

ВАКЦИНЫ

Вакцины (Vaccines) — препараты, предназначенные для создания активного иммунитета в организме привитых людей или животных. Основным действующим началом каждой вакцины является иммуноген, т. е. корпускулярная или растворенная субстанция, несущая на себе химические структуры, аналогичные компонентам возбудителя заболевания, ответственным за выработку иммунитета.

В зависимости от природы иммуногена вакцины подразделяются на:

- цельномикробные или цельновирионные, состоящие из микроорганизмов, соответственно бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность; В свою очередь среди цельномикробных (цельновирионных) вакцин выделяют

- живые аттенуированные.

- инактивированные, или убитые,

- химические вакцины из продуктов жизнедеятельности микроорганизма (классический пример — анатоксины) или его интегральных компонентов, т.н. субмикробные или субвирионные вакцины;

- генно-инженерные вакцины, содержащие продукты экспрессии отдельных генов микроорганизма, наработанные в специальных клеточных системах;

- химерные, или векторные вакцины, в которых ген, контролирующий синтез протективного белка, встроен в безвредный микроорганизм в расчете на то, что синтез этого белка будет происходить в организме привитого.

- синтетические вакцины, где в качестве иммуногена используется химический аналог протективного белка, полученный методом прямого химического синтеза.

Очищенные или рекомбинантные субъединичные вакцины

Использование для производства вакцин целых живых или убитых микроорганизмов исключает необходимость идентификации нужных антигенов, однако обладает потенциальными недостатками в виде необходимости обеспечения безопасности и возможности развития недостаточного или патологического иммунного ответа. С этой точки зрения, если известен иммуногенный антиген, в большинстве случаев более безопасно и эффективно инициировать иммунный ответ избирательно.

Многие бактерии (например, возбудитель дифтерии *Corynebacterium diphtheriae*) синтезируют токсины, вызывающие патологические реакции в инфицированном организме. То, что с помощью нейтрализующих антител можно избежать развития заболевания, известно уже давно, и предназначенные для этих целей вакцины основаны на обезвреженных вариантах токсинов, называемых токсоидами или анатоксинами.

Действующие согласно этому же принципу антитела против полисахаридов некоторых покрытых капсулами бактерий (например, *Neisseria meningitidis* и *Streptococcus pneumoniae*) известны благодаря своей способности инициировать антибактериальный иммунитет. Поэтому вакцины против таких микроорганизмов в качестве активного компонента содержат выделенные из бактериальных культур и очищенные полисахариды.

Такие вакцины эффективны при введении взрослым, но обладают слабым эффектом на иммунитет детей младше 2-х лет, что обусловлено незрелостью иммунной системы и независимостью иммунного ответа на полисахариды от Т-лимфоцитов. Этот недостаток можно преодолеть с помощью белков-носителей, обеспечивающих развитие Т-лимфоцитарных реакций против полисахаридов. Например, вакцина против возбудителя инфекций дыхательных путей – гемофильной палочки (*Haemophilus influenzae B*) – производится путем конъюгации очищенных полисахаридов с одним из существующих белков-носителей. Рекомбинантные белковые вакцины, синтезируемые клеточными культурами, уже производятся против вируса [гепатита В](#) и возбудителя болезни Лайма *Borrelia burgdorferi*.

Рекомбинантные белковые вакцины

К основным причинам, подталкивающим к замене традиционных вакцин на рекомбинантные белковые препараты, относятся следующие моменты: потребность в менее реактогенных и одновременно эффективных вакцинах (например, против сибирской язвы); необходимость создания более безопасных вакцин (например, против гепатита В); отсутствие препаратов, обеспечивающих защиту сразу от большого количества серотипов (вариантов) одного и того же вида микроорганизмов (например, возбудителя менингита *N meningitidis B*).

Современные вакцины против менингита В представляют собой грубые мембранные препараты, содержащие несколько антигенов бактериальной поверхности, индуцирующих синтез бактерицидных антител. Такие вакцины достаточно эффективны, но не обеспечивают защиты от всех многочисленных разновидностей возбудителя *N.meningitides*. Препятствовать распространению заболевания с помощью таких вакцин можно только в тех случаях, когда заболеваемость в определенной местности вызывается небольшим количеством циркулирующих штаммов.

Вакцины на основе рекомбинантных субъединиц

Гепатит В

Очищенные рекомбинантные VLP, содержащие антиген HBs, синтезируемые культурой клеток

Боррелиоз

Очищенный рекомбинантный белок OspA, синтезируемый культурой клеток(снята с производства)

Генно-инженерные вакцины

Клеточный иммунитет эффективно стимулируется при экспрессировании антигена клетками самого организма, что происходит при вирусной инфекции. Вакцины, содержащие живые микроорганизмы, как и генные препараты, основанные на [ДНК-плазмидах](#) и рекомбинантных [вирусных векторах](#), способны вызывать подобную реакцию иммунной системы. Такие препараты, как VLP-вакцины (VLP – virus-like particle – вирусоподобные частицы), также способны активизировать цитотоксические лимфоциты путем интернализации и процессинга антигенов антигенпрезентирующими клетками, однако этот механизм отличается от запускаемых живыми вирусными вакцинами реакций. Преимущество генных вакцин в том, что они способны вызывать специфичный иммунный ответ, характерные для рекомбинантных вакцин, и возможность индукции цитотоксического ответа, традиционно обеспечиваемой введением живых микроорганизмов.

Вакцины растительного происхождения

Применение съедобных вакцин растительного происхождения значительно облегчает процессы производства препаратов и их доставки в организм. Учитывая то, что большинство патогенов попадает в организм через слизистые оболочки, создание и поддержание полноценного местного иммунитета слизистых оболочек должно обеспечить защиту человека от большинства инфекционных заболеваний. Особенно привлекательно выглядит пероральное введение вакцин, т.к. оно позволяет избежать использования инъекционных игл и допускает самостоятельное применение. Производство вакцин с помощью растений является весьма привлекательным подходом с точки зрения безопасности и эффективности затрат.

Растительные вакцины не могут содержать животных белков, а также патогенов животного происхождения, в том числе прионов. Возможности создания растительных вакцин практически безграничны и не требуют осуществления сложных технологических манипуляций. Трансгенные растения, такие как картофель, томаты и бананы, в состав которых входят необходимые для вакцинации антигены, можно выращивать в промышленных масштабах, для чего не требуется разработки сложных и дорогостоящих производственных процессов и оборудования.

На настоящий момент клубни картофеля трансгенных сортов, экспрессирующие бактериальный токсин и антигены гепатита В и вируса Норфолка и в сыром виде представляющие собой съедобные вакцины, успешно прошли I фазу клинических испытаний. Однако на некоторые вопросы еще предстоит получить ответы. В т.ч. необходимо детальное изучение возможности развития иммунологической толерантности слизистой оболочки ротовой полости при употреблении съедобных вакцин, важна разработка протоколов приема таких препаратов, а также разработка повышающих эффективность вакцин адъювантов. Важным является поиск растений, являющихся оптимальными системами для производства вакцин. Одним из критериев отбора является съедобность плодов растения в сыром виде, что позволяет избежать потери антигенов при термической обработке.

Современные вакцины (ДНК-вакцины):

На основе генмодифицированных штаммов микроорганизмов можно получить вакцинные препараты, используемые в дальнейшем в ветеринарной практике, в профилактике инфекционных болезней животных. Иммунизацию плазмидной ДНК с чужеродным геном называют ДНК-ВАКЦИНАЦИЕЙ (генетической иммунизацией, вакцинацией нуклеиновыми кислотами, вакцинацией «голой» ДНК). ДНК-вакцины применяют против ряда вирусных, бактериальных и паразитарных болезней. ДНК-вакцины сочетают в себе такие свойства вакцин, как безопасность инактивированных вакцин и высокая эффективность как у живых вакцин.

Получение рекомбинантных вакцин включает в себя несколько этапов:

- 1) клонирование генов, обеспечивающих синтез необходимых антигенов**
- 2) введение клонированных генов в вектор (плазмиды, вирусы)**
- 3) введение векторов в клетки-продуценты (бактерии, грибы)**
- 4) культивирование клеток *in vitro***
- 5) выделение антигена и его очистка или применение клеток-продуцентов в качестве вакцин.**

В конце 90-х гг. разработаны новые генно-инженерные вакцины, получение которых основано на введении плазмидной ДНК (вектора) с встроенным геном протективного белка непосредственно в организм животного. Это дает возможность на базе одного плазмидного вектора конструировать различные ДНК-вакцины, т.к. меняют только ген, кодирующий протективный белок.

Преимущества ДНК-вакцин: 1) При разработке ДНК-вакцин можно быстро получить рекомбинант-ную плазмиду, несущую в себе ген, кодирующий необходимый белок патогена, в отличие от длительного процесса получения аттенуированных штаммов возбудителей. 2) Технологичность и низкая себестоимость культивирования полученных плазмид в клетках *E.coli* и ее дальнейшей очистки. 3) Экспрессируемый в клетках вакцинированного животного белок имеет конформацию, максимально близкую к нативной и обладает высокой антигенной активностью, что не всегда достигается при использовании субъединичных вакцин. 4) Элиминация векторной плазмиды в организме вакцинированного животного происходит за короткий промежуток времени. 5) При ДНК-вакцинации против особо опасных инфекций вероятность заболевания животного в результате иммунизации полностью отсутствует. 6) Возможен пролонгированный иммунитет.

Методы генной инженерии позволяют получать: 1) сверхпродуценты белков, гормонов, ферментов, БАВ (т.е. приводят к увеличению выхода целевого продукта путем увеличения количества копий гена в клетке, приводят к повышению продуктивности биосинтеза, в т.ч. и путем увеличения устойчивости продуцентов к собственному целевому продукту). 2) ГМО позволяют повысить эффективность использования субстратов и расширить спектр субстратов, используемых промышленными микроорганизмами и микроорганизмами-очистителями окружающей среды, т.е. рекомбинантные микроорганизмы способствуют повышению эффективности биоконверсии и биodeградации. 3) методы генной инженерии позволяют улучшить качество целевого продукта, не расходуя на это большие экономические и энергетические затраты.

- **Микробные биотрансформации:** Микроорганизмы способны осуществлять реакции трансформации, в которых те или другие соединения превращаются в новые продукты. Условия протекания этих реакций мягкие, и во многих случаях микробиологические трансформации предпочтительнее химических. Пример существующих крупномасштабных промышленных биоконверсий - производство уксуса из этанола, глюконовой кислоты из глюкозы. Широко используется микробная модификация стероидов, которые являются сложными полициклическими липидами. Теперь с использованием биоконверсии получают кортизон, гидрокортизон, преднизолон и целый ряд других стероидов. Применение и совершенствование микробной технологии в сотни раз снижает себестоимость производства стероидов.