

# **Иммунобиологические препараты**

## **ИММУНОПРОФИЛАКТИКА. ПОНЯТИЕ. ХАРАКТЕРИСТИКА**



# Иммунобиологические препараты

- **Иммунопрофилактика** — комплекс противоэпидемических мероприятий, направленный на предупреждение инфекционных болезней и осуществляемый путем иммунизации восприимчивых контингентов населения.



# Иммунобиологические препараты

- препараты, получаемые из живых и убитых микроорганизмов и микробных продуктов, используемых для специфической профилактики или лечения (вакцины, анатоксины, фаги, пробиотики и эубиотики);
- иммуноглобулины и иммунные сыворотки от иммунизированных животных и человека или полученные методами генной инженерии моноклональные антитела;
- иммуномодуляторы для иммунокоррекции, лечения и профилактики иммунодефицитов разной этиологии (ИЛ, ИНФ, гормоны тимуса, миелопептиды, фактор некроза опухолей, ростовые факторы и др.);
- диагностические препараты для выявления антител и антигенов, постановки кожных проб при аллергиях и иммунопатологических состояниях, определения сенсibilизированных иммунокомпетентных клеток, факторов неспецифической резистентности организма (комплемент, интерферон, лизоцим), индикации и идентификации микробов в объектах внешней среды, в санитарии и промышленной микробиологии.

# Иммунобиологические препараты

## КАЛЕНДАРЬ ПРИВИВОК

По рекомендации  
Министерства Здравоохранения РФ

▼ внутримышечно    💧 перорально

▼ Гепатит В    ▼ Туберкулез    ▼ Гепатит В



1 день



3-7 день



1 месяц



2 месяца



3 месяца



4.5 месяца

▼ Пневмококковая инфекция

▼ Дифтерия  
Коклюш  
Столбняк  
Полиомиелит  
Гемофильная инфекция

▼ Дифтерия  
Коклюш  
Столбняк  
Полиомиелит  
Гемофильная инфекция  
Пневмококковая инфекция

▼ Дифтерия  
Коклюш  
Столбняк  
Полиомиелит  
Гемофильная инфекция  
Гепатит В

▼ Корь  
Краснуха  
Паротит

▼ Пневмококковая инфекция

▼ Дифтерия  
Коклюш  
Столбняк  
Полиомиелит  
Гемофильная инфекция

💧 Полиомиелит

▼ Дифтерия  
Столбняк  
Корь  
Краснуха  
Паротит

▼ Туберкулез\*

💧 Полиомиелит



6 месяцев



12 месяцев



15 месяцев



18 месяцев



20 месяцев



6 лет



7 лет

\*только в случае негативной реакции Манту

## Иммунобиологические препараты

- *Общими требованиями к вакцинным препаратам являются:*
- высокая иммуногенность;
- ареактогенность;
- безвредность;
- минимальное сенсibiliзирующее действие.



## Иммунобиологические препараты

- Основное назначение профилактических и лечебных иммунобиологических препаратов с учетом их патогенетического действия состоит в:
  - - активации деятельности иммунной системы;
  - - подавлении (супрессии) иммунных процессов;
  - - нормализации работы отдельных звеньев иммунной системы.

# Иммунобиологические препараты

- производство современных вакцин сталкивается с ограничениями:
  - не все патогенные микроорганизмы удается культивировать, поэтому для многих заболеваний вакцины не созданы;
  - для получения вирусов животных и человека необходима дорогостоящая культура животных клеток;
  - титр вирусов животных и человека в культуре и скорость их размножения часто бывают очень низкими, что удорожает производство вакцин;
  - необходимо строго соблюдать меры предосторожности, чтобы не допустить инфицирования персонала;
  - при нарушении производственного процесса в некоторые партии вакцины могут попасть живые или недостаточно ослабленные вирулентные микроорганизмы, что может привести к неумышленному распространению инфекции;
  - аттенуированные вакцины могут ревертировать к исходному штамму, поэтому необходимо постоянно контролировать вирулентность;
  - некоторые заболевания (СПИД) нельзя предупреждать с помощью традиционных вакцин;
  - большинство современных вакцин имеют ограниченный срок годности и сохраняют активность только при пониженной температуре, что затрудняет их использование в развивающихся странах.

В последнее десятилетие с развитием технологии рДНК появилась возможность создания нового поколения вакцин, не обладающих недостатками характерными для традиционных вакцин:

- ❖ Патогенный микроорганизм модифицируют, делетируя гены, ответственные за вирулентность; при этом способность вызывать иммунный ответ сохраняется. Такой микроорганизм можно безбоязненно использовать в качестве живой вакцины, т.к. выращивание в чистой культуре исключает возможность спонтанного восстановления целого гена.
- ❖ Создают живые патогенные системы переноса отдельных антигенных детерминант неродственного патогенного организма, способствующие развитию выраженного иммунного ответа на патогенный микроорганизм.
- ❖ Если патогенные микроорганизмы не растут в культуре, можно изолировать, клонировать и экспрессировать в альтернативном хозяине гены тех белков, которые содержат основные антигенные детерминанты, и использовать эти белки в качестве «субъединичных» вакцин.
- ❖ Некоторые патогенные микроорганизмы действуют опосредованно, вызывая развитие антииммунной реакции на инфицированные клетки организма-хозяина. Для таких заболеваний можно создать систему специфического уничтожения клеток-мишеней, сконструировав ген, кодирующий химерный белок, одна часть которого будет связываться с инфицированной клеткой, а другая – уничтожать ее. Эта система не является истинной вакциной, хотя она и действует только на инфицированные клетки, устраняя саму причину аутоиммунной реакции.



## Вакцины. Общая характеристика. Классификация

- Вакцины – обширный класс препаратов, несущих антигенные признаки одного или нескольких возбудителей инфекционных заболеваний, предназначенных для создания активного искусственного иммунитета с целью профилактики и лечения соответствующего инфекционного заболевания человека или животного.

## *Компоненты вакцин*

- **протективные антигены**
- сорбент,
- консервант,
- наполнитель,
- Стабилизатор,
- неспецифические примеси



# Классификация вакцин

Вакцины			
Классические			Современные
<i>Живые</i> спонтанно или искусственно полученные штаммы авирулентных возбудителей	<i>Убитые (корпускулярные)</i> инактивированные физическими или химическими факторами клетки возбудителя	<i>Химические</i> - химически извлеченные молекулярные антигены микроорганизма; - анатоксины	<i>Искусственные антигены;</i> <i>Генно-инженерные;</i> <i>Компонентные</i> (по отдельным компонентам); <i>Рибосомальные;</i> <i>ДНК-вакцины;</i> <i>Антиидиотипические</i>

# Характеристика основных групп вакцин

- Живые вакцины представляют иммунопрофилактические препараты, состоящие из наследственно измененных форм возбудителей инфекционных болезней (бактерий, риккетсий и вирусов).
- Используемые в таких вакцинах штаммы с ослабленной вирулентностью называют аттенуированными.
- Вакцины против полиомиелита, кори, паротита, краснухи, туберкулеза.



Живые вакцины получают путем искусственного **аттенуирования** или отбирая естественные **авирулентные штаммы**, или с помощью генетической инженерии на уровне хромосом **с использованием рестриктаз**.

- *Методы получения аттенуированных штаммов:*

1. Использование селекции спонтанно возникших мутантов (дивергентных линий) с ослабленной вирулентностью (чумная, полиомиелитная и другие вакцины).
2. Воздействие на геном возбудителя разнообразными методами:
  - - длительное культивирование в неблагоприятных условиях (вакцины БЦЖ, против сибирской язвы и др.);
  - - пассирование возбудителя на невосприимчивых животных (антирабическая);
  - - воздействие мутагеном на генетический материал бактерии или вируса.
3. Искусственное получение генетических рекомбинантов, обладающих сниженной вирулентностью, но сохранивших иммуногенность.

## **Основное требование, предъявляемое к живым вакцинам - отсутствие в инокуляционном материале вирулентных микроорганизмов!**

### **Положительные стороны живых вакцин:**

- по механизму действия на организм они напоминают «дикий» штамм;
- могут приживаться в организме и длительно сохранять иммунитет, вытесняя «дикий» штамм;
- используются небольшие дозы вакцины для вакцинации (однократная) и поэтому вакцинацию легко проводить организационно, что позволяет рекомендовать данный тип вакцин для дальнейшего использования.

### **Отрицательные стороны живых вакцин :**

живая вакцина корпускулярная, т.е. содержит 99 % балласта, поэтому обычно достаточно реактогенная, способна вызывать мутации клеток организма, что особенно опасно в отношении половых клеток.

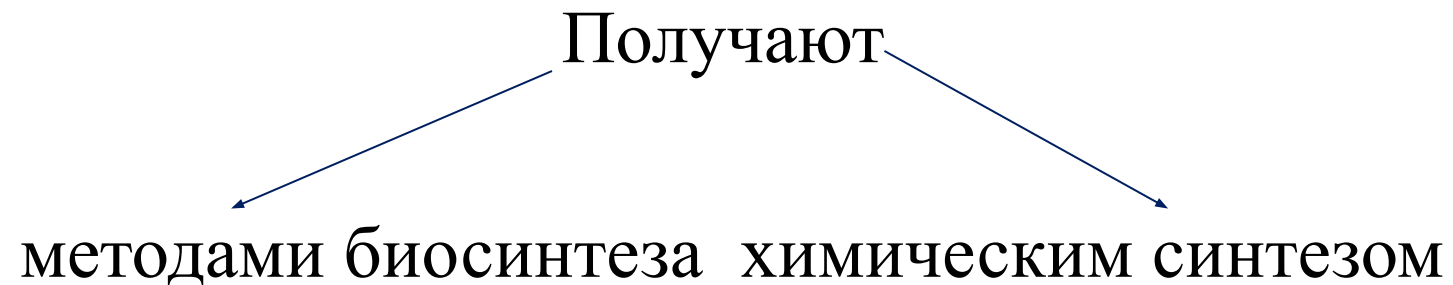
живые вакцины содержат вирусы-загрязнители, что особенно опасно в отношении обезьяньего СПИДа и онковирусов.

живые вакцины трудно дозируются и поддаются биоконтролю,

чувствительны к действию высоких температур и требуют неукоснительного соблюдения холодной цепи.

## *Химические (субъединичные) вакцины*

- создаются из антигенных компонентов, извлеченных из микробной клетки
- получают из растворимых дериватов микробной клетки (токсинов)



## *Химические (субъединичные) вакцины*

Для создания химических вакцин необходимо знать:

- Локализацию антигенных детерминант
- Иммуногенные свойства антигенных детерминант
- Первичную структуру антигенных детерминант

По химическому строению, основным иммунологическим свойствам, а также по методам изучения все антигенные детерминанты делят на:

- гаптены, искусственно присоединенные к крупным молекулам белка или полисахарида;
- олигосахаридные детерминанты;
- пептиды.



## *Химические (субъединичные) вакцины*

### Химический синтез

Определяют первичную структуру антигенных детерминант



Приступают к их химическому синтезу



Конструируют синтетическую вакцину на основе синтезированных антигенных детерминант по строго составленному рецепту



## *Химические (субъединичные) вакцины*

- Генно-инженерная технология
1. синтез генов комплементарных кДНК и РНК вирусов, кодирующих выработку протективных антигенов;
  2. вычленение гена рестриктазами и эндонуклеазами;
  3. химико-ферментативный синтез искусственного гена, кодирующего протективный антиген или ряд протективных антигенных детерминант;
  4. встройка гена в экспрессирующий про- и эукариотический вектор (плазмиды, фаги, вирусы);
  5. трансформация клеток-реципиентов и отбор клонов, продуцирующих протективный антиген, и испытание рекомбинантных вирусов в качестве вакцины;
  6. культивирование клеток, продуцирующих протективные антигены, и конструирование вакцины.



## *Химические (субъединичные) вакцины*

### **Недостатки:**

- По иммуногенности современные химические вакцины уступают живым и убитым вакцинам;
- Действие направлено на предотвращение заключительного этапа инфекционного процесса;
- Создание антитоксического иммунитета не защищает от начальных стадий инфекционного процесса.

### **Преимущества:**

- нет опасности реверсии;
- менее реактогенны;
- более стандартны;
- менее опасны побочным действием;
- вызывают защиту против определенных патогенных субстанций возбудителя;
- не содержат избыточного количества балластных структур;
- есть возможность конструирования на их основе многокомпонентных препаратов против инфекционных заболеваний

## *Химические (субъединичные) вакцины*

- Для повышения иммуногенности химических вакцин применяют **адьюванты**, способствующие длительному циркулированию протективного антигена в организме
  - гели неорганических солей алюминия,
  - синтетический аналог компонента клеточной стенки бактерий (мурамилдипептид),
  - адьювант Фрейнда



## *Химические (субъединичные) вакцины*

### **Протективные антигены**

иммунологически активные вещества,  
имеют различную химическую природу,  
способны при введении в организм обеспечивать формирование  
специфического иммунитета, аналогичного иммунитету,  
индуцированному живыми микроорганизмами,  
состоят из тех структурных элементов, которые обеспечивают  
патогенность микроорганизма,  
определяют антигенность, иммуногенность и специфичность антигена,  
находятся или на поверхности микробных клеток или в цитоплазме, а  
также в клеточной стенке,  
могут быть также внеклеточными продуктами жизнедеятельности  
микробных клеток

## *Химические (субъединичные) вакцины*

### Этапы серийного производства химических вакцин:

- 1. Нарботка биомассы клеток возбудителя.
- 2. Выделение протективного антигена путем дезинтеграции клеток или экстракции с использованием органических растворителей.
- 3. Очистка антигена.
- 4. Стерилизация вакцины.
- 5. Стандартизация и контроль качества вакцины.

## *Анатоксины*

- препараты, полученные из бактериальных экзотоксинов, полностью лишённые токсических свойств под воздействием физических и химических факторов, но сохраняющие антигенные и иммуногенные свойства



## *Анатоксины*

### Детоксицирующие факторы:

формальдегид,  
окислители – тиазиновые и фталеиновые красители,  
перекись водорода,  
аскорбиновая кислота.

### Депонирующие вещества:

активированный уголь,  
крахмал,  
хлористый кальций,  
фосфат кальция,  
**гидрат окиси алюминия**





## *Анатоксины*

### Технологическая схема получения анатоксинов

- 1. подбор наиболее токсигенного штамма;
- 2. выбранный штамм культивируют на жидкой среде для накопления в среде экзотоксина;
- 3. фильтрация;
- 4. обезвреживание токсина, при этом должны быть сохранены антигенные детерминанты.



## *Анатоксины*

- Для обезвреживания токсинов применяют следующие методы:
  1. Длительное выдерживание (3–5 нед.) токсина в 0,3–0,5 % растворе формалина при температуре 39–40°C (метод Рамона).
  2. Использование окислителей (перекись водорода, тиазиновые и фталеиновые красители) при облучении видимым светом.
  3. Обработка протеолитическим ферментами (трипсином, папаином, проназой) при температуре 40–60°C с последующей гель-фильтрацией на колонках с сефадексом для удаления фермента из препарата.

## *Анатоксины*

- Полученный анатоксин вводят в организм вместе с **адьювантами**. Белковый антиген адсорбируют на геле алюминия гидроксида или алюминия фосфата.
- В качестве **консервантов** препараты содержат 0,01 % раствор мертиолата или 0,25 % раствора фенола.
- Анатоксины, применяемые для вакцинации: дифтерийный анатоксин, адсорбированный; столбнячный анатоксин, адсорбированный; стафилококковый анатоксин адсорбированный и др.

## Особенности получения бактериальных анатоксинов

- Установлены закономерности между морфологией и проявлением токсигенной активности штамма *Clostridium tetani*: большее количество токсина образуют S-формы колоний и штаммы, утратившие способность образовывать споры.



После максимального накопления токсина

в питательной среде на 6–7 сут. культивирования производят

двойную фильтрацию культуральной жидкости и получают стерильный нативный растительный экстракт. Экстракт обезвреживают 0,4 % формалином при 38 °С в течение 21–25 сут.

Принято считать, что реакция формальдегид – белок состоит из 2 стадий:

1. быстрая стадия: взаимодействие свободных аминогрупп с формальдегидом и образование метилоламинных групп;
2. в реакции участвуют активные радикалы циклических аминокислот (тирозина, аргинина, гистидина и триптофана).

## *Особенности получения бактериальных анатоксинов*

- Процесс детоксикации бактериальных токсинов протекает неравномерно.
- В течение первых 4 сут. отмечается падение токсичности на 80–90 %, хотя биологическая безвредность достигается только спустя 2–4 нед. детоксикации.
- При детоксикации происходят 2 процесса: собственно детоксикация препарата и стабилизация структуры молекулы антигена с образованием жестких связей и появлением всего комплекса свойств анатоксинов.
- Эти два процесса идут с разными скоростями, что зависит от свойств и количества присутствующих балластных белков.

## *Особенности получения бактериальных анатоксинов*

Очистку бактериальных анатоксинов проводят методами:

- химическими (осаждение органическими растворителями, высаливание),
- физико-химическими (обработка сорбентами, ионообменная хроматография),
- физическими (ультрафильтрация).

## *Ассоциированные вакцины*

- Ассоциированными препаратами называют вакцины, состоящие из однородных антигенов – только из анатоксинов или только из бактериальных корпускулярных антигенов
- Смешанные ассоциированные вакцины включают антигены различной природы
- АКДС (адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина), широко применяющаяся на практике и содержащая антигены различной природы (инактивированные клетки возбудителя коклюша и два анатоксина – дифтерийный и столбнячный)



## *Ассоциированные вакцины*

- Процесс получения вакцины АКДС предусматривает получение каждого из входящих антигенов отдельно:
- суспензия коклюшных микробов,
- очищенные и концентрированные дифтерийный и столбнячный анатоксины,
- гель гидроокиси алюминия.

Соединение осуществляется в специальном реакторе с мешалкой после внесения строго определенных количеств каждого компонента





## *Современные принципы конструирования вакцин*

- субклеточные вакцины - из отдельных структур бактерий
- субъединичные вакцины – из отдельных структур вирусов

**Цель:** создание вакцин с повышенной иммуногенностью и уменьшенной реактогенностью.

- генно-инженерные вакцины

**Цель:** изыскание новых, нетрадиционных способов биосинтеза протективных антигенов

## *Современные принципы конструирования вакцин*

- Выполненные в 70–80-х гг. научные исследования позволили разработать идеи, а в некоторых случаях и технологию, принципиально новых вакцин, к которым относятся:
  - вакцины искусственных антигенов;
  - генно-инженерные вакцины;
  - рибосомальные вакцины;
  - вакцины на основе ДНК;
  - антиидиотипические вакцины.



## *Современные принципы конструирования вакцин*

### **Почему нужны современные вакцины?**

- Применяемые в повседневной практике вакцины содержат некоторое количество балластных компонентов микробных клеток и вирусов;
- Не все антигены микробной клетки обеспечивают формирование иммунного ответа;
- Необходимыми для создания иммунитета являются ВСЕГО! 1–2 антигена, а в организм вводится большое количество сложных комплексов;
- У прививаемых возникают осложнения;
- У прививаемых возникают аллергии.

## *Вакцины из искусственных антигенов*

- При создании вакцин из искусственных антигенов осуществляется синтез аналогов природных антигенных детерминант, ответственных за индукцию активного иммунитета против определенных возбудителей.
- Иммунологические свойства искусственных антигенных детерминант определяют 2 фактора:
  1. их расположение на поверхности молекулы;
  2. их конформационная структура.



## *Вакцины из искусственных антигенов*

- Практический процесс получения искусственных антигенов складывается из 3 звеньев:
  1. выделение биологически активного антигена,
  2. расшифровка его молекулярной структуры,
  3. искусственный ресинтез химическим или генно-инженерным путем.

Этот путь перспективен для создания вакцин против возбудителей, антигены которых обладают иммуногенными свойствами.

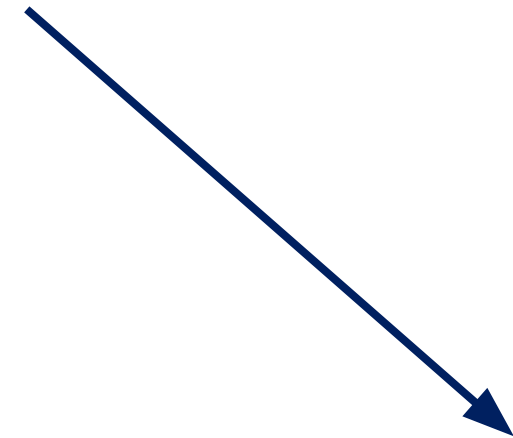
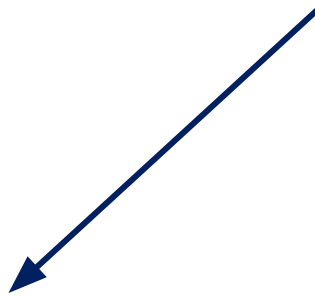
## *Вакцины из искусственных антигенов*

- Принципиальная новизна современного этапа конструирования вакцин:
  - начато создание искусственных макромолекул, обладающих необходимыми антигенными детерминантами;
  - нашли пути фенотипической коррекции генного контроля иммуногенеза. В результате может быть получен иммунный ответ и в том случае, если организм не реагирует на данный антиген.

**Итог:** наиболее перспективным путем является конструирование макромолекулярных комплексов, в состав которых входят необходимые антигенные детерминанты, структура-носитель, адъюванты.

## *Вакцины из искусственных антигенов*

при получении вакцин из искусственных антигенов задача состоит в том, чтобы выявить антиген, обеспечивающий иммунный ответ и научиться его синтезировать



по принципу природных аналогов

искусственными методами



## *Вакцины из искусственных антигенов*

- **Преимущества синтетических антигенов:**

1. безопасность;
2. химическая чистота;
3. возможность синтеза в больших количествах;
4. простоту хранения.

- **Этапы создания искусственных антигенов**

1. Накопление биомассы микроорганизма.
  2. Выделение высокоочищенного антигена белковой или полисахаридной природы.
  3. Анализ первичной структуры молекулы антигена.
  4. Разработка способа искусственного синтеза данной антигенной молекулы или фрагмента, отвечающего за антигенность.
- Создание технологии наработки искусственного антигена.



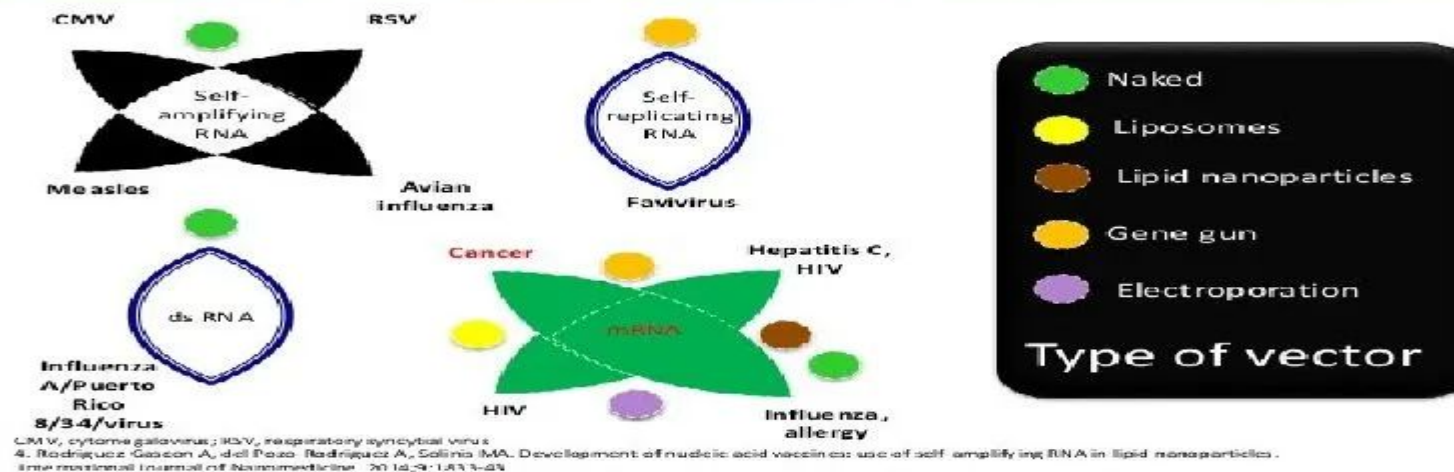
## Рибосомальные вакцины

**рибосомальные (субклеточные) вакцины** – препараты, состоящие из рибосом соответствующего возбудителя

Используют выделенные РБ с матрицей в чистом виде.

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

### Naked & encapsulated RNA vaccines used for different diseases



## *Рибосомальные вакцины*

- **Преимущества рибосомальных вакцин:**

1. бактериальные рибосомы не обладают токсичностью для животных и малоактивными для человека;
2. обладают более выраженной иммуногенностью;
3. способны создавать перекрестный иммунитет к разным серотипам и серогруппам в пределах вида.

## *Рибосомальные вакцины*

- *Этапы получения рибосомальных вакцин*
1. Накопление биомассы микроорганизмов.
  2. Разрушение бактериальных клеток (механическим способом или обработкой ультразвуком).
  3. Выделение рибосом методом ультрацентрифугирования.
  4. Проверка иммунологической активности.



## *Рибосомальные вакцины*

### *Гранулы для приготовления раствора для приема внутрь*

бактериальные рибосомы, титрованные до 70% рибонуклеиновой кислоты	750 мкг,
в т.ч. рибосомы <i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.5 доли
рибосомы <i>Streptococcus pneumoniae</i>	3.0 доли
рибосомы <i>Streptococcus pyogenes</i>	3.0 доли
рибосомы <i>Haemophilus influenzae</i>	0.5 доли
протеогликаны мембранной части <i>Klebsiella pneumoniae</i>	1.125 мг (15 долей)

*Вспомогательные вещества:* поливидон, маннитол (D-маннит).



## *Генно-инженерные вакцины*

**Генно-инженерные вакцины** – препараты, полученные с применением рекомбинантных микроорганизмов

Перспективность создания данного вида вакцин обусловлена следующими причинами:

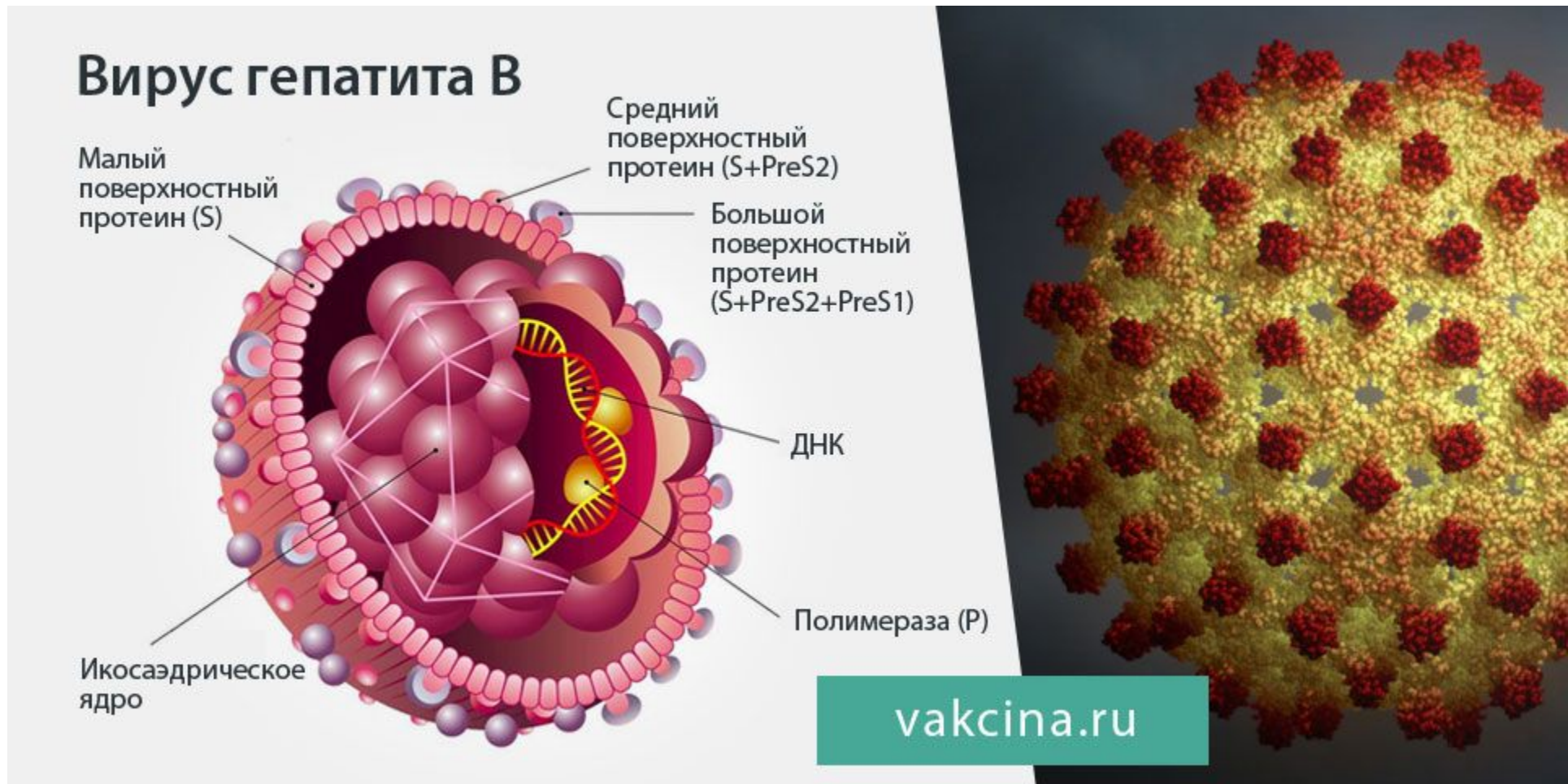
1. недостатком природных источников сырья;
2. невозможностью размножить вирус в классических объектах, т.к. не удалось найти для них перmissive клетки.

## *Генно-инженерные вакцины*

- *Стадии конструирования генно-инженерных вакцин*
1. Выделение или получение гена, кодирующего протективный антиген.
  2. Внесение гена в экспрессирующий вектор (плазмида, фаг, вирус).
  3. Введение вектора в пермиссивную клетку.
  4. Клонирование вектора и отбор клонов, продуцирующих протективный антиген.
  5. Испытание иммуногенной активности антигена.
  6. Культивирование клеток, выделение протективного антигена.
  7. Проверка иммуногенной активности.



# Генно-инженерные вакцины



# ГЕНО-ИНЖЕНЕРНЫЕ ВАКЦИНЫ: ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ





## *Векторные (рекомбинантные) вакцины*

**Вакцина рекомбинантная** – вакцина, изготовленная на основе штамма микроорганизма, в который методами генетического переноса переданы гетерологичные фрагменты ДНК (РНК) прокариотов или эукариотов

**Метод «генной вакцинации»**

## *Векторные (рекомбинантные) вакцины*

- Преимущество:
  1. возможность вводить внутренний белок вируса, который образует комплекс с ДНК, который в отличие от белков внешней оболочки вируса не изменяется.

**НО!**

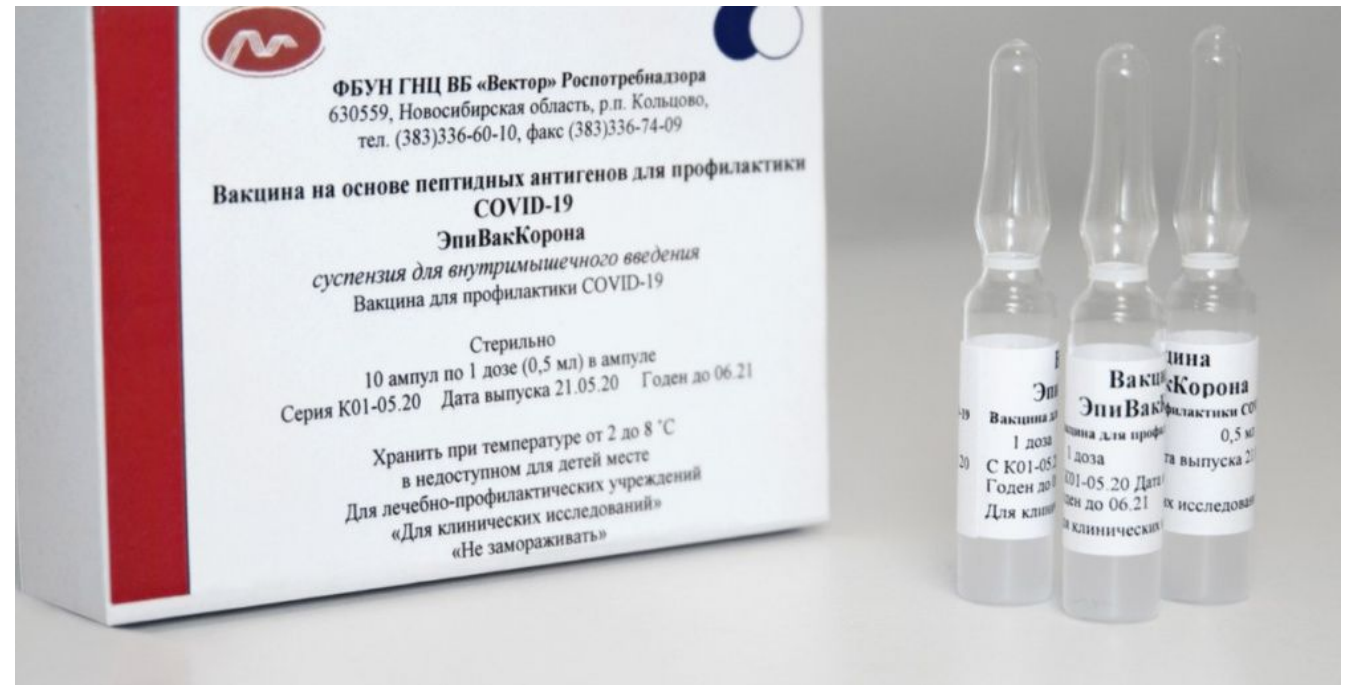
Перед использованием в клинической практике метода «генной вакцинации» необходимо убедиться, что плазмиды не будут встраиваться в геном клеток человека, повышая опасность онкологических заболеваний

## *Векторные (рекомбинантные) вакцины*

- получают методами генной инженерии:

1. гены вирулентного микроорганизма, отвечающий за синтез протективных антигенов, встраивают в геном какого-либо безвредного микроорганизма (реципиент);

2. реципиент при культивировании продуцирует и накапливает соответствующий антиген.



## *Векторные (рекомбинантные) вакцины*

ДНК-вакцины обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными:

1. Способствуют выработке антител к нативной молекуле вирусных протеинов. Если в качестве вакцины использовать иммуногенные протеины, то в процессе их производства могут произойти изменения трехмерной конфигурации этих молекул. Поэтому иммунизация может быть низкоэффективной в связи с образованием антител, специфичных к измененным иммуногенным молекулам, но не к нативным вирусным протеинам. Введение ДНК-вакцин приводит к синтезу клетками вирусных антигенов в их нативной форме.

## *Векторные (рекомбинантные) вакцины*

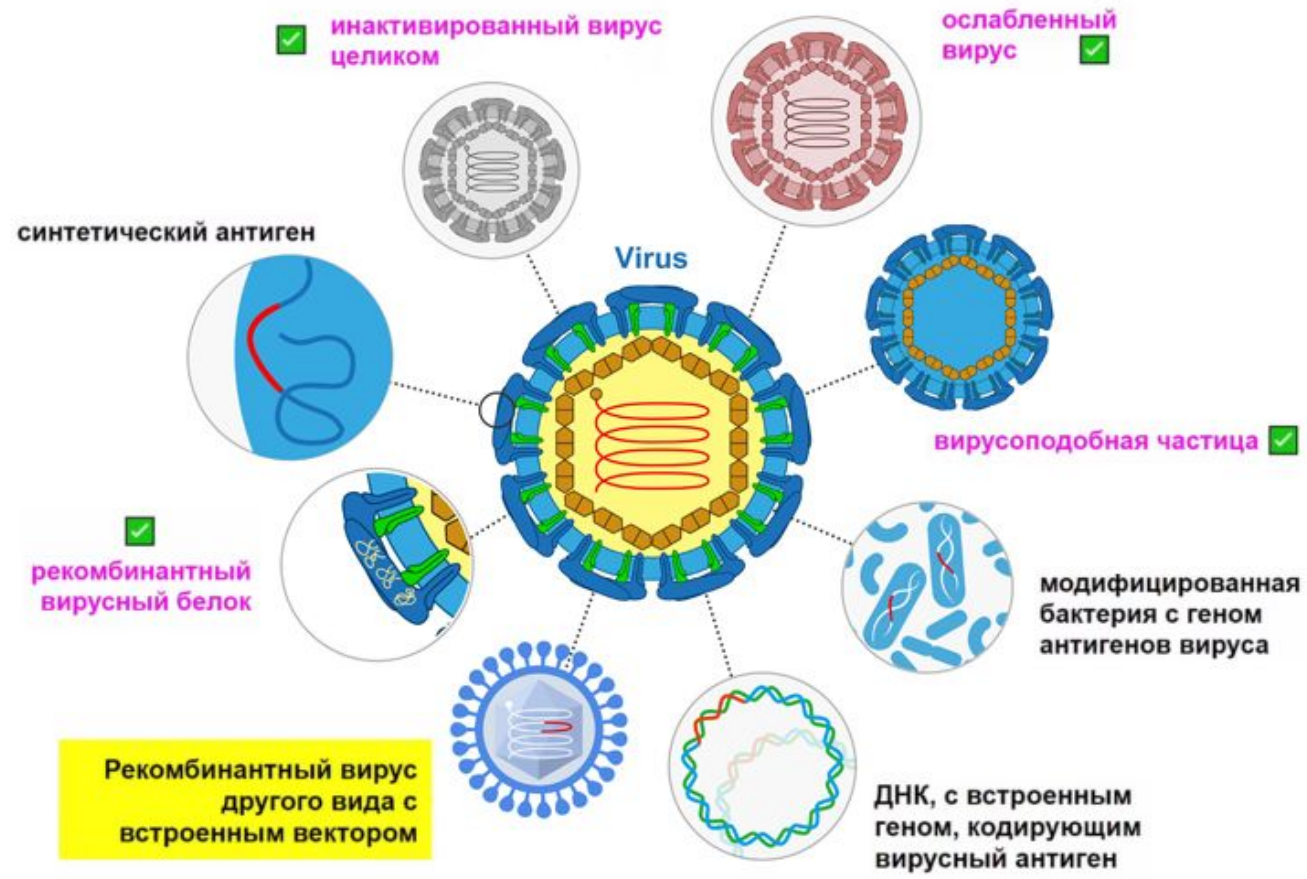
ДНК-вакцины обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными:

2. Способствует выработке цитотоксических Т-лимфоцитов. Инактивированные или субъединичные вакцины индуцируют гуморальный иммунный ответ. Это обусловлено тем, что характер механизмов представления и распознавания антигенов клетками иммунной системы зависит от того, синтезируется антиген в клетке или поступает в нее извне, а от этого зависит характер активации и взаимодействия клеток, участвующих в иммунном ответе. Поскольку ДНК-вакцины обеспечивают синтез иммуногенных белков клетками самого организма, они способствуют формированию гуморального и клеточного иммунитета. Активация цитотоксических Т-лимфоцитов без введения живого патогена является важнейшей отличительной чертой ДНК-вакцин.

## *Векторные (рекомбинантные) вакцины*

ДНК-вакцины обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционными:

3. Могут избирательно воздействовать на разные субпопуляции Т-лимфоцитов.
4. Способствуют формированию длительного иммунитета.
5. Устраняют риск инфицирования.



## *Упрощение разработки и производства новых вакцин*

- Простота получения ДНК патогенных микроорганизмов
- Возможность создания комбинированных вакцин
- Упрощение производства. Технология получения разных ДНК-вакцин существенно не отличаются. Применение единой технологии может упростить стандартизацию методов производства ДНК-вакцин и контроля их качества, что позволит сократить затраты на их производство
- ДНК-вакцины высокостабильны: способны выдерживать высокие и низкие температуры, разные условия влажности, поэтому генные вакцины не требуют создания холодовых цепочек.



## *Контроль качества вакцинных препаратов*

При разработке своих национальных требований к вакцинам все страны руководствуются рекомендациями ВОЗ. Экспертный комитет по биологической стандартизации ВОЗ рассматривает, одобряет и публикует рекомендации практически по всем видам вакцин. В рекомендациях отражены все этапы производства и контроля вакцин, начиная с сертификации вакцинного штамма и клеточных культур, на основе которых готовятся вакцины, и заканчивая контролем конечного продукта.



## *Контроль качества вакцинных препаратов*

Технология и условия производства, качество вакцин определяются:

- производственными регламентами,
- техническими условиями,
- наставлениями и инструкциями, утвержденными официальными государственными органами.

В РФ каждая серия вакцины проходит контроль на производстве и выборочно контролируется в Государственном контрольном институте медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича.

## *Контроль качества вакцинных препаратов*

### **В процессе производства**

контролируют:

- нативную взвесь на стерильность, иммуногенность и густоту;
- разведенную вакцину на стерильность и густоту.

### **При контроле готовых препаратов**

оценивают:

- растворимость (для сухой вакцины), гомогенность (при добавлении растворителя);
- стерильность (оценивают методом посева на питательные среды);
- содержание фенола;
- безвредность;
- иммуногенность;
- переносимость;
- правильность этикетирования и упаковки.

## *Контроль качества вакцинных препаратов*

- Способность вакцин вызывать состояние невосприимчивости проверяют биологическим и эпидемиологическим способами.



## *Контроль качества вакцинных препаратов*

- Общие требования:

- **Безопасность**

- **Специфическая активность.**

Для обеспечения безопасности вакцин должны быть изучены свойства вакцинного штамма, клеточного субстрата, свойства полуфабриката и конечного продукта (стерильность, токсичность, пирогенность, химические и биологические примеси, добавки, контаминация и пр.).

## *Контроль качества вакцинных препаратов*

- Требованиями к **специфической безопасности** вакцин являются:
  - полнота инактивации токсинов, бактерий, вирусов,
  - отсутствие остаточной вирулентности (или реверсии вирулентности),
  - отсутствие контаминации,
  - наличие генетической стабильности,
  - наличие генетической гомогенности вакцинного штамма.

## *Контроль качества вакцинных препаратов*

**Специфическая активность вакцин** включает показатели:

- количество антигена в единице объема,
- количество живых или убитых микробных клеток, составляющих основу вакцины,
- уровень специфических антител в сыворотке крови животных, иммунизированных данной вакциной,
- степень защищенности таких животных на введение разрешающей дозы инфекционного агента.

## *Контроль качества вакцинных препаратов*

### **"Идеальная" вакцина:**

- 1. полностью безвредна для привитых, а в случае живых вакцин – и для лиц, к которым вакцинный микроорганизм попадает в результате контактов с привитыми;
- 2. способна вызывать стойкий иммунитет после минимального количества введений (не более 3);
- 3. возможно введение в организм способом, исключающим парентеральные манипуляции;
- 4. достаточно стабильна, чтобы не допустить ухудшения свойств вакцины при транспортировке и хранении в условиях прививочного пункта;
- 5. умеренная цена, которая способствует массовому применению вакцины.