

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

ИНФЕКЦИЙ

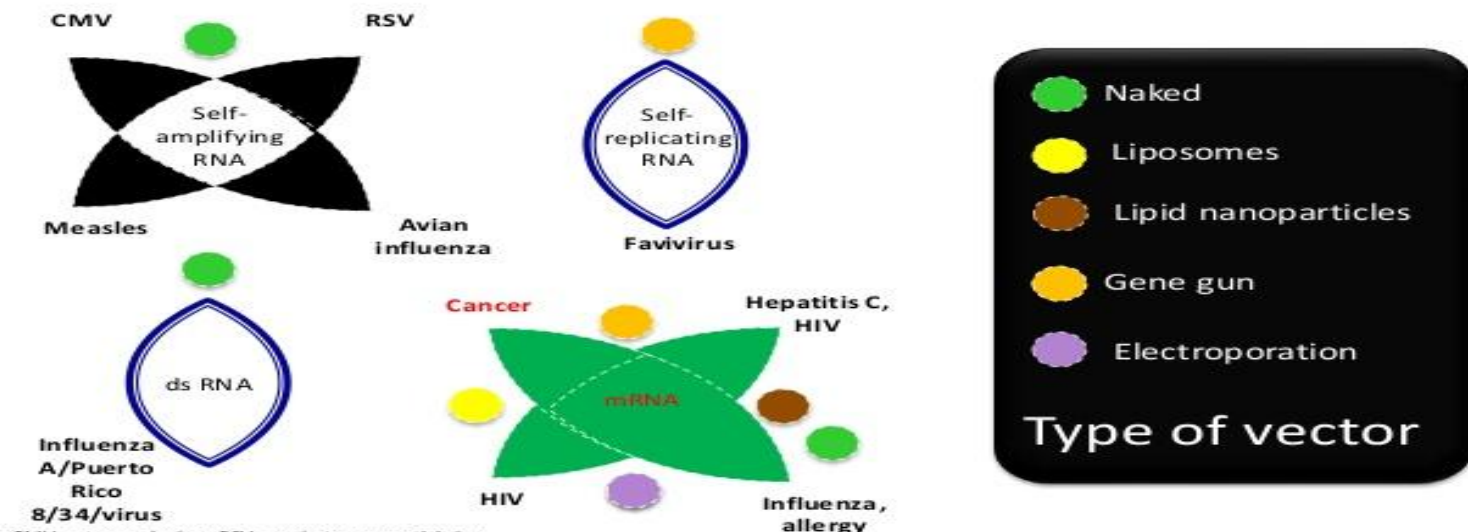


Рибосомальные вакцины

Используют выделенные РБ с матрицей в чистом виде.

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

Naked & encapsulated RNA vaccines used for different diseases



Убитые нереплицирующиеся)

Они содержат:

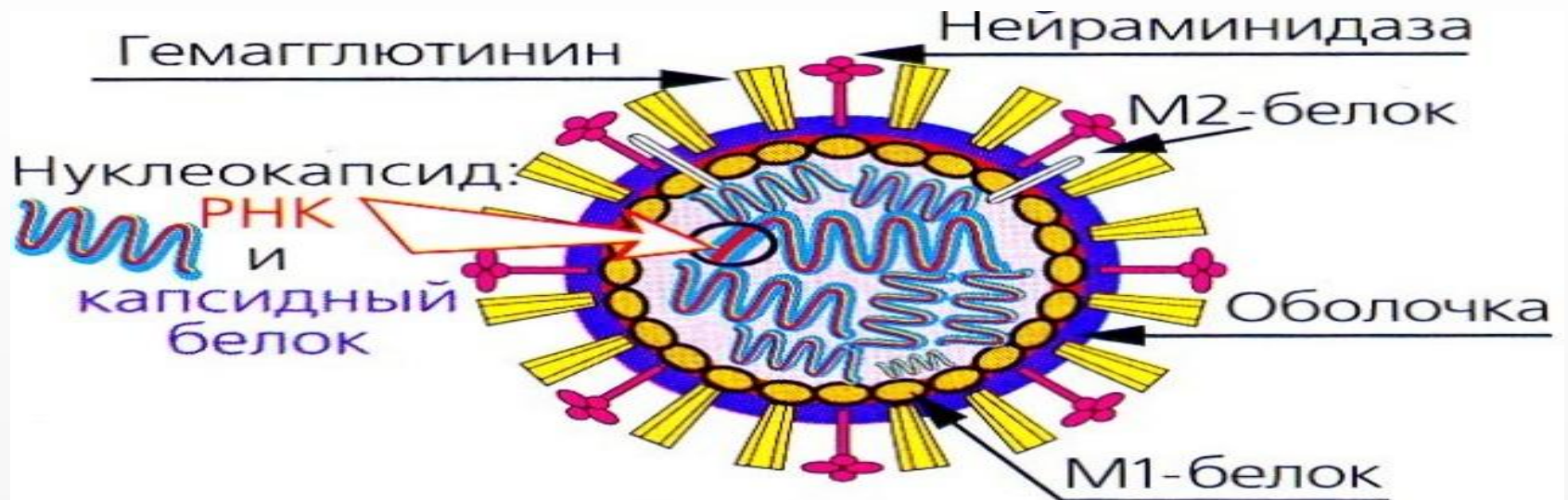
- убитые патогенные микроорганизмы – цельномикробные, цельновирсионные, корпускулярные – содержат полный набор АГ (коклюш (компонент АКДС), бешенства, гепатита А)
- или их фрагменты – сплит (расщепленные);

(инактивированные, вакцины

Расщепленные (сплит) вакцины (второе поколение)

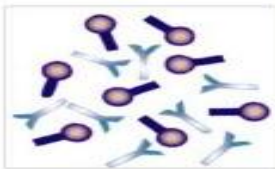
- Сплит-вакцины содержат частицы разрушенного вируса - поверхностные и внутренние белки. Изготавливается вакцина путем расщепления вирусных частиц при помощи органических растворителей или детергентов. Сплит-вакцины характеризуются значительно меньшим риском побочных реакций, предположительно в связи 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

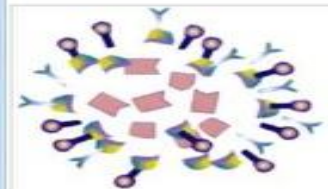


- ИНФЛЮВАК (Нидерланды)
- АГРИППАЛЛ (Италия)
- ГРИППОЛ (Россия)
- ГРИППОЛ ПЛЮС (Россия)
- ГРИППОЛ НЕО (Россия)

нейроминидаза
гемагглютинин

СОСТАВ

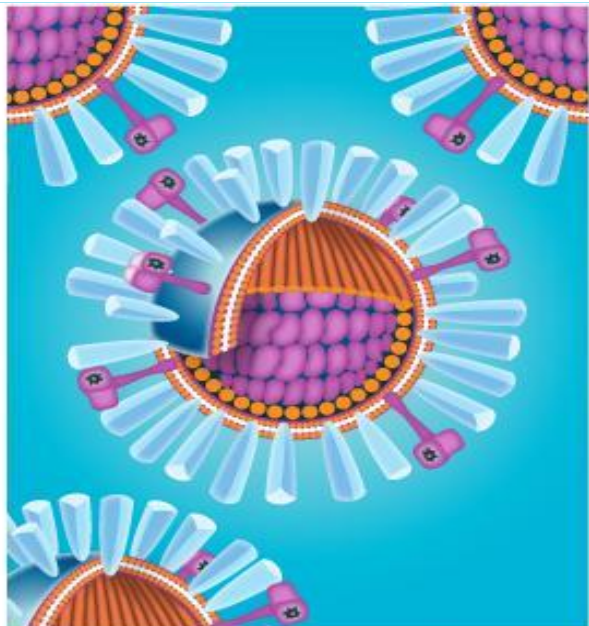
СПЛИТ-ВАКЦИНЫ



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

нейроминидаза
гемагглютинин
белки оболочки
белки внутренние

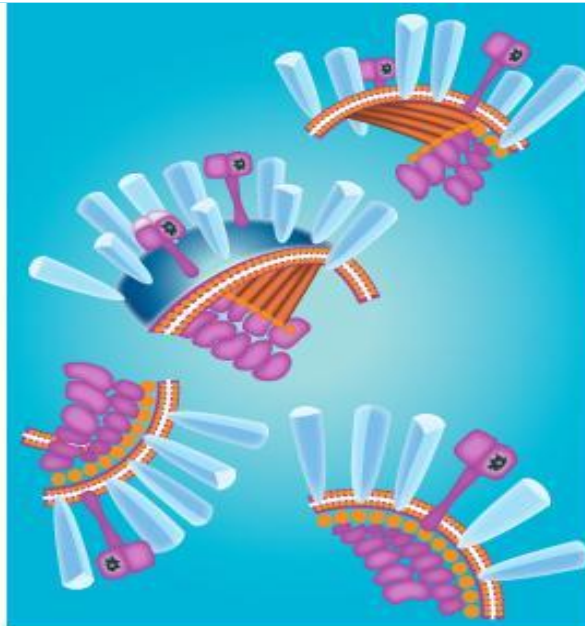
Инактивированные противогриппозные вакцины



**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



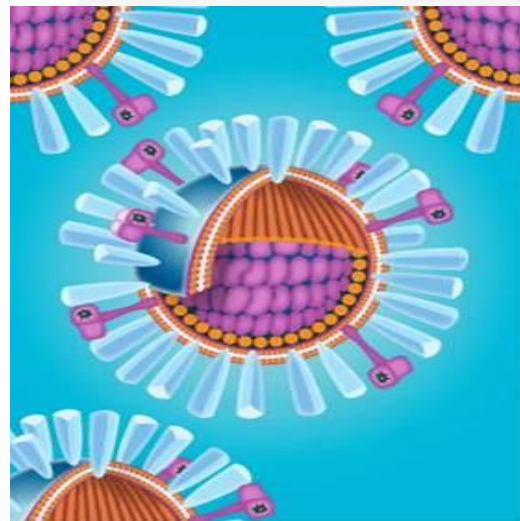
Высоковирулентный
штамм

Нагревание (56-58°C)



Обработка формалином,
ацетоном, спиртом

Высушивание
вакцин



Цельновирионная
вакцина



Хранение
при 4-8°C

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

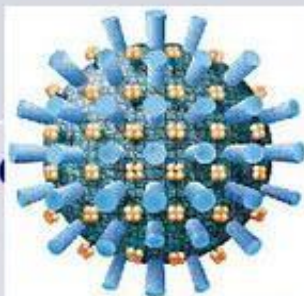
- Легче дозировать
- Легче очищать
- Длительно хранятся
- Очищенный иммуногенный Б (**субъединичные**) стабилен и безопасен, его хим св-ва известны, в нем отсутствуют Б и НК, значит нет нежелательных эффектов)

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



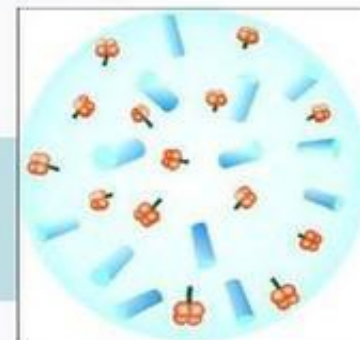
Реактогенность

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

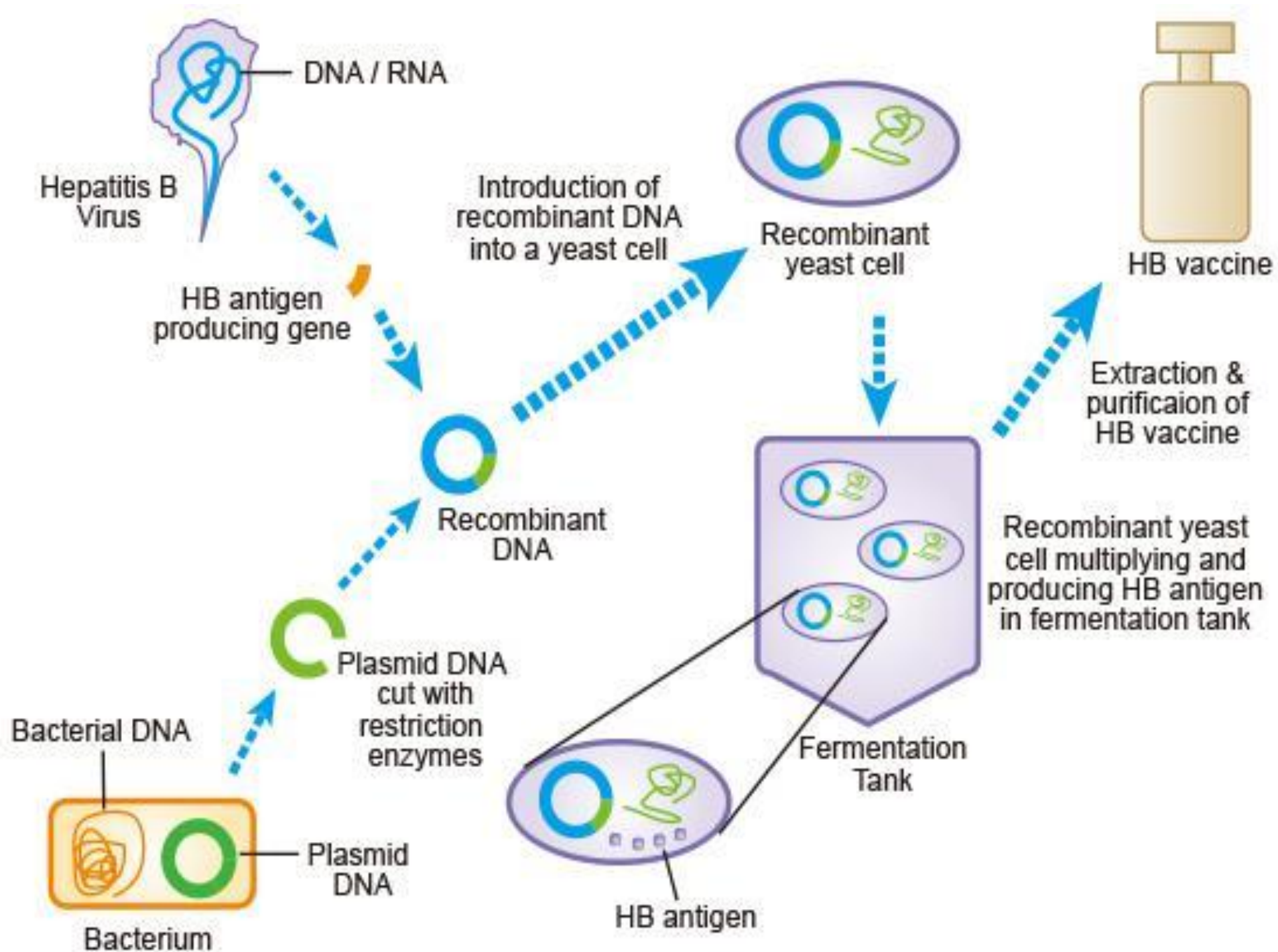
Отделение
антигена

Культивирование
клеток *in vitro*

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.

Определение %
клеток,
содержащих вектор



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

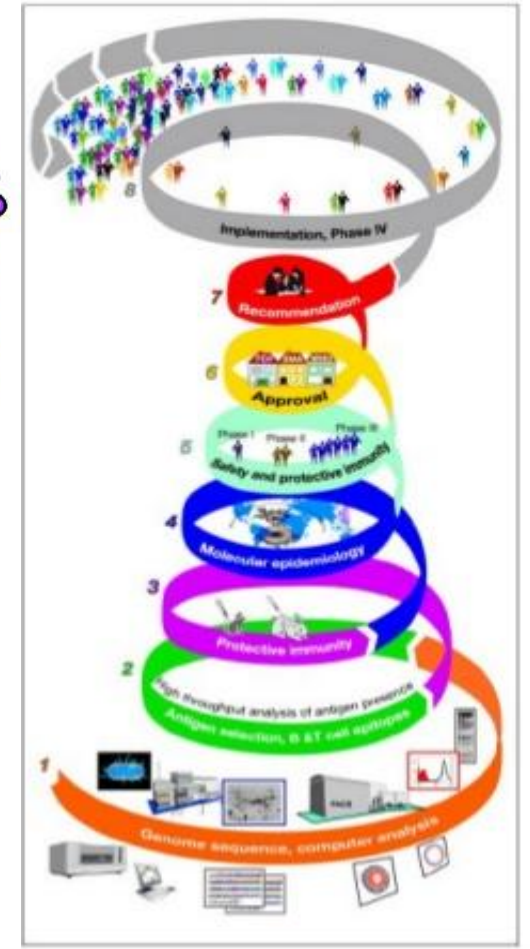
1-2
anni

Identificazione
nuove proteine

Analisi al computer

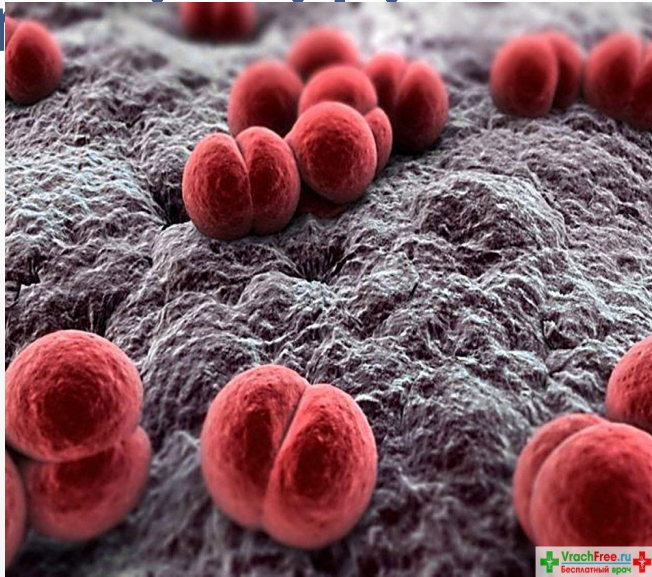


Sequenza
dell'intero
genoma
batterico

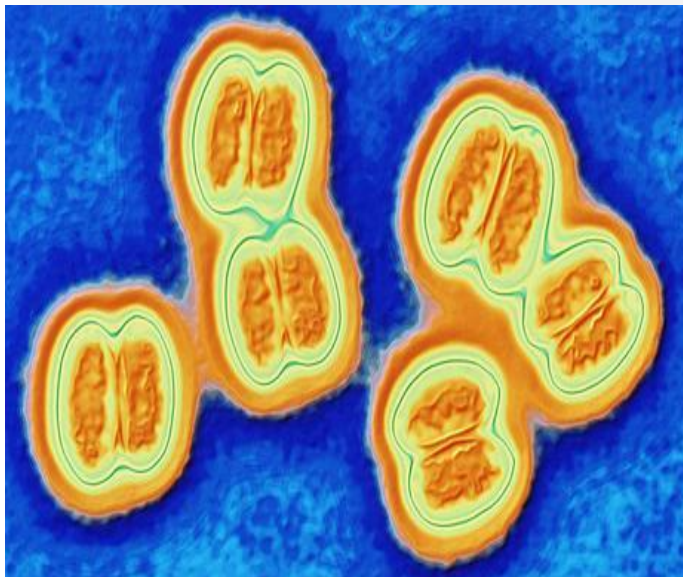


Tettelin H, et al. *Science*. 2000;287:1809-1815.
Rappuoli R. *Vaccine*. 2001;19:2688-2691.
Pizza M, et al. *Science*. 2000;287:1816-1820.

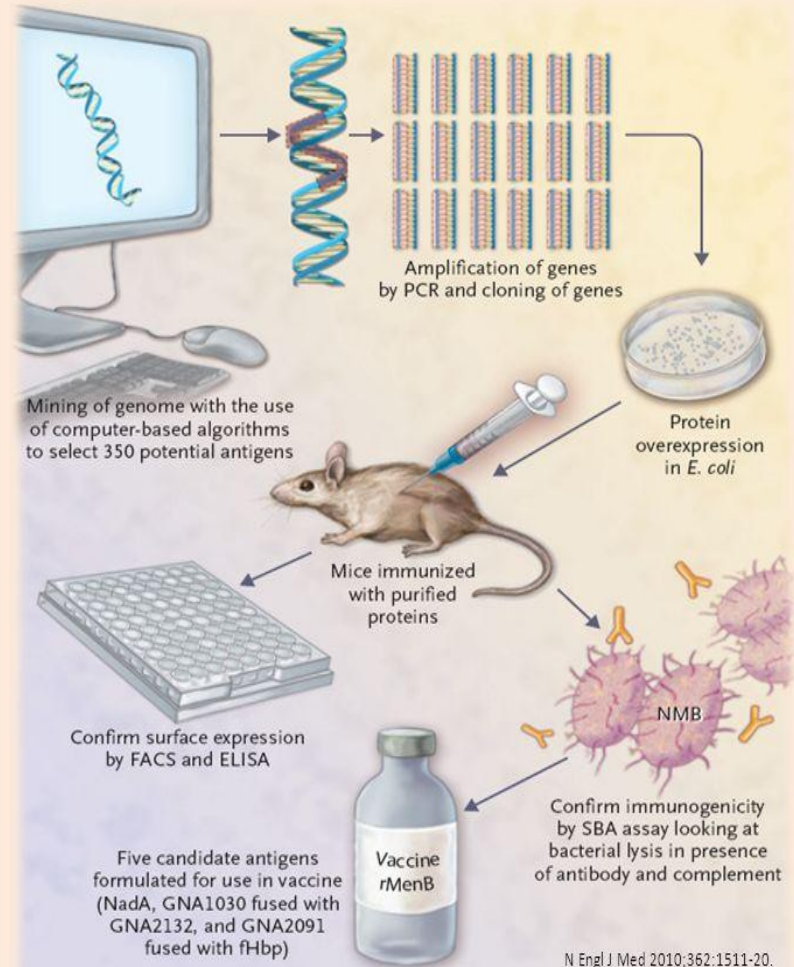
Менингококковая ВЦ - Neisseria

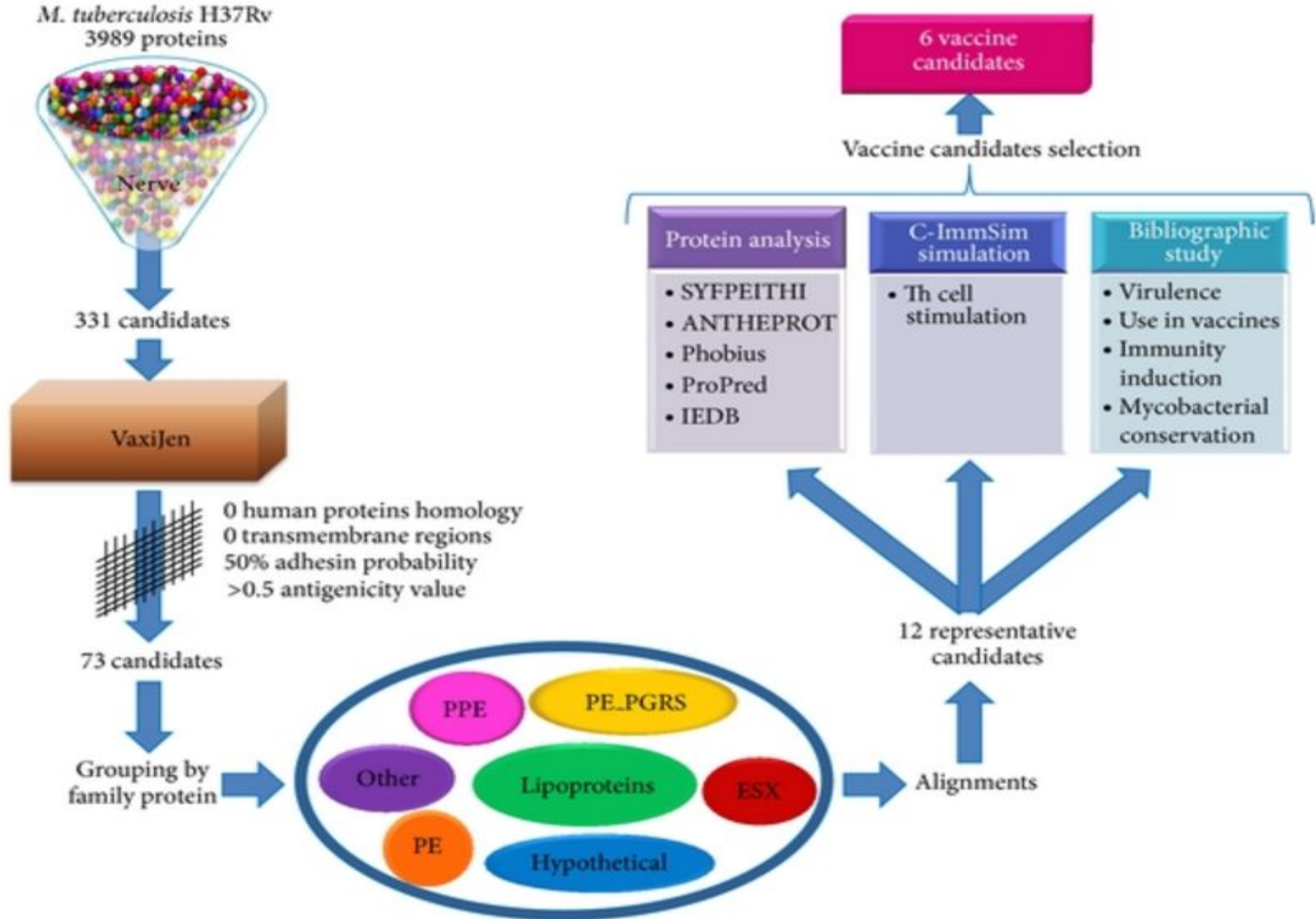


VrachFree.ru
Бесплатный сайт



Reverse Vaccinology





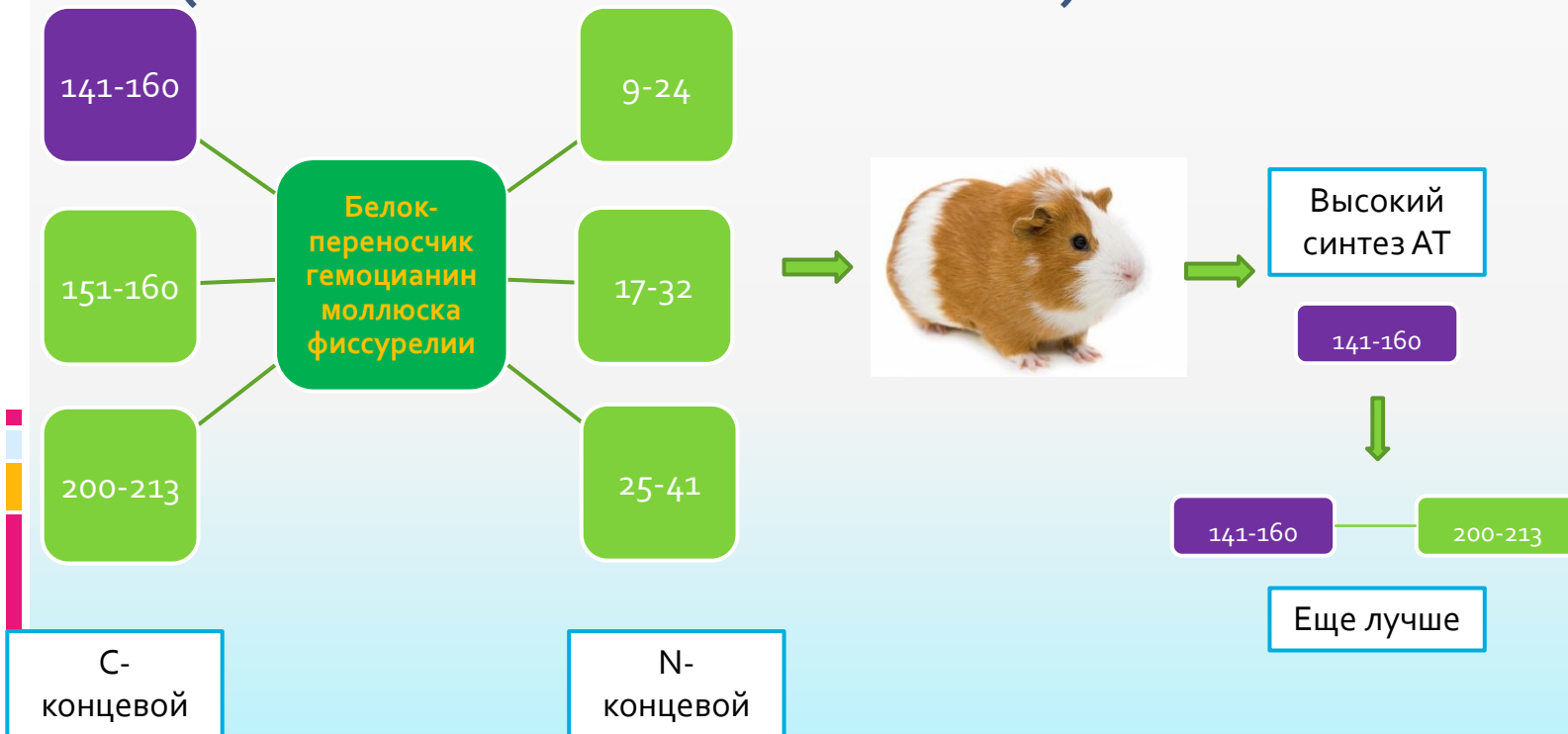
Пептидные вакцины

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



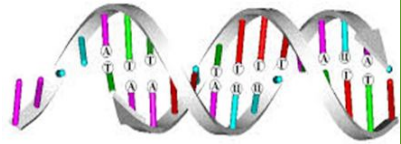
Важны те, которые на поверхности, или важны и внутренние?

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



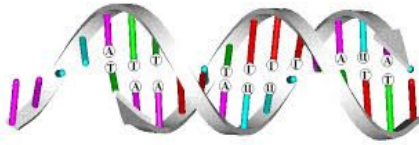


141-160



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.



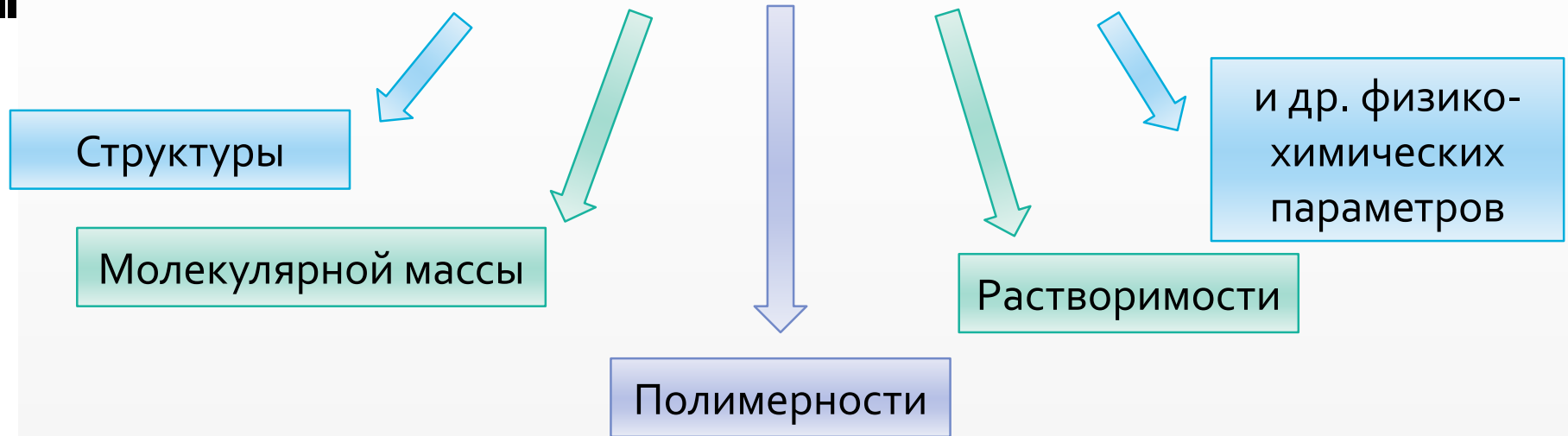
При многократном введении вакцины с адъювантом значение последнего в стимуляции иммунного ответа в значительной степени утрачивается.

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





- 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).