

Д.м.н., профессор
Балмасова И.П.

ВАКЦИНЫ: НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

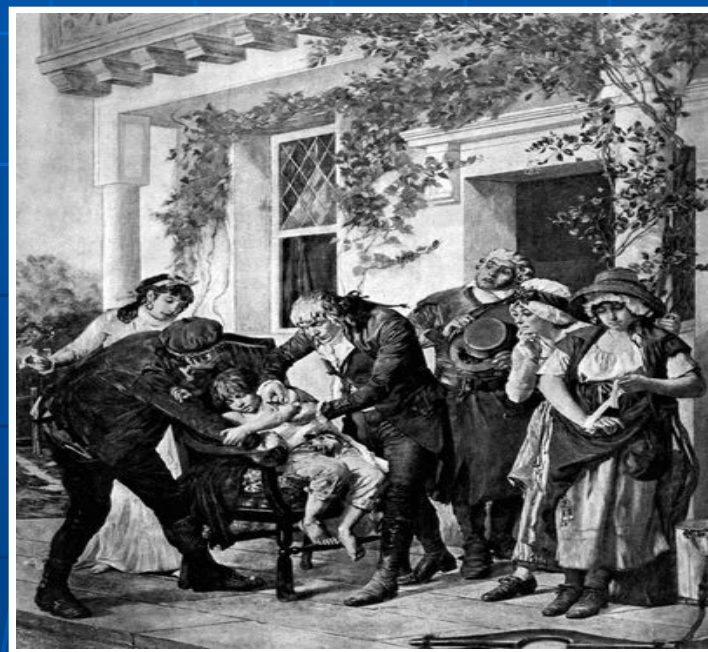
Московский государственный
медико-стоматологический
университет, Российский
университет дружбы народов

ВАКЦИНЫ – антигенные препараты или их аналоги для создания искусственного активного иммунитета с целью профилактики и лечения инфекционных и некоторых неинфекционных заболеваний

ОСНОВОПОЛОЖНИКИ ВАКЦИНОЛОГИИ



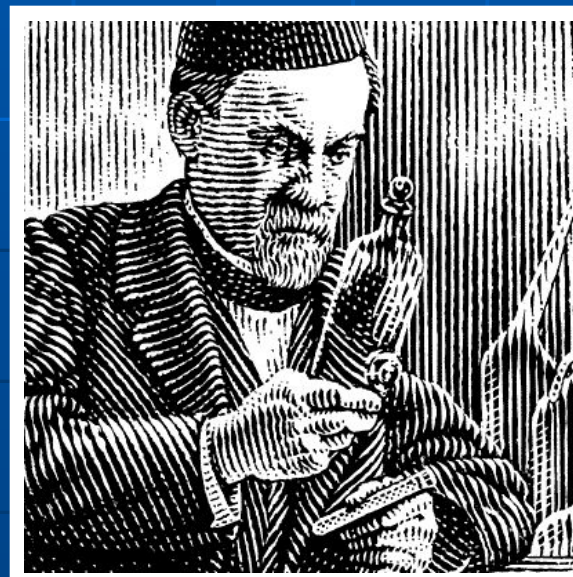
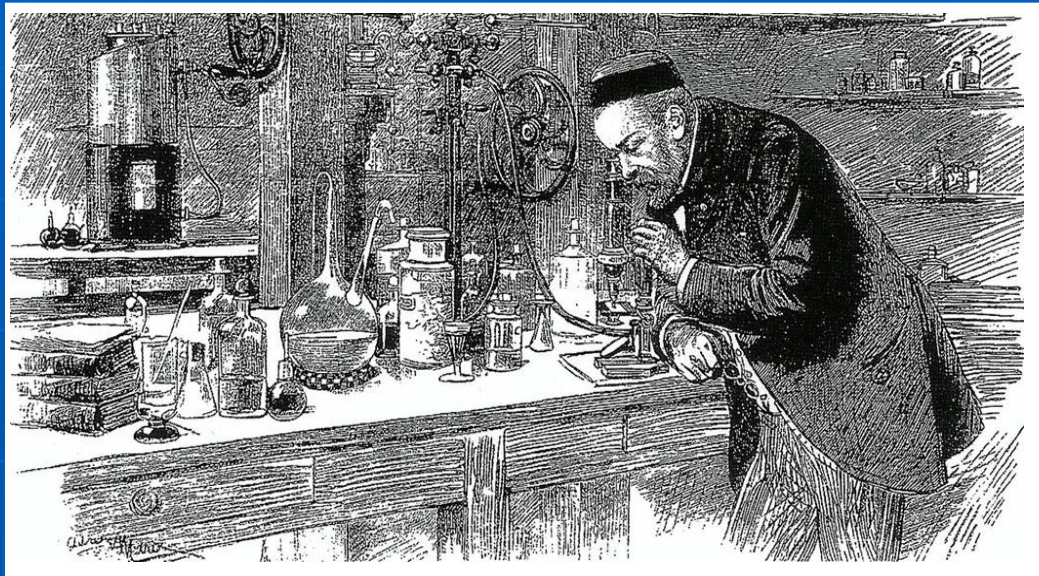
Эдвард Дженнер
(1749-1823)



ОСНОВОПОЛОЖНИКИ ВАКЦИНОЛОГИИ



Луи Пастер
(1822-1895)



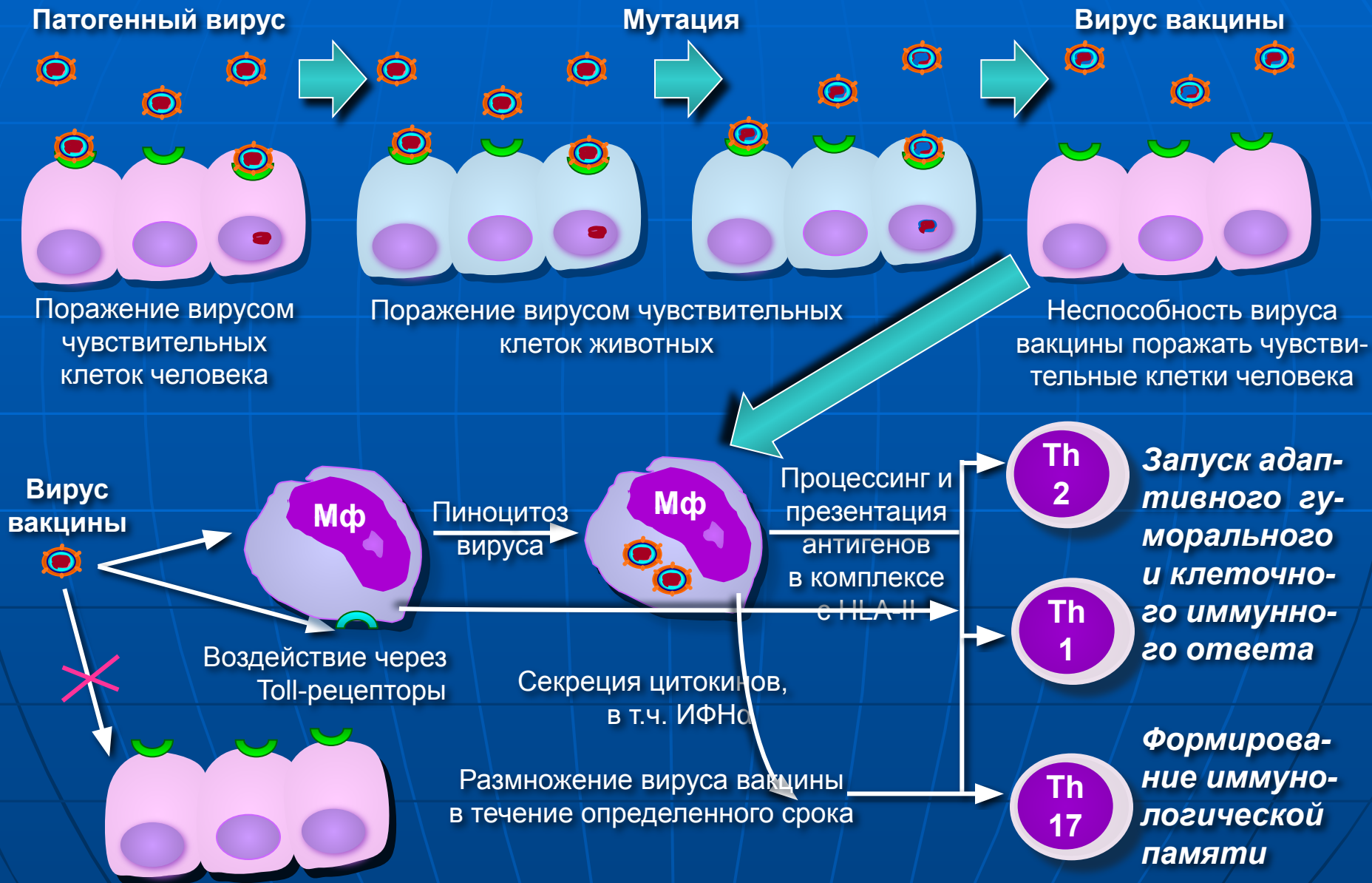
ВИДЫ ВАКЦИН



ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Живые вакцины изготавливают на основе ослабленных (аттенуированных) штаммов микроорганизма со стойко закрепленной авирулентностью (безвредностью)
- Вакцинный штамм после введения размножается в организме привитого и вызывает вакцинальный инфекционный процесс, который у большинства привитых протекает без выраженных клинических симптомов и приводит к формированию стойкого иммунитета
- Вакцинация производится, как правило, однократно только с профилактической целью
- У иммунокомпроментированных лиц живые вакцины могут проявлять реактогенность
- **Недостатки живых вакцин:** возврат патогенности, остаточная вирулентность, неполная инаktivация, часто содержат микробы-загрязнители (контаминанты), требуют специальных условий хранения и, как правило, парентерального введения
- Примеры: вакцины против краснухи (Рудивакс), кори (Рувакс), полиомиелита (Полио Сэбин Веро), туберкулеза (БЦЖ), паротита (Имовакс Орейон).

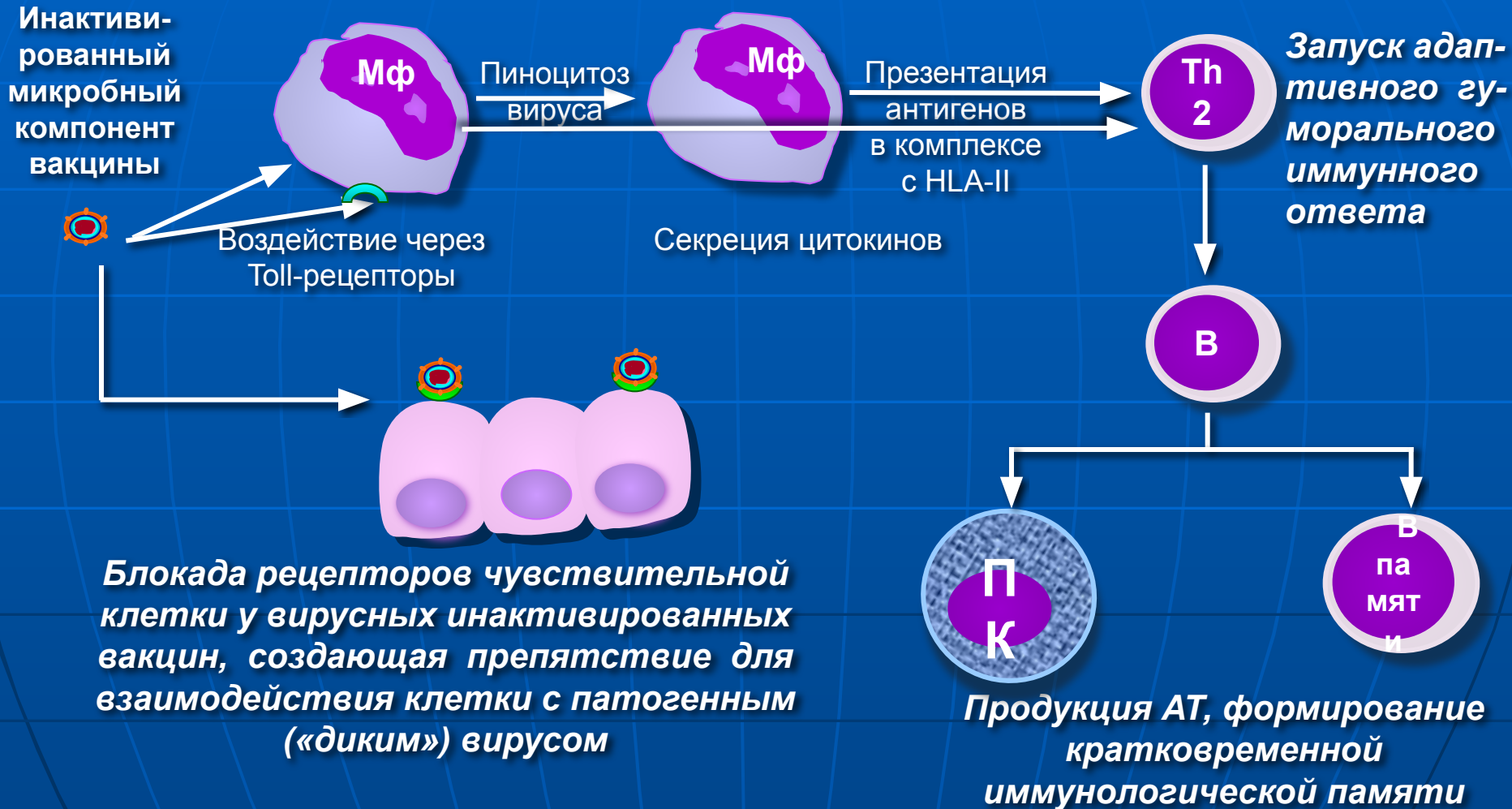
ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ: СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ



ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Инактивированные (убитые) вакцины представляют собой бактерии или вирусы, инактивированные химическим (формалин, спирт, фенол) или физическим (тепло, радиация, ультрафиолетовое облучение) воздействием, либо содержат компоненты клеточной стенки или др. частей возбудителя
- **Положительные стороны:** корпускулярные убитые вакцины легче дозировать, лучше очищать, они длительно хранятся и менее чувствительны к температурным колебаниям, возможно применение не только для профилактики, но и для лечения
- **Отрицательные стороны:** вакцина может содержать до 99 % балласта и поэтому реактогенна, она нередко содержит агент, используемый для инактивации микробных клеток (фенол и др.), микробный штамм не приживляется, поэтому вакцинация проводится в 2 или 3 приема (бустерные иммунизации), требует частых ревакцинаций (АКДС)
- Иммунный ответ на инактивированную вакцину **качественно** отличается от такового на живую вакцину
- Примеры: коклюшная (как компонент АКДС и Тетракок), антирабическая, лептоспирозная, гриппозные цельновирионные, вакцины против энцефалита, против гепатита А (Аваксим), инактивированная полиовакцина (Имовакс Полио или как компонент вакцины Тетракок)

ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ: ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУННОГО ОТВЕТА



АНАТОКСИНЫ

Анатоксины — препараты, полученные из бактериальных экзотоксинов, полностью лишённые токсических свойств, но сохранившие антигенные и иммуногенные свойства

Адсорбированные

анатоксины

Нативные анатоксины (по Рамону)

Культивирование бактерий, продуцирующих экзотоксины, в жидкой питательной среде. Фильтрование через бактериальные фильтры для удаления микробных тел. Инкубирование с 0,3—0,4% раствором формалина в термостате при 37—40°C в течение 3—4 недель. Высокое содержание компонентов питательной среды, которые являются балластными и могут способствовать развитию нежелательных реакций организма.

Для очищения нативных анатоксинов они подвергаются обработке различными физическими и химическими методами (ионообменная хроматография, кислотное осаждение и др.), в результате которых получается концентрированный препарат, который адсорбируется на адьювантах. Активность анатоксина определяется в реакции флоккуляции и выражает-

ся в единицах флоккуляции, или в реакции связывания анатоксинов и выражается в единицах связывания (ЕС).

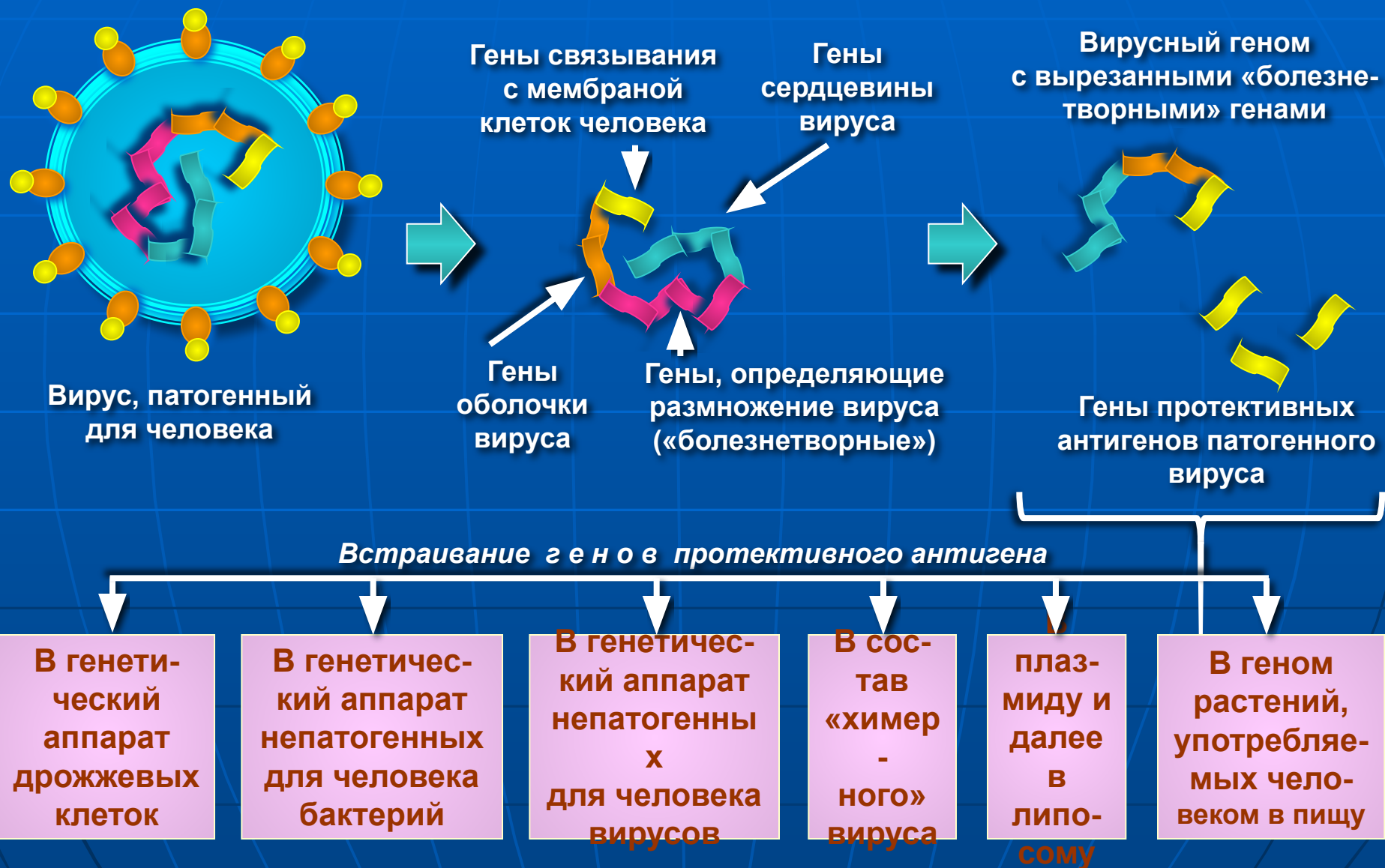
ПРИМЕРЫ: Анатоксины применяются для профилактики и, реже, лечения токсинемических инфекций (дифтерии, газовой гангрены, ботулизма, столбняка, холеры и некоторых заболеваний, вызванных стафилококками)

ХИМИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Химические вакцины создаются из антигенных компонентов, извлеченных из микробной клетки
- Химические вакцины не содержат «балласта» и **наименее реактогенны**
- Примеры: **полисахаридные** вакцины против менингококковой инфекции групп А и С (Менинго А+С), гемофилюс инфлюэнца типа b (Акт-ХИБ), пневмококковой инфекции (Пневмо 23), вакцина с Vi-антигеном брюшнотифозных бактерий (Тифим Ви), ацеллюлярные коклюшные вакцины
- Бактериальные полисахариды являются **тимуснезависимыми** антигенами, неспособными к формированию Т-клеточной иммунологической памяти (особенно у детей), в связи с чем используют их конъюгаты с белковым носителем (дифтерийным или столбнячным анатоксином в количестве, не стимулирующем выработку соответствующих антител, или с белком самого микроба, например, наружной оболочки пневмококка) – это **конъюгированные вакцины**

Примечание: конъюгированные вакцины не следует путать с препаратами **ассоциированных** вакцин, содержащих и анатоксины, и инаktivированные вакцины в иммуногенных дозировках (например, АКДС)

ГЕНОИНЖЕНЕРНЫЕ ВАКЦИНЫ: ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ



ВИДЫ ГЕННОИНЖЕНЕРНЫХ ВАКЦИН

ГЕН ПРОТЕКТИВНОГО АНТИГЕНА

В составе генетического аппарата дрожжевых клеток

В составе генетического аппарата непатогенных бактерий для человека

В составе генетического аппарата непатогенных вирусов для человека

В составе «химерного» вируса

В составе плазмиды, введенной в липосому

В составе генома растений, употребляемых человеком в пищу

Культивирование дрожжей с накоплением в среде целевого антигена, выделение его, очистка, приготовление вакцины путем связывания с адъювантом

Введение трансформированного микроорганизма (сальмонелл, осповакцины, вирусов птичьей оспы, аденовирусов) в организм человека, продукция ими целевого антигена в самом организме

Введение плазмиды с геном протективного антигена внутрь клеток макроорганизма с последующим синтезом этого антигена в организме (около года)

Употребление в пищу трансгенных растений, не требующих термической обработки и содержащих ген протективного антигена

РЕКОМБИНАНТНЫЕ СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ

ДНК-ВАКЦИНЫ

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: вакцины против гепатита В, вируса папилломы человека (ВПЧ), ротавирусов

Примеры: вирус коровьей оспы применен для создания вакцины против ВИЧ-инфекции; сальмонеллы использованы как носители антигенов вируса гепатита В

Примеры: на стадии испытаний вакцины против гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, ВИЧ, энцефалита, сальмонеллеза, туберкулеза, лейшманиоза, малярии

Примеры: «картофельные» вакцины, содержащие HBsAg, В-субъединицу холерного анатоксина, антигены патогенной кишечной палочки

ПРОБЛЕМЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕННОИНЖЕНЕРНЫХ ВАКЦИН

Многие рекомбинантные вакцины вызывают слабый иммунный ответ, возможно, из-за того, что в таких препаратах содержится «голый» белок и отсутствуют другие молекулярные структуры, часто необходимые для запуска иммунного ответа – отсюда потребность в веществах-усилителях (адъювантах)

Не все ясно с безопасностью ДНК-вакцин:

- необходимо исключить онкогенную опасность, так как недостаточно изучено, может ли вводимая ДНК встраиваться в геном клетки человека и вызывать риск развития рака;
- образование антигена в организме может продолжаться длительное время (до нескольких месяцев), а это может привести к развитию различных форм иммуно-супрессии и других патологических явлений;
- чужеродная ДНК может вызвать образование анти-ДНК-антител, которые

Существует немало опасений и сомнений в отношении "съедобных растительных вакцин" индуцировать различные формы аутоагрессии и иммунопатологии;

- насколько интенсивным будет иммунный ответ на пищевые продукты;
- сохранится ли антиген в кислой среде желудка,
- как избежать риска для "созревания" растительных вакцин,
- способны ли антигены переносить хранение пищевых продуктов,
- как оптимально дозировать препарат

ВАКЦИНЫ, ПРОИЗВОДИМЫЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

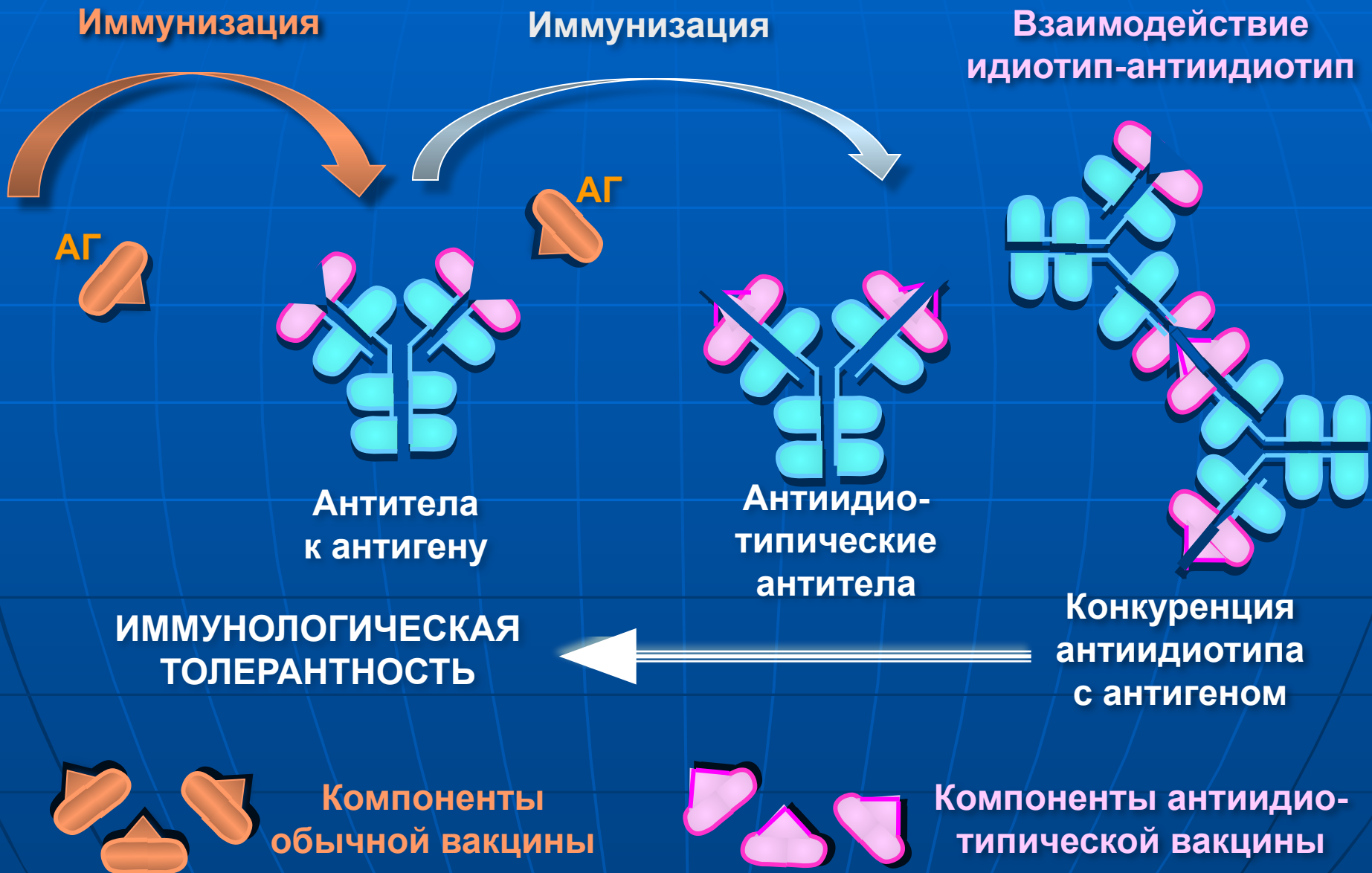
<i>Виды вакцин</i>	<i>Инфекции, для профилактики которых применяются вакцины</i>
Живые вакцины	Бруцеллез, грипп, корь, лихорадка Ку, желтая лихорадка, эпидемический паротит, полиомиелит, сибирская язва, туберкулез, сыпной тиф, туляремия, чума
Инактивированные и субъединичные вакцины	Бешенство, брюшной тиф, грипп, клещевой энцефалит, коклюш, холера, лептоспироз, гепатит А, сыпной тиф, герпес I и II типа
Химические вакцины	Менингококковая инфекция, холера, брюшной тиф
Анатоксины	Дифтерия, столбняк, гангрена, ботулизм, холера, стафилококковые и синегнойные инфекции
Рекомбинантные вакцины	Гепатит В (Эувакс В)
Вакцины с искусственным адъювантом	Гриппозная вакцина с полиоксидонием, вакцина гепатита А с полиоксидонием

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

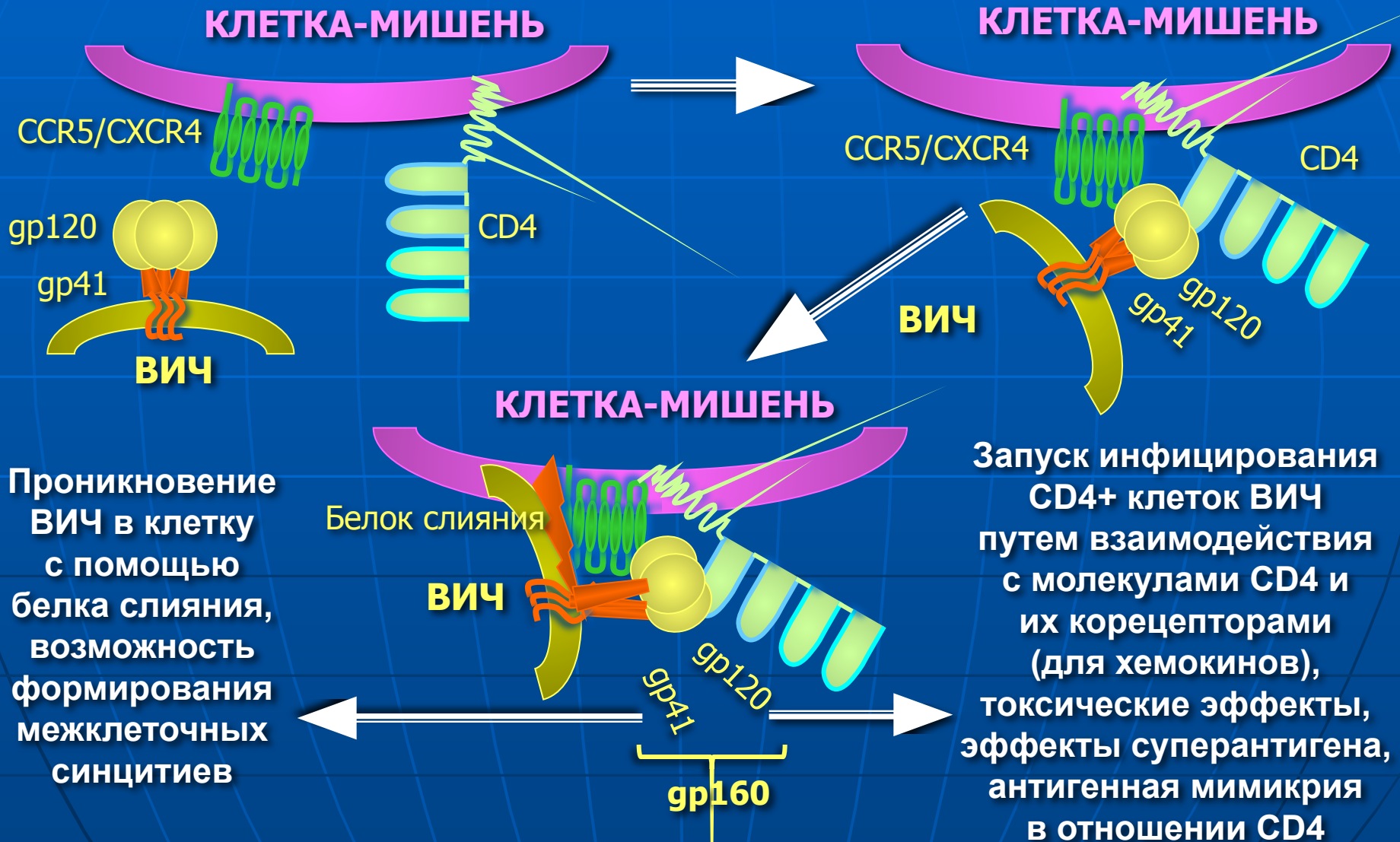
- Синтетические вакцины представляют собой синтезированные из аминокислот пептидные фрагменты, которые соответствуют аминокислотной последовательности тем структурам вирусного (бактериального) белка, которые распознаются иммунной системой и вызывают иммунный ответ
- **Положительные стороны:** у синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (возврат патогенности, остаточная вирулентность, неполная инаktivация и т.п.). Синтетические вакцины обладают высокой степенью стандартности, они слабо реактогенны и безопасны
- **Отрицательные стороны:** синтетические вакцины менее эффективны, по сравнению с традиционными, т.к. дают меньшую иммуногенность, нежели нативные микробные антигены. Однако, сочетанное использование одного или двух иммуногенных белков в составе синтетической вакцины обеспечивает формирование иммунологической памяти

Примеры: экспериментальные синтетические вакцины получены против дифтерии, холеры, стрептококковой инфекции, гепатита В, гриппа, ящура, клещевого энцефалита, пневмококковой и сальмонеллезной инфекций

АНТИИДИОТИПИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ: ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ

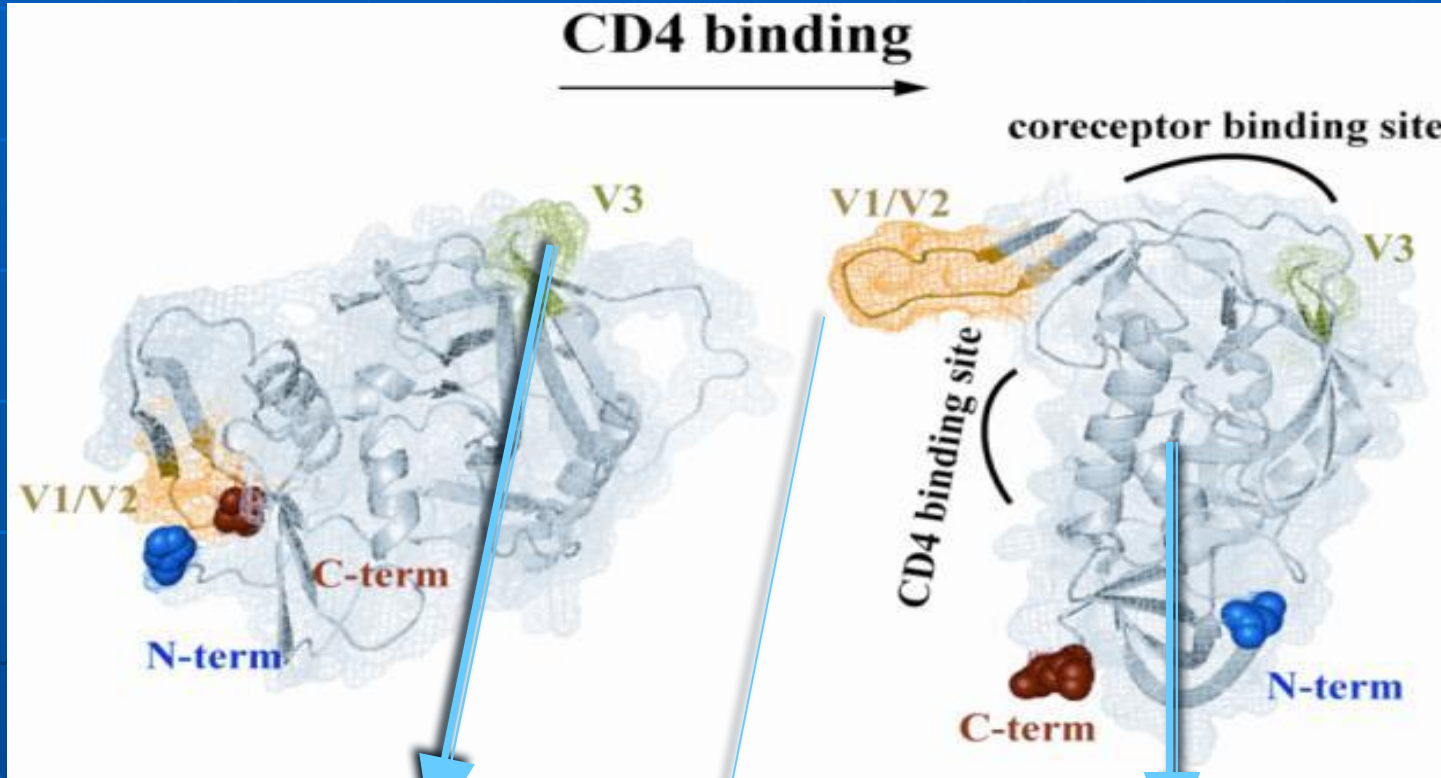


ПРОЦЕСС ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИЧ С РЕЦЕПТОРАМИ КЛЕТКИ-МИШЕНИ – CD4



СТРУКТУРА gp120 И КОНФИГУРАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭТОГО БЕЛКА В ПРОЦЕСС ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИЧ С CD4 РАЗНЫХ КЛЕТОК

До взаимодействия с CD4



После взаимодействия с CD4

Активация В-лимфоцита суперантигеном gp120

Изменчивость ВИЧ

Инфицирование Т-лимфоцита и моноцита/макрофага через gp120

НЕАНТИГЕННЫЕ ВАКЦИНЫ

Неантигенные вакцины содержат клетки организма человека в состоянии иммунизации или их отдельные компоненты, а также компоненты клеток микроорганизмов, отвечающих за образование антигенов

ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ

Принцип получения:

Из крови больного выделяют предшественники дендритных клеток и культивируют в лабораторных условиях. Одновременно из опухоли пациента выделяют белки-антигены и добавляют к дендритным клеткам. Дендритные клетки в состоянии презентации опухолевых антигенов возвращают в организм больного для более эффективной борьбы с опухолью.

Примеры:

У мышей дендритные вакцины помогают предупредить повторное развитие карциномы после удаления опухоли. Испытания этих вакцин на людях с IV стадией заболевания показали их безвредность и, реже, – поло-

РИБОСОМАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Принцип получения:

Вакцины получают в форме рибосом, имеющих в каждой клетке и продуцирующих белки в соответствии с матрицей – информационной РНК.

В состав вакцины входят рибосомы бактерий разных видов

Примеры:

Вакцины для профилактики и лечения инфекционных процессов респираторного тракта (ИРС-19, Рибомунил, бронхомунал), а также дизентерийная вакцина

ВАКЦИНЫ ДЛЯ БОРЬБЫ С НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

За последние годы методами генной инженерии разработаны вакцины:

- Для терапии – против *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, провоцирующей астму и атеросклероз *Chlamydia pneumoniae*
- Для терапии и хирургии: завершено доклиническое изучение вакцины из цельных клеток *Helicobacter pylori* для профилактики язвы желудка и двенадцатиперстной кишки
- Для стоматологии – против бактерии *Porphyromonas gingivalis*, вызывающей воспаление десен

Полным ходом идет разработка препаратов для иммунопрофилактики и иммунотерапии онкологических заболеваний. В опухоль можно вводить разные гены в составе ДНК-вакцин: те, что кодируют раковые антигены, гены цитокинов и иммуномодуляторов, гены «уничтожения» клетки. Все эти гены можно использовать одновременно, организуя массированную атаку вакцинами разных видов

Есть надежда, что в XXI веке вакцины помогут снизить заболеваемость диабетом, миокардитом, атеросклерозом и другими «неинфекционными» болезнями. В перспективе — создание средств иммунологической защиты от наркозависимости и курения, конструирование вакцин для лечения и предупреждения аллергии, аутоиммунных заболеваний

ВОЗМОЖНЫЕ МАЛОИЗУЧЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВАКЦИНАЦИИ

Вакцинация детей в США против паротита проявила нечаянный «побочный» эффект: резко снизилась заболеваемость эндокардитом. Обследование подтвердило, что большинство больных, страдающих этим тяжелым заболеванием, приводящим к порокам сердца, в раннем детстве перенесли паротит

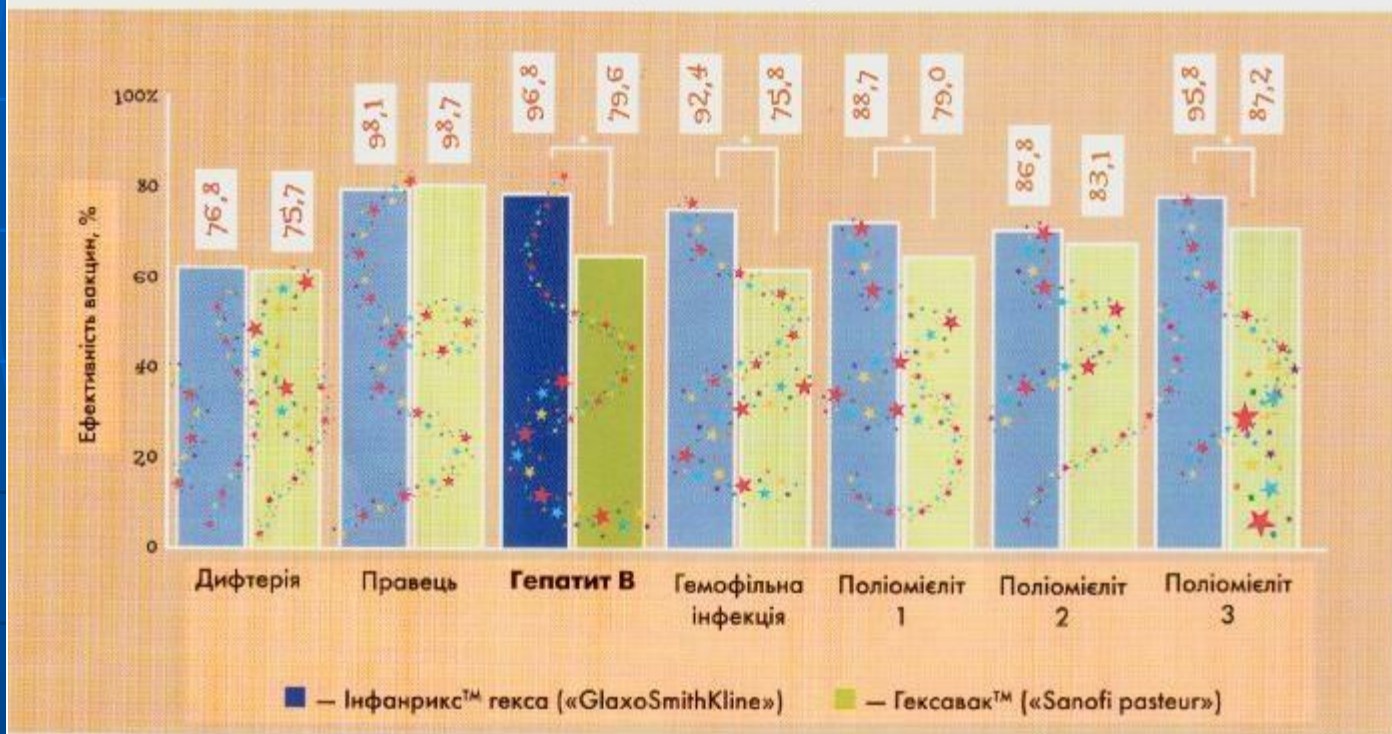
При инфицировании человека ретровирусами, реовирусами, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна—Барр, происходит формирование антител, которые атакуют клетки поджелудочной железы, что может привести к развитию инсулинозависимого диабета. Ожидает ли человека тот же эффект при вакцинации этими вирусами?

У 10–20% пациентов с синдромом врожденной краснухи, то есть у детей, матери которых переболели краснухой в последнем триместре беременности, развиваются нарушения углеводного обмена, не связанные с прямым действием возбудителя. Наблюдаются ли эти явления при вакцинации против краснухи?

ВАКЦИНАЦИЯ – одно из величайших достижений человечества в области медицины и сохранения здоровья человека в глобальном масштабе. Перспективы развития вакцинологии безграничны, но им сопутствует огромное число как прикладных, так и фундаментальных проблем.



Енджерикс-В у складі ІНФАНРИКС ГЕКСА забезпечує чудовий захист від гепатиту у порівнянні з кращими європейськими вакцинами²





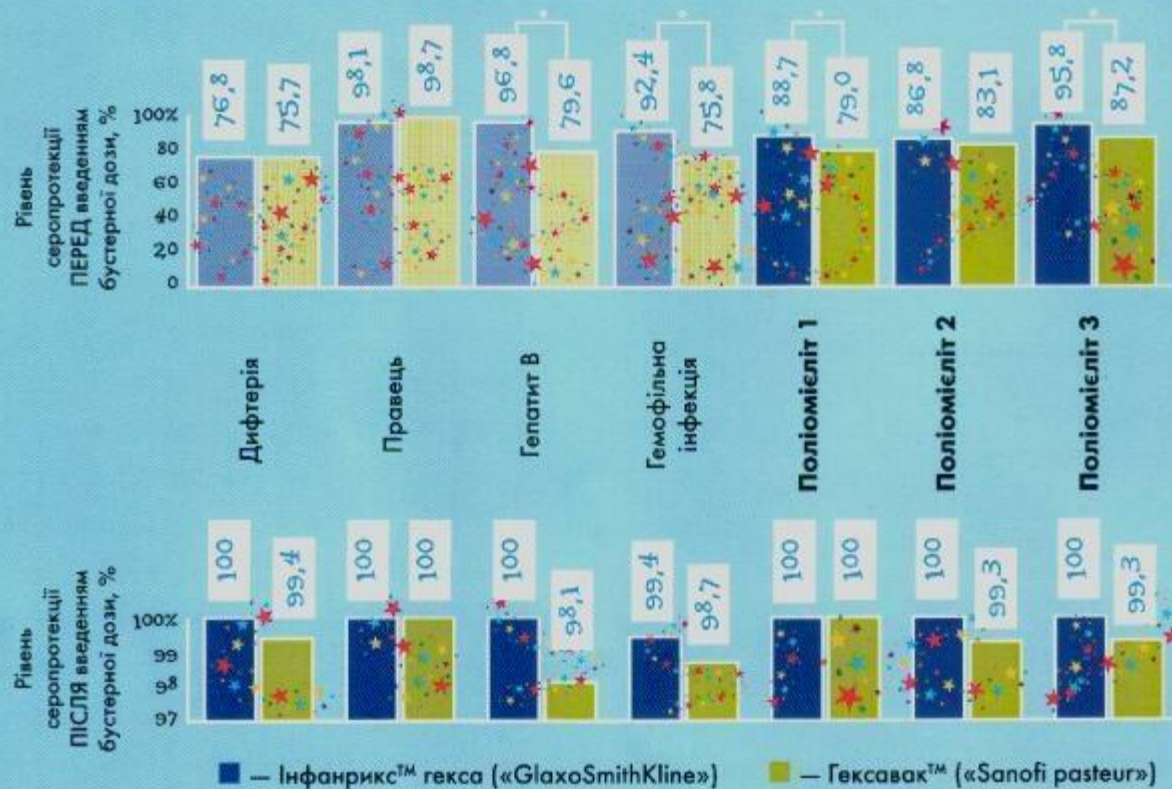
Комбінована вакцина Інфанрикс забезпечує надійний захист від 6 захворювань, у тому числі — від гепатиту В (Нер В)

Енджерикс-В перевершує вимоги ВООЗ до генно-інженерних вакцин проти гепатиту В

Специфікація генно-інженерних вакцин проти гепатиту В			
Параметр	Вимоги ВООЗ	Вимоги GSK	Вакцина Енджерикс
Склад HBsAg	90%	95%	98% ¹
Склад ДНК	100 пікограм	10 пікограм	2,5 пікограм



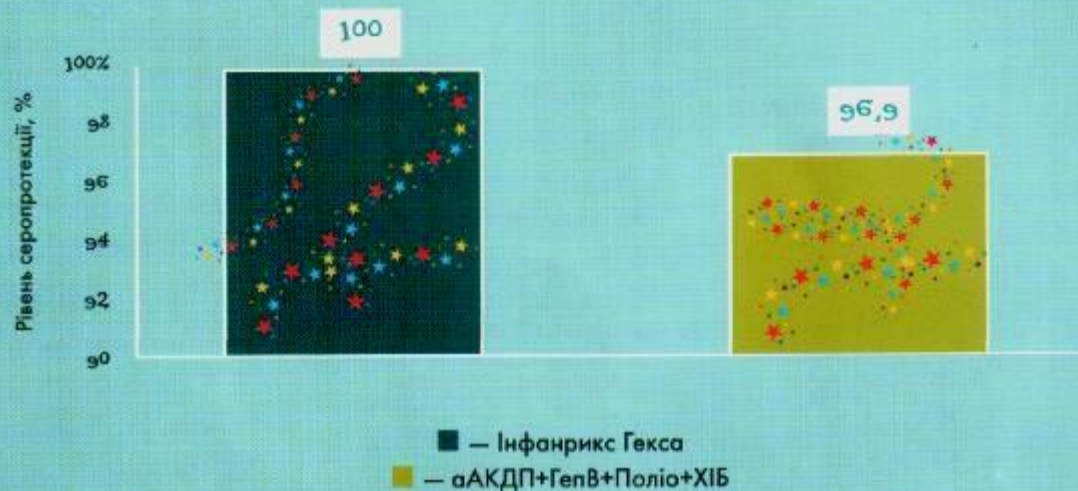
Комбінована вакцина Інфанрикс пропонує чудовий захист від 6 захворювань, у тому числі — від поліомієліту





Комбінована вакцина Інфанрикс Гекса надає безкомпромісний захист від Нів-інфекції

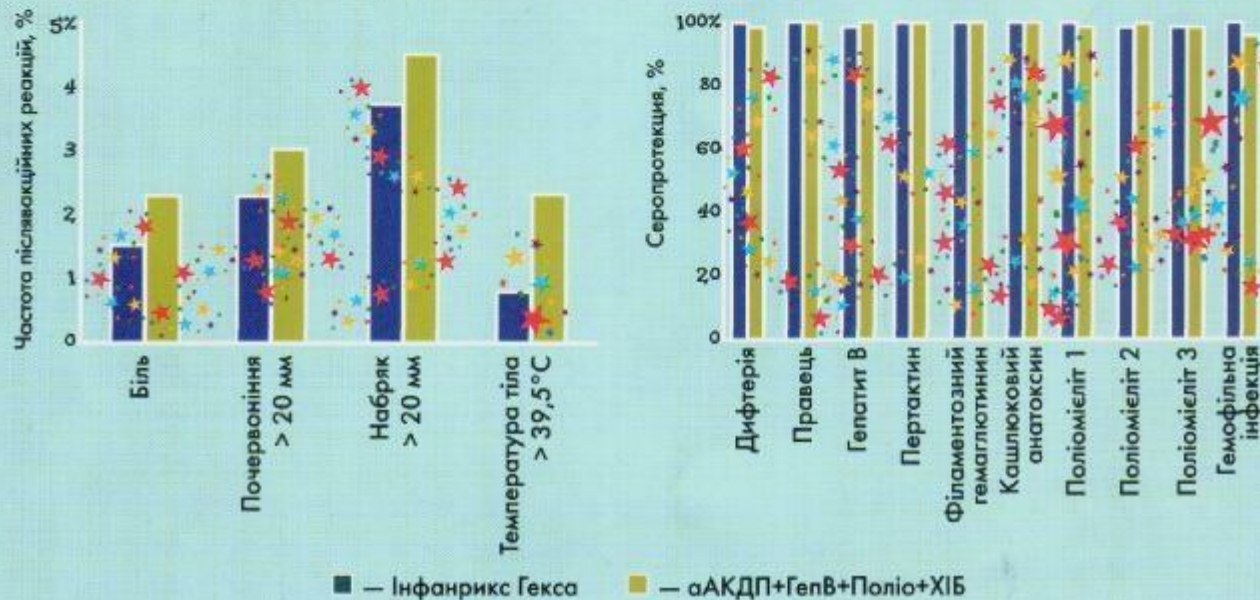
Рівень серопротекції та GMTs для анти-PRP після третьої дози¹





Досвід використання сімейства вакцин Інфанрикс дозволив розширювати його антигенний склад, не збільшуючи при цьому реактогенність вакцини

Комбіновані вакцини Інфанрикс надають оптимальний захист проти шести
захворювань без втрати імуногенності або збільшення реактогенності



ВАРІАНТ 1

вводити

4

вакцини
роздільно

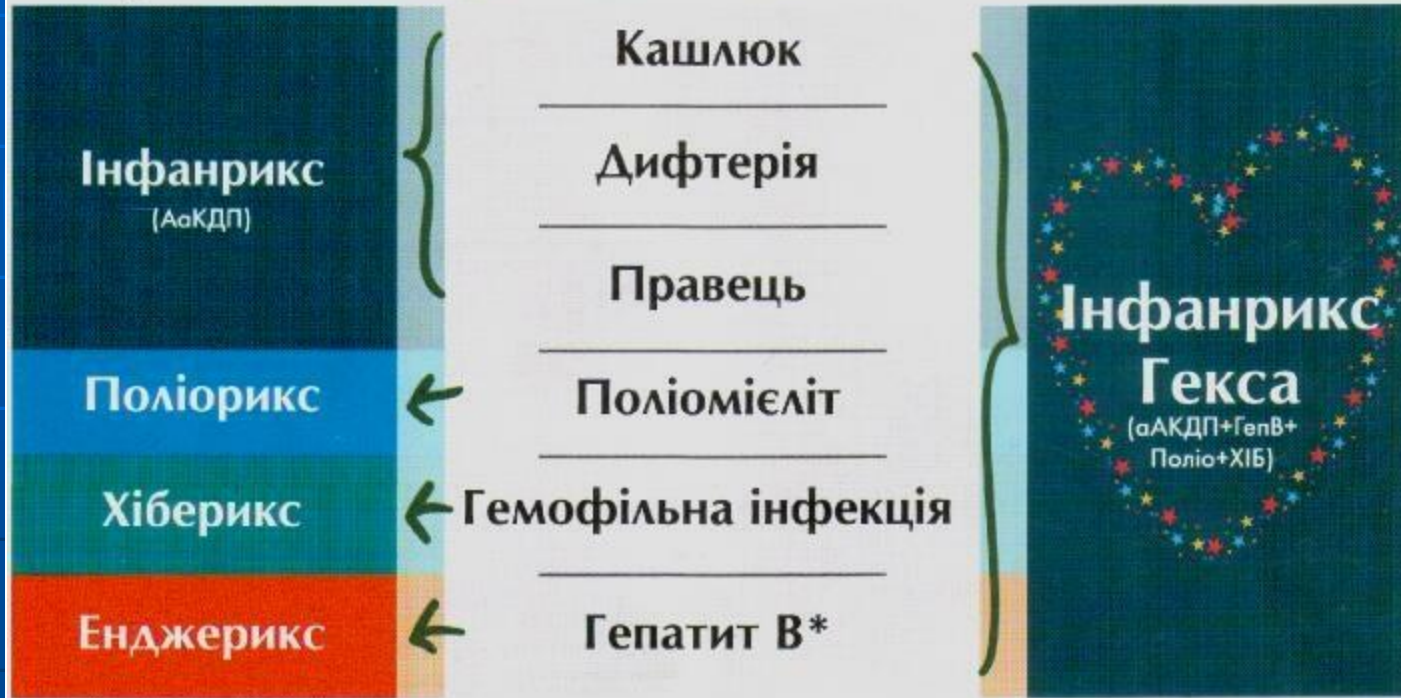


ВАРІАНТ 2

одноразово ввести

1

шестикомпонентну
вакцину





СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!