиливающих иммунный ответ организма [27–29]. В качестве одного из направлений повышения эффективности сибиреязвенных вакцин можно назвать разработку конъюгированных вакцин, обладающих быстрым иммунным ответом и одновременно терапевтической эффективностью [20, 30–35].

В настоящее время все сибиреязвенные вакцины вводятся людям накожно, подкожно или внутримышечно. Необходимость разработки и внедрения альтернативных методов иммунизации обусловлена стремлением повысить эффективность вакцинации доставкой антигена в сенсорные зоны клеток, исключением болевого стресса, снижением затрат при массовой вакцинации, а также возникающей потребностью вакцинации многочисленных контингентов в ограниченные сроки (эпидемия, биотеррористический акт). Исходя из этого, одним из направлений разработки и совершенствования существующих иммунобиологических средств профилактики сибирской язвы является создание препаратов, пригодных для осуществления эффективной вакцинации малозатратными и высокопроизводительными, т.е. массовыми методами. Наиболее близкими к реализации методами массовой экспрессной иммунизации являются аэрогенный (ингаляционный), пероральный и безыгольный [36–38].

Ингаляционный метод считается наиболее перспективным для экспрессной вакцинации. Он позволяет в кратчайшие сроки и при небольшой затрате труда охватить вакцинацией большие контингенты людей [36, 38]. Вследствие огромной поверхности слизистой дыхательного тракта у человека ($60\text{--}120\text{ м}^2$) и физиологических особенностей этот метод уже давно стали использовать для введения в организм различных медикаментозных средств. За рубежом разработка ингаляционных методов началась с того времени, когда было установлено, что наиболее вероятным и эффективным способом применения биологического оружия является аэрозольный путь [38]. Недостатками аэрозольной вакцинации являются небольшой процент «усвояемости» распыленной вакцины при групповом способе вакцинации, сложность технологии изготовления вакцин, использование наполнителей, стабилизирующих добавок, необходимость применения специ-

ального оборудования и приспособлений для распыления вакцин.

Безыгольный способ, обладая высокой производительностью, имеет такие недостатки как возможность появления точечных кровотечений, выраженные реакции на введение препарата за счет задержки в верхних слоях кожи. Кроме этого, Минздрав России в настоящее время ограничил его использование, из-за передачи ряда «шприцевых инфекций», в частности, при проведении противотуберкулезных прививок⁸.

Перечисленных выше недостатков лишен пероральный способ введения вакцин в организм [36, 38]. Данный способ обладает высокой производительностью (количество вакцинируемых может превышать 1 тыс. человек/ч на одну бригаду вакцинаторов), не предъявляет высоких требований к квалификации лиц, проводящих вакцинацию (возможна вакцинация бригадами без медицинского образования), позволяет проводить вакцинацию в любых условиях. Этот метод вакцинации несмотря на то, что иммунизирующая доза иногда в сотни раз превышает аналогичную при подкожном методе, обладает низкой реактогенностью и слабой аллергенностью, хорошо переносим, его иммунологическая и эпидемиологическая эффективность не уступает другим способам иммунизации. При данном способе вакцинации отсутствует опасность передачи «шприцевых инфекций», так как не происходит повреждения кожных покровов прививаемого [38]. Вышесказанное указывает на то, что иммунизация через пищеварительный тракт является физиологическим способом приобретения специфической устойчивости к инфекционным заболеваниям. Все эти особенности и преимущества перорального метода вакцинации делают актуальными исследования по его внедрению в вакцинопрофилактику сибирской язвы.

Таким образом, можно констатировать, что все широко применяемые сегодня сибиреязвенные вакцины наряду с достоинствами не лишены определенных недостатков. Усилия по разработке вакцин нового поколения направлены, главным образом, на увеличение безопасности, уменьшение кратности введения и совершенствование технологии производства. Комбинированную вакцину в отличие от живой можно и нужно включать в схему экстренной профилактики наряду с антибиотиками. Применение современных адъювантов в составе вакцин способствует формированию более выраженного иммунного ответа. Проблематично создание новых вакцинных штаммов, устойчивых к антимикробным препаратам, так как они не в состоянии охватить довольно быстро изменяющийся

⁸ Приказ Минздрава Российской Федерации от 21.03.2003 г. № 109 (Ред. 29.10.2009 г.) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

спектр используемых средств химиопрофилактики [2]. Разработка препаратов на основе иммуногенных антигенов, синтезируемых рекомбинантными продуцентами, в значительной мере решает проблему остаточной вирулентности, реактогенности, повышении стабильности и снижении дозы вводимой вакцины.

При том, что в деле вакцинопрофилактики сибирской язвы у нас в Российской Федерации сделано немало, но есть научно-технические задачи, которые необходимо решать уже в ближайшее время:

1. Отработать промышленную технологию получения сибиреязвенных вакцин на основе ре-

комбинантных штаммов-гиперпродуцентов протективного антигена и включить их в схемы профилактики и лечения сибиреязвенной инфекции.

2. Разработать научно-методические подходы и вакцины для массовой ингаляционной иммунизации против сибирской язвы.

3. Изучить возможность применения самого простого и щадящего метода массовой иммунизации против сибирской язвы – пероральной вакцинации.

4. С целью получения более эффективных вакцинных препаратов оценить возможность использования новых адъювантов для конструирования сибиреязвенных вакцин.

Информация о конфликте интересов

Авторы заявляют, что исследования проводились при отсутствии любых коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Сведения о рецензировании

Статья прошла открытое рецензирование двумя рецензентами, специалистами в данной области. Рецензии находятся в редакции журнала.

Список источников

1. Павлов Д.Л., Онучина Н.В., Кузнецовский А.В. и др. Результаты исследования биологических свойств сибиреязвенных изолятов эпизоотии 2016 года в Ямало-Ненецком автономном округе // Вестник войск РХБ защиты. 2017. Т. 1. № 1. С. 23–32.
2. Микшис Н.И., Попова П.Ю., Семакова А.П., Кутырев В.В. Лицензированные сибиреязвенные вакцины и экспериментальные препараты на стадии клинических исследований // Журн. эпидемиол., микробиол., иммунобиологии. 2017. № 4. С. 112–126.
3. Черкасский Б.Л. Эпидемиология и профилактика сибирской язвы. М.: «ИНТЕРСЭН». 2002. 384 с.
4. Сибирская язва: актуальные проблемы разработки и внедрения медицинских средств защиты / Под ред. Онищенко Г.Г., Дармова В.В., Борисевича С.В. Сергиев Посад. 2018. 591 с.
5. Онищенко Г.Г., Васильев Н.Т., Литусов Н.В. и др. Сибирская язва: актуальные аспекты микробиологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. 448 с.
6. Салтыков Р.А. Вакцинопрофилактика сибирской язвы у людей // Проблемы особо опасных инфекций. 1971. № 1 (17). С. 173–176.
7. Artenstein A.W. Vaccines: a biography. New York. London. 2010.
8. Бургасов П.Н., Рожков Г.И. Сибирская язва. М., 1984.
9. Патент РФ № 2115433 (1998).
10. Садовой Н.В., Садовая Е.А., Саяпина Л.В. и др. Конструирование и изучение иммуногенных свойств комбинированной вакцины против сибирской язвы // Актуальные проблемы биологической защиты войск и населения. Диагностика, лечение и профилактика

опасных инфекционных заболеваний. Эпидемиология и эпизоотология. Микробиология. Биотехнология. Экология: матер. Всерос. науч.-практич. конф. посв. 60-летию филиала ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России – ЦВТП БЗ». Екатеринбург. 2009. С. 121–122.

11. Сероглазов В.В., Кожухов В.В., Кравец И.Д. и др. Сравнительная оценка эффективности комбинированной сибиреязвенной вакцины на лабораторных и сельскохозяйственных животных // Иммунология и специфическая профилактика ООИ: матер. Российск. науч. конф. (21–23 сентября 1993 г.). Саратов. 1993. С. 195.

12. Bailie L. Anthrax vaccine development work at CBD Porton Down // 4th International Conference on Anthrax, 10–13 June, 2001, Annapolis, Maryland, USA, 2001.

13. Bailie L. Flick-Smith H.C., Eyles J.E. et al. Immunization with microencapsulated PA // 4th International Conference on Anthrax, 10–3 June, 2001, Annapolis, Maryland, USA, 2001.

14. Williamson E.D., Hodgson I., Walker N.J. et al. Immunogenicity of recombinant protective antigen and efficacy against aerosol challenge with anthrax // Infect. Immun. 2005. V. 73, № 9. P. 5978–5987.

15. Патент РФ № 263502 (1987).

16. Буравцева Н.П., Коготкова О.И., Цыганкова О.И. и др. Комиссионные испытания сибиреязвенных вакцин на людях // Диагностика, лечение и профилактика опасных и особо опасных инфекционных заболеваний. Биотехнология: Матер. Всероссийск. науч. конф., посвящ. 80-летию со дня основания ФГУ «48 ЦНИИ Минобороны России». Киров. 2008. Вып. 1. С. 53–58.

17. Буравцева Н.П., Еременко Е.И., Аксенова Л.Ю. Перспективы использования сибиреязвенной вакцины СТИ-ПР // Актуальные проблемы эпидемиологи-

ческой безопасности: Мат. Юбил. науч. практ. конф., посвящ. 50-летию Ставропольского научно-исследовательского противочумного института. (15–16 октября 2002 г.). Ставрополь. 2002. С. 52–53.

18. Jackson P.J., Hill K.K., Laker M.T., Tickn L.O. Comparison of *B. anthracis* an fragment length polymorphism and polymerase chain in PCR // J. Appl. Microbiol. 1997. V. 87. P. 263–269.

19. Kenney R.T., Yu J., Guebre-Xabier M. et al. Induction of protective immunity against lethal anthrax challenge with a patch // J. Infect. Dis. 2004. V. 190. P. 774–782.

20. Кокушкин А.М., Величко Л.Н., Князева Т.В. и др. Изучение роли собственных плазмид и признака пигментосорбции в способности бактерий чумы инфицировать блох и вызывать у них блокообразование // Природно-очаговые инфекции и их профилактика. Саратов, 1991. С. 110–118.

21. Супотницкий М.В. Биологическая война. Введение в эпидемиологию искусственных эпидемических процессов. М.: «Кафедра, «Русская панорама», 2013. 1136 с.

22. Xie H., Gursel I., Ivins B.E. et al. GPG Oligodeoxynucleotides absorbed on to polylactide-co-glycolide microparticles improve the licensed anthrax vaccine // Infect. Immun. 2003. V. 73, № 2. P. 828–833.

23. Riviere G., Choumet V., Salion S. et al. Absorption and elimination of viper venoms after antivenom administration // Pharmacol. Exp. Ther. 1998. V. 285. P. 490–495.

24. Jordan Report 20th Anniversary. Accelerated development of vaccines / Ed. Hilleman J. Washington, 2002.

25. Воробьев А.А., Семенов Б.Ф., Егорова Н.Б. Ожидаемые перспективы вакцинологии до 2020 г. // Фундаментальные направления молекулярной медицины. СПб., 2005. С. 328–392.

26. Семенов Б.Ф., Зверев В.В., Хаитов Р.М. Вакцинопрофилактика в XXI веке: настоящее и будущее // Иммунология. 2009. № 6. С. 324–335.

27. Коготкова О.П., Аксенова Л.Ю., Буравцева Н.П. и др. Сочетанное применение в эксперименте сибиреязвенной вакцины СТИ-ПР с липидом. Медицинская микробиология – XXI век // Мат. Всероссийск. науч.-практической конф. (28–30 сентября 2004 г.). Саратов. 2004. С. 119–120.

28. Коготкова О.П., Буравцева Н.П. Повышение эффективности неспецифической и специфической защиты при сибиреязвенной инфекции с помощью иммуномодуляторов. // Мат. Юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию образования Противочумной службы России. (16–18 сентября 1997) г. Саратов. 1997. Т. 1. С. 220.

29. Пименов Е.В., Дармов И.В., Васильев Н.Т. и др. Состояние вопроса и перспективы разработки вакцин против сибирской язвы // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2002. № 5. С. 42–46.

30. Патент США № 441711 (1974).

31. Alinger B.A., Roehrl M.H., Mekalonos J.J. et al. Combining anthrax vaccine and therapy a dominant-negative inhibitor of anthrax toxin is also a potent and safe immunogen for vaccines // Infect. Immun. 2005. V. 73, № 6. P. 3408–3414.

32. Bever W. Vaccination strategies for anthrax prevention // Ber. Münch. Tierärztl. Wschr. 2004. V. 11, № 2. P. 237–244.

33. Scobie H.M., Wigelsworth D.J., Marlett J.M. et al. Anthrax toxin receptor 2-de-terminants of Lethal toxin killing in vivo // Plos Pathogens. 2006. V. 2. Issue 10. e111. URL: <http://www.plospatho-gens.org>.

34. Kasuva K., Bover J.L. Passive immunization for anthrax toxin mediated by an adenovirus expressing an antiprotective antigen single chain antibody // Molec. Ther. 2005. V. 11, № 2. P. 237–244.

35. Miksata J.A., Sullivan V.J., Dean C. et al. Protective immunization against inhalation anthrax: a comparison of minimally invasive delivery platforms // J. Infect. Dis. 2005. V. 191. P. 278–288.

36. Воробьев А.А. Физиологические пути введения антигенов и других биологически активных веществ в организм // Иммунология. 1996. № 5. С. 4–8.

37. Локтев Н.А. О механизмах формирования резистентности к чуме, туляремии, и сибирской язвы при ассоциированной безыгольной вакцинации // Актуальные вопросы профилактики опасных инфекционных заболеваний. Киров, 1991. С. 144–145.

38. Воробьев А.А., Лебединский В.А. Массовые способы иммунизации. М.: Медицина, 1977. 256 с.

Об авторах

Филиал федерального государственного бюджетного учреждения «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации (г. Киров), 610000, Российская Федерация, г. Киров, Октябрьский проспект, д. 119.

Шевцов Александр Николаевич. Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, д-р биол. наук, проф.

Коротышев Олег Васильевич. Начальник научно-исследовательского отдела, канд. биол. наук.

Пермяков Сергей Александрович. Младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела.

Погорельский Иван Петрович. Ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела, д-р мед. наук, проф.

Контактная информация для всех авторов: 23527@mil.ru
Контактное лицо: Шевцов Александр Николаевич; 23527@mil.ru

Vaccinal Prevention of Anthrax in the Russian Federation and Its Immediate Prospects

A.N. Shevtsov, O.V. Korotyshev, S.A. Permyakov, I.P. Pogorelsky

Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation

The purpose of the work is to show the possibilities of vaccine prophylaxis of anthrax in the Russian Federation and its immediate prospects. The article is dedicated to the vaccine preparations, available in Russia and abroad in the arsenal of medical remedies at present, to the history of their creation, to the effectiveness of their use and to the main directions of the improving of the vaccine prevention. The efforts to develop a new generation of vaccines are aimed mainly at the increasing of the safety of vaccines, reducing the frequency of their administration and improving their production technologies. The combined anthrax vaccine developed in the USSR can be used in the emergency prophylaxis of anthrax along with antibiotics. The development of vaccines based on immunogenic antigens synthesized by recombinant producers solves the problem of residual virulence and reactogenicity, as well as the problem of increasing stability and reduction of doses of modern anthrax vaccines. In the nearest future it is necessary: to develop an industrial technology of the production of anthrax vaccines based on recombinant strains – hyperproducers of protective antigen and include them in the prophylaxis and treatment regimens of anthrax infection; to develop scientific and methodological approaches and vaccines for mass immunization against anthrax; to evaluate the possibility of using new adjuvants for the construction of anthrax vaccines, more effective and safer than the existing ones.

Keywords: antibiotic-resistant strain; technological line; vaccinal preparation; vaccinal prevention; live anthrax vaccine; immunity; multivalent anthrax vaccine; mass immunization methods; protective antigen; *Bacillus anthracis*; vaccine application procedure; epidemic situation.

For citation: Shevtsov A.N., Korotyshev O.V., Permyakov S.A., Pogorelsky I.P. Vaccinal Prevention of Anthrax in the Russian Federation and Its Immediate Prospects // Journal of NBC Protection Corps. 2019. V. 3. № 4. P. 337-349. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2019-3-4-337-349>

Conflict of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationship that could be construed as a potential conflict of interest.

Peer review information

The article has been peer reviewed by two experts in the respective field. Peer reviews are available from the Editorial Board.

References

1. Pavlov D.L., Onuchina N.V., Kuznetsovskiy A.V. et al. Results of study of the biological properties of anthrax isolates of the 2016 epizootic episode in the Yamalo-Nenets Autonomous District // Journal of NBC protection corps. 2017. V. 1. № 1. P. 23–32 (in Russian).
2. Mikshis N.I., Popova P.Yu., Semakova A.P., Kuttyrev V.V. Licensed Anthrax Vaccines and Experimental Preparations at the Stage of Clinical Trials // Journal of Microbiology, epidemiology, immunobiology. 2017. № 4. P. 112–126 (in Russian).
3. Cherkassky B.L. Epidemiology and prevention of anthrax. M.: «INTERSEN», 2002. 382 p (in Russian).
4. Anthrax: actual problems of elaboration and introduction in practice of medical defense means // Eds. Onishchenko G.G., Darmov V.V., Borisevich S.V. Sergiev Posad. 2018. 591 p. (in Russian).
5. Onishchenko G.G., Vasilyev N.T., Litusov N.V. Anthrax: actual aspects of microbiology, epidemiology, clinical picture, diagnosis, treatment and prevention. M.: VUNMTS Ministry of Health of Russian Federation, 1999.

448 p (in Russian).

6. Saltykov R.A. Vaccinal prophylaxis of anthrax in humans // Problems of especially dangerous infections. 1971. V. 1(17). P. 173–176 (in Russian).

7. Artenstein A.W. Vaccines: a biography. New York. London. 2010.

8. Burgasov P.N., Rozhkov G.I. Anthrax. Moscow; 1984 (in Russian).

9. Patent RF № 2115433 (1998) (in Russian).

10. Sadovoy N.V., Sadovaya E.A., Sayapina L.V., et al. Designing and studying the immunogenic properties of a combined anthrax vaccine // Actual problems of biological protection of troops and the population. Diagnosis, treatment and prevention of dangerous infectious diseases. Epidemiology and epizootology. Microbiology. Biotechnology. Ecology: mater. All-Russia. Scientific practical conf. dedicated The 60th anniversary of the branch of the FSI «48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of Russia TsVTP BZ». Yekaterinburg. 2009. P. 121–122 (in Russian).

11. Seroglazov V.V., Kozhukhov V.V., Kravets I.D., et al. Comparative evaluation of the effectiveness of the combined anthrax vaccine in laboratory and farm animals // Immunology and specific prevention of the PED. mater. Russian scientific conf. (September 21–23, 1993). Saratov. 1993. P. 195 (in Russian).

12. Bailie L. Anthrax vaccine development work at CBD Porton Down // 4th International Conference on Anthrax, 10–13 June, 2001, Anapolis, Maryland, USA, 2001.

13. Bailie L. Flick-Smith H.C., Eyles J.E. et al. Immunization with microencapsulated PA // 4th International Conference on Anthrax, 10–13 June, 2001, Anapolis, Maryland, USA, 2001.

14. Willamson E.D., Hodgson I., Walker N.J. et al. Immunogenicity of recombinant protective antigen and efficacy against aerosol challenge with anthrax // Infect. Immun. 2005. V. 73, № 9. P. 5978–5987.

15. Patent RF № 263502 (1987) (in Russian).

16. Buravtseva N.P., Kogotkova O.P., Tsygankova O.I. et al. Commissioning testing of anthrax vaccines in humans // Diagnostics, treatment and prevention of the dangerous and especially dangerous infectious diseases. Biotechnology: mater. All-Russia scientific practical conf. dedicated The 80th anniversary of the founding of the branch of the FSI «48 Central Research Institute of the Ministry of Defense of Russia». Kirov. 2008. P. 53–58 (in Russian).

17. Buravtseva N.P., Eremenko E.L., Aksenova L. Yu. Prospects for the use of anthrax vaccine STI-PR // Actual problems of epidemiology safety: mater. anniversary scientific practical conf. dedicated The 50th anniversary of the Stavropol Research Anti-Plague Institute (October 1516, 2002). Stavropol. 2002. P. 52–53 (in Russian).

18. Jackson P.J., Hill K.K., Laker M.T., Tickn L.O. Comparison of B.anthraxis an fragment length polymorphism and polymerase chain in PCR // J. Appl. Microbiol. 1997. V. 87. P. 263–269.

19. Kenney R.T., Yu J., Guebre-Xabier M. et al. Induction

of Protective Immunity against Lethal Anthrax Challenge with a Patch // J. Infect. Dis. 2004. V. 190. P. 774–782.

20. Kokushkin A.M., Velichko L.N., Knyazeva T.V. et al. Studying the role of one's own plasmids and the sign of pigment sorption in the ability of plague bacteria to infect fleas and cause block formation in them // Natural focal infections and their prevention. Saratov. 1991. P. 110–118 (in Russian).

21. Supotnitsky M.V. Biological war. Introduction to the epidemiology of artificial epidemic process. M.: «The Department», Russian Panorama», 2013. 1136 p. (in Russian).

22. Xic H., Gursel I., Ivins B.E et al. GPG Oligodeoxynucleotides absorbed on to polylactide-coglycolide microparticles improve the licensed anthrax vaccine// Infect and Immun. 2003. V. 73. № 2. P. 828–833.

23. Riviere G., Choumet V., Salion S. et al. Absorption and elimination of viper venoms after antivenom administration // Pharmacol. exp. Ther. 1998. V. 285. P. 490–495.

24. Jordan Report 20th Anniversary. Accelerated Development of Vaccines. Ed. Hilleman J. Washington, 2002.

25. Vorobyev A.A., Semenov B.F., Egorova N.B. The expected prospects of vaccinology until 2020 // Fundamental directions of molecular medicine. Spb., 2005. P. 328–392 (in Russian).

26. Semenov B.F., Zverev V.V., Khaitov R.M. Vaccine prophylaxis in the 21st century: present and future // Immunology. №6. 2009. P. 324–335 (in Russian).

27. Kogotkova O.P., Aksenova L.Yu., Buravtseva N.P. et al. Combined use in the experiment anthrax vaccine STIPR with licopidum. Medical Microbiokogy – XXI century // mat. All-Russia. scientific practical. conf. (September 2830, 2004). Saratov. 2004. P. 119–120 (in Russian).

28. Kogotkova O.P., Buravtseva N.P. Improving the effectiveness of non-specific and specific protection for anthrax infection with immunomodulators // Mat. anniversary scientific practical conf. dedicated The 100th anniversary of the formation Anti-Plague Service of Russia (September 16–18, 1997). Saratov. 1997. V. 1. P. 220 (in Russian).

29. Pimenov E.V., Darmov I.V., Vasilyev I.T. et al. The state of the issue and prospects for the development of vaccines against anthrax // Epidemiology and vaccination. 2002. № 5. P. 42–46 (in Russian).

30. US Patent № 441711 (1974).

31. Alinger B.A., Roehrl M.H., Mekalonos J.J et al. Combining anthrax vaccine and therapy a dominantNegative Inhibitor of anthrax toxin is also a potent and safe immunogen for vaccines // Infect. Immun. 2005. V. 73. № 6. P. 3408–3414.

32. Bever W. Vaccination strategies for anthrax prevention // Ber. Münch. Tierärztl. Wschr. 2004. V. 11. № 2. P. 237–244.

33. Scobie H.M., Wigelsworth D.J., Marlett J.M et al. Anthrax toxin receptor 2-de-terminants of Lethal toxin killing in vivo // PloS Pathogens. 2006. V. 2. Issue 10. e111.

<http://www.plospatho-gens.org>.

34. Kasuva K., Bover J.L. Passive immunization for anthrax toxin mediated by an adenovirus expressing an antiprotective antigen single chain antibody // *Molec. Ther.* 2005. V. 11. № 2. P. 237–244.

35. Moksata J.A., Sullivan V.J., Dean C. et al. Protective immunization against inhalation anthrax: a comparison of minimally invasive delivery platforms // *J. Infect. Dis.* 2005. V. 191. P. 278–288.

36. Vorobyev A.A. Physiological routes of

administration of antigens and other biologically active substances into the body // *Immunology*. 1996. № 5. P. 4–8 (in Russian).

37. Loktev N.A. On the mechanisms of formation of resistance to plague, tularemia and anthrax with associated needleless vaccination. Actual issues of prevention of dangerous infectious diseases. Kirov. 1991. P. 144–145 (in Russian).

38. Vorobyev A.A., Lebedinsky V.A. Mass ways of immunization. M.: «Medicine». 1977. 256 p. (in Russian).

Authors

Branch Office of the Federal State Budgetary Establishment «48 Central Scientific Research Institute» of Ministry of Defense of Russian Federation (Kirov), Oktyabrsky Avenue 119, Kirov 610000, Russian Federation.

Shevtsov Aleksandr Nikolaevich. Leading Researcher, Doctor of Biological Sciences, Professor.

Korotishov Oleg Vasilyevich. Начальник научно-исследовательского отдела, Candidate of Biological Sciences.

Permyakov Sergey Aleksandrovich. Junior Researcher.

Pogorelskii Ivan Petrovich. Leading Researcher, Doctor of Medical Sciences, Professor.

Contact information for all authors: 23527@mil.ru

Contact person: Shevtsov Aleksandr Nikolaevich; 23527@mil.ru