

ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ ВАКЦИНОЛОГІЇ

УДК 615.371:578.74

О.С.МАКАРОВА, канд. фарм. наук, доцент, Ю.М.ПЕНЧУК, канд. техн. наук, доцент,
М.В.ГЕРГЕЛЬ, студент

Національний університет харчових технологій

СУЧАСНИЙ СТАН РОЗРОБКИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ВАКЦИН

Ключові слова: вакцини, антигени, імунопрофілактика, імунобіологічні препарати, генна інженерія, біотехнологія



Протягом останнього десятиліття інфекційні хвороби справили значний вплив на статистику захворюваності й смертності населення і вимагали значних витрат коштів національних органів охорони здоров'я. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) сьогодні доступні вакцини проти більш ніж 26 інфекційних захворювань [7].

В арсеналі імунопрофілактики налічується понад 60 ефективних вакцинних препаратів, різних за складом, способом застосування й ефективністю. Проте удосконалення заходів імунопрофілактики, новітні методики розробки з метою підвищення ефективності, конструювання генно-інженерних вакцин з використанням вірусоподібних часток, створення вакцин рослинного походження, а також нових ад'ювантів (речовин, що підвищують імуногенність актинних препаратів) є важливим питанням сучасної імунології [9, 10].

Дослідження у напрямі отримання вакцин генно-інженерними методами ведуться у багатьох лабораторіях світу. Досягнуто значних успіхів у здійсненні експресії в бактеріях та дріжджах генів, що кодують поверхневі білки вірусу грипу, гепатиту В, поліовірусу, вірусів сказу, ящуру та ін. Однак висока вартість виробництва нових вакцин і юридичні питання, що стосуються можливості їх застосування, суворі регулятивні правила стосовно імунізації здорових людей і досить обмежений дохід від виробництва вакцин є суттєвими перешкодами, які утримують фармацевтичні компанії від вступу у вакцинний бізнес. Тому останніми роками кількість виробників вакцин значно зменшилася, що призвело до зниження конкуренції і зацікавленості до інвестування в цю галузь.

Сьогодні у практичній системі охорони здоров'я застосовують вакцини, розроблені багато років тому, але удосконалені з розвитком імунології через необхідність підвищення їх безпеки, переносимості й ефективності. В результаті з'явилися продукти з поліпшеними характеристиками, але виробництво яких неможливе без ускладнення технологічних процесів. Водночас застосовують деякі розроблені десятки років тому препарати (наприклад, вакцину проти грипу, досі отримують за допомогою застарілих методів) [8].

Метою сучасної імунології є створення вакцин, що одержують за допомогою сучасних технологічних процесів, значними обсягами й зі швидкістю, яка дає змогу задовольнити існуючі потреби при заходах масової вакцинації.

Вакцина – медичний препарат, призначений для створення в організмі прищеплених людей чи тварин активного імунітету до інфекційних хвороб. Залежно від механізмів формування розрізняють імунітет спадковий і набутий. Спадковий іноді називають видовим, оскільки він притаманний усім особам даного виду і передається від покоління до покоління. Набутий імунітет не успадковується і формується в результаті перенесеної інфекційної хвороби або внаслідок імунізації [1, 3, 10].

Вакцину виготовляють з ослаблених чи убитих мікроорганізмів, продуктів їхньої життєдіяльності, або з їхніх антигенів, отриманих генно-інженерним чи хімічним шляхом. Поряд з вакцинами, що складаються з компонентів одного виду мікроорганізмів (моновакцини), у медичній практиці використовують такі, що складаються з компонентів двох (дивакцини) або більше (полівакцини) мікроорганізмів [1, 6].

Для запобігання таким інфекційним захворюванням, як віспа, туберкульоз, дифтерія, вак-

цини вводять у плановому (обов'язковому) порядку, в інших випадках вакцинацію проводять вибірково за епідемічними показаннями (наприклад, вакцинують населення у природних осередках чуми, бруцельозу, туляремії, японського та кліщового енцефаліту).

Вакцини, використовувані для планових щеплень, вводять у певній послідовності. Так, новонароджені отримують щеплення проти туберкульозу (БЦЖ), потім дітей вакцинують проти дифтерії, правця й коклюшу. Пізніше роблять щеплення проти віспи, поліомієліту та кору. Деякі вакцини потребують повторного введення через певний час (ревакцинації). Таким чином, дітей захищають від семи найбільш небезпечних бактеріальних і вірусних інфекцій [1, 7].

Як відомо, основу кожної вакцини становлять проективні антигени, що являють собою частину бактеріальної клітини чи вірусу та забезпечують розвиток специфічної імунної відповіді, і за хімічною природою можуть являти собою білки, глікопротеїди, ліпополісахаридобілкові комплекси [8]. До складу вакцини також входять інші компоненти – сорбент, консервант, наповнювач, стабілізатор та неспецифічні домішки (білки субстрату культивування вірусних вакцин, слідові кількості антибіотика і білків сироватки тварин, використаних у ряді випадків при культивуванні клітинних культур). Найбільш широкого застосування набули вакцини, адсорбовані на похідних алюмінію (гідроокис алюмінію, фосфат алюмінію).

Консерванти входять до складу всіх вакцин для забезпечення стерильності препаратів у тих випадках, коли виникають умови для бактеріальної контамінації (поява мікротріщин на ампулах чи флаконах при транспортуванні, зберігання відкритої первинної багатодозової упаковки). Вказівка про необхідність наявності консервантів у складі вакцин міститься у рекомендаціях ВООЗ [4].

На сучасному етапі розвитку імунології як фундаментальної медико-біологічної науки стала очевидною необхідність створення принципово нових підходів до конструювання вакцин на основі знань про антигенну структуру патогену і про імунну відповідь організму на патоген і його компоненти.

У 80-ті роки зародився новий напрям, який сьогодні успішно розвивається – це розробка біосинтетичних вакцин, отриманих методами генної інженерії, штучно створених антигенних детермінант мікроорганізмів [5]. Розвиток хімічного синтезу пептидів дає змогу виготовлення дешевших синтетичних вакцинних препаратів, важливою перевагою яких у порівнянні з традиційними є те, що вони не містять бактерій, вірусів, продуктів їх життєдіяльності, і викликають імунну відповідь вузької специфічності. Крім того, виключаються труднощі вирощування вірусів, зберігання і можливості їх реплікації в організмі вакцинованих осіб при використанні живих вакцин, що у разі недостатньої інактивації віріонів може викликати спалах інфекції, проти якої використовують дану вакцину. Застосування синтетичних вакцин, повністю позбавлених носіїв генетичної інформації (ДНК та РНК), усуває таку можливість [5].

Важлива обставина, яка обмежує застосування живих вакцин – їх потенційна небезпечність. Проблема полягає в тому, що завжди існує певний ризик повернення використовуваним штамами вірулентності. Висока антигенна мінливість вірусів, зокрема вірусу грипу, зумовлює низьку ефективність вакцин, спрямованих на віріони певного штаму. Протигрипозні вакцини містять вирощені у курячих ембріонах вірусні частки, які вилучають, інактивують та використовують як вакцину проти грипу вже понад 60 років. За антигенним складом сучасні вакцини однакові: 3-валентні, оскільки містять антигени трьох підтипів вірусів грипу (А/Н1N1, А/Н3N2 та В) відповідно до вимог ВООЗ. Вибір використовуваного штаму вірусу здійснюється за багато місяців до початку сезону підвищеної захворюваності, що збільшує вірогідність невідповідності вакцини вірусу, для профілактики якого її призначено.

Метод виробництва протигрипозних вакцин трудомісткий, тривалий та потребує використання мільйонів яєць. Крім того, культивування вірусу в курячих ембріонах сприяє доволіному відбору штамів, здатних рости в цих умовах. Одним з можливих рішень існуючої проблеми є використання клітинних культур замість ембріонів, що має прискорити процес одержання вакцини, підвищити його контрольованість, придатність для виробництва значних обсягів продукції, і дасть змогу виключити виникнення алергічних реакцій на компоненти курячих яєць [8, 10].

На основі деяких вірусів взагалі не вдається отримати вакцинні препарати, зокрема через поганий ріст біомаси віріонів. Тому перспективним є застосування синтетичних пептидів з антигенною активністю, кожен з яких несе антигенну детермінанту свого штаму, що дає можливість значно підсилити ефективність вакцини, розширити її валентність. Використання імуногенних білків замість цілих клітин збудника забезпечує формування імунітету при значному зниженні реактогенності вакцини та її побічної дії [2].

Для створення молекулярних вакцин застосовують також генно-інженерні підходи. Остан-

нім досягненням генної інженерії і біотехнології стало створення рекомбінантних противірусних вакцин, що містять гібридні молекули нуклеїнових кислот. Їх отримують, вбудовуючи генетичний матеріал мікроорганізму в дріжджові клітини, що продукують антиген [2, 5, 8]. Після культивування дріжджів з них виділяють потрібний антиген, очищують і готують вакцину (наприклад, вакцину проти гепатиту В – «Еувакс В»). Впровадження таких вакцин зможе значно спростити виробничий процес, оскільки вірусні ДНК-плазмідні для вакцин синтезуються бактеріями *E. coli* в процесі звичайної ферментації, що дасть можливість одержувати високоочищені й стабільні препарати у промислових масштабах. Єдиною відмінністю ДНК-вакцин одна від одної є склад гену, вбудованого у бактеріальну клітину, і таким чином процес виробництва цих вакцин універсальний і не залежить від характеру збудника.

Отже, рекомбінантні противірусні вакцини є новітнім поколінням вакцин, які характеризуються рядом переваг: відсутністю або значним зниженням вмісту баластних компонентів у складі; абсолютною безпечністю завдяки гарантованій відсутності залишкової інфекційності (тому що протективні антигени вилучають не з клітин збудників, а зі створених методами генетичної інженерії стійких атенуйованих штамів, з рекомбінантних про- або еукаріотичних клітин-продуцентів); відносно низькою вартістю, пов'язаною зі зниженням собівартості за рахунок здешевлення промислового виробництва вакцин через відсутність потреби у спеціальному обладнанні для захисту персоналу й навколишнього середовища.

Вакцини мають відповідати найвищим стандартам якості. Зазвичай застосовують суворі заходи із забезпечення відповідної якості та безпеки під час досліджень з розробки, виробництва, ліцензування, транспортування, зберігання та використання вакцин, а також при утилізації упаковки, ампул, шприців тощо після проведення вакцинації. Аналогічно фармакологічним препаратам вакцини, оцінюються з точки зору їх ефективності і потенційних шкідливих впливів у дослідях *in vitro* та на лабораторних тваринах [7]. Після підтвердження безпеки починають поетапні клінічні випробування на людях.

У ході першого етапу беруть участь близько 20 осіб, досліджують безпеку та імунні реакції, виявляють можливі побічні реакції. Друга фаза, в якій можуть бути задіяні від 50 до кількох сотень учасників, призначена для визначення оптимального складу вакцини з метою досягнення ефекту захисту від хвороби за умови гарантій безпеки. На третій стадії випробувань бере участь контрольна група, що отримує замість вакцини плацебо. Дослідники на тисячах людей певного віку визначають, чи дійсно вакцина захищає від даної хвороби очікуваною мірою, та отримують додаткову інформацію про її безпеку перед початком широкого використання для населення. Порівнюють ефекти, які виникають у вакцинованих осіб та в контрольній групі, коефіцієнти виникнення хвороб. При появі сумнівів стосовно безпеки на будь-якому етапі випробувань приводяться в дію механізми припинення досліджень, і вакцину не направляють на ліцензування.

Кілька нових вакцин нещодавно отримали дозволи для клінічного застосування. Очікується, що деякі з них принесимуть дохід понад мільярд доларів США на рік. У число претендентів входять «Prevnar», розроблений компанією «Wyeth Pharmaceuticals» для профілактики пневмококових інфекцій і «Gardasil» виробництва компанії «Merck», призначений для запобігання інфікуванню вірусами папіломатозу.

Близько половини найменувань існуючих нині вакцин з'явилися протягом останніх 25 років, що відповідає розробці приблизно однієї вакцини на рік (для порівняння, раніше розробляли приблизно одну вакцину на п'ять років). Розвиток та впровадження інноваційних методик та удосконалених технологій підвищує шанси на успіх розроблюваних в даний час вакцин проти ВІЛ, малярії, гепатиту С та інших тяжких захворювань [5, 8, 9].

Розробку і виробництво сучасних вакцин здійснюють відповідно до високих вимог до їх якості, що ґрунтуються на рекомендаціях ВООЗ, яка для їх складання залучає найавторитетніших фахівців з різних країн світу.

Аналіз темпів наукового й економічного прогресу дає змогу зробити припущення, що в наступному десятилітті швидкість розвитку вакцинного бізнесу може перевищити навіть швидкість розвитку бізнесу фармакологічних засобів.

В и с н о в к и

1. Вакцинація сьогодні є найбільш дієвим методом боротьби з інфекційними захворюваннями та вирішальним фактором зниження дитячої смертності й поліпшення якості життя усіх вікових груп населення.

2. Висока вартість виробництва нових вакцин, юридичні питання та суворі регулятивні правила стосовно їх застосування для імунізації здорових людей, а також досить обмежений дохід від виробництва вакцин є суттєвими перешкодами, які сьогодні утримують багато фар-

мацевтичних компаній від вступу у вакцинний бізнес.

3. Новітні покоління генно-інженерних вакцин відрізняються абсолютною безпечністю завдяки гарантованій відсутності залишкової інфекційності, зниженням собівартості за рахунок здешевлення промислового виробництва вакцин через відсутність потреби у спеціальному обладнанні для захисту персоналу й навколишнього середовища.

4. Розуміння основних принципів виробництва сучасних імунобіологічних препаратів та вміння орієнтуватися у асортименті вакцин дає змогу робити вибір того чи іншого препарату свідомо, розуміючи переваги вибору.

5. Аналізуючи темпи наукового та економічного прогресу можна припускати, що в наступному десятилітті швидкість розвитку вакцинного бізнесу може перевищити навіть швидкість розвитку фармацевтичного бізнесу.

1. *Ада Г., Рамсей А.* Вакцины, вакцинация и иммунный ответ: Пер. С англ. – М.: Медицина, 2002. – 344 с.

2. *Дельвиг А.А., Семенов Б.Ф., Розенквист Э., Робинсон Д.Г.* Neisseria Meningitidis: от антигенной структуры к новому поколению вакцин. – М.: Медицина, 2000. – 217 с.

3. *Доршина А., Найхин А.Н., Петухова Г.Д. и др.* Системный гуморальный и клеточный иммунный ответ при экспериментальной гриппозной инфекции и вакцинации // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8. – № 1. – С. 3–4.

4. *Кольшикин В.М., Балдин С.Ю., Ночевный В.Т.* // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2006. – № 5. – С. 59–63.

5. *Маниатис Т., Фриг Э., Сэмбрук Дж.* Методы генетической инженерии. Молекулярное клонирование. – М.: Мир, 1994. – 480 с.

6. *Онищенко Г.Г., Зверев В.В., Катлинский А.В. и др.* Тетравакцина – новый принципиальный подход к предотвращению пандемии гриппа // КМЭИ. – 2007. – № 4. – С. 15–19.

7. *Учайкин В.Ф., Шамшьева О.В.* Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. – М.: ГЭОТАР-МЕД., 2001. – 400 с.

8. *Bardiya N., Bae J.H.* // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2005. – Vol. 67. – P. 299–305.

9. *Bronte B.M.V., Colombo M.P., de Vinsentils A., et al.* // Haematologica – 2002. – Jul. 87 (7). – P. 675–700.

10. *Govorkova E.A., Webby R.J., Humberd J., et al.* // J. Infect. Dis. – 2006. – Vol. 194. – P. 159–167.

Надійшла до редакції 19.05.2011.

О.Е.Макарова, Ю.Н.Пенчук, М.В.Гергель

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ РАЗРАБОТКИ И ПРИМЕНЕНИЯ ВАКЦИН

Ключевые слова: вакцины, антигены, иммунопрофилактика, иммунобиологические препараты, генная инженерия, биотехнология

В работе приведена информация о современном состоянии иммунопрофилактики и вакцинопроизводства, о применяемых вакцинах и их компонентах, описаны состав и общие принципы производства вакцинных препаратов, охарактеризованы новые поколения вакцин с указанием недостатков и преимуществ каждого из видов и перспективы их применения.

О.У.Макарова, Ю.Н.Пенчук, М.В.Гергель

CURRENT STATUS OF DEVELOPMENT AND USE OF VACCINE

Key words: vaccines, antigens, immunization, immunologic drugs, genetic engineering, biotechnology

S U M M A R Y

The survey provides information about the current status of immunization and vaccine production, and about the vaccines used and their components. The composition and the general principles of vaccines production were described; the new generations of vaccines were characterized indicating advantages and disadvantages of each type, and the prospects of their use.