

# Теоретические и экспериментальные исследования

---

УДК 616.981.8: 616-097

Е. Т. АЙМУРЗАЕВА

## МЕТОДЫ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПЛЕКСНЫХ АНТИГЕНОВ *B. PERTUSSIS* И ИХ СТРУКТУРА

(Научный центр гигиены и эпидемиологии им. Х. Жуматова)

*Приведены современные литературные данные по изучению антигенной структуры *B. pertussis*, свидетельствующие о ее сложности, многообразии образуемых этим возбудителем биологически активных веществ, каждое из которых имеет большое значение в патогенезе заболевания коклюшем. Описаны различные методы получения антигенных комплексов из микробных клеток *B. pertussis* путем физической и химической обработки с последующим фракционированием полученных экстрактов. Даны характеристика полученных антигенных препаратов *B. pertussis* и показано его использование для совершенствования вакцинопрофилактики коклюша.*

В последнее десятилетие наметилась отчетливая тенденция к повсеместному росту заболеваемости коклюшной инфекцией и утяжелению ее течения. Отсутствие у ряда больных характерных признаков болезни, низкий уровень бактериологического подтверждения, ретроспективность серодиагностики затрудняют своевременное распознавание коклюшной инфекции. Поэтому в современных условиях определенную роль играет раннее выявление больных, препятствующее массовому распространению инфекции. Актуальны проблемы по получению очищенных антигенных препаратов *B. pertussis* и изучение их антигенной и генетической структуры в целях совершенствования способов получения вакцинных препаратов для профилактики коклюша [1,2].

Одной из причин роста заболеваемости коклюшем в последние годы является несоответствие структуры генов, кодирующих основные факторы патогенности, такие, как коклюшный токсин и пертактин, у вакцинных и циркулирующих штаммов *B. pertussis*, отличающиеся по биологическим свойствам [3].

Создание бесклеточной коклюшной вакцины на основе антигенных протективных комплексов, выделенных из *B. pertussis* различными методами, остается актуальной задачей [4].

*B. pertussis* вызывает коклюш – острое инфекционное заболевание, сопровождающееся воспалением горлани, трахеи и бронхов.

По определителю бактерий Берджи *B. pertussis* относится к группе 4 (грамотрицательные кокки) род *Bordetella* [5].

При изучении коклюшных микробов, собранных на протяжении 70 лет, М. С. Захарова и Г. П. Кирьянова [6] установили их исключительную склонность к фенотипической вариабельности, описали изменения в характере роста, морфологии клеток, колоний, происходящие очень быстро при культивировании на искусственных питательных средах. Продолжительное же культивирование микробы в неблагоприятных для его роста условиях приводило к глубоким изменениям в синтезе антигенных компонентов. Эти особенности коклюшных микробов вызывали большие трудности в диагностике заболевания.

Р. Г. Шакирова с соавт. [7] сравнивали патогенные свойства штаммов коклюшного микробы, циркулирующих в 1980-е гг., со штаммами предыдущих лет. Было установлено изменение токсических свойств возбудителя коклюша в сторону их снижения в годы интенсивной иммунизации детей против коклюша и повышения в период сокращения числа привитых детей.

Снижение охвата прививками детей против коклюша в 1980-е гг. привело к росту заболеваемости, произошло изменение серотипового пейзажа коклюшного микробы и увеличение в циркуляции серотипов 1.2.3 и 1.2.0, характерных для довоакцинального периода на фоне доминирования серотипа 1.0.3 [8].

Помимо активной иммунизации уменьшение распространения и тяжести коклюша обусловлено тем, что на протяжении последних десятилетий произошла смена более вирулентного и токсигенного штамма коклюшного микробы 1.2.3 на менее вирулентный и токсигенный 1.0.3 [9].

Как известно, в течение последних 20 лет преобладал штамм сероварианта 1.0.3. Однако анализ данных по серотипированию штаммов *B. pertussis* по Москве в 1990-е гг. выявил увеличение удельного веса серотипов 1.2.3 и 1.2.0 на фоне преимущественной циркуляции сероварианта 1.0.3. Очередному подъему заболеваемости коклюшем в 2000 г. предшествовало увеличение доли этих штаммов, которая в 1998 г., составила 43,4% (1.2.3 – 19%, 1.2.0 – 24,4%), а в 1999 г. – 23,6% (1.2.3 – 12,5%, 1.2.0 – 11,1%). В последующие годы уменьшилась циркуляция штаммов 1.2.0 и 1.2.3 и возрос удельный вес штамма 1.0.3 [10].

Коклюшный микроб обладает повышенной вариабельностью фено- и генотипических свойств. Основными факторами его патогенности являются коклюшный токсин и пертактин. Поэтому внимание исследователей в первую очередь направлено на изучение полиморфизма двух генов: гена, кодирующего S1-субъединицу коклюшного токсина (*ptxS1*), и гена, кодирующего пертактин (*prn*). В базе данных Gen-Bank представлены нуклеотидные последовательности четырех аллелей гена *ptxS1*: *ptxS1A*, *ptxS1B*, *ptxS1D*, *ptxS1E* и одиннадцати аллелей гена *prn* 1–*prn* 11 [11]. Показано, что “невакциновые” аллели *ptxS1*- ( *ptxS1A*-аллель) и *prn*-генов ( *prn*.2 и *prn*.3 аллели) постепенно вытесняют ранее циркулировавшие «вакциновые» аллели *ptxS1* – (*ptxS1B* и *ptxS1D*) и *prn*-генов ( *prn*.1) во многих странах мира [12,13].

М. К. Мазурова с соавт. [3] провели сравнительный анализ структуры генов, кодирующих S1-субъединицу коклюшного токсина (*ptxS1*) и пертактина (*prn*), у 94 штаммов *B.pertussis*, выделенных от больных коклюшем в различные периоды (1948–1999 гг. и 2002–2004 гг.) массовой иммунопрофилактики коклюша в Москве. Полученные результаты дают основание полагать, что одним из критериев выбора производственных вакциновых штаммов должны быть особенности генетической структуры циркулирующих штаммов *B.pertussis*, вызывающих коклюш в настоящее время.

Современные штаммы *B. pertussis* отличаются от вакциновых по структуре гена S1 – субъединицы коклюшного токсина и гена пертактина, что установлено при проведении электрофореза в пульсирующем поле профилям. Изменение био-

логических свойств современных штаммов возбудителя коклюша, вероятно, вызвало снижение протективных свойств вакцины [14].

Антигенная структура бактерий рода *Bordetella* довольно сложная. У них выявлено 14 антигенных компонентов. Родовым антигенным компонентом для возбудителя коклюша является агглютиноген 7, а видоспецифическим – агглютиноген 1. Кроме агглютиногена 1 у *B. pertussis* имеются другие агглютиногены, из которых часто встречаются 2 и 3 и по содержанию этих агглютиногенов выделяют 4 серовара [15].

В реакции преципитации И. А. Лапаева [16] обнаружила до 12 антигенных компонентов, из них идентифицированы L-сывороткой до пяти поверхностных термолабильных компонентов, S-сывороткой – три поверхностных, относительно термостабильных компонента, O-сывороткой один-два соматических компонента.

Иммуноэлектрофоретический анализ экстрактов из 7 лабораторных и 7 свежевыделенных штаммов коклюшного микроба позволил выявить 14 антигенов, причем в тех и других штаммах содержалось 8 общих антигенов, в наборе остальных антигенов имелись различия. Различия в наборе антигенов лабораторных штаммов были более выраженным, чем у свежевыделенных. Указанные штаммы относились к 4 серологическим типам: 1, 1.2., 1.2.3 и 1.3 [17].

Микробная клетка *B. pertussis* содержит ряд антигенных субстанций: протективные антигены, гистаминсенсибилизирующий фактор, лейкоцитоз стимулирующий фактор, токсические субстанции, гемагглютинин и агглютиноген [18].

Согласно современным представлениям основными потенциальными иммуногенами *B. pertussis* являются коклюшный токсин, фибриальный гемагглютинин, агглютиногены, пертактин – белок с молекулярной массой 69 кД [19].

Ведущие протективные антигены – коклюшный токсин, филаментозный гемагглютинин, пертактин, фимбрии или агглютиногены [20].

И. Я. Мошиашвили и Э. К. Фаньковская [21] получали ультразвуковой коклюшный антиген из микробов, выращенных на жидкой питательной среде. Суспензию, содержащую 150 млрд клеток в 1 мл в объеме 200 мл, озвучивали в течение 1 ч при температуре 8–10 °C в акустически “прозрачном” сосуде в стерильных условиях. Дезинтегрированные суспензии центрифugировали

со скоростью 5000 об/мин в течение 1 ч при 8°C, полученную надосадочную жидкость консервировали мертиолятом.

И. А. Лапаева с соавт. [22] представили данные сравнительного изучения методом дезинтеграции коклюшных микробов ультразвуком и химическими детергентами – дезоксихолатом и додецилсульфатом натрия. Используя биологические сорбенты как эритроциты, строма, зимозан, авторы достигли более высокой степени очистки антигенных комплексов.

Разные исследователи выделяли из коклюшных микробов антигенные комплексы методом Буавена, Вестфала, Уайта, Топли и Райстрика. Липополисахариды, выделенные методом Буавена или путем триптического протеолиза, обладали свойствами, сходными со свойствами эндоотоксина энтеробактерий. Липополисахариды, выделенные методом Вестфала, содержали 8,2% азота, 2,6% фосфора, 0,6% нуклеиновых кислот, 18% альдогексозы, 16,5% гексозамина и 5% гексоз и составляли примерно 3,4% веса микробной клетки [23].

Е. П. Москаленко с соавт. [24] разработали методику выделения коклюшного антигенного комплекса путем диализа через целлофановую мембрану при условии выдерживания при 4 °C и диализе против физиологического раствора. Результаты изучения 15 серий концентрированного диализата свидетельствовали о том, что через поры целлофана проходит белковая фракция коклюшных бактерий, высокоактивная в реакциях пассивной гемагглютинации и нейтрализации антител с эритроцитами, сенсибилизованными антигенами коклюшных бактерий.

Т.П. Денисова [25] разработала метод, включающий экстракцию эфиром, для удаления сложного антигенного комплекса с последующей кислотной экстракцией для выделения белкового компонента. Получен серологически однородный препарат агглютиногена путем использования комбинированного метода.

Е. П. Москаленко [26] при помощи сернокислого аммония различной концентрации (20, 30, 40 и 60%) разделил на фракции водорастворимый коклюшный антиген. Выделенные фракции различались по активности в разных серологических реакциях. Наибольший интерес представляла фракция 1а (30% насыщения), образовавшая лишь одну линию преципитации с коклюшными

иммунными сыворотками и высокоактивная в реакции пассивной гемагглютинации.

И. П. Амелина с соавт. [27] выделяли антиген из надосадочной жидкости коклюшного микробы осаждением сернокислым амmonием при 100% насыщения. Осажденную фракцию растворяли до 1/25 исходного объема в 0,15 M NaCl и диализовали против этого же раствора. Для выделения отдельных субстанций использовали колонку с сефадексом G-200. Митогенную активность полученных фракций изучали на мышах. Митогенная активность *B. pertussis* связана с веществами комплексной природы: липополисахаридами, белками, нуклеиновые кислотами.

В. С. Самсонова с соавт. [28] использовали фракционное осаждение солевого экстракта коклюшных микробов спиртом. После первого осаждения экстракта удалялось 40% белка, и содержание белка в центрифугате составляло 1200–1800 мкг/мл, количество антигенов не изменялось, серологическая активность снижалась вдвое. После вторичного осаждения спиртом в растворе выявлялось 5–6 антигенов, содержание белка уменьшилось на 30% и было равно 800–1200 мкг/мл, серологическая активность не изменилась. При прогревании удалялась часть термолабильных антигенов (2–3), содержание белка уменьшалось в среднем на 20% и были выявлены три антигена (один родоспецифический и два видоспецифических).

Н. В. Цветкова с соавт. [18] при разработке параметров иммуноферментной тест-системы для определения антител к коклюшу использовали препарат, полученный путем осаждения белковой фракции дезинтеграта коклюшных бактерий при помощи трихлоруксусной кислоты. Препарат содержал 94% белка и около 6% нуклеиновых кислот. Препарат представлял собой нуклеопротеид, молекулярная масса которого более 20 млн дальтон.

Фракцию коклюшного антигена, выделенную в результате 30% насыщения сульфатом аммония, Е. П. Москаленко с соавт. [29] рассматривали как антигенный комплекс, связанный с поверхностными слоями бактериальной клетки. В качестве антигенного комплекса, связанного с материалом клеточной стенки и цитоплазмы, использовали фракцию дезоксихолатного антигена, выделенную также в результате 30% насы-

щения сульфатом аммония. Выделенные антигенные препараты подвергали в последующем ступенчатой гель-хроматографии на сепадексе Г-25 и Г-200.

В. И. Кувакина [30] использовала для выделения фракции защитных антигенов из активного препарата дезинтегрированных коклюшных культур четыре метода очистки: ступенчатое фракционирование сульфатом аммония, гелевую фильтрацию на сепадексе Г-200, ионообменную хроматографию на ДЭАЕ-целлюлозе и ДЭАЕ-сепадексе. Полученные описанными выше методами антигены были использованы для получения иммунных сывороток, обладающих протективными свойствами.

В. С. Самсонова с соавт. [31] представили результаты опытов по фракционированию экстрактов коклюшных микробов методами гель-фильтрации на сепадексе G-100 и ионообменной хроматографии на ДЭАЕ-целлюлозе. С помощью гель-фильтрации антигенные компоненты коклюшных микробов были разделены на 5 фракций. Наибольшей серологической, иммуногенной и гистаминсенсибилизирующей активностью обладала высокомолекулярная фракция, содержащая 8 и 11 антигенных компонентов. Методом ионообменной хроматографии на ДЭАЕ-целлюлозе антигенные компоненты экстракта распределялись на 5 фракций, и наибольшей серологической активностью обладали фракции, выходящие из колонки в интервале концентрации фосфатного буфера 0,01–0,04 М.

Для фракционирования диализированного антигена В. В. Яговкина и Е. П. Москаленко [32] использовали гель-хроматографию на колонке с ионообменной целлюлозой HW DEAE-650M «Тайопал». Антиген растворяли в дистиллированной воде и проводили ступенчатую элюцию последовательно 0,025 М три-НCl-буфером pH 7,2 – 0,025 М три-НCl с 1 М NaCl pH 7,2 – 0,1 н NaOH pH 8,0. Применили рехроматографию для дальнейшей очистки полученных фракций на колонке с гелем «Тайопал» HW-55. Элюцию проводили дистиллированной водой со скоростью 60 мл/ч. Выделенная фракция обладала гемагглютинирующей активностью.

Антигены *B. pertussis*, изолированные из клеточных стенок, обладают как протективной, так и гистаминсенсибилизирующей активностью. Ги-

стаминсенсибилизирующая активность также обнаружена в надосадочной жидкости, полученной после центрифугирования лизата сферопластов *B. pertussis*. Солевые и ультразвуковые экстракты, полученные из живых микробов, также содержат протективный антиген и гистаминсенсибилизирующий фактор. При обработке полученных антигенов трипсином гистаминсенсибилизирующий фактор разрушается, а протективная активность препарата сохраняется [23].

Термолабильный токсин *B. pertussis* выделяется из бактерий в везикулах (вероятно, липопротеиновой природы), которые при замораживании – оттаивании микробной взвеси присутствуют в большом количестве вне клеток [33].

Р. А. Сюндюкова с соавт. [34] изучали влияние метилированного циклодекстрина на рост *B. pertussis* и на накопление коклюшного токсина параллельно в одних и тех же процессах глубинного культивирования. По данным авторов в присутствии метилированного циклодекстрина в культуральной среде в фазе замедления скорости роста синтез микробной клеткой коклюшного токсина увеличивается в 10 раз.

Для получения высокоочищенного коклюшного токсина Э И. Дробышевская с соавт. [35] использовали последовательную хроматографию на колонках с гидроксилапатитом и лентил-лектин-сефарозой 4B.

А. А. Гуреева с соавт. [36] предложили модификацию метода выделения и очистки коклюшного токсина. При использовании хроматографии с гидроксилапатитом и лентил-лектин-сефарозой 4B выделен препарат с 600-кратной очисткой обладающий лейкоцитозстимулирующей, гистаминсенсибилизирующей активностью.

Таким образом, остаются перспективными проблема получения очищенных антигенных комплексов *B. pertussis* и изучение их структуры. По-прежнему перспективным остается изучение штаммового полиморфизма коклюшного микробы, чтобы судить об эволюционной изменчивости возбудителя коклюша и механизмах, способствующих сохранению возбудителя в условиях массовой иммунизации. Для выбора производственных вакциновых штаммов необходимо учитывать особенности антигенной и генетической структуры штаммов возбудителя коклюша, выделенных в последние годы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Мюллер А.С., Леудвенбург Й., Пратт Д.С. Кооклюш //Бюл. ВОЗ. 1986. Т.64, № 2. С. 133-144.
2. Феклисова Л.В., Стирина Г.В., Шобухова Т.С. и др. Применение новой тест-системы для диагностики коклюшной инфекции //Эпидем. и инфек. болезни. 2000. № 2. С. 59-61.
3. Мазурова И.К., Борисова О.Ю., Комбарова С.Ю. и др. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов *B.pertussis*, выделенных в различные периоды эпидемического процесса коклюшной инфекции //Молекул. генетика, микробиология и вирусология. 2005. № 4. С.21-25.
4. Loosmore S.H., Lealey Y., Klein M. Modern Vaccinology //Plenum Medical. New York, 1994. Р. 319-340.
5. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. / Пер.с англ. / Под ред. Дж.Хоулта, Н.Крига, П.Снита, Дж.Стейли, С.Уильямса. М.: Мир, 1997. С. 73-80.
6. Захарова М.С., Кирьянова Г.П. Генетические исследования микробов рода бордепелла //Микробиология коклюша и ее значение в специфической профилактике. М., 1980. С. 5-15.
7. Шакирова Р.Г., Кузнецова Л.С., Кондратьева А.М. и др. Патогенные свойства свежевыделенных штаммов коклюшного микробы //ЖМЭИ. 1988. № 3. С. 10-14.
8. Бабаченко И.В., Мартынкин А.С., Кузьмина и др. //Педиатрия. 1994. № 3. С. 66-70.
9. Сухарева М.Е. Кооклюш //Фельдшер и акушерка. 1991. № 1. С. 33-38.
10. Попова О.П., Петрова М.С., Чистякова Г.Г. и др. Клиника коклюша и серологические варианты коклюшного микробы в современных условиях // Эпидем. и инфек. болезни. 2005. № 1. С. 44-46.
11. Mooi F.R., He Q., van Oirschot H., Mertsola J. Variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland // Infect. Immun. 1999. V. 67, N 6. P. 3133-3134.
12. Cassiday P.R., Sanden G., Heuvelman K., Popovic T. Polymorphism in *Bordetella pertussis* pertactin and pertussis toxin virulence factors in the United States, 1935-1999 // J. Infec. Dis. 2000. V. 182. P. 1402-1408.
13. Weber C., Boursaux-Eude C., Coralie G. et al. Polymorphism of *Bordetella pertussis* isolates circulating for the last 10 years in France, where a single effective whole-cell vaccine has been used for more than 30 years //J. Clin. Microbiol. 2001. V. 39, N 12. P.4396-4403.
14. Бабаченко И.В., Куррова Н.Н., Ценева Г.Я. Молекулярно-генетические и клинические особенности коклюшной и паракоклюшной инфекции в Санкт-Петербурге //Эпидем. и инфек. болезни. 2005. № 6. С. 41-45.
15. Медицинская микробиология / Под ред. В. И. Покровского. М.: Медицина, 2004. 780 с.
16. Лапаева И.А. Серологическое изучение коклюшных микробов и их защитных антигенов: Автореф. дис. ... канд.мед. наук. М., 1963. 13 с.
17. Самсонова В.С., Хомчев Н.В., Шедъко Н.Н и др. Иммунохимическое исследование антигенной структуры микробов рода *Bordetella* //ЖМЭИ. 1971. № 6. С.17-22.
18. Цветкова Н.В., Борисенко Ю.В., Селезнева Т.С. и др. Разработка параметров иммуноферментной тест-системы для определения антител к коклюшу //Методы иммуноферментного анализа в биологии и медицине. М., 1983. С. 109-113.
19. Шмелева Е.И., Мерцалова Н.У., Сухинова Е.В и др. Экспрессия протективных антигенов *Bordetella pertussis* в процессе размножения бактерий в среде определенного химического состава // ЖМЭИ. 1997. № 2. С. 47-50.
20. Чупринина Р.П., Алексеева И.А., Озерецковский Н.А. Профилактика коклюша: разработка и применение бесклеточных коклюшных вакцин // ЖМЭИ. 2006. №1.С. 99-104.
21. Мошиашвили И.Я., Фаньковская Э.К. Ультразвуковой эритроцитарный диагностик из *B.pertussis*, выращенных в жидкой питательной среде // Детские инфекции. Киев: Здоровья, 1988. С. 92-94.
22. Лапаева И.А., Захарова М.С., Павлова И.Б. Защитные антигены коклюшного микробы, выделенные различными методами // ЖМЭИ. 1966. № 8. С. 72-77.
23. Станиславский Е.С. Бактерии рода *Bordetella* и другие виды из семейства *Brucellaceae* //Бактериальные структуры и их антигенность М., 1971. С. 139-153.
24. Москаленко Е.П., Ильина С.И., Шамне М.П. и др. К характеристике низкомолекулярных антигенов коклюшных бактерий //ЖМЭИ. 1975. № 3. С. 100-104.
25. Денисова Т.П. Получение высокоочищенного агглютиногена *B. pertussis* // ЖМЭИ. 1969. № 5. С. 97-101.
26. Москаленко Е.П. О фракциях растворимого антигена возбудителя коклюша // ЖМЭИ. 1968. № 6. С. 63-67.
27. Амелина И.П., Пронин А.В., Лапаева И.А. Митогенная активность жидкой фазы микробной взвеси *Bordetella pertussis* // ЖМЭИ. 1987. № 7. С.6-10.
28. Самсонова В.С., Хомчев Н.В., Мамаева Е.А. и др. Выделение белково-полисахаридных фракций из экстрактов коклюшного микробы и изучение их иммунохимических и сенситивных свойств //Микробные антигены (выделение, свойства, применение). М., 1978. С. 126-128.
29. Москаленко Е.П., Уразовский С.Ф., Ильина С.И. Антигенные и токсические свойства фракций, выделенных из различных структурных компонентов коклюшных бактерий //Детские инфекции. Киев: Здоровья, 1988. С. 39-43.
30. Кувакина В.И. Химическое и иммунохимическое изучение фракций защитных антигенов, выделенных из активного препарата дезинтегрированных коклюшных микробов: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1970. 16 с.
31. Самсонова В.С., Хомчев Н.В., Мамаева Е.А. и др. Иммунохимическое исследование антигенной структуры микробов рода *Bordetella* // ЖМЭИ. 1975. № 6. С. 73-78.
32. Яговкина В.В., Москаленко Е.П. Физико-химические и иммунобиологические свойства дialisатного антигена *Bordetella pertussis* //ЖМЭИ. 1987. № 12. С.11-15.
33. Голубева О.С., Кушнарев В.М. Электронно-микроскопическое изучение *B.pertussis* в процессе получения термолабильного токсина //ЖМЭИ. 1974. № 10. С. 22-25.
34. Сюндюкова Р.А., Баснакян И.А., Стукалова Н.В., Алексахина Н.Н. Влияние метилированного циклодекстрина на накопление коклюшного токсина в культуре *Bordetella pertussis* в биореакторе // ЖМЭИ. 1999. № 6. С.14-17.
35. Дробышевская Э.И., Лапаева И.А., Спицин С.В. Гибридомы, синтезирующие моноклональные антитела к некоторым токсинам *Bordetella pertussis* // ЖМЭИ. 1986. № 10. С. 8-12.
36. Гуреева А.А., Григорян Г.Ю., Рыбин В.О. Очистка и некоторые свойства коклюшного токсина *Bordetella pertussis* // ЖМЭИ. 1986. № 7. С. 32-37.

**Резюме**

B.*pertussis* антигендік құрылымының соңғы әдеби мәліметтері жазылған, бұл қоздырыштардың биологиялық белсенді заттардың курделілігі мен көптігі, олардың әрқайсының кек жөтел ауруының дамуында үлкен орын алатындығы өрсетілген.

B.*pertussis* микроб торшасынан антиген кешенін алушың әртүрлі жолдары жазылған, физикалық және химиялық тазалау жолдарымен алынған экстракты фракционирлеу (булу). B.*pertussis*-тен алынған антиген препараттарына және оларды көкжөтел вакцинопрофилактикасына пайдалануды жетілдіруге сипаттама берілген.

**Summary**

In the article the contemporary data of the literature on analysis of an antigenic structure B. pertussis, testifying about its complexity, diversity formed by this exciter biologically of active materials are described, which the value of each has a large value in a pathogeny of whooping-cough disease. The different methods of obtaining of antigenic complexes from microbial cells B. pertussis by physical and chemical treatment with the subsequent fractionating of the obtained extracts are described. The characteristic of the obtained antigenic drugs B. pertussis and its usage for perfecting a vaccinal prevention of whooping-cough disease are given.