

МУКОЗНЫЙ ИММУНИТЕТ И МУКОЗНЫЕ ВАКЦИНЫ

МУКОЗАЛЬНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ЖЕНЩИН С САЛЬПИНГООФОРИТОМ И ПОПЫТКА ИХ КОРРЕКЦИИ ПРЕПАРАТОМ КИПФЕРОН.

Архипов С.Н., Федорова И.М., Бляхер М.С., Капустин И.В., Алешкин В.А., Шайков К.А., Панурин Р.Л.

ГУ Московский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского

Целью настоящего исследования было изучение эффективности КИПферона, который представляет собой смесь комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП) и α_2 -интерферона при терапии больных с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 32 женщины 17-40 лет с обострением хронического двустороннего сальпингоофорита. В контрольной группе больные (n=12) получали традиционное лечение. Другая группа (n=20) дополнительно получала курс КИПферона в вагинальных суппозиториях.

До и после лечения обследование проводилось по следующим показателям: клинические проявления болезни, наличие урогенитальных инфекций, состояние микробиоты урогенитального тракта, общий анализ крови, субпопуляционный состав лимфоцитов крови, уровень иммуноглобулинов в сыворотке крови и в вагинальном секрете, способность лейкоцитов периферической крови к продукции интерферонов (IFN).

Результаты. До лечения у больных была снижена относительная и абсолютная численность лимфоцитов в целом, а также $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ лимфоцитов и отношения $CD4^+/CD8^+$. Выявлялось резкое снижение индуцированной продукции α - и γ -IFN при сохранении нормального уровня сывороточного IFN и его спонтанной продукции. У больных с легкой формой заболевания способность к продукции γ -IFN (22 ± 9 Ед/мл) была выше, чем при состоянии средней тяжести ($6,4 \pm 2$ Ед/мл). Концентрация Ig G, Ig M, Ig A в вагинальном секрете при обострении хронического сальпингоофорита была несколько повышена, а секреторного IgA - снижена.

После лечения клиническое выздоровление наступило у 83% женщин группы, применявших КИПферон, и у 73% женщин контрольной группы. Элиминация патогенной микрофлоры произошла у 67 и 43% женщин соответственно. Однако несмотря на выраженный клинический эффект проведенной терапии, нами не было обнаружено статистически достоверных изменений ни в субпопуляционном составе лимфоцитов ни в интерфероновом статусе больных обеих групп. Иначе обстояло дело с показателями гуморального иммунитета, особенно местного. В сыворотке крови больных перед началом лечения концентрация IgM был повышена. После лечения уровень IgM в обеих группах снижался. В группе, получавшей КИПферон, дополнительно отмечалось снижение концентрации IgA.

Особенно значительные изменения после лечения наблюдались в иммуноглобулиновом составе секрета. В ва-

гинальном секрете больных IgG был самым значительным и самым вариабельным компонентом: его концентрация колебалась от 75 до 8930 мкг/мл. После лечения уровень IgG снижался в секрете только тех больных, у которых он исходно был выше 300 мкг/мл. Именно у этих больных исходное снижение секреторного IgA в вагинальном секрете было выражено сильнее всего – вплоть до полного отсутствия. Таких больных (подгруппа А) среди получавших КИПферон, оказалось 55%, в контрольной группе – 58%.

После лечения без применения КИПферона уровень секреторного IgA повысился только у 2 больных; у остальных он не изменялся или даже снижался. В то же время в группе, получавшей КИПферон, увеличение продукции секреторного IgA в большей или меньшей степени происходило у всех больных: средний прирост секреторного IgA у больных подгруппы Б составлял +7,3 мкг/мл, а у больных подгруппы А – всего +0,6.

Заключение. Отсутствие динамики в субпопуляционном составе лимфоцитов и показателях интерферонов статуса в группе больных, получавших КИПферон, наряду с более эффективным уменьшением воспалительного процесса в половых путях и подавлением патогенных микроорганизмов, указывает на то, что действие КИПферона в данном случае имело не системный, а местный характер.

Создается впечатление, что повышение уровня секреторного IgA во влагалище является наиболее важным фактором санации половых путей при лечении сальпингоофорита. Лечение КИПфероном дополнительно повышает содержание секреторного IgA на слизистых и обеспечивает лучший терапевтический эффект по сравнению с базовой терапией. При этом, однако, не происходит коррекции иммунодефицита и нарушений интерферонов статуса, т.е. тех нарушений, которые способствуют сохранению в организме больного условно-патогенных возбудителей. По-видимому, для закрепления положительного эффекта, достигнутого с помощью КИПферона, лечение таких больных целесообразно дополнять другими иммуномодуляторами.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО ОТВЕТА НА МУКОЗАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Егорова Н.Б.

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им.И.И.Мечникова РАМН, Москва, Россия

Являясь частью иммунной системы организма, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками, характеризуется особенностями строения и направленностью функций. Возможность создания иммунитета при введении антигенов через слизистые оболочки установлена ранее в многочисленных исследованиях. Однако только достижения иммунологии, сформулировавшие концепцию наличия двух типов $CD4$ Т-лимфоцитов ($Th1$ и $Th2$), а также установившие функциональную роль цитокинов как медиаторов, необходимых

для развития и взаимодействия органов иммунитета, позволили обосновать и объяснить ряд особенностей, характерных для непарентеральных методов иммунизации, в том числе и при вакцинации через дыхательные пути.

Установлено, что в лимфоидных органах слизистых оболочек CD4 лимфоциты дифференцируются в основном в направлении Th2 хелперов, секретирующих IL-4, IL-5, IL-10 и другие. Если IL-4 является ведущим в переключении В-лимфоцитов на синтез IgE, то IL-5 играет ключевую роль в переключении В-клеток на синтез IgA. В-лимфоциты в этом случае превращаются в IgA-плазматические клетки, преимущественное образование которых и является одной из главных особенностей мукозального иммунитета.

При иммунизации кроликов аэрозольным методом поликомпонентной вакциной ВП-4, состоящей из антигенов стафилококка, клебсиеллы пневмонии, протей и кишечной палочки, были изучены некоторые показатели местного и системного гуморального иммунитета. Через 1, 7, и 14 суток после трех- и пятикратной аэрозольной иммунизации в бронхоальвеолярной жидкости (БАЛЖ) и смывах из носа выявлено значительное нарастание общего IgA и титра антител к микробным компонентам вакцины, причем в БАЛЖ эти показатели были выше, чем в смывах из носа. Важно, что в сыворотке крови этих же кроликов происходило также существенное увеличение антител, IgA не имел значимой динамики, но увеличивалось количество IgG в крови. Аналогичные результаты были получены при интраназальной иммунизации этим же препаратом, но в этом случае титры исследуемых показателей были несколько ниже. При двух- и трехкратной пероральной иммунизации уровни антител в сыворотке крови были сопоставимы с данными, полученными при однократной подкожной вакцинации.

Эти данные подтверждены при изучении динамики образования антителообразующих клеток (АОК) при разных методах введения антигенов. При аэрозольной иммунизации ранее и интенсивное образование АОК происходило в лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой дыхательных путей. При достаточной дозе антигена и кратности его введения АОК выявляли также в ткани селезенки и отдаленных лимфатических узлах.

Таким образом, мукозальные вакцины обеспечивают ранние и интенсивные иммунологические сдвиги в региональном к месту введения лимфоидном аппарате, а также системный иммунитет и иммунологическую память.

Интересной особенностью метода введения антигенов через слизистую дыхательного тракта является то, что при высоком уровне создаваемого иммунитета сенсibilизация вводимым антигеном развивается в меньшей степени, чем при подкожном методе аппликации. При аэрозольной иммунизации столбнячным анатоксином морских свинок, средний уровень антитоксина в крови составил $(3,4 \pm 0,8)$ АЕ/мл, а тяжелый и смертельный анафилактический шок зафиксирован у $(16,0 \pm 7,5)\%$ животных, тогда как у подкожно вакцинированных свинок при уровне антитоксина $(2,5 \pm 1,0)$ АЕ/мл анафилактический шок отмечен у $(90 \pm 6,5)\%$ животных. Такие же данные получены при других дозах антигенов и уровнях антитоксина в крови. Выявленная закономерность сохранялась в течение 9 месяцев после вакцинации. Аналогичные данные получены на модели дифтерийного анатоксина. Полученные результаты подтверждают, что для мукозального иммунитета характерно переключение резидентных в слизистой В-клеток на синтез IgA, а не IgE изотипа, способствующее меньшей степени сенсibilизации.

ИММУНИЗАЦИЯ ЧЕРЕЗ ОРГАНЫ ДЫХАНИЯ – ОДИН ИЗ ПУТЕЙ СНИЖЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

Ефремова В. Н.

Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова РАМН, Москва, Россия

Метод введения лекарственных веществ через органы дыхания известен со времен античной медицины, привлекая своей простотой и физиологической комфортностью. В процессе освоения метода установлена возможность его использования для вакцинации против инфекций с разной локализацией возбудителей заболеваний. Несмотря на длительную историю взлетов и падений интереса к данной проблеме, до сегодняшнего дня сохранились вопросы, интересующие научную общественность, в частности такие, как соотношение эффективности и безопасности метода иммунизации через дыхательные пути. В свете изложенного представлены результаты экспериментального исследования развития сенсibilизации в процессе интраназальной и аэрозольной иммунизации морских свинок. Изучено также влияние этих методов на развитие аллергических реакций при применении их в комбинации с подкожным методом вакцинации. Критерием оценки развития сенсibilизации у животных является выраженность анафилактической реакции активной (шок) и пассивной (феномен Овери). Для иммунизации использовали препараты бесклоточной антистафилококковой вакцины НИИВС им. И. И. Мечникова РАМН и ботулинические анатоксины типов В и А, являющиеся примером вакцин в виде аэрозоля против инфекций с локализацией возбудителя заболеваний вне дыхательных путей. Состояние иммунитета оценивали по протективной активности, титрам специфических антител (АТ) и уровню антитоксина в крови. Установлено, что у животных, привитых антистафилококковой вакциной как интраназальным, так подкожными методами, выживаемость после заражения была достаточно высокой при равном уровне АТ в крови. В то же время существенные различия выявлены при оценке показателей сенсibilизации организма: у привитых интраназальным методом реакция пассивной кожной анафилаксии (ПКА) была отрицательной, у привитых подкожным методом зарегистрирована кожная реакция, равная 5-7,3 мм. Исследование комбинации методов показало: в том случае, когда интраназальное введение вакцины предшествовало подкожному, у привитых животных отмечали более высокий уровень АТ и более высокую протективную активность при отсутствии развития ПКА. При подкожном или подкожно-аэрозольном методах иммунизации у животных регистрировали развитие ПКА в показателях, равных 7-10 мм.

Аналогичные закономерности установлены при иммунизации животных анатоксинами аэрозольным методом и его комбинацией с подкожным методом. Показано, что при равном уровне иммунитета индекс интенсивности шока был в 7 раз ниже в случае аэрозольной иммунизации, при подкожной – реакция ПКА была отрицательной. В то же время у подкожно привитых животных по показателям ПКА состояние сенсibilизации было значительным и носило длительный характер, до 60 суток (срок наблюдения). Изучение комбинации методов показало, что оптимальным с точки зрения развития иммунитета и сенсibilизации являлся аэрозольно-подкожный метод.

Представленные данные свидетельствуют о том, что введение вакцин через дыхательные пути создает оптимальные условия для развития иммунитета и снижает вероятность развития аллергических реакций после вакцинации. Полученные экспериментальные данные послужили ос-

нованием для использования комбинированного интраназально-подкожного метода для вакцинации людей, в частности, поликомпонентной вакциной, одним из компонентов которой является антиген *Staphylococcus aureus*.

IgA КАК ФАКТОР ИММУНИТЕТА К УСЛОВНО-ПАТОГЕННЫМ МИКРООРГАНИЗМАМ

Краснопрошина Л.И., Слатинова О.В., Сходова С.А.

*НИИ Вакцин и сывороток им. И.И.Мечникова
РАМН, Москва*

В практику здравоохранения достаточно широко вошли бактериальные терапевтические вакцины, имеющие в своем составе от 4 до 19 антигенов условно-патогенных микроорганизмов. Вакцины применяются для коррекции иммунитета у детей, страдающих частыми ОРВИ, хроническими заболеваниями ЛОР-органов, а также при лечении бронхиальной астмы смешанного генеза у взрослых и детей. Ранее было установлено, что результатом назального и орального применения терапевтической вакцины ВП-4 обычно является иммуномодуляция, в результате которой исходно низкое содержание IgA в слюноотке и слюне повышается, исходно высокое – заметно снижается с последующей нормализацией. Последнее, очевидно, зависит от снижения уровня воспалительного процесса в слизистых оболочках. Целью данного исследования являлось изучение влияния бактериальных свойств терапевтической вакцины ВП-4 на общий уровень различных иммуноглобулинов сыворотки и слюны больных, а также – на титр антител различных изотипов, специфичных к антигенам, входящим в состав вакцин. Общий уровень иммуноглобулинов, а также наличие антител к антигенам *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus* оценивали в ИФА с использованием соответствующих антител к изотипам IgM, IgG, IgA, sIgA. Работа была проведена на двух группах пациентов – взрослых и детях, страдающих бронхо-легочными заболеваниями, частыми эпизодами ОРВИ, заболеваниями ЛОР органов.

Больные получали вакцину ВП-4, согласно инструкции, назально-оральным способом. Среднее содержание иммуноглобулинов в сыворотке больных до вакцинации составляло: IgM – $2,2 \pm 0,1$; IgA – $1,52 \pm 0,26$; IgG – $13,3 \pm 1,5$ мг/мл. Таким образом, уровень IgA был в 8,75 раз ниже, чем уровень IgG. Вместе с тем, титр антител изотипа IgA, специфичных к кишечной палочке, стафилококку, протею и клебсиеллам был в 2-4 раза выше, чем титр соответствующих IgG. Он колебался от 1:10240 (к антигенам *S.aureus* или *E. coli*) до 1:640 (к антигенам *Kl. pneumoniae* или *Proteus vulgaris*). Следовательно, в сыворотке крови лиц, страдающих хроническими заболеваниями, поражающими слизистую ЛОР органов и бронхо-лёгочного аппарата, значительная часть антител, специфичных к микроорганизмам условно-патогенной флоры, относится к изотипу IgA. Применение вакцины ВП-4 приводило к некоторому повышению уровня упомянутых антител обоих изотипов без значительного нарушения равновесия между ними. Общий вывод заключается в том, что хронические микробные поражения слизистой оболочки дыхательного тракта приводят к развитию генерализованной реакции мукозального иммунитета, которая не всегда обеспечивает устойчивое выздоровление. Можно предположить, что действие вакцины ВП-4 заключается как в усилении специфического компонента иммунитета, т.е. повышении титра антител, так и в десенсибилизации, снижении уровня воспалительной реакции, сопровождающей выделение соответствующих факторов активированными лимфоцитами слизистой оболочки.

ХАРАКТЕРИСТИКА МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ НАЗАЛЬНО-ПЕРОРАЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ ВАКЦИНЫ

**Курбатова Е.А., Семенова И.Б., Сходова С.А.,
Кущенко О.М.**

*Научно-исследовательский институт вакцин и
сывороток им.И.И.Мечникова РАМН,
Москва, Россия*

Многолетняя история применения вакцинных препаратов непарентеральными методами доказала их эффективность при многих инфекционных заболеваниях.

В НИИВС им.И.И.Мечникова РАМН разработана и разрешена к применению в практике здравоохранения РФ терапевтическая бактериальная поликомпонентная вакцина ВП-4. В состав ВП-4 входит липополисахарид (ЛПС), ассоциированный с белком наружной мембраны грамотрицательных микроорганизмов, пептидогликан, тейхоевые кислоты и лабильные белковые компоненты. Известно, что полисахаридные и липополисахаридные препараты, являясь Т-независимыми антигенами, не способны вызывать длительного иммунного ответа и иммунологической памяти. Этот недостаток преодолевают при соединении их с белковым носителем.

Изучение показателей местного иммунитета при назально-пероральном методе введения ВП-4, проведенное на контрастных по возрасту контингентах (дети дошкольного возраста, дети школьного возраста, лица пожилого возраста), выявило повышение уровня sIgA, а также титров специфических антител к бактериальным компонентам вакцины во всех исследуемых группах. Повышение уровня sIgA в слюне регистрировали на протяжении 2-х месяцев после введения ВП-4 (срок наблюдения). У детей с нарушениями в иммунном статусе выявлено иммуномодулирующее действие ВП-4 на титры антител к компонентам вакцины, и иммунокорректирующее влияние на содержание субпопуляций лимфоцитов в крови. Динамика иммунологических показателей коррелировала с профилактическим эффектом на заболеваемость острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ) у детей. У пожилых лиц с возрастным снижением содержания субпопуляций лимфоцитов отмечали их повышение.

Корректирующее влияние вакцины на показатели клеточного звена иммунитета свидетельствует о том, что при назально-пероральном методе введения действие вакцины не ограничено только системой мукозального иммунитета.

Разработанная конструкция терапевтической поликомпонентной вакцины представляет собой естественный комплекс ЛПС с белковым носителем, обеспечивая длительный мукозальный иммунный ответ при одновременном влиянии на системные иммунологические реакции. Это проявляется долговременным положительным клиническим эффектом ВП-4 при хронических воспалительных заболеваниях и при профилактике ОРЗ у детей.

МУКОЗНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ИНФЕКЦИЯХ – НОВЫЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Ляшенко В.А., Александер С.К., Ковалёва Л.Г.,
Юминова Н.В.**

*ГУ НИИ Вирусных препаратов
им. О.Г.Андржапаридзе РАМН, Москва*

Традиционные методы оценки эффективности мукозных вакцин были основаны, главным образом, на определении IgA антител в содержимом серозных полостей и в крови вакцинированных животных или человека. В на-

стоящее время исследуются конкретные механизмы защиты слизистых от инфекций, причем большое внимание уделяется Т-хелперам первого типа и связанному в ними синтезу гамма-интерферона. Оказалось, например, что линия мышей $IFN\gamma(-/-)$ высоко чувствительна к заражению *Haelicobacter*. Оказалось также, что устойчивость HIV-положительных людей к инфекции, вызываемой *Microsporidium*, прямо зависит от наличия в их крови достаточного количества $CD4^+$ лимфоцитов и гамма-интерферона. Иначе говоря, конкретная иммунная защита слизистых зависела от медиаторов «провоспалительного» типа и от цитотоксических клеток, размножению которых способствуют Т-хелперы первого типа. Иногда это удавалось доказать непосредственно – так, мышей *pude* излечивали от генитальной инфекции, вызванной возбудителем трахомы, репопулируя их клетками линии Т-хелперов именно первого типа (второй тип был менее эффективен). Клинические наблюдения подтвердили, что защита слизистой (например, при язвенном колите) начинается с накопления и активации $CD4^+$ Т-лимфоцитов и интенсивного синтеза IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-8, IL-12, $IFN\gamma$.

Пополнились данные о локализации местной иммунной реакции – так, показано образование специфичных к возбудителю IgA в слизистой желудка людей, пораженных *Haelicobacter* (в сыворотке при этом накапливались соответствующие IgG).

В исследовании, проведенном на взрослых женщинах, ещё раз было подтверждено развитие синтеза IgA-антител в слизистых, отдалённых от места внесения антигена: интраназальная вакцинация антигенами холерного микроба «вооружала» антителами слизистую влагалища и прямой кишки. Новые эксперименты на мышах показали, что «хоуминг» иммунных лимфоцитов в слизистых избирателен: при вакцинации ротавирусом через желудочно-кишечный тракт В-лимфоциты, ответственные за синтез IgA, накапливались в верхних дыхательных путях, а иммунные СТЛ – в бронхиальном дереве животных. В целом, «хоуминг» обуславливается веществами клеточной адгезии. Так, при пероральном заражении мышей *Haelicobacter* накопление Т-лимфоцитов в слизистой желудка было связано с высокой концентрацией в ней адресина MADCAM-1.

Следует отметить, что вирусные инфекции верхних дыхательных путей человека заметно нарушают мукозный иммунитет, приводя к накоплению условно-патогенных бактерий на слизистой носоглотки и поражению ими среднего уха. Сходным может быть и воздействие вирусов на другие слизистые. В экспериментальных системах были сделаны попытки предупреждать или лечить генитальный герпес мышей местным применением адъюванта – олигонуклеотида CpG. Во многих случаях адъювант способствовал излечению – титр вируса был заметно ниже, чем в контроле, отмечено местное повышение концентрации $IFN\gamma$, IL-12, IL-18, Rants фактора. Но этот результат не мог быть достигнут у мышей, дефицитных по $IFN\gamma$. Как было выяснено, последний мог быть использован как эффективный адъювант при интраназальной иммунизации мышей гриппозной вакциной, повышая уровень синтеза специфических антител и защищенности животных от контрольного заражения.

Общий итог перечисленных наблюдений заключается в том, что мукозный иммунитет при местных инфек-

ционных поражениях слизистой формируется, в первую очередь, при активном участии Т-хелперов первого типа, и чрезвычайно важную, координирующую функцию в нём играет γ -интерферон.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ В СЛЮНЕ АНТИТЕЛ РАЗЛИЧНЫХ ИЗОТИПОВ, СПЕЦИФИЧНЫХ К КОМПОНЕНТАМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ВАКЦИНЫ

Сходова С.А., Краснопрошина Л.И.,
Панурина Р.Л.

НИИ Вакцин и сывороток
им. И.И.Мечникова РАМН

В литературе имеются противоречивые сведения об изменении титра антител в слюне пациентов, получивших бактериальные терапевтические вакцины путем аппликации на слизистую носоглотки. Большинство авторов не отмечали нарастания титра антител в слюне, но в работе Н.Б.Егоровой с соавторами показано, что после введения вакцины ВП-4 наблюдается нарастание антител до титра 1:32 – 1:64. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния ВП-4 на уровень антител различных изотипов к антигенам, входящим в состав вакцины и на уровень иммуноглобулинов в слюне пациентов до и после назально-орального введения препарата. Уровень иммуноглобулинов в слюне – IgM, IgG, IgA, sIgA, а также антител тех же изотипов определяли в ИФА с использованием соответствующих антисывороток. Под наблюдением находилась группа детей в возрасте от 4 до 14 лет и группа взрослых пациентов, страдающих хроническими заболеваниями носоглотки и бронхолегочного аппарата. Установлено, что уровень иммуноглобулинов в слюне детей и взрослых несколько различался. До вакцинации у взрослых наблюдалось большее содержание IgM и IgG ($14,38 \pm 3,9$ и $26,66 \pm 10,6$ мг/мл, соответственно). У детей эти показатели составляли $9,86 \pm 2,8$ и $16,9 \pm 2,4$, соответственно. У детей в слюне содержалось больше IgA – $127,5 \pm 4,9$ и sIgA – $105,7 \pm 3,6$. У взрослых эти показатели составляли $84,0 \pm 6,5$ и $24,6 \pm 10,6$. После вакцинации уровень sIgA в слюне детей снизился, а остальные показатели остались на прежнем уровне. В слюне взрослых повысился уровень IgA.

Установлено, что в слюне пациентов – как детей, так и взрослых – до вакцинации преобладали антитела изотипа А, они определялись у 100% обследованных лиц, и их титр колебался от 1:256 до 1:1024 (для антител различной специфичности). Наиболее высокими были титры антител к *Staphylococcus aureus*. Антитела изотипа IgG были определены у 80% обследованных лиц – в титре от 1:2 до 1:8. Антитела изотипа IgM были обнаружены только у 20% пациентов – также в низких титрах. После вакцинации титры антител различных изотипов возрастали в 2 – 4 раза. Полученные данные доказывают развитие иммунной реакции почти исключительно мукозного типа. У детей она была ещё сильнее, чем у взрослых. Снижение содержания sIgA в слюне детей после вакцинации (при повышении титров соответствующих антител) подтверждает более высокую чувствительность их слизистой к десенсибилизирующему действию вакцины.