**Эпидемиологическая безопасность и прикладная вакцинология**

**Генетически инактивированные гоксины (рекомбинантные анатоксины)**

Химическая инактивация бактериальных токсинов с помощью формальдегида предложена в 1923—1924 гг. и применяется в производстве до настоящего времени. Специалисты подчеркивают, что полученные таким способом анатоксины сохраняют способность к реверсии. Рекомбинантные анатоксины лишены потенциальной опасности химически инактивированных препаратов. В общем виде схема получения генетически инактивированных токсинов выглядит таким образом: делеция участка гена, кодирующего детоксичность, клонирование модифицированного гена, введение его в систему экспрессии, получение иммуногенного белка, лишенного токсичности. Получены генетически инактивированные токсины возбудителя коклюша, дифтерии, синегнойной инфекции, сибирской язвы, столбняка. В настоящее время АКДС-вакцина с генетически инактивированным коклюшным токсином используется в Италии.

**Терапевтические вакцины.**

Терапевтические вакцины (ТВ) — это препараты, которые индуцируют развитие иммунного ответа, направленного на прекращение или смягчение (облегчение) существующего заболевания. Спектр реального или прогнозируемого применения ТВ весьма широк и включает:

- хронические заболевания, ассоциированные со смешанной бактериальной или бактериально-вирусной инфекциями;

« хронические инфекции, возбудителями которых являются вирус гепатита В, вирус папилломы, вирус гепатита С, ВИЧ;

- опухоли, прежде всего меланома, рак молочной железы или прямой кишки;

- аллергические или аутоиммунные болезни (рассеянный склероз, диабет I типа, ревматоидный артрит).

В настоящее время на рынке широко представлены ТВ для лечения хронических воспалительных заболеваний, ассоциированных со смешанными бактериальными или бактериально-вирусными инфекциями. Имеются ТВ для терапии аутоиммунных процессов.

Перечисленные препараты получены методами классической вакцинологии. Они состоят из лизатов и антигенных комплексов штаммов условно-патогенных микроорганизмов, рассматриваемых как доминирующий возбудитель инфекций дыхательных путей или мочеполового тракта (пневмококк, стафилококк, клебсиелла, кишечная палочка т.д.).

Бактериальные ТВ вызывают развитие адаптивного иммунитета к входящим в их состав микроорганизмам, нормализуют вторичные иммунодефицита, сопровождающие хронический инфекционный процесс, и активизируют за счет входящих в их состав патогенассоции-рованных молекулярных структур врожденный иммунитет, что приводит к быстрому развитию неспецифической рези-стентности.

Разрешены для применения и используются Иммуновак-ВП-4 (Россия), Анатоксин стафилококковый очищенный (Россия), Рибомунил (Франция), СолкоУро-вак (Болгария).

Для лечения ревматоидного артрита применяют препарат Субреум, состоящий из лизата 18 штаммов кишечной палочки.

Завершены экспериментальная разработка и первые клинические испытания нового класса терапевтических вакцин (аллерготропинов) для лечения аллергии.

Прогнозируется, что к 2020 г. существенно увеличится применение в медицинской практике ТВ за счет расширения выпуска традиционных препаратов и создания вакцин нового поколения для терапии рака, аллергии и аутоиммунных болезней.

Появились сообщения об эффективности ДНК-вакцины в составе микрочастиц при лечении рака прямой кишки у мышей. Исследования были выполнены в рамках I фазы клинических испытаний.

Проведена серия доклинических испытаний и 2 клинических исследования терапевтических дендритных вакцин против ВИЧ-1. Четко продемонстрирована их способность вызывать развитие клеточного иммунитета у здоровых людей. Убедительных данных, свидетельствующих об их влиянии на развитие виремии у больных, пока не получено.

Вакцины для профилактики и иммунотерапии злокачественных заболеваний, в т. ч. дендритные вакцины.

Рассматривают два типа противораковых вакцин. Один тип направлен против новообразований, ассоциированных с вирусами или бактериями. Другой тип противораковых вакцин — это вакцины против спонтанных опухолей. Получены первые доказательства того, что вакцины против вируса гепатита В обладают несомненной способностью предупреждать развитие гепатокарциномы. Среди привитых детей, живущих на Тайване, частота развития этой опухоли сократилась на 50%, смертность от нее — на 70%.

Лицензированной вакцины против вируса папилломы пока нет. Имеются сообщения об испытании нескольких кандидатов в вакцину, различающихся по своей структуре.

В экспериментах на животных идет апробация по меньшей мере 9 ДНК-вакцин против вируса простого герпеса типа I и 6 ДНК-вакцин против этого вируса типа П.

Завершено доклиническое изучение вакцины из цельных клеток H.pylori. Проблема вакцинотерапии спонтанных опухолей разрабатывается достаточно долго. К 2000 г. стало очевидным, что использование туморассоциированных антигенов (ТАА) не дает желаемого эффекта. Это обусловлено развитием под влиянием опухолей периферической толерантности к ТАА, подавлением функции антиген-представляющих клеток ИЛ-10 или ИЛ-6, секретируемых злокачественными клетками.

Начата проверка гипотезы, согласно которой иммунологические нарушения при новообразованиях можно преодолеть и вызвать развитие специфического иммунного ответа с помощью так называемых дендритных вакцин. Предлагают разные варианты дендритных противораковых вакцин:

- дендритные клетки, обработанные туморассоциированными антигенами;

- дендритные клетки, слившиеся с опухолевыми клетками;

- дендритные клетки, обработанные тРНК, когда ассоциированные с опухолью неизвестны.

Следует подчеркнуть, что дендритные вакцины могут использоваться для лечения как спонтанных опухолей, так и новообразований, ассоциированных с вирусами. Имеются сообщения о первых результатах испытания дендритных противораковых вакцин на людях. Исследования проводили на ограниченных группах пациентов в IV стадии заболевания. Четко доказана безвредность вакцин. В ряде случаев наблюдали положительный клинический эффект. Высказывается предположение, что дендритные вакцины окажутся эффективными для продления безрецидивного периода онкологических больных после максимальной циторедукции хирургическим путем и/или при помощи химиотерапии.

**Неинъекционные вакцины.**

Необходимость разработки вакцин для непарентерального введения продиктована следующими обстоятельствами.

1. Стремлением повысить безопасность процедуры вакцинации, снизить затраты на ее проведение и сделать эту процедуру более приемлемой (привлекательной) для населения. В настоящее время ребенок первых лет жизни получает в развитых странах до 17—20 лечебных и вакцинальных инъекций. Ожидается, что по мере расширения календаря прививок число инъекций будет увеличиваться.

2. Предположением, что доставка антигена в зоны локализации дендритных клеток, рассматриваемых в настоящее время как главное звено запуска иммунного ответа, существенно повысит эффективность вакцинации. Интенсивно разрабатываются вакцины для орального, назального применения и транскожной иммунизации. Первые два типа вакцин объединяются понятием мукозальные вакцины.

**Мукозальные вакцины**

Преимущества мукозальных вакцин обусловлены не только удобством для пациентов, а прежде всего тем, что этот метод стимулирует иммунный ответ во входных воротах большинства известных патогенов. При этом взаимодействие антигена с определенным участком слизистой (кишечника) ведет к стимуляции иммунных реакций в мукозальной системе в целом, а также к развитию системного иммунного ответа.

Теоретически мукозальные вакцины обладают важным свойством, которое не обнаружено у парентеральных препаратов — они создают местный иммунный ответ и таким образом защищают не только против болезни, но и предупреждают развитие инфекционного процесса на слизистых (колонизацию), что ведет к уменьшению (или прекращению) горизонтальной передачи патогена от носителя к чувствительному субъекту. Предполагается, что именно мукозальные вакцины станут основным инструментом в профилактике и, возможно, глобальной элиминации дифтерии, а также в борьбе с инфекциями, вызываемыми стрептококками группы В, гемофильной палочкой, клебсиеллой. Основной сложностью применения мукозальных вакцин является необходимость усиления иммунного ответа на протективный антиген с помощью специальных адъювантов. Уже начаты клинические исследования субъединичной назальной вакцины против гриппа, содержащей также му-тантный адъювант LTK63. Есть все основания предполагать, что использование данного подхода может оказаться полезным не только для создания вакцин против респираторных инфекций, но и местных вакцин против некоторых венерических заболеваний и ВИЧ. Появление таких вакцин можно ожидать уже к 2010 г.

Весьма большие надежды возлагают на иммуностимулирующий комплекс (ISCOM). Особого внимания заслуживает адъювант MF59-

**Гранскожная иммунизация**

Метод основан на гипотезе, согласно которой доставка антигена непосредственно в расположение дендритных клеток позволит усилить системный иммунный ответ. Метод находится в стадии экспериментальной разработки. Изучается его эффективность на примере ДНК-вакцин. Для введения препарата используют метод genegun (частицы золота, несущие на своей поверхности антиген в струе гелия под давлением, внедряются в кожу).

**Вакцины на основе рекомбинантных белков, воспроизводимых в растениях (син.: растительные, съедобные вакцины)**

Описаны два приема получения рекомбинантных белков в растениях:

1. Временная экспрессия. Достигается путем введения модифицированного вируса, который несет ДНК, кодирующую протективный белок.

2. Стабильная трансформация генома растения. Такое трансгенное растение способно при выращивании синтезировать протективный антиген, который накапливается в плодах, корнях, листьях и стеблях, т. е. в съедобных частях этого растения. Для получения растительных вакцин используют табак, помидоры, картофель, бананы. В последнее время большое внимание уделяется маису. Декларируется серия преимуществ растительных вакцин по сравнению с классическими иммунопрофилактическими препаратами: безопасность, экономичность, высокая технологичность, развитие массового производства без крупных инвестиций. Пока остается много вопросов, без ответа на которые трансгенные растения (ТР) — продуценты протективных антигенов, не смогут войти в практику.

1. Какова генетическая стабильность ТР, синтезирующих чужеродные антигены; каково влияние этих растений на растения того же вида и возможно ли распространение ТР естественным путем; меняется ли пищевая или иная ценность овощей, фруктов и других плодов, полученных от ТР.

2. Не нарушат ли трансгенные вакцины кишечную толерантность к пищевым аллергенам.

3. Как законодательно исключить неконтролируемое выращивание и распространение трансгенных растений — продуцентов чужеродных антигенов. По-видимому, в ближайшие годы работы по получению рекомбинантных белков в трансгенных растениях не выйдут за пределы экспериментов на животных и ограниченных испытаний на людях.

**Приоритетные для России фундаментальные исследования и прикладные разработки в области вакцинологии**

1. Исследование клеточных и молекулярных механизмов активации врожденного иммунитета при формировании антиинфекционного и противоопухолевого иммунитета.

2. Экспериментальная разработка и клиническая апробация адъювантов нового поколения для потенцирования иммуногенности генно-инженерных продуктов.

3. Получение методами обратной вакцинологии кандидатов в вакцины против ВИЧ-инфекции, инфекции вируса гепатита С и менингококковой инфекции типа В.

4. Использование метода обратной транскрипции при получении посевного штамма из актуальных штаммов вируса гриппа птиц для конструирования пандемической гриппозной вакцины.

5. Создание нового поколения средств для иммунотерапии рака (аутологичные дендритные вакцины), аллергологии (аллерготропины) и послеоперационных инфекционных осложнений (бактериальные иммуномодуляторы, пробиотики).

6. Разработка иммунобиологических средств для экстренной защиты от неизвестных патогенов.

7. Создание вакцин календаря прививок для непарентерального введения (назальное, оральное, транскожное).

8. Разработка и внедрение в практику бесклеточной коклюшной вакцины с последующим включением ее в состав АКДС-вакцины.

9. Разработка и внедрение в практику новой инактивированной вакцины против полиомиелита.

**Список литературы**

Журнал «Ремедиум», №9, 2005 год