

И.П.Балмасова

ВВЕДЕНИЕ В ВАКЦИНОЛОГИЮ: ВИДЫ ВАКЦИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

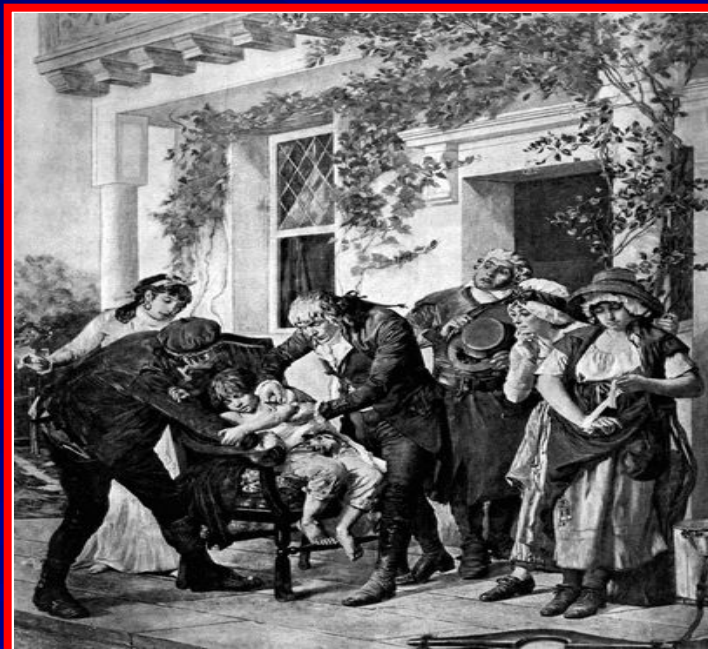
СОЧИ 2014

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

ОСНОВОПОЛОЖНИКИ ВАКЦИНОЛОГИИ



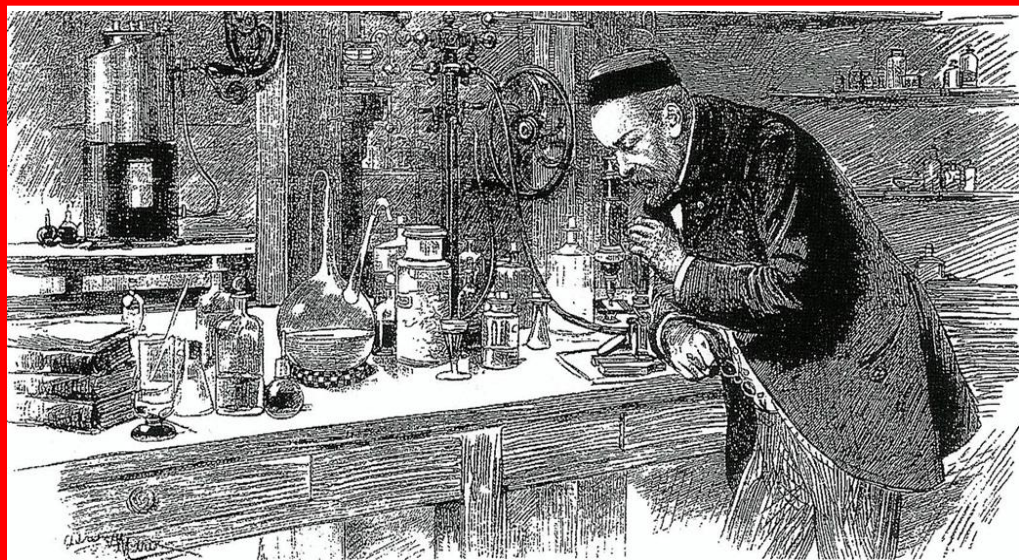
Эдвард Женнер
(1749-1823)



ОСНОВОПОЛОЖНИКИ ВАКЦИНОЛОГИИ



Луи Пастер
(1822-1895)



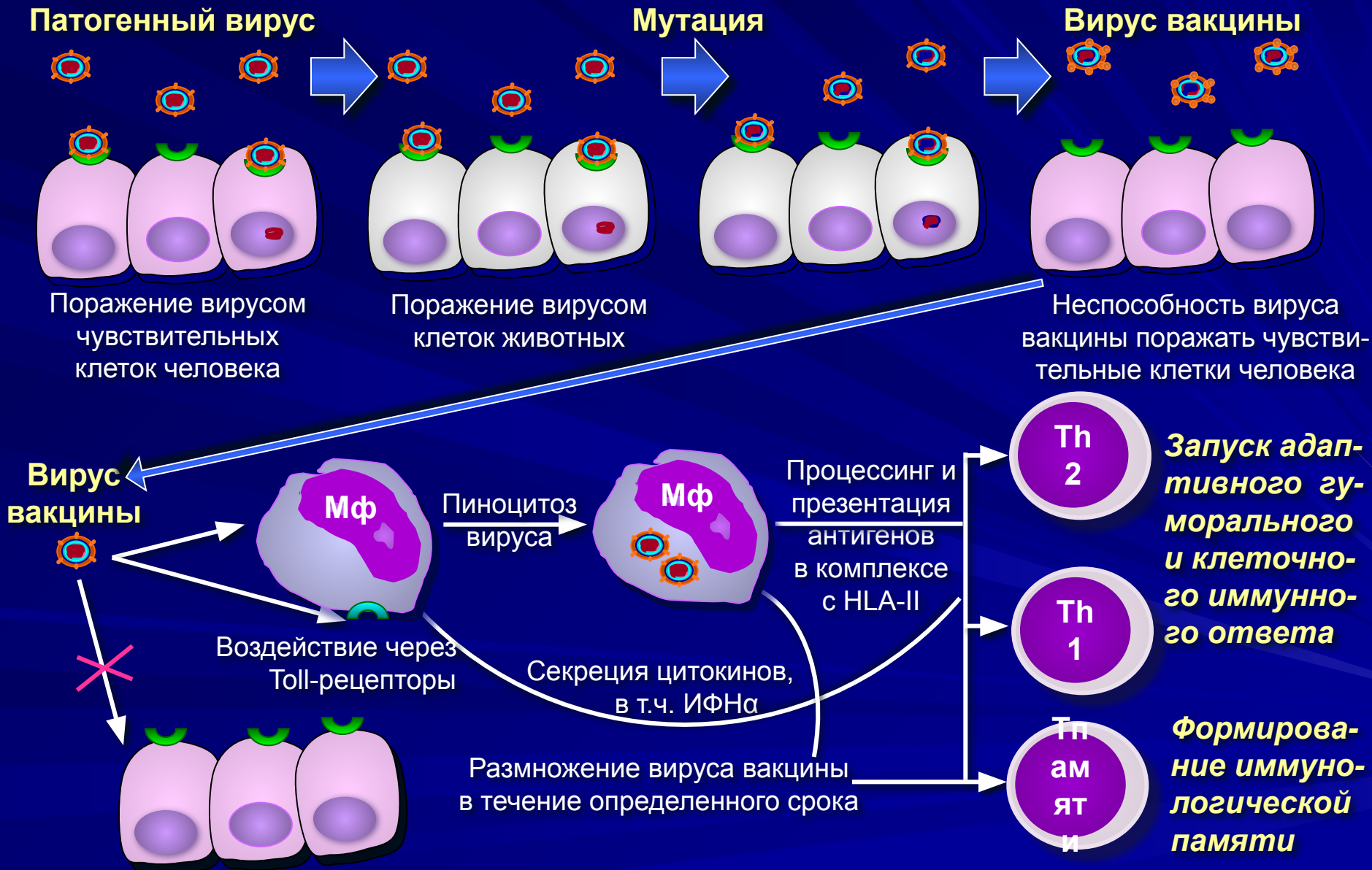
ВИДЫ ВАКЦИН



ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- Живые вакцины изготавливают на основе ослабленных (аттенуированных) штаммов микроорганизма со **стойко закрепленной авирулентностью** (безвредностью)
- Вакцинный штамм после введения размножается в организме привитого и вызывает **вакцинальный инфекционный процесс**, которому большинства привитых протекает без выраженных клинических симптомов и приводит к формированию стойкого иммунитета
 - Вакцинация вводится, как правило, **однократно** только с профилактической целью
- У иммунокомпроментированных лиц живые вакцины могут проявлять **реактогенность**
- **Недостатки живых вакцин:** возврат патогенности, остаточная вирулентность, неполная инаktivация, 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).

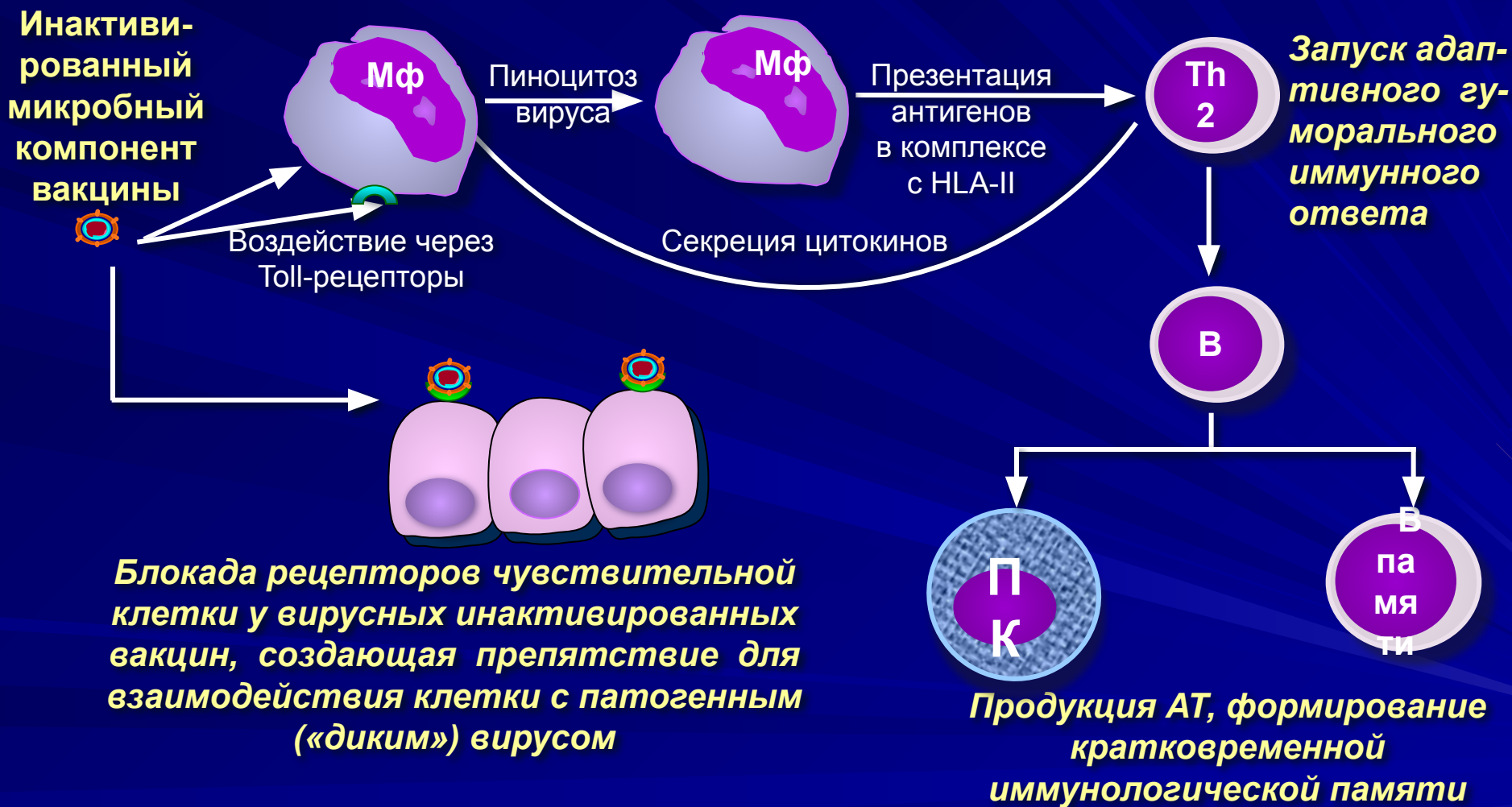
ЖИВЫЕ ВАКЦИНЫ: СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ИММУННЫЙ ОТВЕТ



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



АНАТОКСИНЫ

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

Адсорбированные

анатоксины

Нативные анатоксины (по Рамону)

Культивирование бактерий, продуцирующих экзотоксины, в жидкой питательной среде. Фильтрация через бактериальные фильтры для удаления микробных тел. Инкубирование с 0,3—0,4% раствором формалина в термостате при 37—40°C в течение 3—4 недель. Высокое содержание компонентов питательной среды, которые являются балластными и могут способствовать развитию нежелательных реакций организма.

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 адьювантах. Активность анатоксина определяется в реакции флоркуляции и выражается

ся в единицах флоркуляции, или в реакции связывания анатоксинов и выражается в единицах связывания (ЕС).

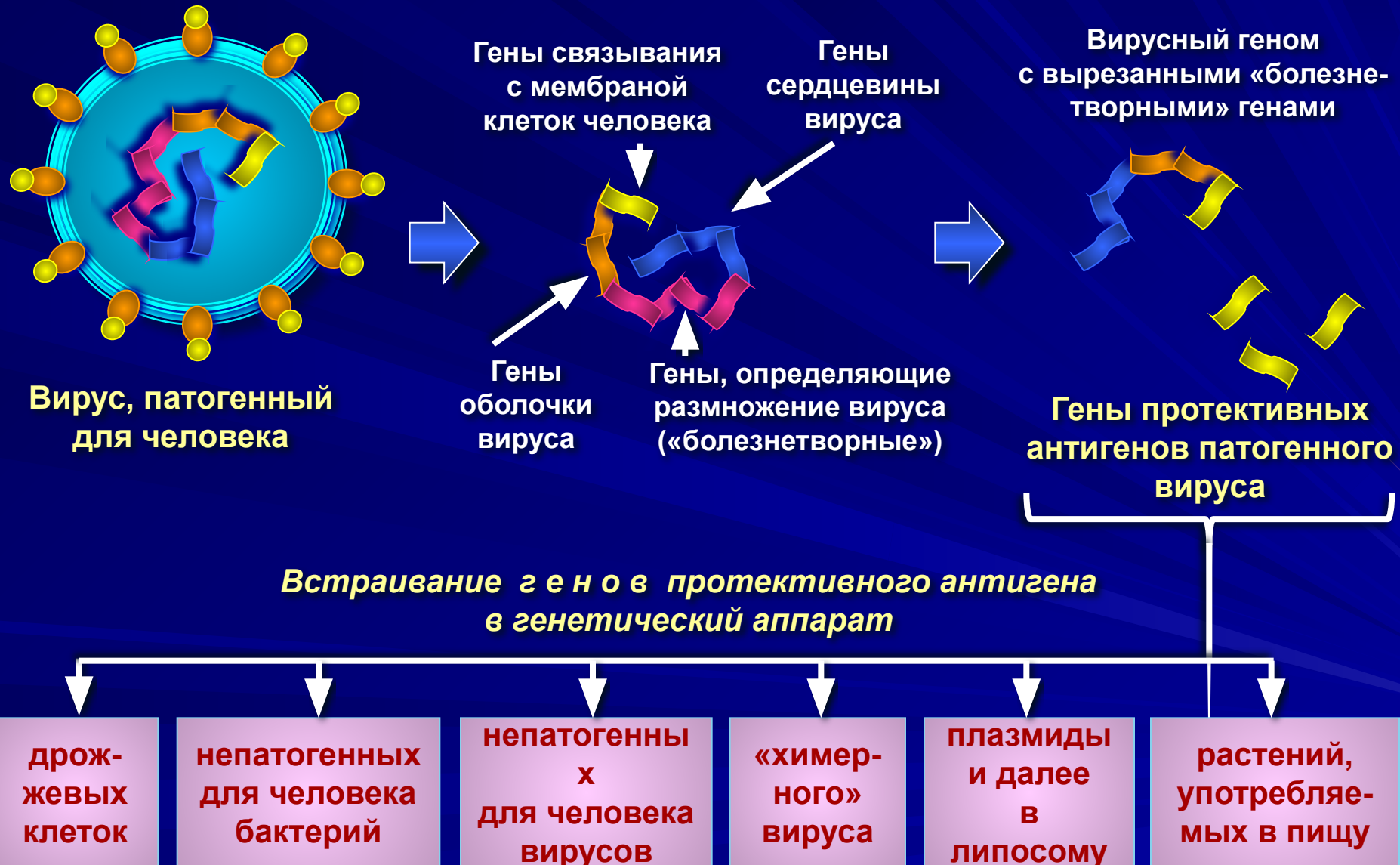
ПРИМЕРЫ: Анатоксины применяются для профилактики и, реже, лечения токсинемических инфекций (дифтерии, газовой гангрены, ботулизма, столбняка, холеры и некоторых заболеваний, вызванных стафилококками)

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 инфлюэнца типа b (Акт-ХИБ), пневмококковой 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 инаktivированные вакцины в иммуногенных дозировках (например, АКДС)

ГЕНОИНЖЕНЕРНЫЕ ВАКЦИНЫ: ПРИНЦИПЫ ПОЛУЧЕНИЯ



ВИДЫ ГЕННОИНЖЕНЕРНЫХ ВАКЦИН

ГЕН ПРОТЕКТИВНОГО АНТИГЕНА

В составе генетического аппарата дрожжевых клеток

Культивирование дрожжей с накоплением в среде целевого антигена, выделение его, очистка, приготовление вакцины путем связывания с адъювантом

РЕКОМБИНАНТНЫЕ СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: вакцины против гепатита В, вируса папилломы человека (ВПЧ), ротавирусов

В составе генетического аппарата непатогенных бактерий

Введение трансформированного микроорганизма (сальмонелл, осповакцины, вирусов птичьей оспы, аденовирусов) в организм человека, продукция ими целевого антигена в самом организме

РЕКОМБИНАНТНЫЕ ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ

Примеры: вирус коровьей оспы применен для создания вакцины против ВИЧ-инфекции; сальмонеллы использованы как носители антигенов вируса гепатита В

В составе генетического аппарата непатогенных вирусов

В составе «химерного» вируса

Введение плазмиды с геном протективного антигена внутрь клеток макроорганизма с последующим синтезом этого антигена в организме (около года)

ДНК-ВАКЦИНЫ

Примеры: на стадии испытаний вакцины против гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, ВИЧ, энцефалита, сальмонеллеза, туберкулеза, лейшманиоза, малярии

В составе плазмиды, введенной в липосому

В составе генома растений, употребляемых человеком в пищу

Употребление в пищу трансгенных растений, не требующих термической обработки и содержащих ген протективного антигена

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

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

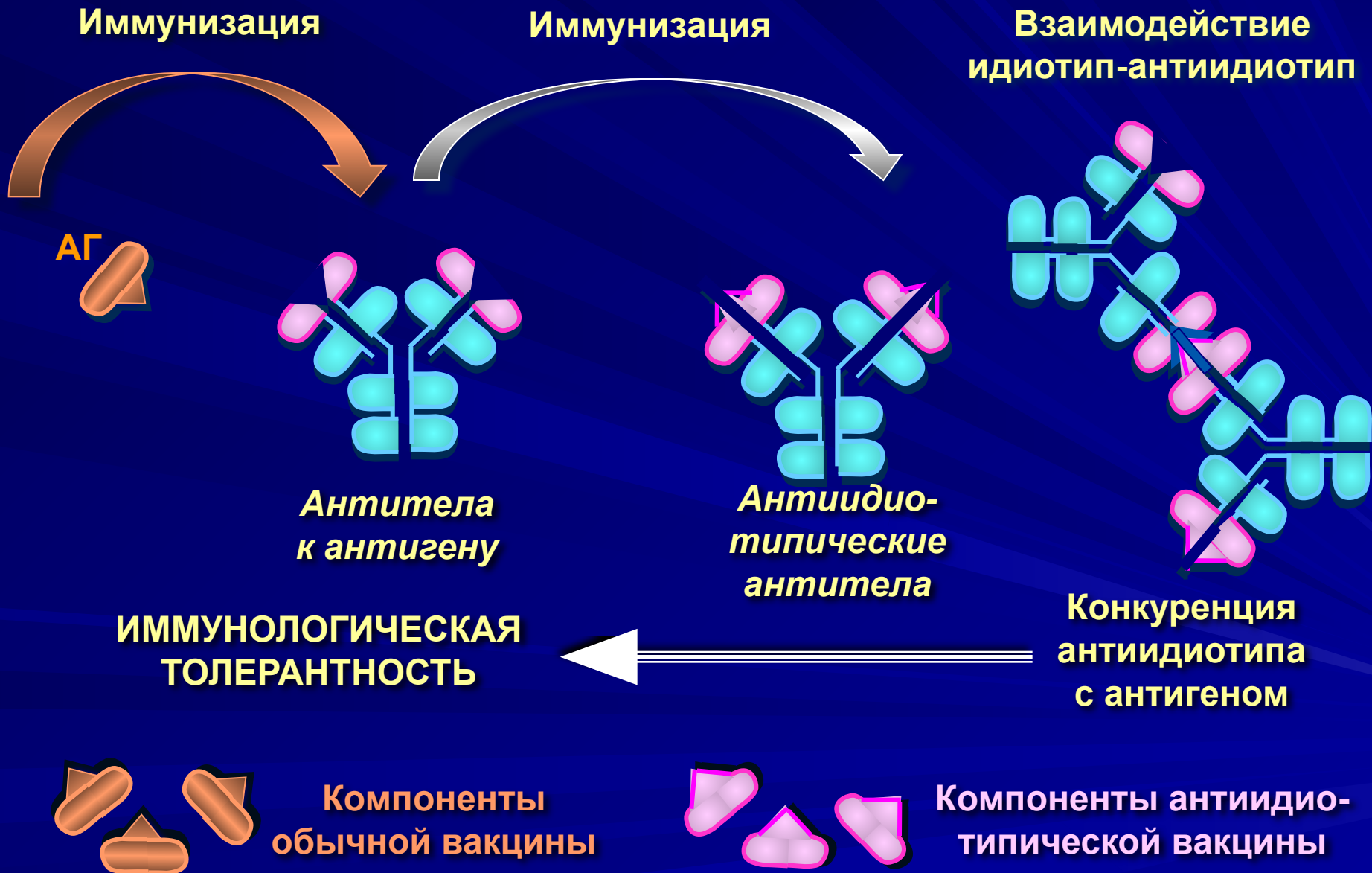
ВАКЦИНЫ, ПРОИЗВОДИМЫЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

<i>Виды вакцин</i>	<i>Инфекции, для профилактики которых применяются вакцины</i>
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

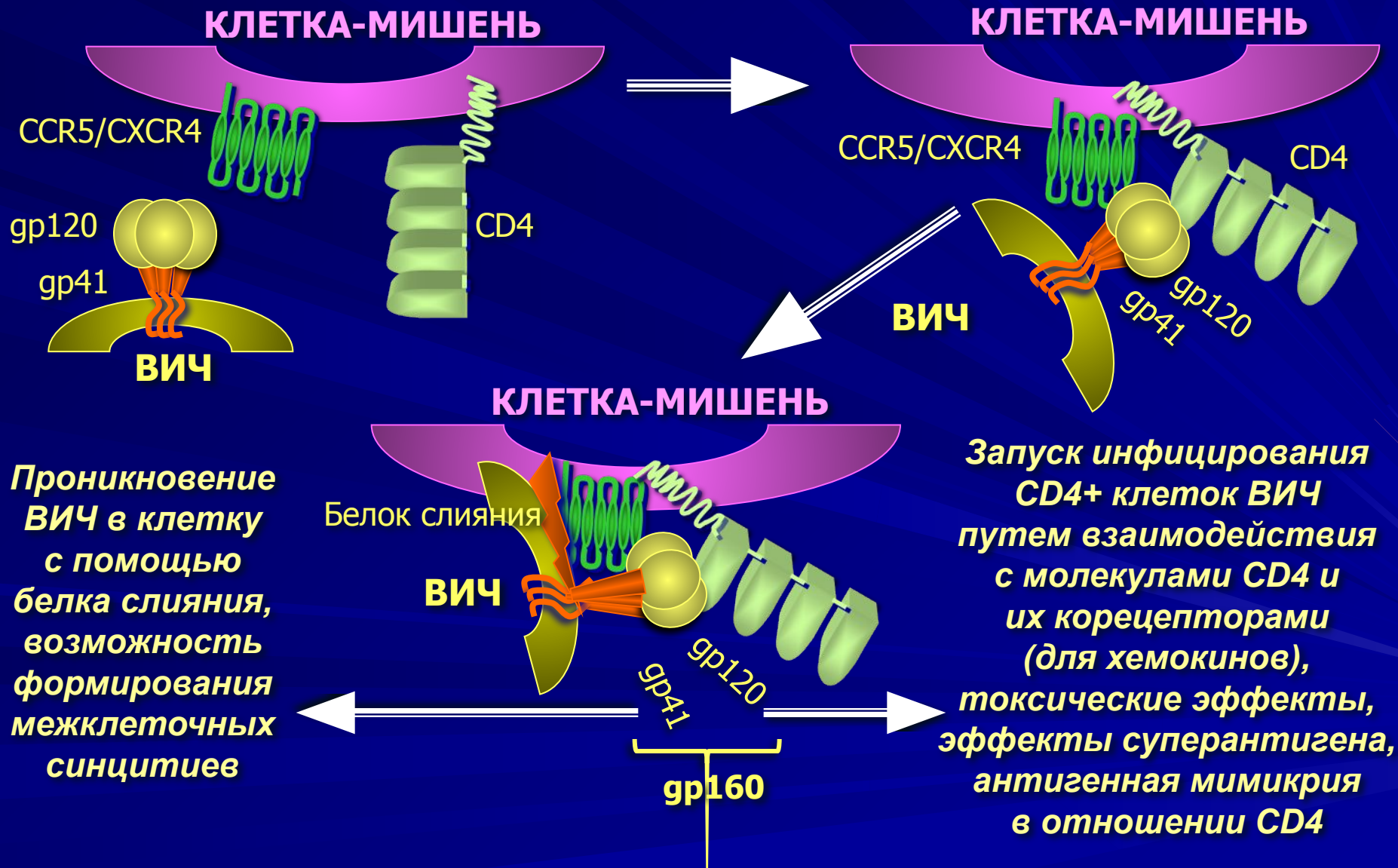
СИНТЕТИЧЕСКИЕ ВАКЦИНЫ: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

- 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 инаktivация 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

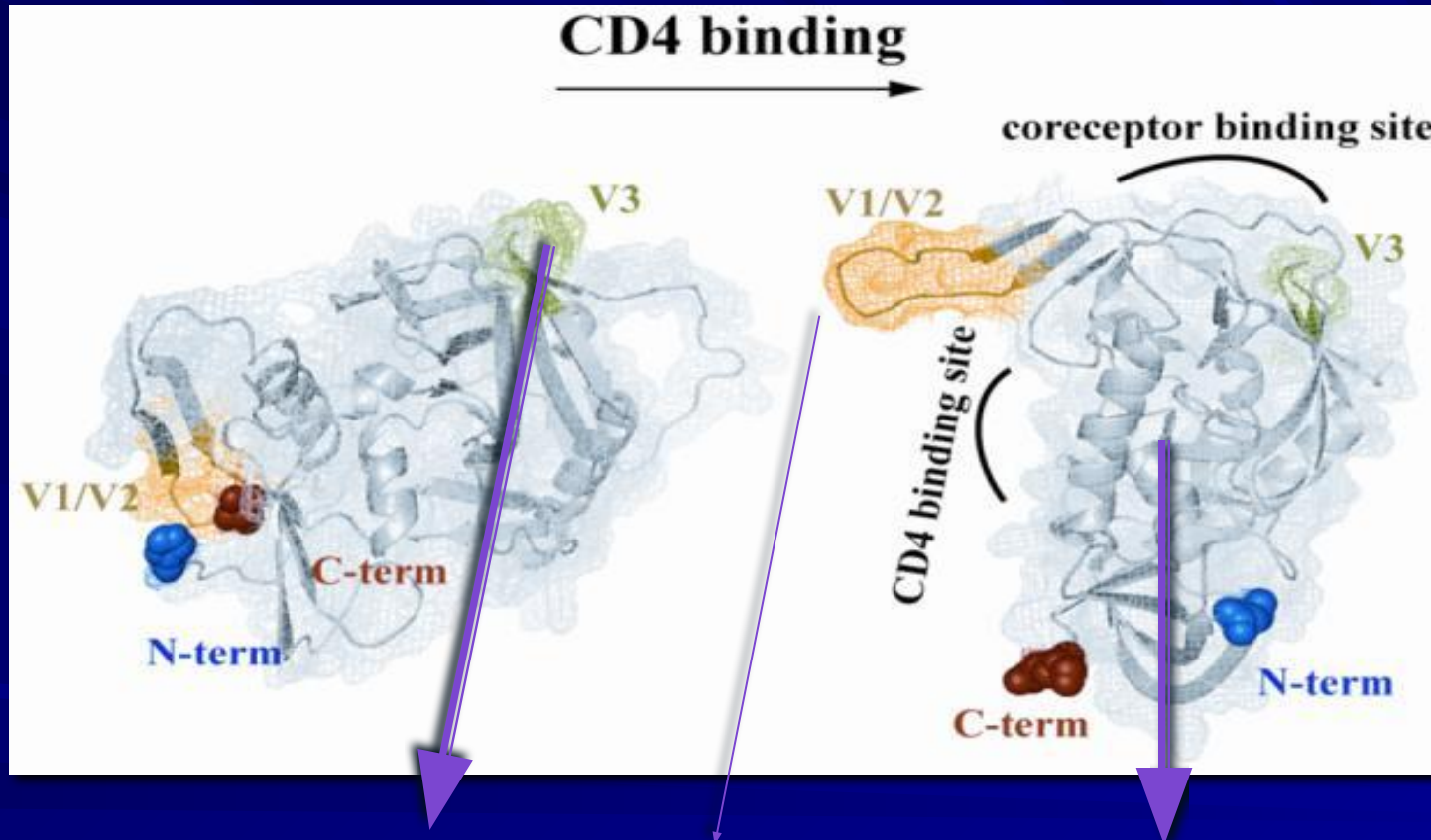


ПРОЦЕСС ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ВИЧ С РЕЦЕПТОРАМИ КЛЕТКИ-МИШЕНИ – CD4



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 состоянии иммунизации или их отдельные компоненты, а также компоненты клеток микроорганизмов, отвечающих за образование антигенов

ДЕНДРИТНЫЕ ВАКЦИНЫ

Принцип получения:

Из крови больного выделяют предшественники дендритных клеток и культивируют в лабораторных условиях. Одновременно из опухоли пациента выделяют белки-антигены и добавляют к дендритным клеткам. Дендритные клетки в состоянии презентации опухолевых антигенов возвращают в организм больного для более эффективной борьбы с опухолью.

Примеры:

У мышей дендритные вакцины помогают предупредить повторное развитие карциномы после удаления опухоли. Испытания этих вакцин на людях с IV стадией заболевания показали их безвредность и, реже, – поло-

РИБОСОМАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Принцип получения:

Вакцины получают в форме рибосом, имеющих в каждой клетке и продуцирующих белки в соответствии с матрицей – информационной РНК.

В состав вакцины входят рибосомы бактерий разных видов

Примеры:

Вакцины для профилактики и лечения инфекционных процессов респираторного тракта (ИРС-19, рибомунил, бронхомунал), а также дизентерийная вакцина

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.

Благодарю за внимание!