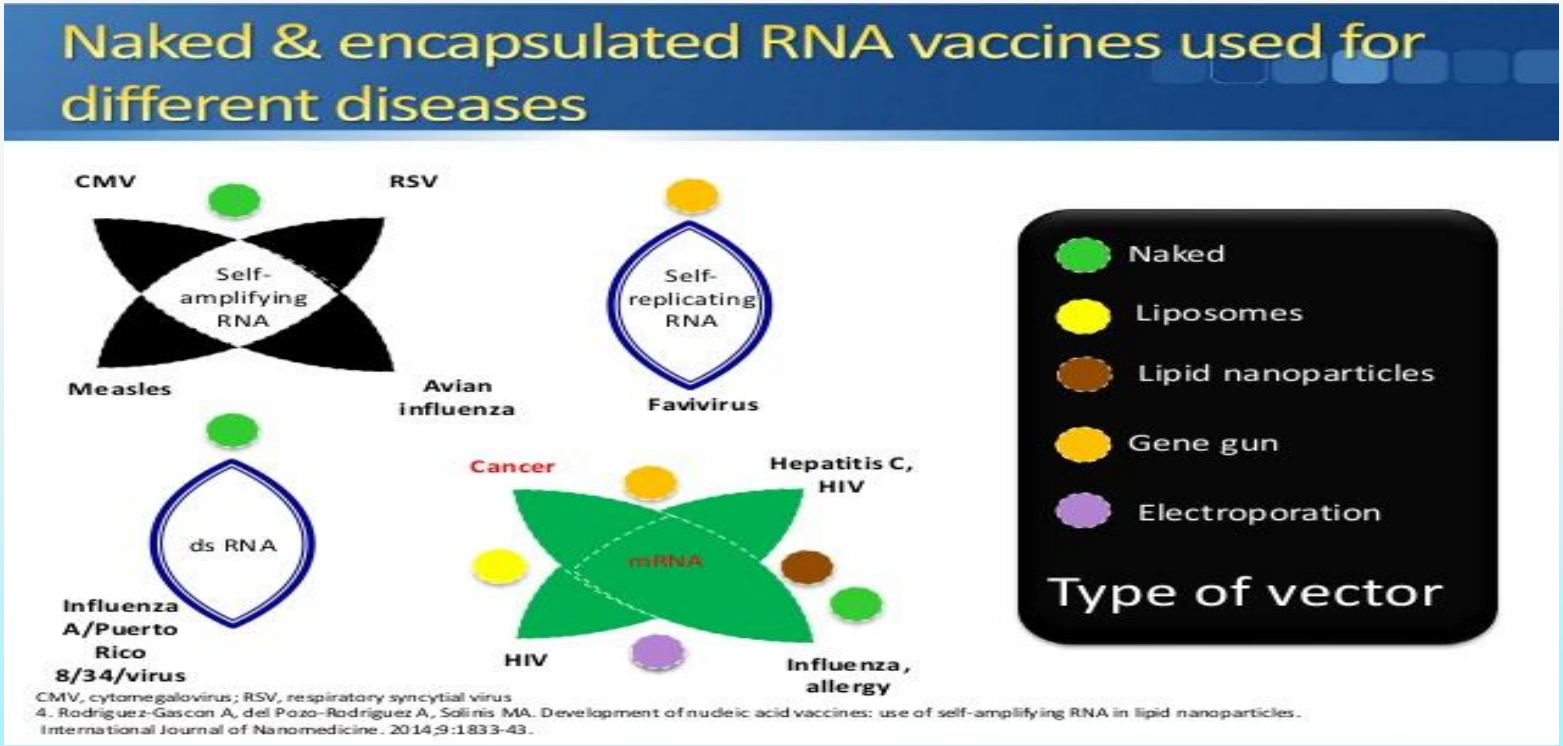
ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

ИНФЕКЦИЙ

Рибосомальные вакцины

Используют выделенные РБ с матрицей в чистом виде.

Бронхиальные ВЦ: ИРС-19, Бронхо-мунал, Рибомунил



Убитые (инактивированные, нереплицирующиеся) вакцины

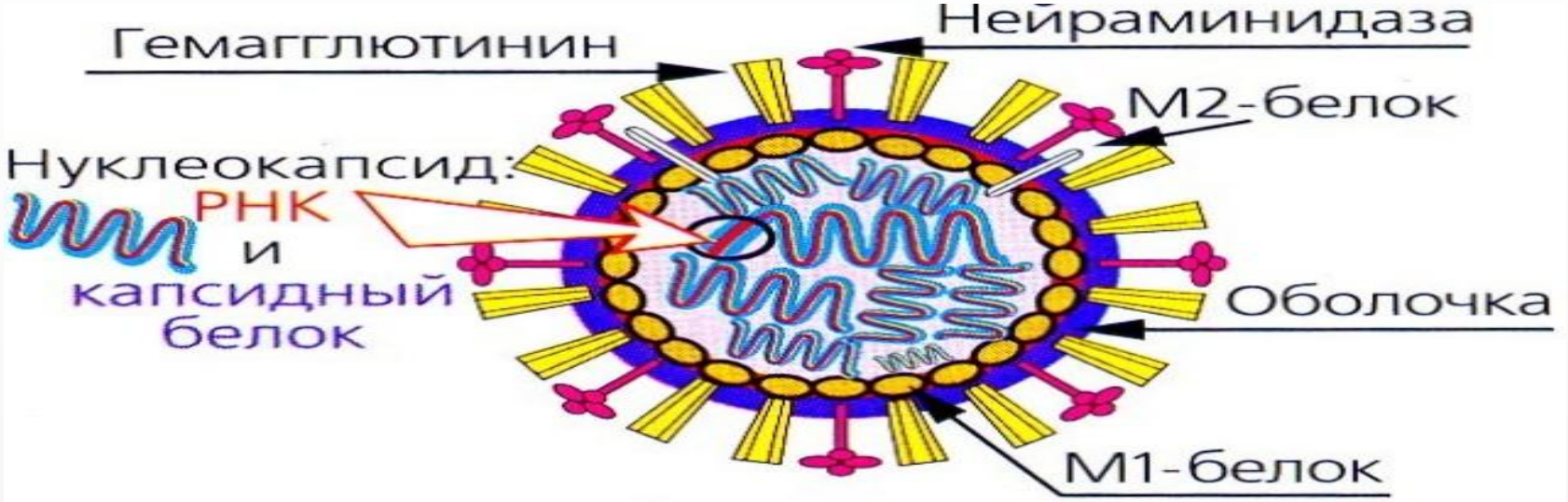
Они содержат:

- убитые патогенные микроорганизмы – цельномикробные, цельновирионные, корпускулярные – содержат полный набор АГ (коклюш (компонент АКДС), бешенства, гепатита А)
- или их фрагменты – сплит (расщепленные);

Расщепленные (сплит) вакцины (второе поколение)

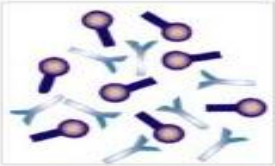
- **Сплит-вакцины** содержат частицы разрушенного вируса - поверхностные и внутренние белки. Изготавливается вакцина путем расщепления вирусных частиц при помощи органических растворителей или детергентов. Сплит-вакцины характеризуются значительно меньшим риском побочных реакций, предположительно в связи с разрушением пространственной структуры вируса.
- Данный тип вакцин более совершенен, чем цельновирионные, однако в связи с тем, что в вакцину попадают внутренние компоненты вируса гриппа возможно развитие непереносимости и аллергических реакций на данный тип вакцин. В связи с наличием внутренних частиц вируса переносимость сплит-вакцин хуже, чем у субъединичных вакцин.

-субъединичные, лишь отдельные компоненты патогенного МО (ацеллюлярная коклюшная, ВЦ менингококковая, против гемофилусной инфекции.



ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РОССИИ

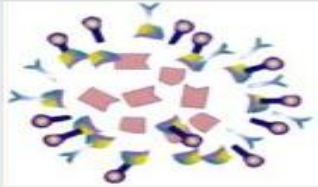
СУБЪЕДИНИЧНЫЕ



- **ИНФЛЮВАК** *(Нидерланды)*
- **АГРИППАЛЛ** *(Италия)*
- **ГРИППОЛ** *(Россия)*
- **ГРИППОЛ ПЛЮС** *(Россия)*
- **ГРИППОЛ НЕО** *(Россия)*

СПЛИТ-ВАКЦИНЫ

- **ВАКСИГРИП** *(Франция)*
- **ФЛЮАРИКС** *(Англия, Россия)*
- **БЕГРИВАК** *(Германия)*

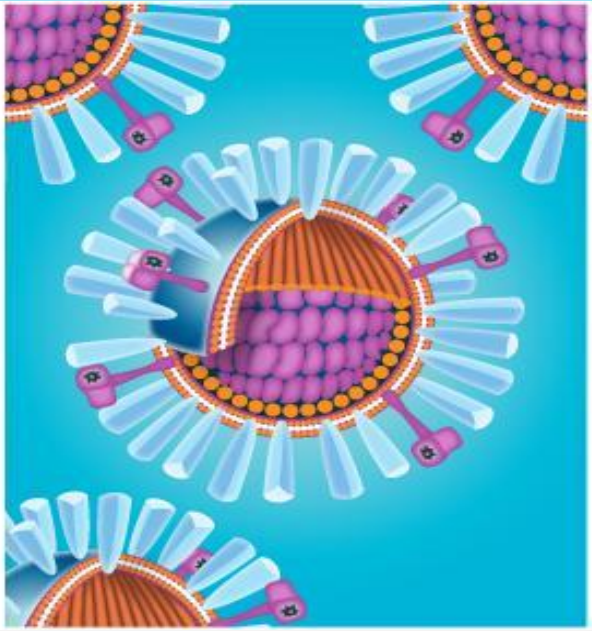


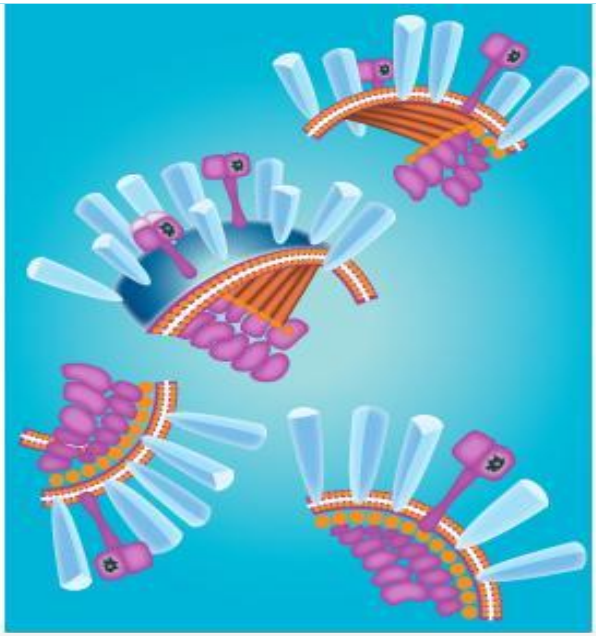
СОСТАВ

нейроминидаза
гемагглютинин

нейроминидаза
гемагглютинин
белки оболочки
белки внутренние

Инактивированные противогриппозные вакцины





Цельновирионная вакцина — это цельные инактивированные вирусные частицы

Гриппoвак

ИГВ

Расщепленная (сплит-) вакцина — это высокоочищенные разрушенные вирусы

Ваксигрипп

Флюваксин

Флюарикс

Субъединичная вакцина содержит только гемагглютинин и нейраминидазу

Гриппол плюс

Гриппол

Инфлювак

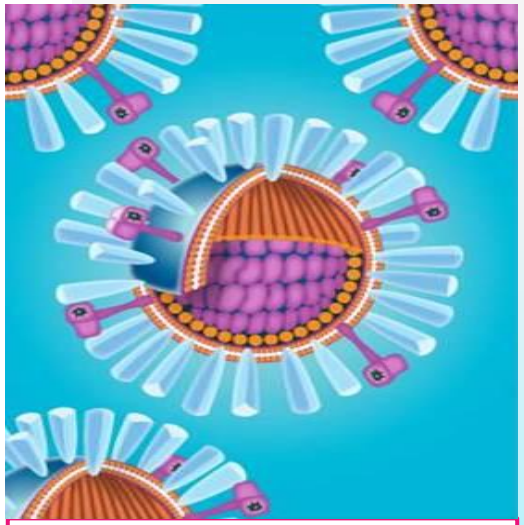
Убитые (инактивированные) вакцины

Высоковирулентный штамм

Нагревание(56-58С)

Обработка формалином, ацетоном, спиртом

Высушивание вакцин



Цельновирионная вакцина

Хранение при 4-8°С

ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ

ПРЕИМУЩЕСТВА ИНАКТИВИРОВАННЫХ ВАКЦИН

- Легче дозировать
- Легче очищать
- Длительно хранятся
- Очищенный иммуногенный Б (субъединичные) стабилен и безопасен, его хим св-ва известны, в нем отсутствуют Б и НК, значит нет нежелательных эффектов)

НЕДОСТАТКИ

- Может содержать фенол
- Микробный штамм не приживляется – слабый ИМН ответ – требуется бустерная иммунизация (ревакцинация)
- Очистка специфического белка дорогая
- Конформация выделенного Б может отличаться от той, которую он имеет in situ, что может приводить к изменению его АГ свойств
- Реактогенность (корпускулярные 99% балласта)

Типы противогриппозных вакцин

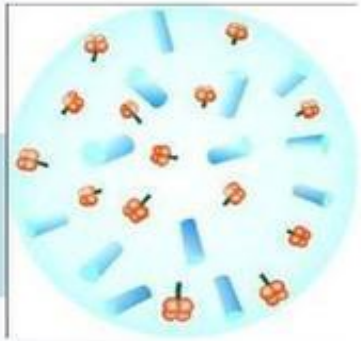
Реактогенность

Цельновирионные

Сплит вакцины

Степень очистки

Субъединичные вакцины



Know How вакцины **Инфлювак:** субъединицы в виде сфероподобных «розеток» обеспечивают иммунный ответ, равный ЦВВ.

MyShared

Рекомбинантные вакцины

Клонирование генов, обеспечивающих синтез необходимых антигенов

Введение этих генов в вектор

Введение векторов в клетки –продуценты (вирусы, бактерии, грибы)

Культивирование клеток in vitro

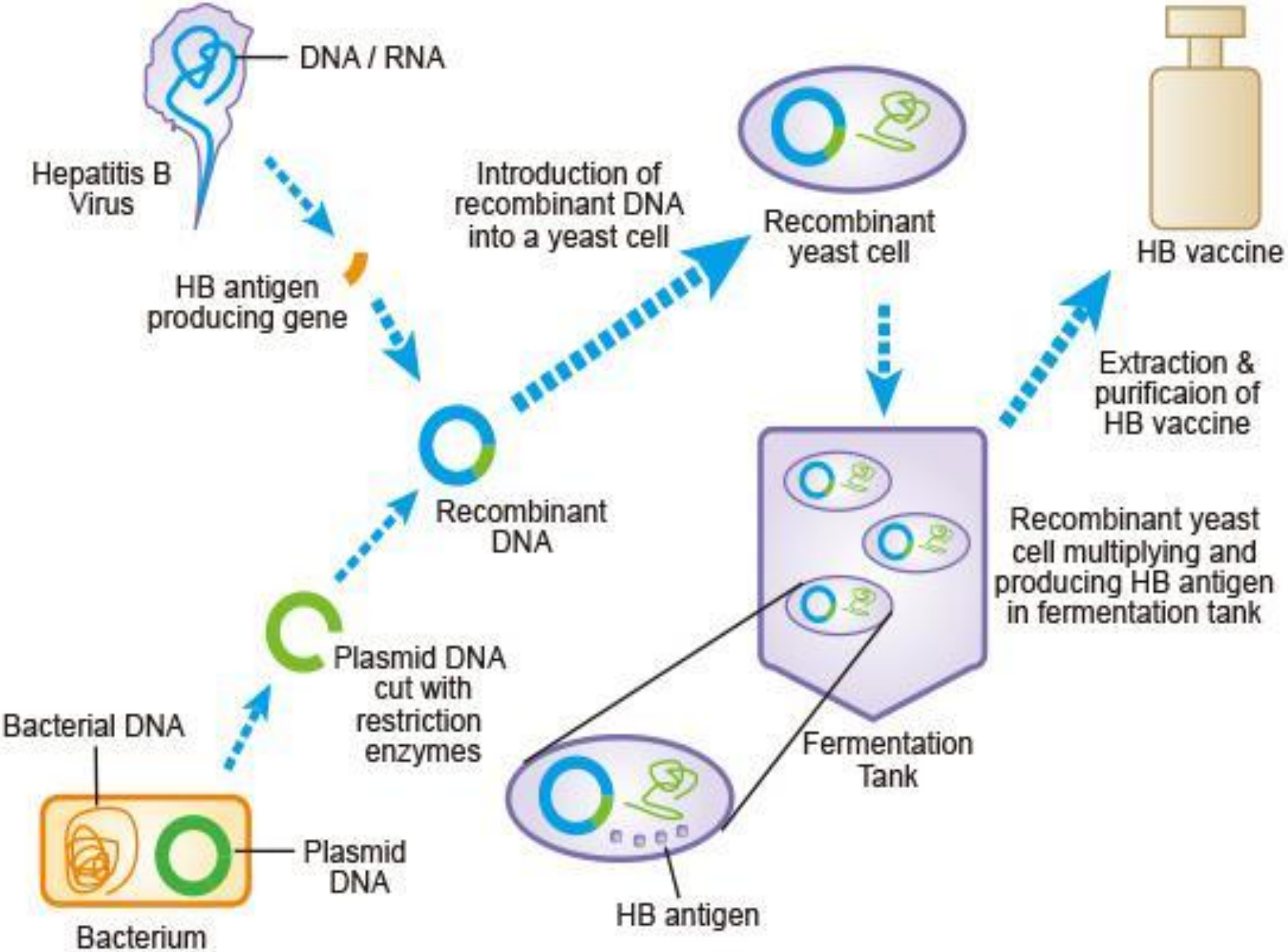
Отделение антигена

Очистка антигена

Определение % клеток, содержащих вектор

Генно-инженерные (рекомбинантные) вакцины

- **Генно-инженерные вакцины** содержат антигены возбудителей, полученные с использованием методов генной инженерии, и включают только высокоиммуногенные компоненты, способствующие формированию защитного иммунитета.


DNA / RNA
Hepatitis B Virus
HB antigen producing gene
Introduction of recombinant DNA into a yeast cell
Recombinant yeast cell
HB vaccine
Extraction & purificaion of HB vaccine
Recombinant DNA
Recombinant yeast cell multiplying and producing HB antigen in fermentation tank
Plasmid DNA cut with restriction enzymes
Bacterial DNA
Fermentation Tank
Plasmid DNA
HB antigen
Bacterium

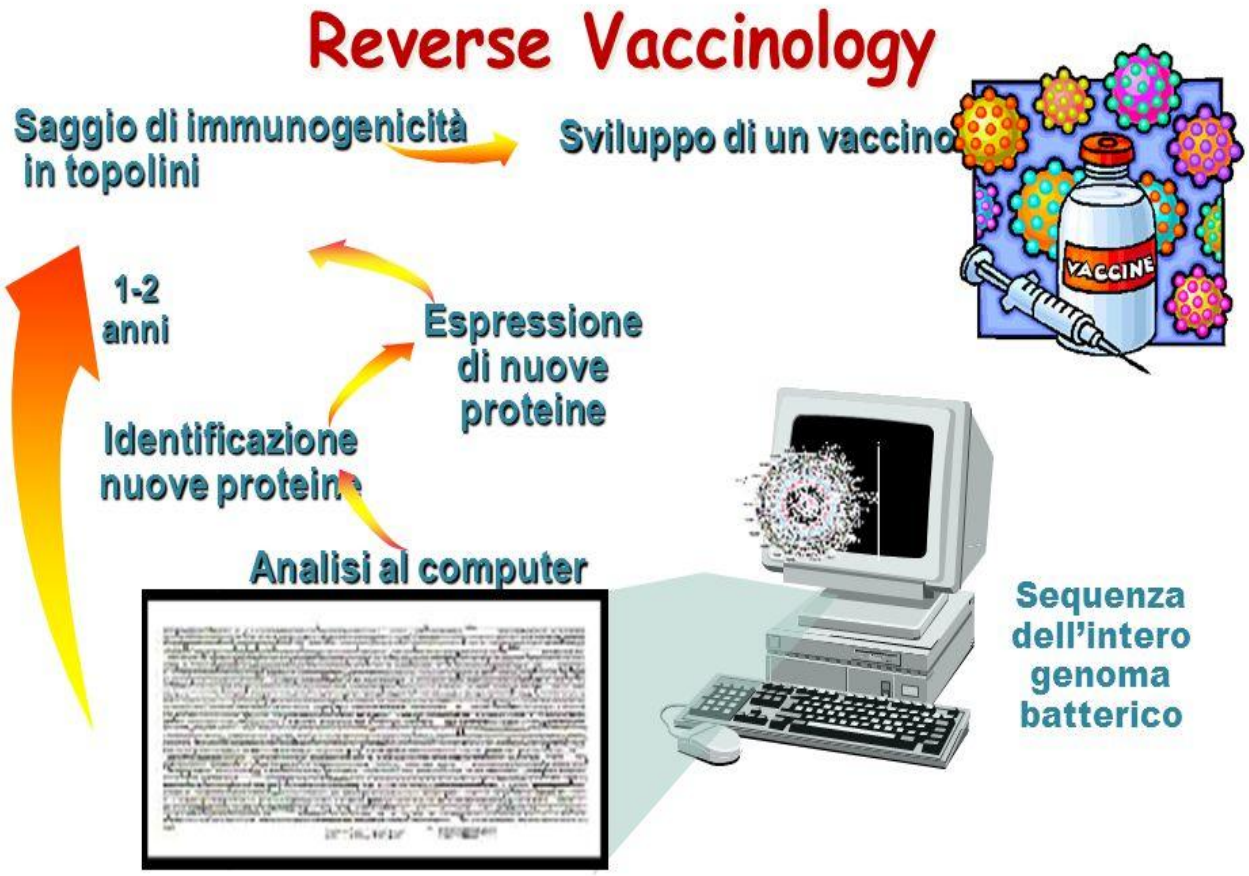
Требования, предъявляемые к вирусу-вектору

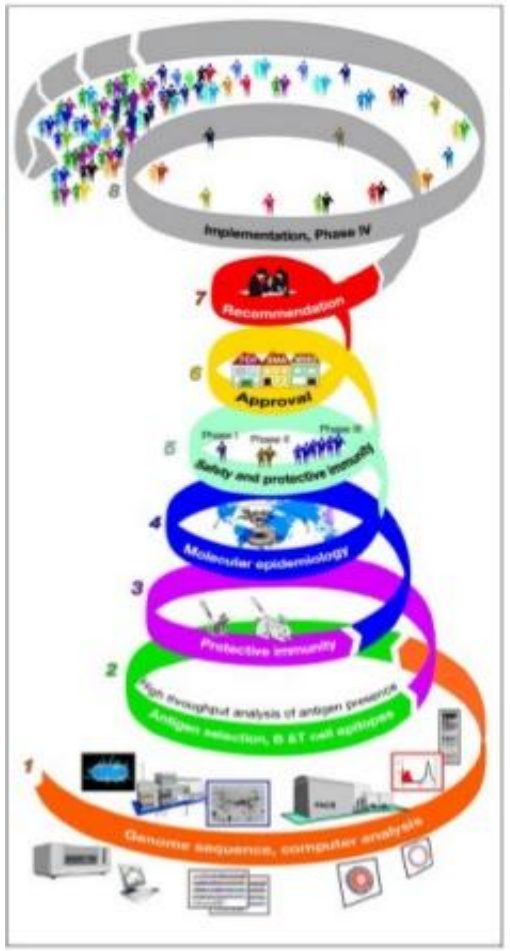
- Должен иметь достаточную степень аттенуации
- НЕ должен вызывать побочных явлений
- НЕ должен обладать онкогенной активностью

Преимущества рекомбинантных вакцин

- Безопасны
- Для получения применяется высокоэффективная технология
- Используются для разработки комплексных вакцин
- Достаточно эффективны

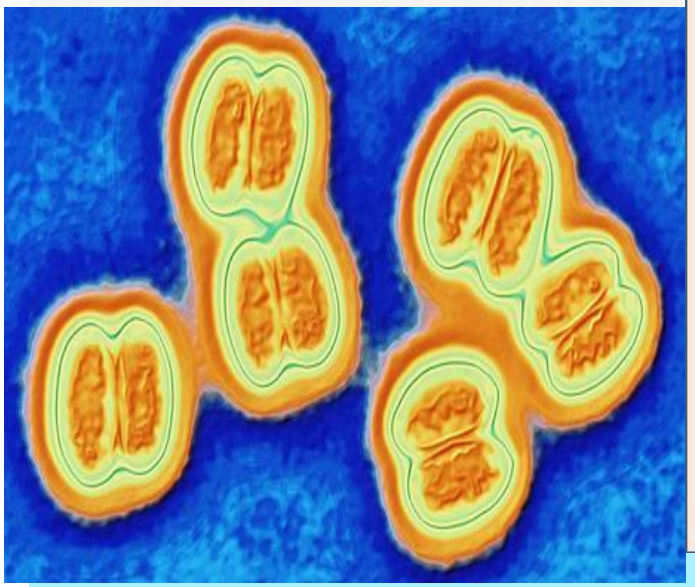
Обратная вакцинология - технология обратной генетики – **reverse vaccinology** – от генома к его

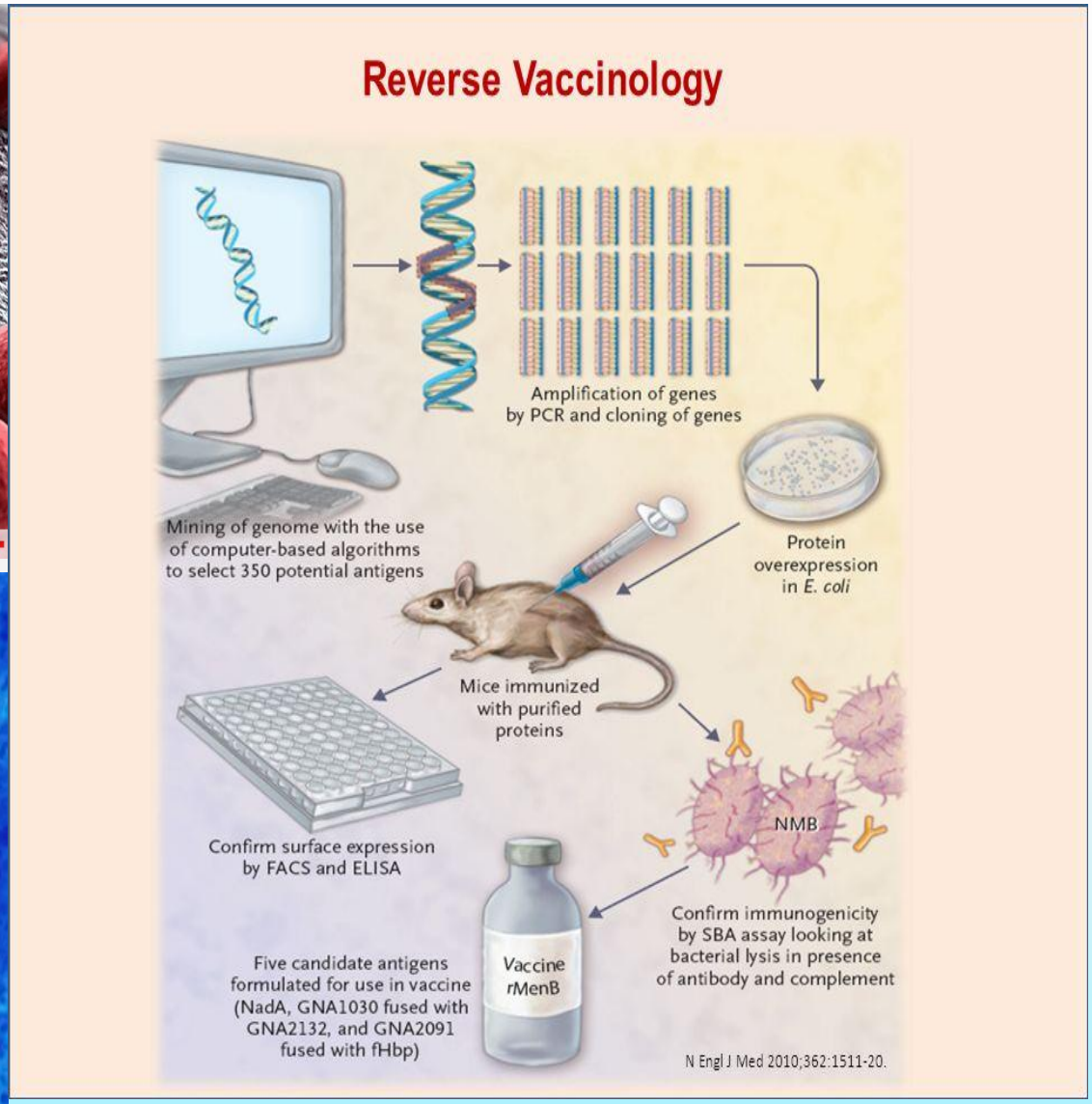


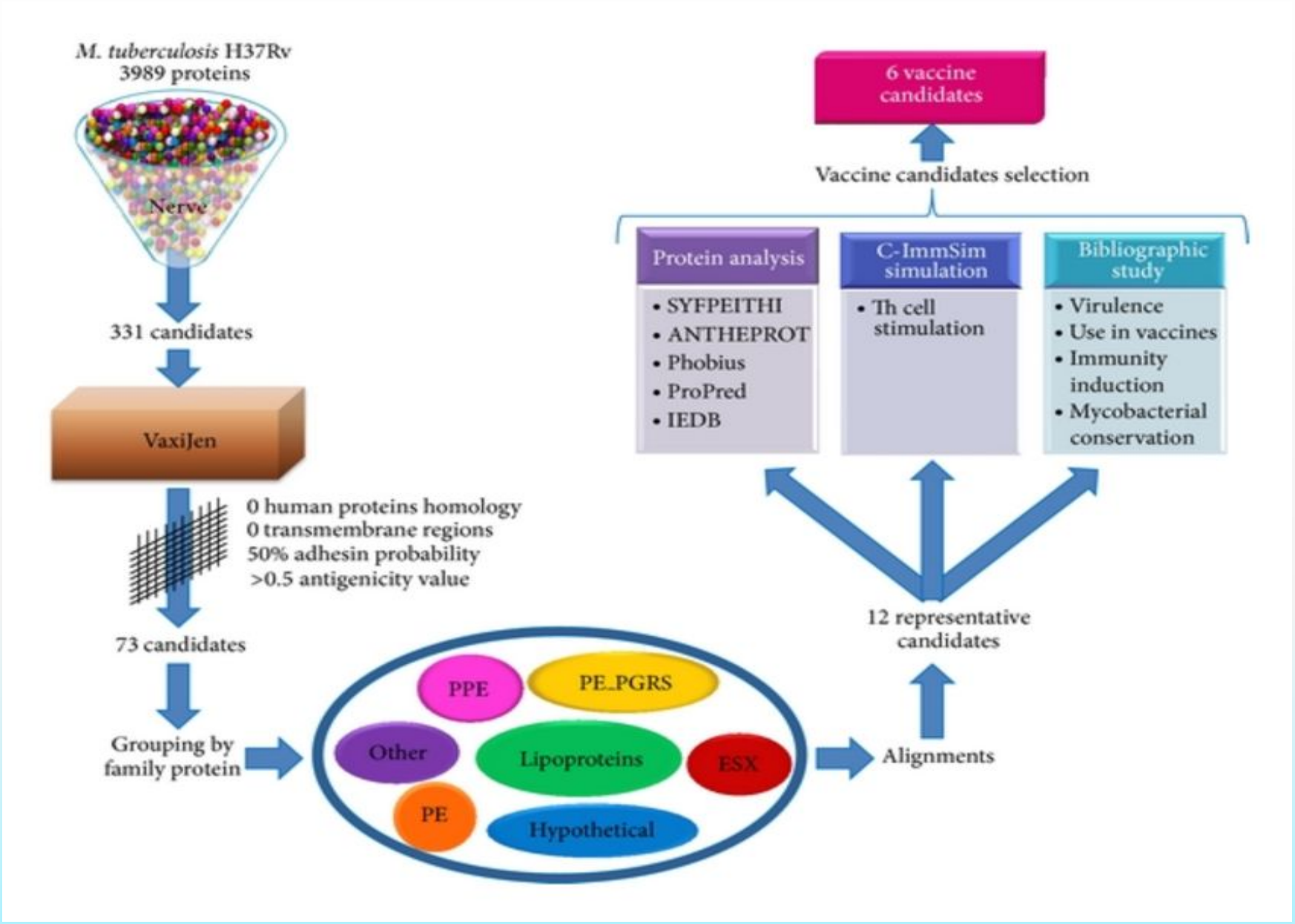


Tettelin H, et al. *Science*. 2000;287:1809–1815.
Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688–2691.
Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816–1820.

Менингокковая ВЦ - Neisseria meningitidis






M. tuberculosis H37Rv
3989 proteins
Nerve
331 candidates
VaxiJen
0 human proteins homology
0 transmembrane regions
50% adhesin probability
>0.5 antigenicity value
73 candidates
Grouping by family protein
PPE
PE_PGRS
Other
Lipoproteins
ESX
PE
Hypothetical
Alignments
12 representative candidates
Vaccine candidates selection
6 vaccine candidates
Protein analysis
• SYFPEITHI
• ANTHEPROT
• Phobius
• ProPred
• IEDB
C-ImmSim simulation
• Th cell stimulation
Bibliographic study
• Virulence
• Use in vaccines
• Immunity induction
• Mycobacterial conservation

Пептидные вакцины

Может ли небольшой участок белковой молекулы (домен) служить эффективной

Субъединичной вакциной и индуцировать выработку АТ?

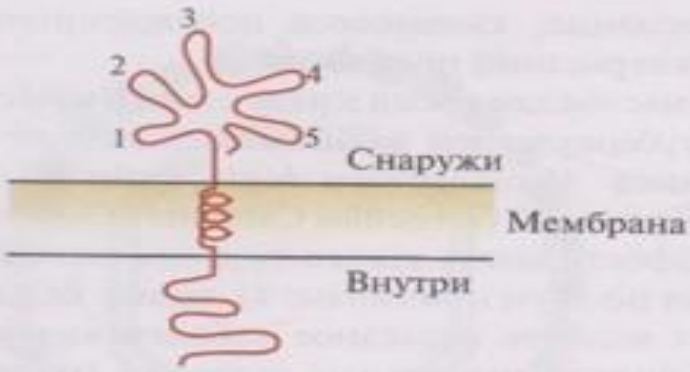
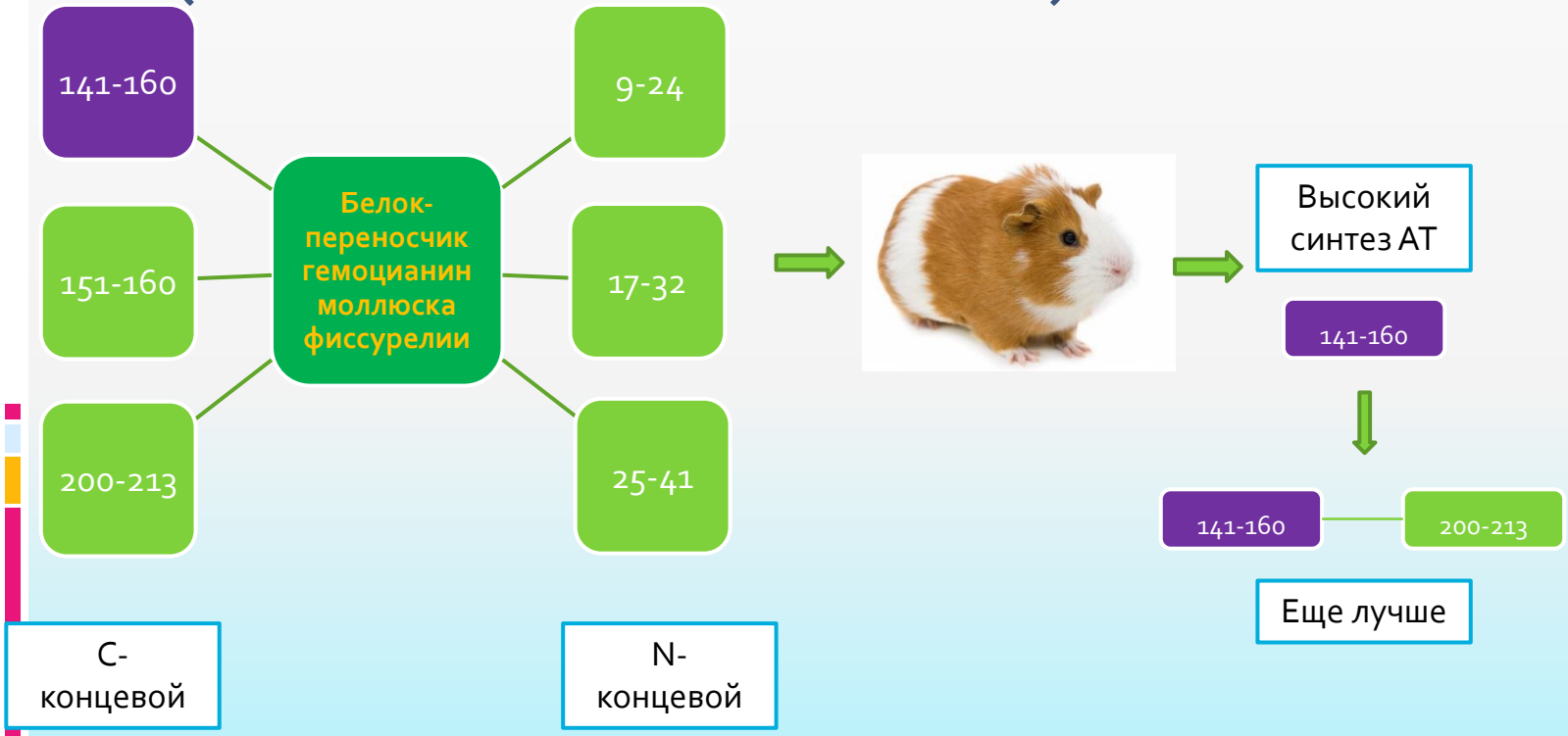


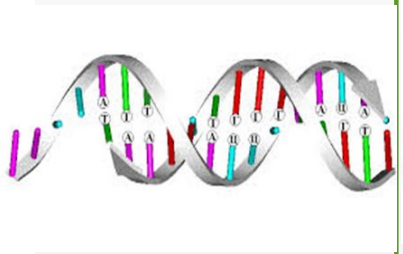
Рис. 11.3. Обобщенный мембраносвязанный белок, внешние эпитопы (1—5) которого могут индуцировать иммунный ответ.

Важны те, которые на поверхности, или важны и внутренние?

ПРОВЕРКА АНТИГЕННОСТИ КОРОТКИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПЕПТИДОВ –ДОМЕНОВ ВИРУСНОГО КАПСИДНОГО БЕЛКА VP1 (VIRAL PROTEIN 1) ВИРУСА ЯЩУРА FMDV (FOOT-AND-MOUTH DISEASE VIRUS)



141-160



VP1 FMDV

Core Protein

HBc Ag

Экспрессия в E.Coli

HBc Ag core protein

Protein VP1 FMDV 141-160

Вакцины с искусственными адъювантами

При высокой степени очистки антигена его иммуногенная активность уменьшается. Это привело к необходимости применения адъювантов.

Адъювант – вещество, неспецифически усиливающее иммунный ответ на антигены.

Принцип создания таких вакцин заключается в использовании естественных антигенов и синтетических адъювантов.

Классификация адъювантов по их происхождению

1. Минеральные адъюванты	Минеральные коллоиды, растворимые соединения, кристаллоиды
2. Растительные адъюванты	Сапонины
3. Микробные адъюванты	Корпускулярные и субъединичные структуры, белки, нуклеиновые кислоты, липиды, углеводы, липополисахаридобелковые комплексы
4. Цитокины и пептиды со свойствами цитокинов	Естественные цитокины, пептиды
5. Синтетические вещества	Полинуклеотиды (поли-А:У, поли-И:Ц и др.), пептиды, гликопептины (мурамилдипептид и его производные), липопептиды, полиэлектролиты
6. Препараты тимусного происхождения	Т-активин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин, вилозен
7. Препараты костномозгового происхождения	Миелопид и его пептиды
8. Сложные искусственные адъювантные системы	Липосомы, микрокапсулы и др

Стимулирующее свойство адъюванта проявляется при условии одновременного введения с антигеном или незадолго до его введения.

При многократном введении вакцины с адъювантом значение последнего в стимуляции иммунного ответа в значительной степени утрачивается.

2 основные способа действия адъювантов:

- Действие направлено на изменение свойств антигена.
- Действие направлено на стимуляцию функций иммунной системы организма.

Влияние адъювантов на ***свойства антигена*** заключается в изменении его

- Структуры
- Молекулярной массы
- Полимерности
- Растворимости
- и др. физико-химических параметров

- Иммуногенность вакцин находится в прямой зависимости от ***размера и полимерности молекул антигена***, а иммуногенность низкомолекулярных антигенов (гаптенов) — от их ***эпитопной плотности***.
- Вещества, ***не изменяющие физико-химическое состояние антигена*** (агар-агар, декстран, крахмал, полисахариды, нейтральные соли, соединения, не сорбирующие антигены, и др.), обладают слабым адъювантным свойством.

Адъюванты ускоряют развитие и повышают уровень иммунитета, увеличивают длительность сохранения иммунитета. Надежный иммунитет достигается с помощью ***малых доз*** антигена и ***малого числа*** инъекций препарата.

Адъюванты в зависимости от их свойств стимулируют ***гуморальный или клеточный иммунитет*** либо одновременно оба вида иммунитета.

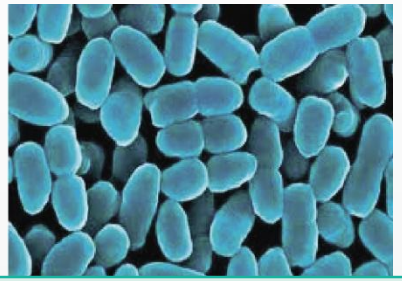
Полный адъювант Фрейнда (масло и убитые микобактерии) способствует развитию клеточного иммунитета, а неполный адъювант и минеральные сорбенты — образованию антител.

Механизмы действия адъювантов:

- создание «депо» антигена, замедление его всасывания;
- появление воспалительной реакции;
- усиление реакции со стороны лимфатических узлов;
- изменение физико-химических свойств антигена;
- усиление синтеза белков;
- активация системы комплемента;
- повышение процессинга и презентации антигена Т-клеткам;
- усиление функции вспомогательных клеток;
- ускорение транспорта антигена к иммунокомпетентным клеткам;
- стимуляция пролиферации, дифференцировки и функциональной активности Т- и В-клеток и их взаимодействия;
- стимуляция образования цитокинов.

Анатоксины

Готовятся из экзотоксинов различных видов микробов.



Bordetella pertussis

Выращивание на жидких средах

Фильтрование с помощью бактериальных фильтров

Фильтрат

0,4% формалин

В термостат при 30-40° С на 4 недели до полного исчезновения токсических свойств

Проверка на стерильность, токсигенность и иммуногенность

Физическая и химическая очистка

Адсорбция на гидроксиде алюминия

Анатоксины

При обезвреживании формалином:

1. Иммуногенные свойства не теряются;
2. Сохраняется способность вызывать образование антител (антитоксинов).

При недостаточной инактивации анатоксина могут возникать признаки интоксикации.

Анатоксины применяются для

- Профилактики и реже, для лечения токсинемических инфекций (дифтерия, газовая гангрена, ботулизм, столбняк).
- Получения антитоксических сывороток путем гипериммунизации животных (АКДС, АДС, адсорбированный стафилококковый анатоксин).

Комплексные вакцины

Представляют собой смесь вакцин против различных инфекций.

2 способа комбинирования вакцин

Истинная комбинация – смешивание (в случае совместимости антигенов)

Использование шприцов, имеющих 2 камеры, позволяющие последовательно вводить компоненты

АКДС – вакцина, представляющая собой смесь дифтерийного, столбнячного анатоксинов и коклюшной вакцины.

Комбинированные вакцины:

- АКДС + инактивированная полиомиелитная вакцина;
- АКДС + вакцина против гепатита В;
- АКДС + вакцина против гепатита В + вакцина из Haemophilus influenzae;
- АКДС + Haemophilus influenzae В + инактивированная полиомиелитная вакцина;
- АКДС с бесклеточным коклюшным компонентом + вакцина из Haemophilus influenzae В;
- Вакцина против гепатита А + В;
- Гриппозная вакцина из 3-х циркулирующих штаммов вируса гриппа;
- Трехвалентная полиомиелитная вакцина;
- Пневмококковая вакцина (23 серотипа пневмококка);
- Живая комплексная вакцина для профилактиуи кори, паротита и краснухи;
- Менингококковая вакцина (антигены 2-х серотипов менингококка).