

# ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

## ИНФЕКЦИЙ

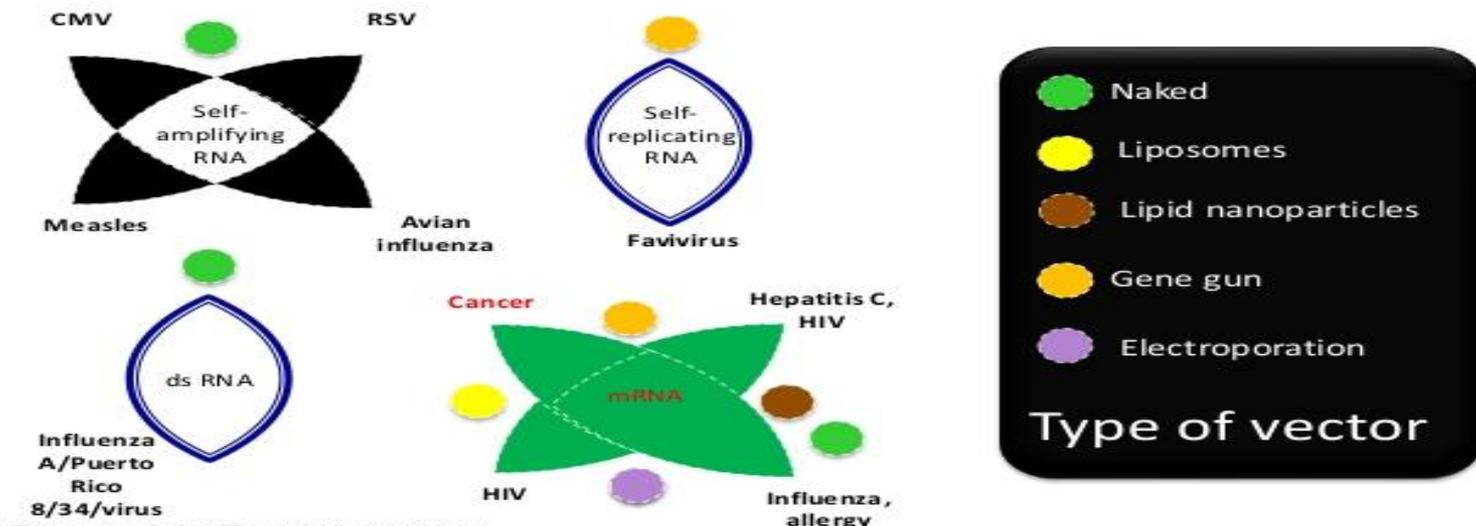


# Рибосомальные вакцины

Используют выделенные РБ с матрицей в чистом виде.

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

## Naked & encapsulated RNA vaccines used for different diseases



CMV, cytomegalovirus; RSV, respiratory syncytial virus  
4. Rodriguez-Gascon A, del Pozo-Rodriguez A, Solinis MA. Development of nucleic acid vaccines: use of self-amplifying RNA in lipid nanoparticles. International Journal of Nanomedicine. 2014;9:1833-43.

**Убитые**

**(инактивированные,**

**нереплицирующиеся)**

**ВАКЦИНЫ**

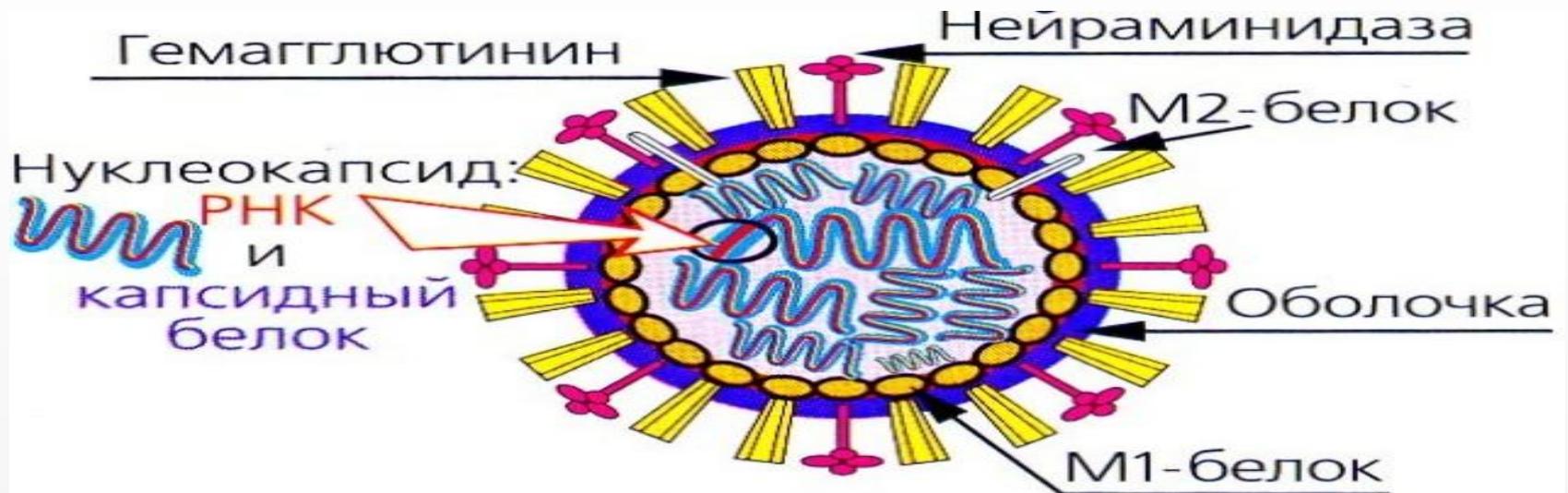
Они содержат:

- **убитые патогенные микроорганизмы** – цельномикробные, цельновирсионные, 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 цельновирсионные, 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 гемофильной инфекции).



## ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ В РОССИИ

### СУБЪЕДИНИЧНЫЕ



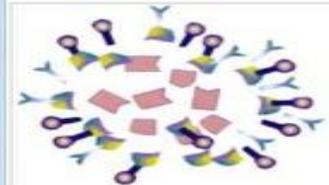
- ИНФЛЮВАК (Нидерланды)
- АГРИППАЛЛ (Италия)
- ГРИППОЛ (Россия)
- ГРИППОЛ ПЛЮС (Россия)
- ГРИППОЛ НЕО (Россия)

нейроминидаза  
гемагглютинин

### СОСТАВ

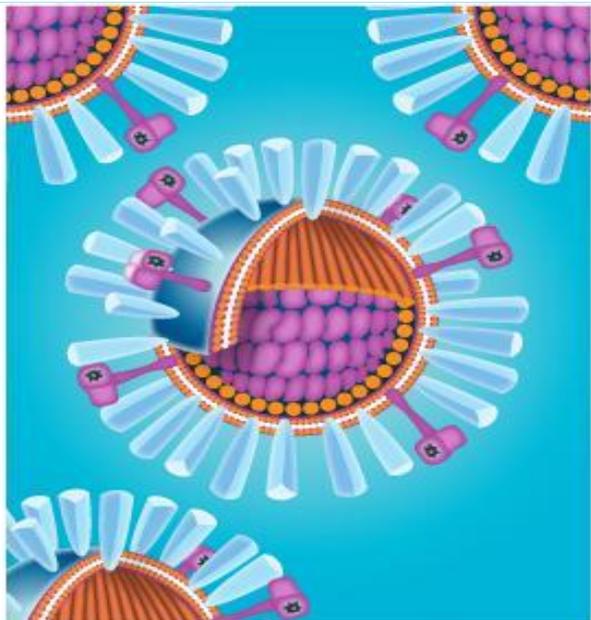
### СПЛИТ-ВАКЦИНЫ

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



нейроминидаза  
гемагглютинин  
белки оболочки  
белки внутренние

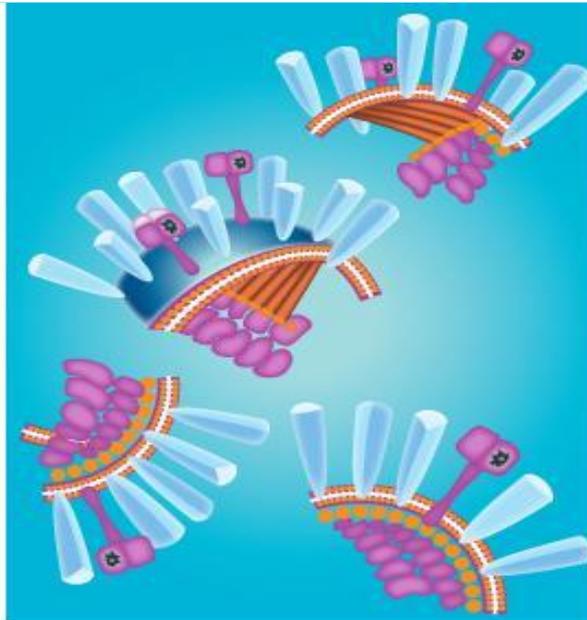
# Инактивированные противогриппозные вакцины



**Цельновирионная  
вакцина — это  
цельные  
инактивированные  
вирусные частицы**

*Грипповак*

*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 (56-58°C)



Обработка формалином,  
ацетоном, спиртом

Высушивание  
вакцин



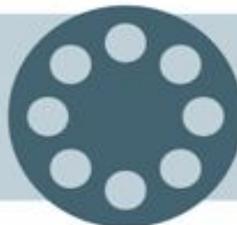
Хранение  
при 4-8°C

Цельновирионная  
вакцина

# ИНАКТИВИРОВАННЫЕ ВАКЦИНЫ



Культивирование  
бактериальной  
биомассы



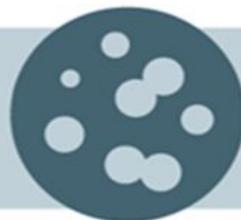
Концентрирование  
и очистка (диафильтрация,  
ультрацентрифугирование)

## Инаktivированные бактериальные вакцины

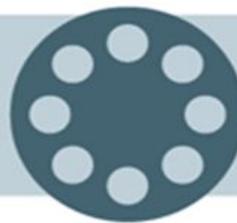
Очистка (хроматография),  
формуляция препарата



Инаktivация, дезинтеграция  
(в зависимости от конструк-  
ции вакцины) преципитация  
антигенов



Культивирование  
вакцинного штамма  
вируса на культуре клеток  
или курином эмбрионе



Концентрирование  
биомассы (диафильтрация,  
ультрацентрифугирование)

## Инаktivированные противовирусные вакцины

Формуляция препарата  
(жидкий, либо криогенное  
высушивание с добавлением  
криопротектора)



Инаktivация, дезинтеграция  
(в зависимости от конструкции  
вакцины), хроматографическое  
выделение антигенов



# ПРЕИМУЩЕСТВА ИНАКТИВИРОВАННЫХ ВАКЦИН

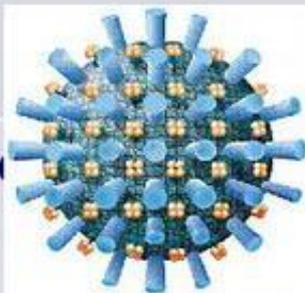
- Легче дозировать
- Легче очищать
- Длительно хранятся
- Очищенный иммуногенный Б (**субъединичные**) стабилен и безопасен, его хим св-ва известны, в нем отсутствуют Б и НК, значит нет нежелательных эффектов)

## 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**)

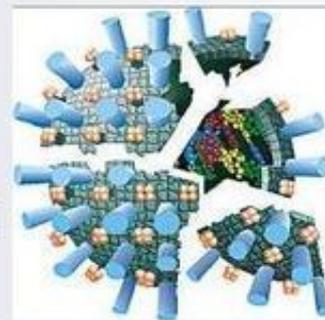
# Типы противогриппозных вакцин

Цельновирионные



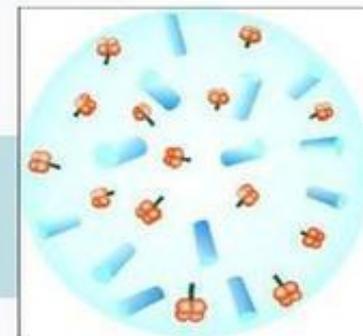
Реактогенность

Сплит вакцины



Степень  
очистки

Субъединичные  
вакцины



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



# Рекомбинантные вакцины

Клонирование генов,  
обеспечивающих  
синтез необходимых  
антигенов



Введение этих  
генов в вектор



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



Очистка  
антигена



Отделение  
антигена



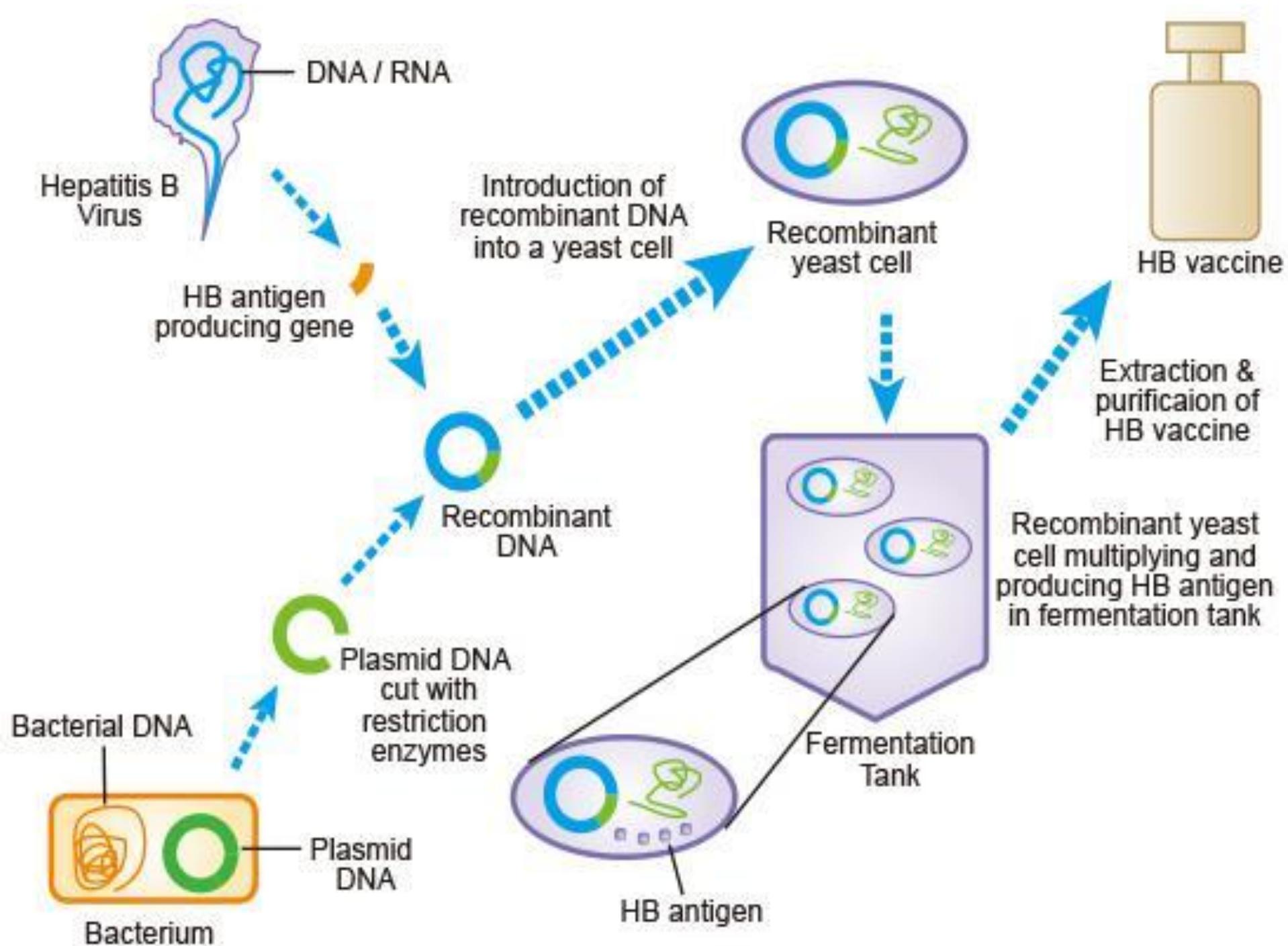
Культивирование  
клеток in vitro



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.



## 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

## Reverse Vaccinology

Saggio di immunogenicità  
in topolini

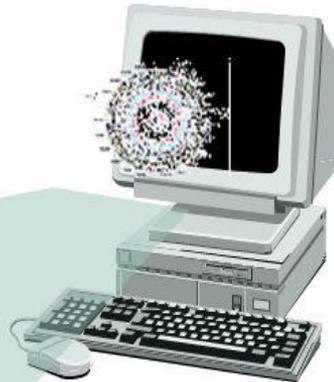
Sviluppo di un vaccino



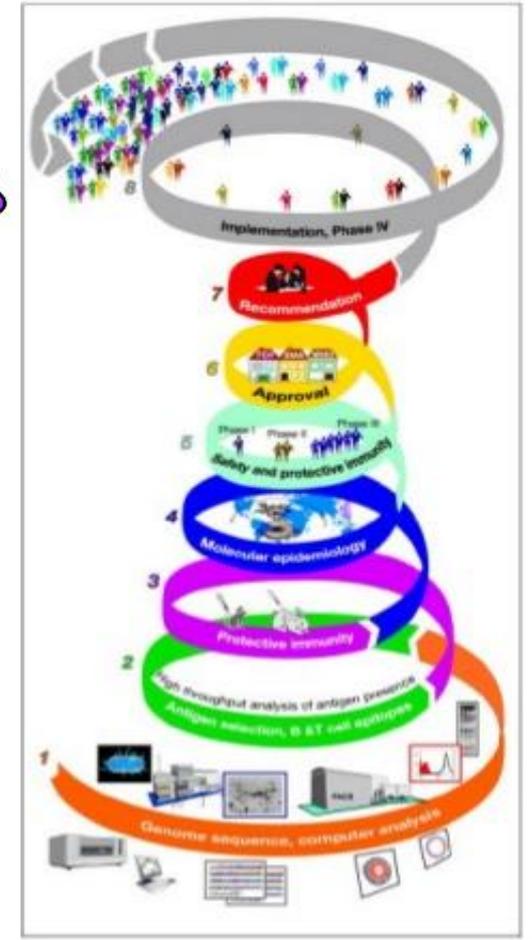
Espressione  
di nuove  
proteine

Identificazione  
nuove proteine

Analisi al computer

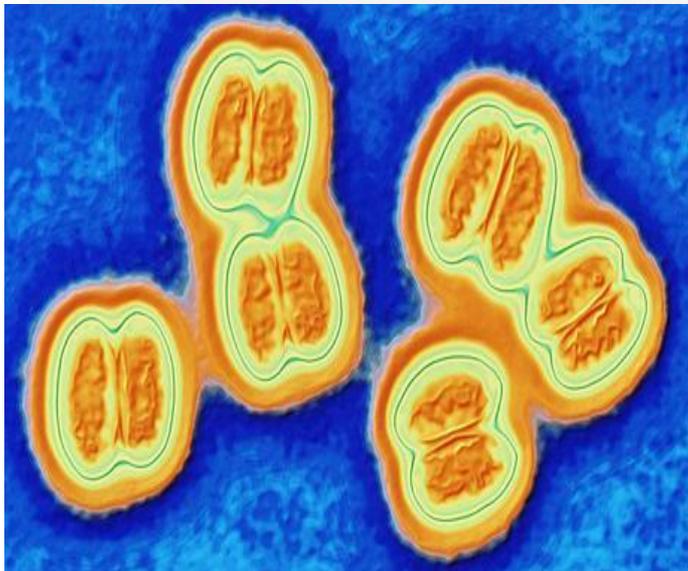
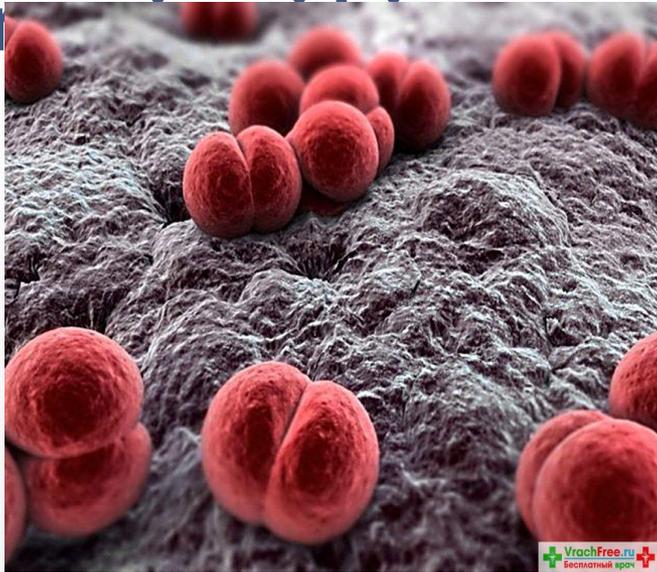


Sequenza  
dell'intero  
genoma  
batterico

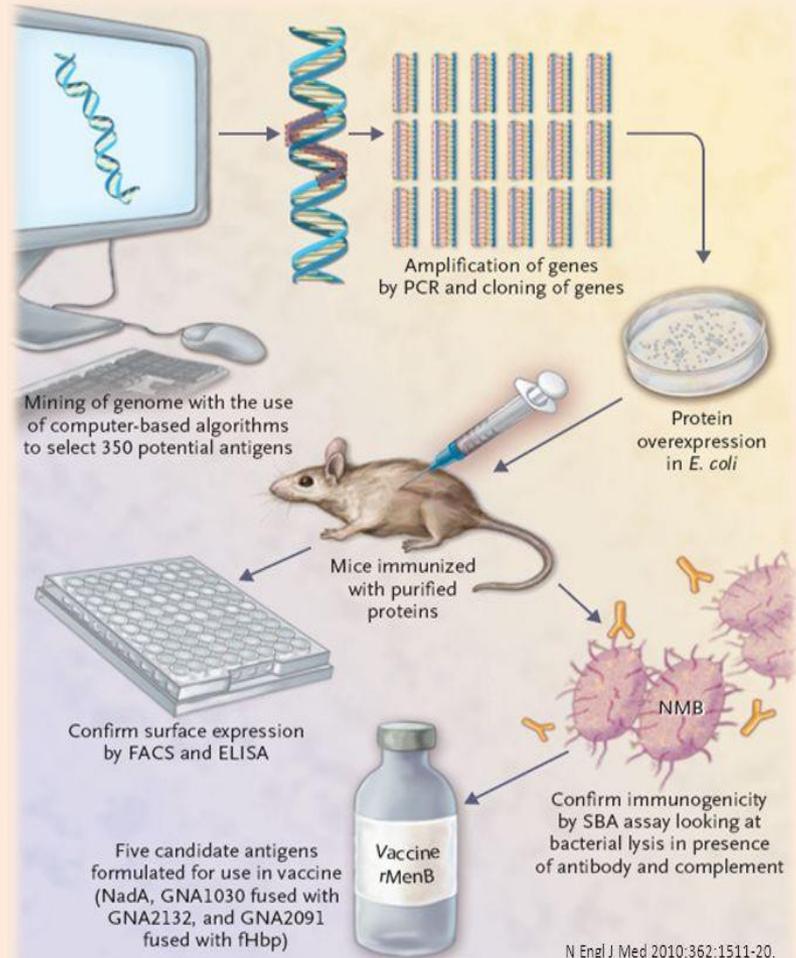


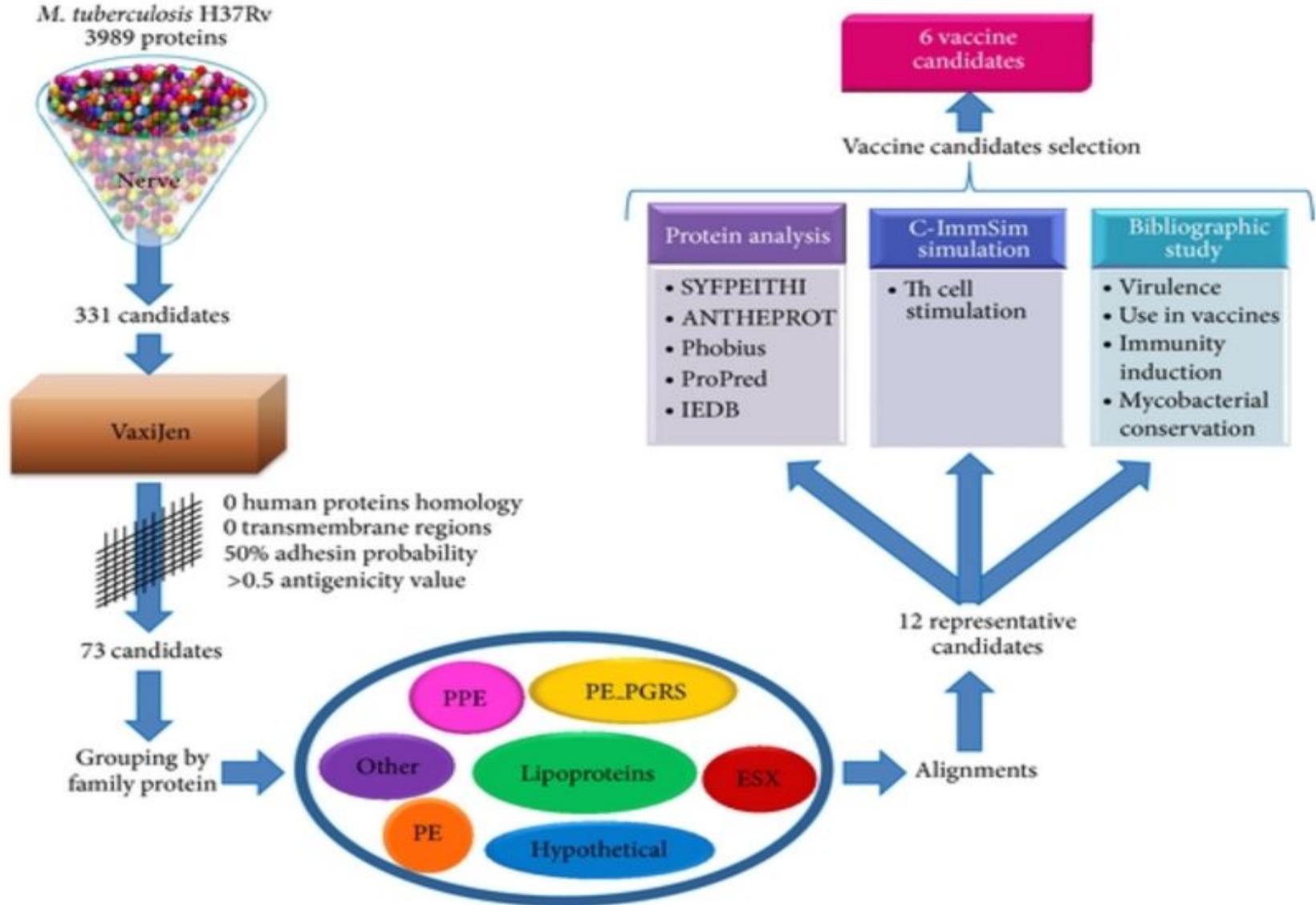
Tettelin H, et al. *Science*. 2000;287:1809-1815.  
Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688-2691.  
Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816-1820.

# Менингококковая ВЦ - Neisseria



## Reverse Vaccinology





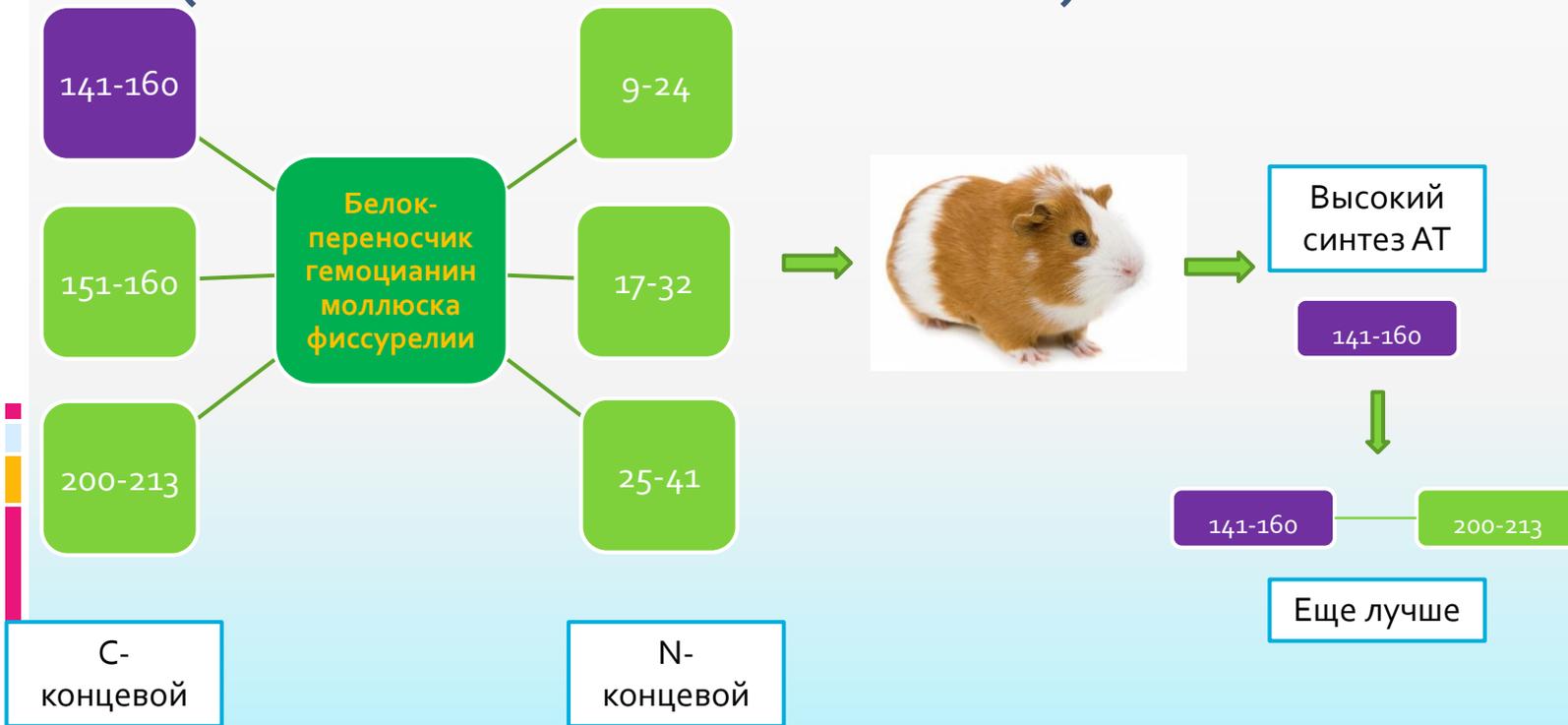
# Пептидные вакцины

Может ли небольшой участок белковой молекулы (домен) служить эффективной субъединичной вакциной и индуцировать выработку АТ?



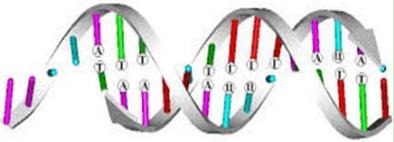
Важны те, которые на поверхности, или важны и внутренние?

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



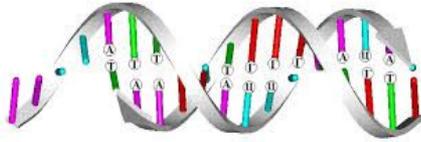


**141-160**



**VP<sub>1</sub> FMDV**

**Core  
Protein**



**HBc Ag**

**Экспрессия в  
E.Coli**

**HBc Ag core  
protein**

**Protein  
VP<sub>1</sub> 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.



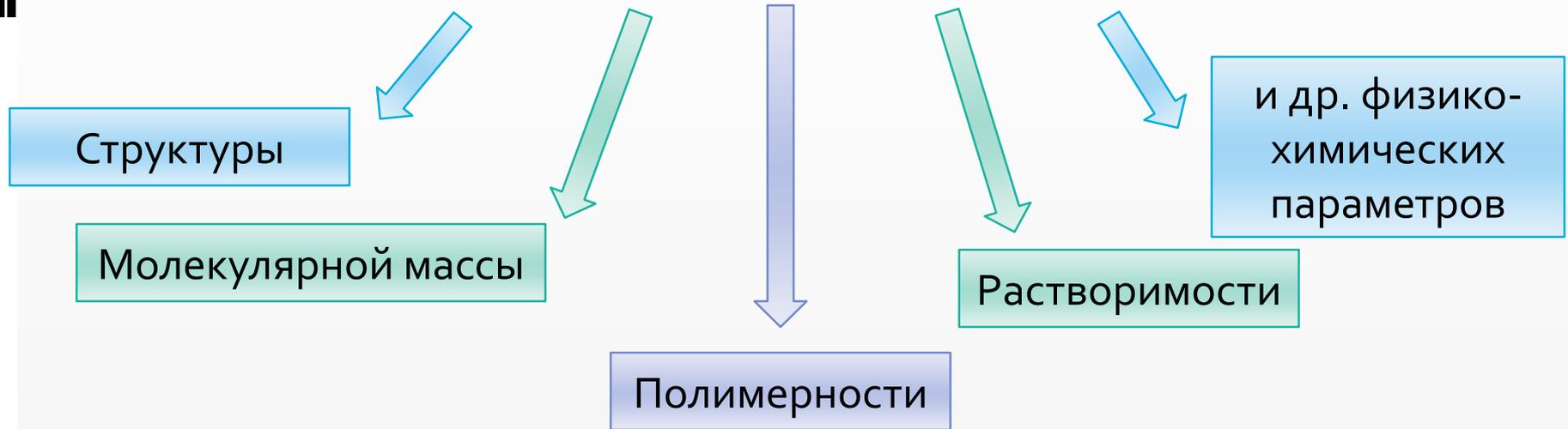
При многократном введении вакцины с адъювантом значение последнего в стимуляции иммунного ответа в значительной степени утрачивается.

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



- 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.



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



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



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

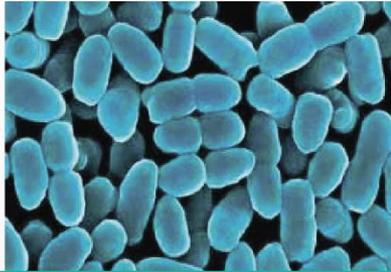
# Механизмы действия

## адьювантов:

- 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

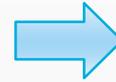
Готовятся из экзотоксинов различных видов микробов.



*Bordetella pertussis*



Выращивание на жидких средах



Фильтрация 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 инаktivации 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 профилактики кори, паротита и краснухи;
- Менингококковая вакцина (антигены 2-х серотипов менингококка).