ВАКЦИНЫ:
НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

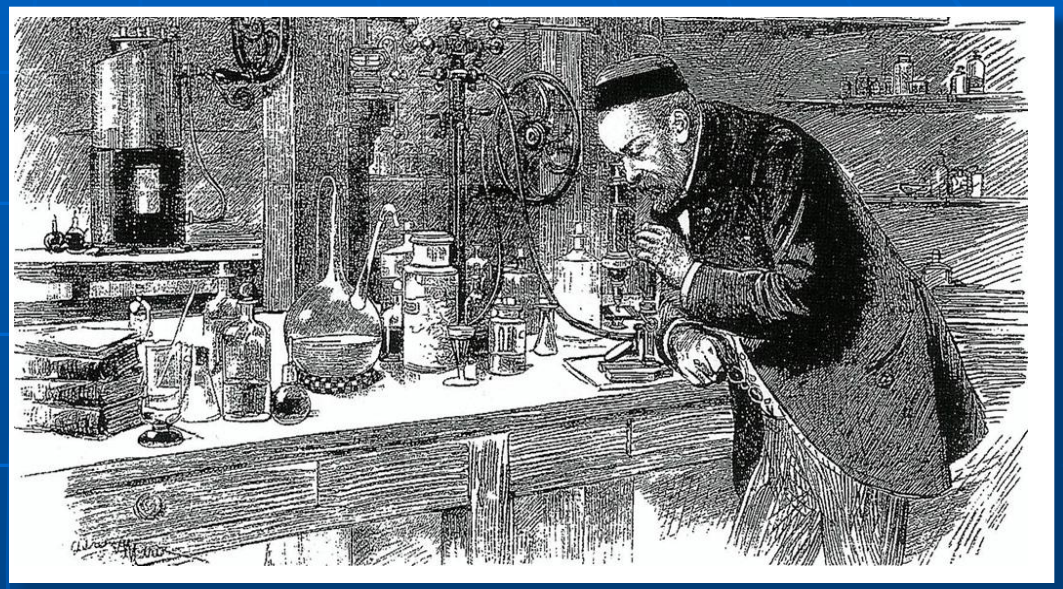
ВАКЦИНЫ – антигенные препараты или их аналоги для создания искусственного активного иммунитета с целью профилактики и лечения инфекционных и некоторых неинфекционных заболеваний

ОСНОВОПОЛОЖНИКИ ВАКЦИНОЛОГИИ

Эдвард Дженнер
(1749-1823)

ОСНОВОПОЛОЖНИКИ ВАКЦИНОЛОГИИ

Луи Пастер
(1822-1895)



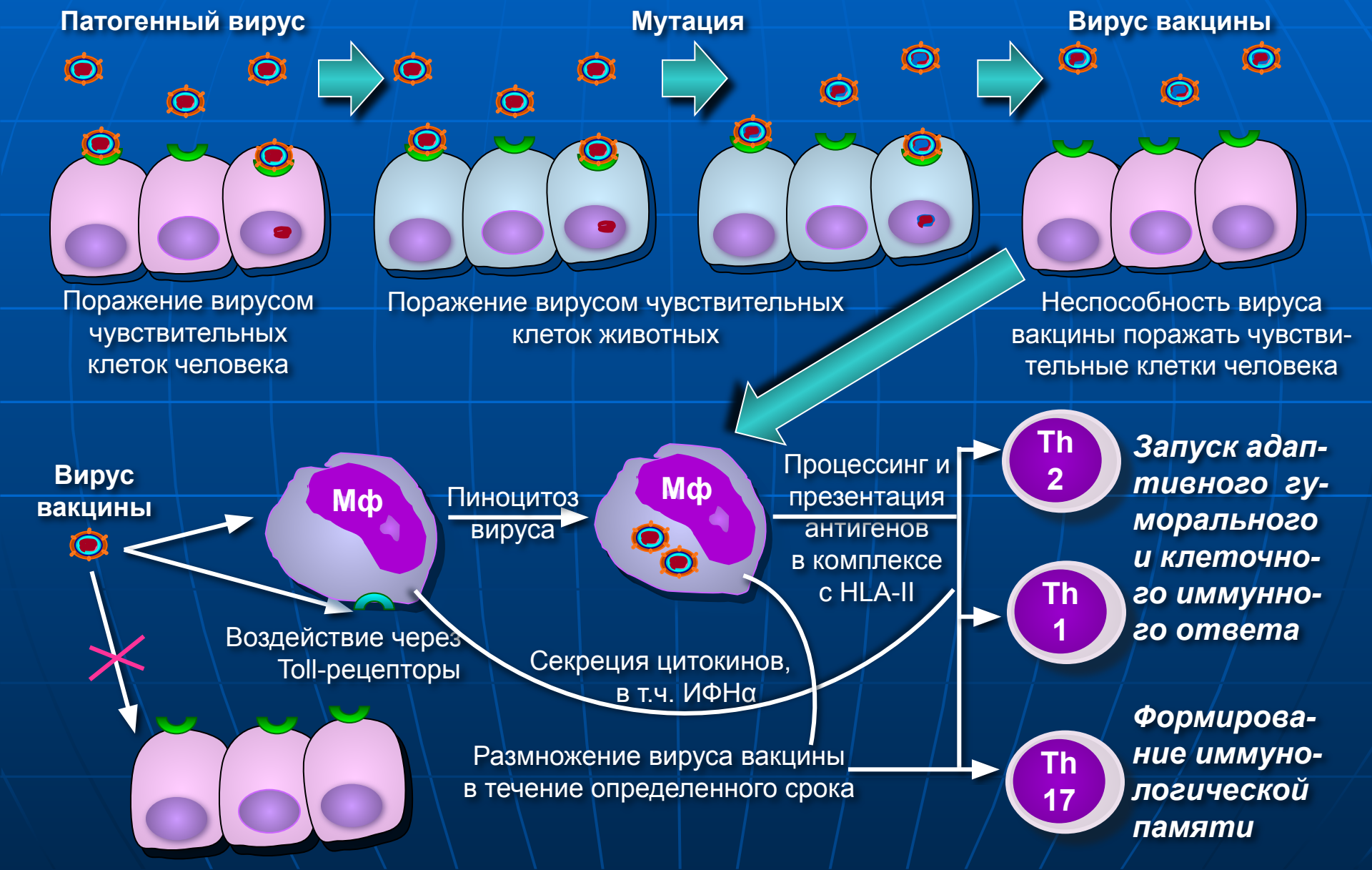
ВИДЫ ВАКЦИН

ВАКЦИНЫ
Антигенные препараты из патогенных микро-организмов (классические)
Антигенные препараты, созданные методом генной инженерии
Антигенные пре-параты анало-говой природы
Неанти-генные вакцин ы
Корпуску-лярные
Молеку-лярные
Рекомби-нантные
ДНК-вакцины
Синтетически е
Живы е
Анатоксин ы
Растительн ые
Антиидиотипически е
Убитые/ инактиви-рованные
Химически е
Субъединичн ые
Векторны е
Конъюгированные, ассоцииро-ванные, форсифицированные
Рибосомальн ые
Дендри т-ные
Toll-рецеп-торны е

ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Живые вакцины изготовляют на основе ослабленных (аттенуированных) штаммов микроорганизма со стойко закрепленной авирулентностью (безвредностью)
- Вакцинный штамм после введения размножается в организме привитого и вызывает вакцинальный инфекционный процесс, кото-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 инактивация, 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

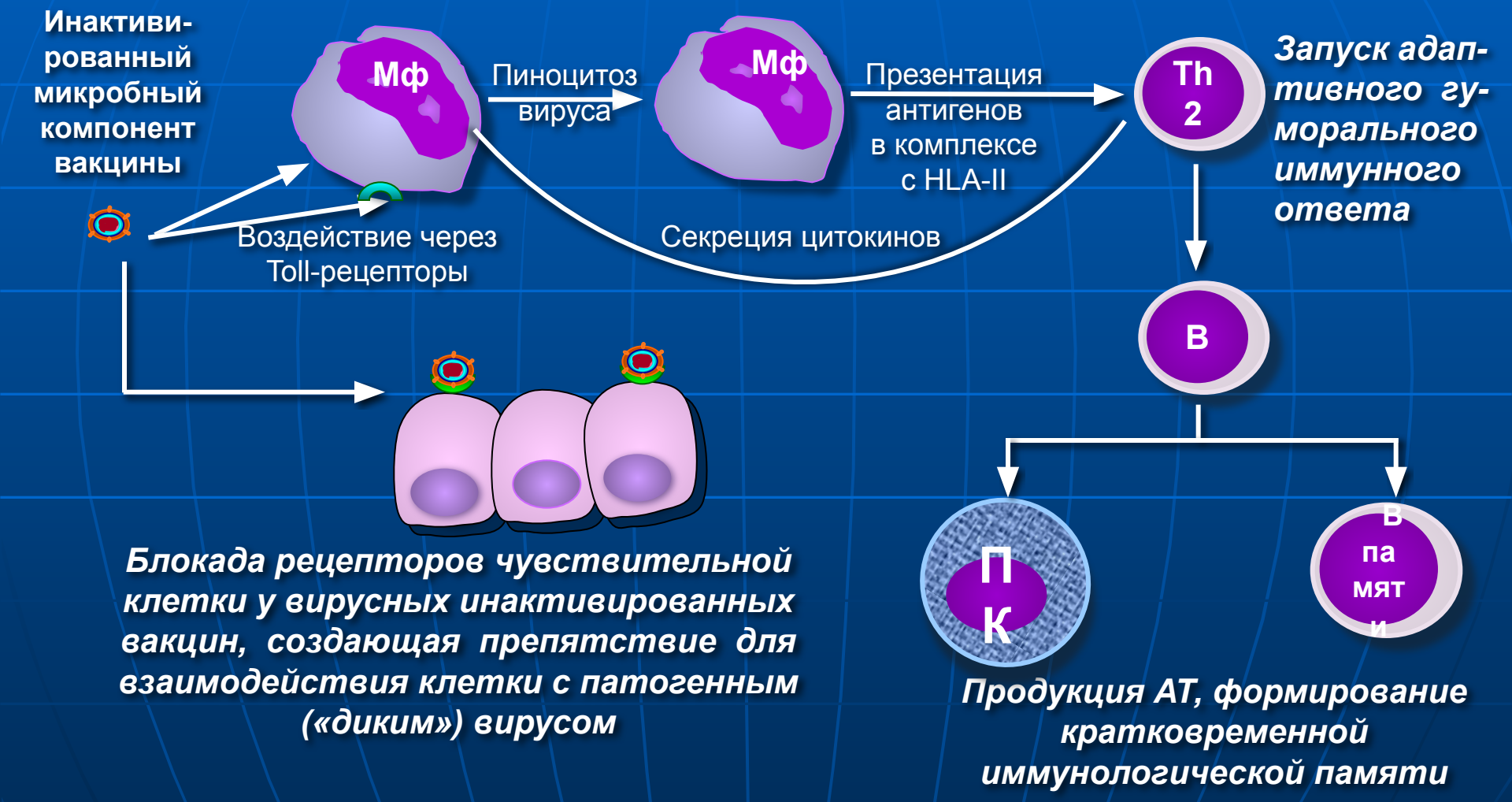
- Положительные стороны: корпускулярные убитые вакцины легче дозировать, лучше очищать, они длительно хранятся и менее чувствительны к температурным колебаниям, возможно применение не только для профилактики, но и для лечения

- 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



Блокада рецепторов чувствительной клетки у вирусных инактивированных вакцин, создающая препятствие для взаимодействия клетки с патогенным («диким») вирусом

Продукция АТ, формирование кратковременной иммунологической памяти

АНАТОКСИНЫ

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

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°С в течение 3—4 недель. Высокое содержание компонентов питательной среды, которые являются балластными и могут способствовать развитию нежелательных реакций организма.

Адсорбированные анатоксины

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 адъювантах. Активтивность анатоксина определяется в реакции флоккуляции и выражается 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

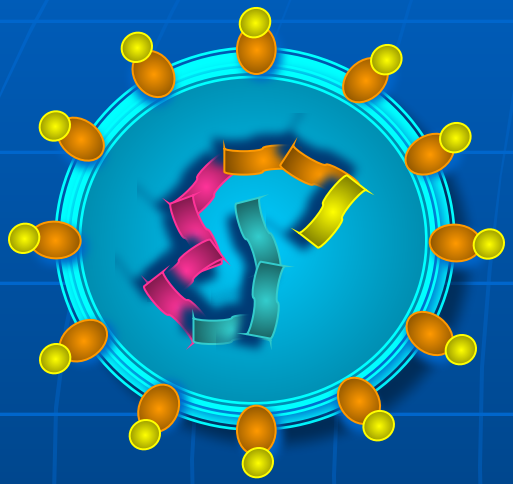
- Химические вакцины не содержат «балласта» и наименее реактогенны

- Примеры: полисахаридные вакцины против менингококковой инфекции групп А и С (Менинго А+С), гемофилюс инфлюенца типа b (Акт-ХИБ), пневмомококковой 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 инактивированные вакцины в иммуногенных дозировках (например, АКДС)

ГЕННОИНЖЕНЕРНЫЕ ВАКЦИНЫ: ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ



Вирус, патогенный для человека

Гены связывания с мембраной клеток человека

Гены сердцевины вируса

Гены оболочки вируса

Гены, определяющие размножение вируса («болезнетворные»)

Вирусный геном с вырезанными «болезнетворными» генами

Гены протективных антигенов патогенного вируса

Встраивание генов протективного антигена

- В генетический аппарат дрожжевых клеток
- В генетический аппарат непатогенных для человека бактерий
- В генетический аппарат непатогенных для человека вирусов
- В состав «химерного» вируса
- В плазмиду и далее в липосому
- В геном растений, употребляемых человеком в пищу

ВИДЫ ГЕННОИНЖЕНЕРНЫХ ВАКЦИН

ГЕН ПРОТЕКТИВНОГО АНТИГЕНА

В составе генетического аппарата дрожжевых клеток	В составе генетического аппарата непатогенных для человека бактерий	В составе генетического аппарата непатогенных для человека вирусов	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 ангтигена
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 вацины 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 иммуносупрессии и других патологических явлений;
- чужеродная ДНК может вызвать образование анти-ДНК-антител, которые способны индуцировать различные формы аутоагрессии и иммунопатологии;
- сам образующийся протективный антиген может обладать побочным биологическим действием.

Существует немало опасений и сомнений в отношении "съедобных растительных вакцин":

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

ВАКЦИНЫ, ПРОИЗВОДИМЫЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Виды вакцин	*Инфекции, для профилактики которых применяются вакцины*
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

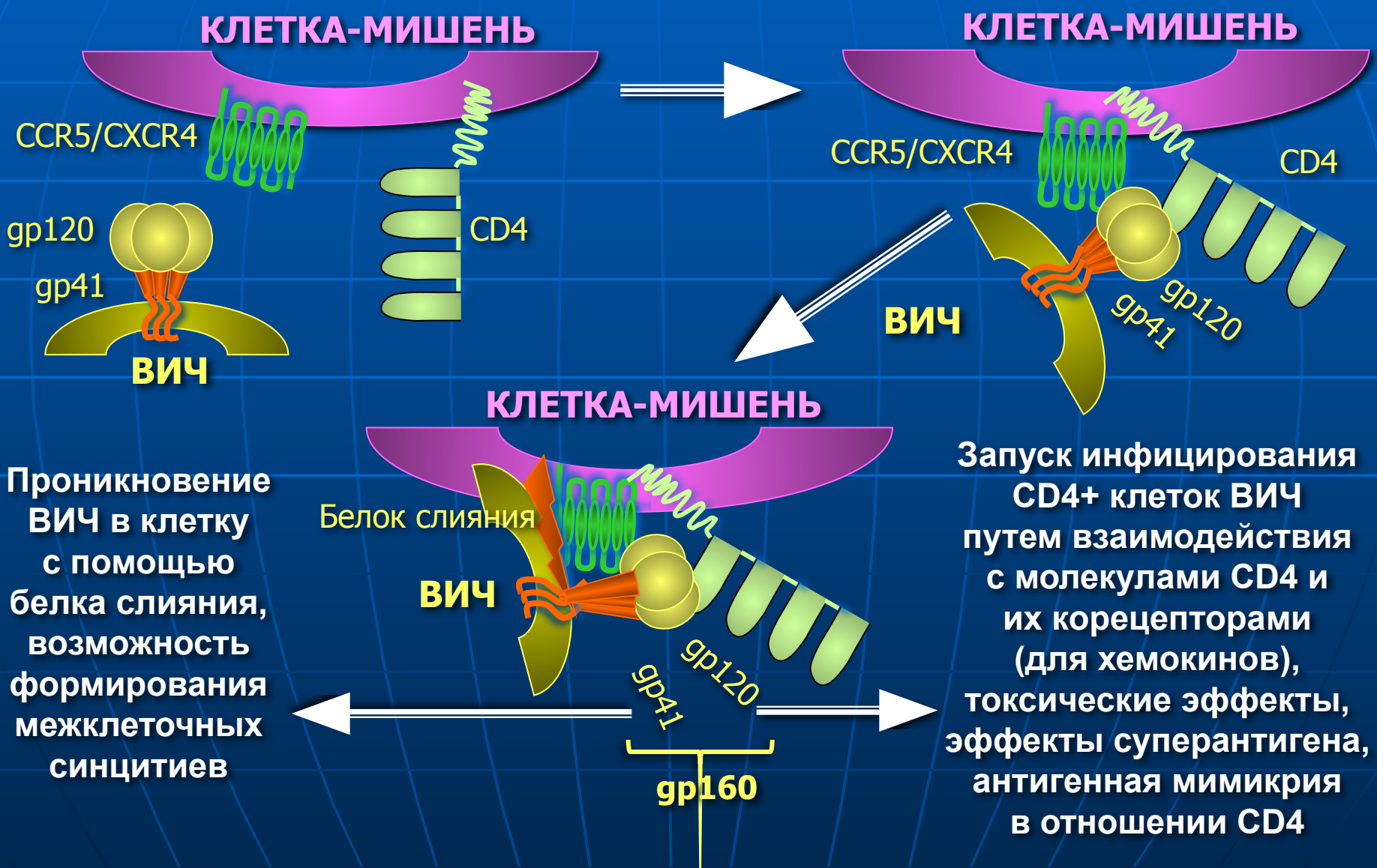
- Положительные стороны: у синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (возврат патогенности, остаточная вирулентность, неполная инактивация и т.п.). Синтетические вакцины обладают высокой степенью стандартности, они слабо реактогенны и безопасны

- 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

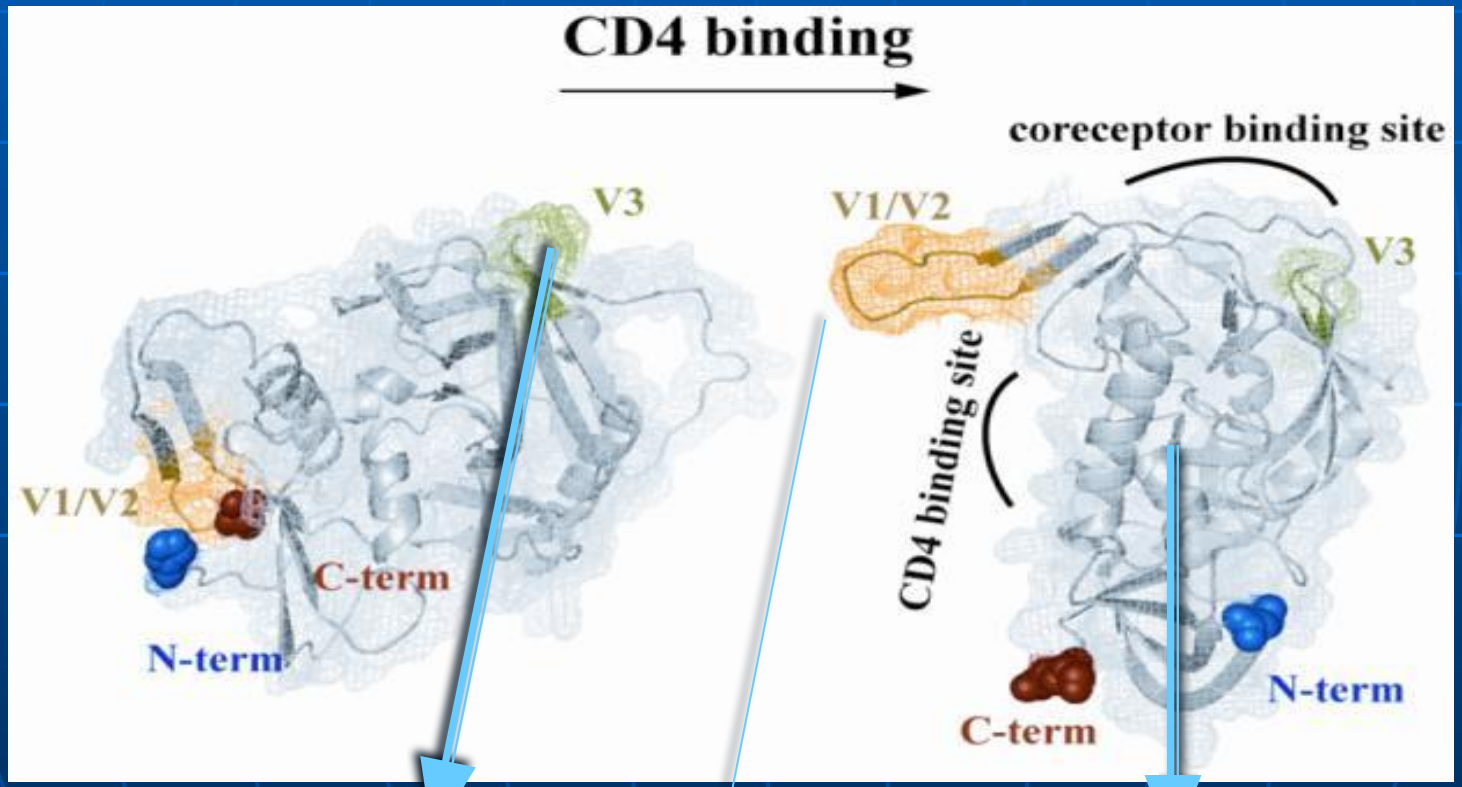


Проникновение ВИЧ в клетку с помощью белка слияния, возможность формирования межклеточных синцитиев

Запуск инфицирования CD4+ клеток ВИЧ путем взаимодействия с молекулами CD4 и их корецепторами (для хемокинов), токсические эффекты, эффекты суперантигена, антигенная мимикрия в отношении 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 состоя-
нии иммунизации или их отдельные компоненты, а также компоненты клеток микроорганизмов, отвечающих за образование антигенов**

РИБОСОМАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Принцип получения:

Вакцины получают в форме ри-
босом, имеющихся в каждой клетке и продуцирующих белки в соответствии с матрицей – информационной РНК.
В состав вакцины входят ри-
босомы бактерий разных видов

Примеры:

Вакцины для профилактики и ле-
чения инфекционных процессов респираторного тракта (ИРС-19, Рибомунил, бронхомунал), а так-
же дизентерийная вакцина

ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ

Принцип получения:

Из крови больного выделяют предшественни-
ки дендритных клеток и культивируют в лабо-
раторных условиях. Одновременно из опухоли
пациента выделяют белки-антигены и добав-
ляют к дендритным клеткам. Дендритные клет-
ки в состоянии презентации опухолевых анти-
генов возвращают в организм больного для более эффективной борьбы с опухолью.

Примеры:

У мышей дендритные вакцины помогают пре-
дупредить повторное развитие карциномы после удаления опухоли. Испытания этих вак-
цин на людях с IV стадией заболевания по-
казали их безвредность и, реже, – поло-

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.