

**ФГБОУ ВО АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ**

КАФЕДРА МИКРОБИОЛОГИИ, ВИРУСОЛОГИИ

Г.И.Чубенко

СОВРЕМЕННЫЕ ВАКЦИНЫ

Учебно-методическое пособие для студентов



Благовещенск, 2021 г.

УДК: 579.2

Составитель:

Г.И.Чубенко- д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии, вирусологии
ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России

Учебно- методическое пособие «Современные вакцины» предназначено для студентов 2-5 курсов медицинских вузов для подготовки к практическим занятиям по микробиологии, вирусологии специальностям Лечебное дело (31.05.01) и Педиатрия (31.05.02) и смежным клиническим дисциплинам. В пособии приведены группы современных гено-инженерных вакцин и частные примеры, показаны механизмы их действия, в том числе механизмы действия вакцин от Covid-19.

Рецензенты:

Заведующая кафедрой гигиены, д.м.н., профессор Н.В. Коршунова

Заведующая кафедрой инфекционных болезней с курсом эпидемиологии и дермато-
венерологией к.м.н, доцент Н.А.Марунич.

Утверждено решением ЦМК № 6 от « 10 » февраля 2021 г. протокол № 7 .

Разрешено к печати Центральным координационно-методическим советом ФГБОУ ВО
Амурская ГМА Минздрава России Протокол № 5 от « 18 » февраля 2021 г.

Оглавление:		Ст.
1	Введение	4
2	Определение вакцин	4
3	Классификация вакцин	4
4	Требования к идеальной вакцине	6
5	Сплит-вакцины	6
6	Субъединичные вакцины	8
7	Генно-инженерные вакцины	9
	7.1 Рекомбинантные вакцины	9
	7.2 ДНК- вакцины	11
	7.3. Векторные вакцины	13
	7.4. Биосинтетические вакцины	15
8	Формирование иммунного ответа при вакцинации	18
9	Эффективность вакцинации	19
10	Тестовые задания для самоконтроля	20
11	Литература	21

Введение

Вакцинация является самой массовой формой медицинского вмешательства и касается практически каждого человека. Население Земли стало вакцинозависимым, недостаточное внимание к проведению профилактических прививок неминуемо приводит к подъему инфекционной заболеваемости.

Многие страны мира регулируют вопросы вакцинопрофилактики законами и введением национальных календарей прививок. У нас в стране важнейшим регулирующим документом является «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения (1991г.)» и приказ Минздрава России от 21.03.2014 N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2014 N 32115).

Особенностью современного периода вакцинопрофилактики является появление и широкое распространение вакцин на основе искусственного синтеза, генной инженерии и новейших технологий.

Вакцина (лат. vacca, корова) — иммунобиологический препарат, получаемый из бактерий, вирусов и других микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности и применяемый для активной иммунизации людей и животных с целью специфической профилактики и лечения инфекционных болезней [2].

Вакцина- медицинский препарат, который изготавливается из ослабленных или убитых микроорганизмов и содержит антигены возбудителей, предназначенный для создания активного иммунитета [5].

Классификация вакцин

В зависимости от природы иммуногена вакцины подразделяются на:

1. цельномикробные или цельновирсионные, состоящие из микроорганизмов, соответственно бактерий или вирусов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность;
2. химические вакцины из продуктов жизнедеятельности микроорганизма (анатоксины) или его интегральных компонентов, т.ч. субмикробные или субвирсионные вакцины;
3. генно-инженерные вакцины, содержащие продукты экспрессии отдельных генов микроорганизма, наработанные в специальных клеточных системах;

4. 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 и, наконец,
5. синтетические вакцины, где в качестве иммуногена используется химический аналог протективного белка, полученный методом прямого химического синтеза.

Классификация современных вакцин представлена на рис 1.



Рис.1 Классификация современных вакцин

В практическом здравоохранении все большее значение приобретают генно-инженерные вакцины, их классификация представлена на рис.2.



Рис. 2. Виды генно-инженерных вакцин

Требования к идеальной вакцине

1. Химический состав, структура компонентов должны быть точно установлены
2. Вакцина должна вводиться один раз
3. Должна быть комплексной и создавать иммунитет ко многим инфекциям
4. Вакцина должна обеспечивать пожизненный иммунитет у 100% привитых
5. Должна быть безопасной и не оказывать побочного действия
6. Должна вводиться удобным для персонала и пациентов способом
7. Должна быть стабильной, иметь длительный срок хранения
8. Не должна нуждаться в соблюдении «холодовой цепи»
9. Технология изготовления должна отвечать современным требованиям
10. Стоимость вакцины должна быть доступной

Краткая характеристика современных вакцин

Сплит-вакцины

Сплит-вакцины (расщепленные) состоят из антигенов микроорганизмов, полученных преимущественно химическими способами. Они содержат: смесь различных органических соединений или комплексы, состоящие из белков, полисахаридов и липидов. В некоторых случаях используются рибосомальные фракции микробов. Вирусные сплит-вакцины изготавливают из разрушенных вирусов.

Основной принцип получения заключается в выделении протективных антигенов и очистки их от балластных веществ. Такие вакцины характеризуются слабой реактогенностью, могут вводиться многократно и в больших дозах.

Инактивированная сплит-вакцина для профилактики гриппа

(Ваксигрипп)- очищенная инактивированная трехвалентная сплит-вакцина, произведенная из инактивированных расщепленных вирусов гриппа, из которых удалены реактогенные липиды. Вирусы гриппа культивируются на куриных эмбрионах и инактивируются формалином. Состав вакцины изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и содержит 3 штамма вируса гриппа, антигенная структура которых эквивалентна структуре штаммов, рекомендуемых ВОЗ.

Ваксигрипп формирует развитие специфического иммунитета к эпидемически актуальным штаммам вируса гриппа типов А и В, содержащихся в данной вакцине. Иммунитет вырабатывается между 2-ой и 3-ей неделей после вакцинации и сохраняется

от 6 до 12 месяцев. Профилактика гриппа у взрослых и детей с 6-месячного возраста. Вакцинация особенно показана лицам, подвергающимся повышенному риску развития послегриппозных осложнений, особенно у лиц пожилого возраста (старше 65 лет), пациентов с заболеваниями дыхательной и сердечно-сосудистой систем, серповидно-клеточной анемией, врожденными и приобретенными иммунодефицитами; у лиц, по роду своей деятельности имеющих широкие общественные контакты (медицинский персонал, учителя и др.).

Превенар - Вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная. Производитель: Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings Corporation (США), Pfizer Ireland Pharmaceuticals (Ирландия), Baxter Pharmaceutical Solutions, LLC (США), НПО Петровакс Фарм, ООО (Россия). Содержит:

- пневмококковые конъюгаты (полисахарид + CRM197), включая: полисахарид серотипа 4 – 0,002 мг; полисахарид серотипа 6В – 0,004 мг; полисахарид серотипа 9V – 0,002 мг; полисахарид серотипа 14 – 0,002 мг; олигосахарид серотипа 18С – 0,002 мг; полисахарид серотипа 19F – 0,002 мг; полисахарид серотипа 23F – 0,002 мг.
- Вспомогательные компоненты: фосфат алюминия, хлорид натрия, вода для инъекций.

Введение Превенара приводит к выработке антител к капсулярным полисахаридам

Streptococcus pneumoniae серотипов 4, 6В, 9V, 14, 18С, 19F, 23F, что обеспечивает специфическую защиту организма от вызываемых бактериями инфекций. После применения трех доз при первичной вакцинации и последующей ревакцинации отмечается значительное повышение уровня антител. Благодаря Превенару индуцируется образование ко всем серотипам вакцины функциональных антител.

Пневмо-23

Пневмококковая поливалентная полисахаридная вакцина для профилактики пневмококковых инфекций, вызванных серотипами *Streptococcus pneumoniae* представленными в вакцине. К группе риска заболеваний относятся: лица 65 лет и старше; люди, имеющие хронические заболевания (например, сердечно-сосудистые заболевания, заболевания легких, сахарный диабет, алкоголизм, цирроз); лица с ослабленной иммунной системой (отсутствие или нарушение функции селезенки, серповидноклеточная анемия, болезнь Ходжкина, лимфома, множественная миелома, онкогематологические заболевания, хроническая почечная недостаточность, нефротический синдром,

трансплантация органов); люди с ВИЧ-инфекцией (бессимптомной и с клиническими проявлениями); пациенты с подтеканием спинномозговой жидкости; люди, находящиеся в специальных учреждениях по уходу за престарелыми или инвалидами; работающие в условиях, повышающих риск пневмококковых инфекций или их осложнений; находящиеся в организованных коллективах (студенты, военнослужащие, проживающие в общежитиях).

Вакцина содержит очищенные капсульные полисахариды *Streptococcus pneumoniae* 23 серотипов: 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11 А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F - по 25 мкг каждого.

Вспомогательные вещества: фенол, натрия хлорид, натрия гидрофосфата дигидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций.

Природа иммунного ответа является Т-независимой, характеризуется низкой иммуногенностью у детей младше двух лет и отсутствием эффекта ревакцинации после повторных инъекций.

Специфический иммунитет развивается через 2-3 недели после иммунизации.

Субъединичные вакцины

Субъединичные вакцины состоят из фрагментов антигена, способных обеспечить адекватный иммунный ответ. Эти вакцины могут быть представлены как частицами микробов, так и получены в лабораторных условиях с использованием генно-инженерной технологии. Примерами субъединичных вакцин, в которых используются фрагменты бактерий, являются вакцины против *Streptococcus pneumoniae* и менингококка типа А. Субъединичные вирусные вакцины содержат фрагментированные и очищенные частицы, в том числе поверхностные белки и другие компоненты вирусов. В эту группу входят вакцины против гриппа. Различные поколения данных вакцины хорошо иллюстрируются на рис.3.

Преимущества субъединичных вакцин:

- очищенный иммуногенный белок стабилен
- безопасен (в сравнении с патогенным микроорганизмом)
- его химические свойства известны
- в нем отсутствуют дополнительные белки и нуклеиновые кислоты, которые могли бы вызвать нежелательные биологические эффекты в организме хозяина (аллергия)

Поколение	Тип вакцины	Примеры вакцин	Основные характеристики
I поколение — цельновирионные (живые и инактивированные) 	Живая гриппозная вакцина	Живая гриппозная вакцина Ультравак («Микроген»)	Не менее $10^{6,4-6,9}$ частиц живого вируса. Применение ограничено
	Инактивированная гриппозная вакцина (целые вирусы, прошедшие инактивацию и очистку)	Вакцина гриппозная элюатно- центрифужная жидкая («Микроген») Грипповак (ФГУП «СПбНИИВС»)	Хорошие показатели иммуногенности, высокая реактогенность
II поколение — расщепленные (сплит) вакцины 	Частицы разрушенного вируса, поверхностные (гемагглютинин и нейраминидаза) и внутренние белки	Флюарикс (GSK-«Биомед») Ваксигрип (Sanofi) Бегривак (Novartis) Флюваксин (Changchun Changsheng Life Sciences)	Содержат по 15 мкг гемагглютинина каждого штамма вируса гриппа, реактогенные липопротеиды и внутренние белки
III поколение — субъединичные вакцины 	Содержат высокоочищенные поверхностные белки	Инфлювак (Abbott Products) Агриппан S1 (Novartis)	Содержат по 15 мкг антигенов вируса; хорошие показатели иммуногенности и безопасности
IV поколение — субъединичные адьювантные вакцины 	Содержат высокоочищенные поверхностные белки и иммуноадьювант Полиоксидоний	Гриппол® (ФГУП «СПбНИИВС», «Микроген») Гриппол® плюс («НПО Петровакс Фарм»)	Сниженное содержание антигенов: по 5 мкг на каждый штамм. Высокие показатели иммуногенности, безопасности для всех контингентов

Рис.3. Поколения противогриппозных вакцин.

Недостатки субъединичных вакцин

- очистка специфического белка дорогостоящая
- конформация выделенного белка может отличаться от конформации в организме возбудителя, что может привести к изменению антигенных свойств и непостоянству активности.

Генно-инженерные вакцины

Рекомбинантные вакцины

Рекомбинантные вакцины - относятся к новому поколению иммунных препаратов.

Получение рекомбинантных вакцин: встраивание генетического материала возбудителя в геном других микроорганизмов дрожжевых клеток, вирусов, бактерий, растений. После выращивания выделяют готовый синтезированный антиген, очищают его

и готовят действующее вещество. Примером рекомбинантной вакцины, состоящей из готового антигена, является вакцина против гепатита В (Ре-комбивакс НВ и др.).

Варианты создания генно-инженерных вакцин:

- Внесение генов вирулентности в авирулентные или слабовирулентные микроорганизмы.
- Внесение генов вирулентности в неродственные микроорганизмы с последующим выделением Аг и его использованием в качестве иммуногена.
- Искусственное удаление генов вирулентности и использование модифицированных организмов в виде корпускулярных вакцин.

Этапы получения рекомбинантных вакцин:

- ✓ клонирование генов, обеспечивающих синтез необходимых антигенов;
- ✓ введение этих генов в вектор;
- ✓ введение векторов в клетки-продуценты (вирусы, бактерии, грибы);
- ✓ культивирование клеток in vitro;
- ✓ отделение антигена и его очистка.

В конце культивирования следует определять процент клеток, содержащих вектор. К вирусу-вектору предъявляются строгие требования: должен иметь достаточную степень аттенуации, не обладать онкогенной активностью, не вызывать побочных эффектов.

Рекомбинантная вакцина для активной иммунопрофилактики гепатита В

представляет собой НВsАg вируса. Его получают из дрожжевых клеток, в которые введён вирусный ген (в форме плазмиды), кодирующий синтез НВsАg. Препарат очищают от дрожжевых белков и используют для иммунизации.

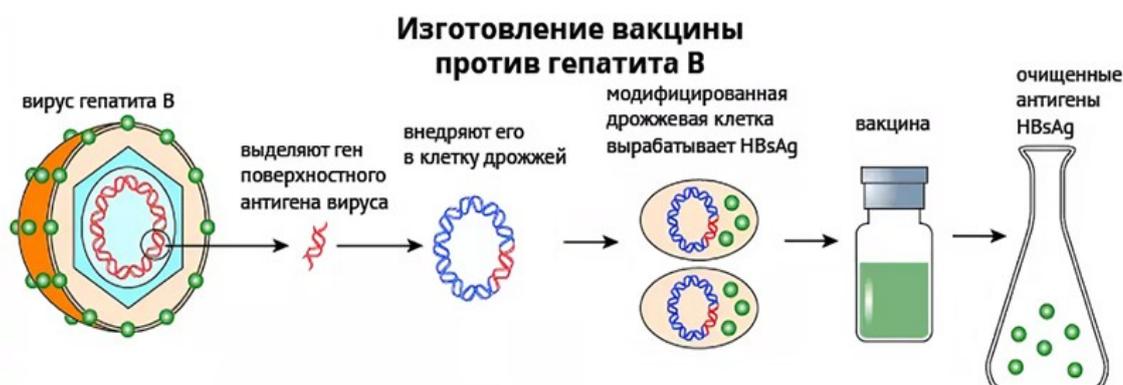


Рис. 4. Схема приготовления вакцины против гепатита В

Ре-комбивакс НВ

Вакцина Рекомбивакс НВ представляет собой неинфекционную субъединичную вирусную вакцину, содержащую поверхностный антиген (НВsAg или австралийский антиген) вируса гепатита В (ВГВ), выращенный в дрожжевых клетках. Часть гена ВГВ, кодирующая НВsAg, выращивается в дрожжевых грибах. Вакцина против гепатита В производится из культур рекомбинантного штамма дрожжевых грибов согласно методикам, разработанными исследовательской лабораторией компании Мерк.

Антиген выделяется и очищается от культур рекомбинантного штамма дрожжевых грибов *Saccharomyces cerevisiae*, содержащих ген, кодирующий *adw*-подтип НВsAg. Белок НВsAg выделяется из дрожжевых клеток путем их разрушения и очистки с помощью серии физических и химических методов. Каждая доза вакцины содержит менее 1 % белковых фракций дрожжевых грибов, *активное вещество*-поверхностный антиген вируса гепатита В 5.0 мкг в 0.5 мл или 10.0 мкг в 1.0 мл. Очищенный белок обрабатывается фосфатным буфером с формальдегидом, а затем осаждается алюминием (калия алюминия сульфат) для формирования основного состава вакцины с адъювантом в виде аморфного алюминия гидроксифосфата сульфата.

Вакцина индуцирует образование специфических гуморальных антител против поверхностных антигенов ВГВ (анти-НВsAg). Титр антител против поверхностных антигенов ВГВ (анти-НВsAg) выше 10 МЕ/л, измеренный через 1-2 месяца после последней инъекции, обеспечивает защиту против гепатита В.

ДНК-вакцины

Особые перспективы имеет использование нуклеиновых кислот для иммунопрофилактики инфекций, вызываемых внутриклеточными паразитами (вирусами, малярийного плазмодия или возбудителя туберкулёза). Привлекательность заключается в относительной простоте их создания, дешевизне производства и удобстве хранения. Их широкое применение сдерживается опасениями, вызванными, теоретической возможностью внедрения такой чужеродной ДНК в геном вакцинированного организма.

Схема получения представлена на рис.5



Рис.
-

MyShared

Рекомбинантная вакцина для профилактики и лечения ротавирусной инфекции

содержит гибридный белок в качестве активного агента и полипептиды ротавируса, Гибридный белок дополнительно содержит фрагмент флагеллина, который представлен эпитопами FliC1, FliC2, соединенный с остальной частью гибким мостиком; олипептиды ротавируса представлены иммуногенным эпитопом белка VP8 и иммуногенными эпитопами белка VP6, а также физиологически приемлемый носитель.

Активный агент получают созданием оптимизированной по кодонному рекомбинантной ДНК, кодирующей гибридный белок. Введение ДНК в векторную конструкцию, обеспечивает высокий уровень ее экспрессии в продуценте. Введение данной векторной конструкции в продуцент, продукцию гибридного белка в конечном организме, его выделение, очистку и смешивание с физиологически приемлемым носителем.

В качестве продуцента используют клетки прокариот (клетки высших растений).

Термин "гибридный (химерный) белок" в данном тексте обозначает белок, полученный в результате экспрессии рекомбинантной молекулы ДНК, в которой соединены друг с другом в одной рамке считывания кодирующие участки нескольких разных генов. Продукция химерного белка, содержащего не полноразмерные белки, а их иммуногенные эпитопы, более выгодна. Введение в конструкцию гибридного белка эпитопов белка VP6

ротавируса позволяет остановить репликацию вируса внутри энтероцитов за счет выработки антител к данному белку, что окажет терапевтический эффект.

Использование вакцин на основе рекомбинантных белков позволяет избежать рисков, связанных с введением вируса в организм. Выбранные участки белков не несут функций природных белков ротавирусов (например, гемагглютинирующая активность) и, соответственно, не вызывают побочных эффектов, характерных для вакцин, полученных с использованием ротавирусов.

Вакцинные препараты, получаемые с помощью технологии рекомбинантной ДНК, обладают большей фармацевтической чистотой (не содержат аллергенов в виде яичных белков), чем вирионы, выращенные в куриных эмбрионах, и не содержат консервантов (формальдегид, мертиолят).

После вакцинации в организме вырабатываются антитела на эпитопы белков VP6, VP8 разных ротавирусов. Формируется способность вырабатывать антитела в ответ на попадание в организм ротавируса. В дальнейшем при попадании в организм ротавируса А, В или С иммунный ответ будет быстро вырабатываться, что выразится в том, что удастся избежать заражения либо заболевание пройдет в легкой форме.

Рекомбинантные векторные вакцины

Вектор, или носитель, - это ослабленные вирусы или бактерии, внутрь которых может быть вставлен генетический материал от другого микроорганизма, являющегося причинно-значимым для развития заболевания, к которому необходимо создание протективного иммунитета. Вирус коровьей оспы используется для создания рекомбинантных векторных вакцин, в частности, против ВИЧ-инфекции.

На носитель - живой рекомбинантный вирус осповакцины (вектор) наносятся поверхностные белки двух вирусов: гликопротеин D вируса простого герпеса и гемагглютинин вируса гриппа А. Происходит неограниченная репликация вектора и развивается адекватный иммунный ответ против вирусной инфекции обоих типов. Действие отдельных компонентов микробных, вирусных и паразитарных антигенов проявляется на разных уровнях и в разных звеньях иммунной системы. Их результирующая может быть лишь одна: клинические признаки заболевания - выздоровление - ремиссия - рецидив - обострение или другие состояния организма.

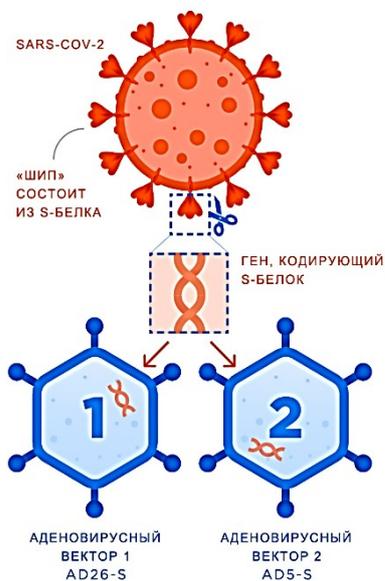
Присутствие в препаратах, полученных на клеточных культурах, гетерологичной ДНК может вызвать инактивацию супрессорных онкогенов или активацию протоонкогенов после интеграции ее с клеточным геномом. По требованиям ВОЗ уровень содержания

такой ДНК должен не превышать 200пг на дозу. Проблема онкогенной опасности существует для вновь разрабатываемых вакцин, состоящих их чистой ДНК возбудителей инфекционных заболеваний. Механизм действия векторной вакцины представлен на рис.6.

В настоящее время широкого применения векторные вакцины не нашли.

Создание вектора

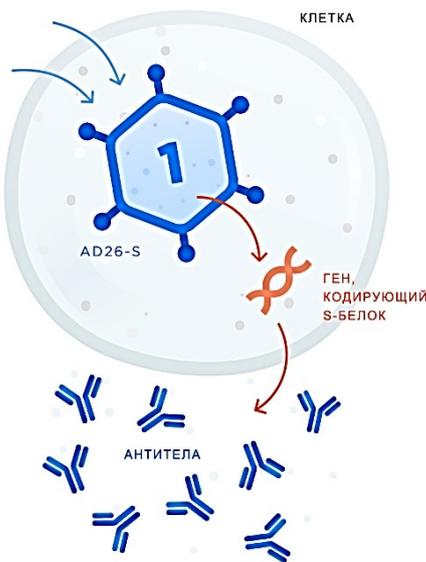
Вектор — это вирус, лишённый гена размножения, и используемый для транспортировки в клетку генетического материала из другого вируса, против которого делается вакцина. **Вектор** не представляет опасности для организма. Вакцина создана на основе аденовирусного вектора, который в обычном состоянии вызывает острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ)



В состав каждого вектора встраивают ген, кодирующий S-белок шипов вируса SARS-COV-2. Шипы формируют «корону», из-за которой вирус получил своё название. С помощью шипов вирус SARS-COV-2 проникает в клетку

Первая вакцинация

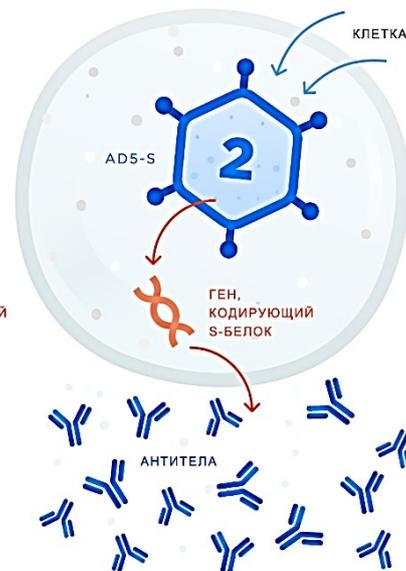
Вектор с геном, кодирующим S-белок коронавируса, проникает в клетку



Организм синтезирует S-белок, в ответ начинается выработка иммунитета

Вторая вакцинация

Через 21 день происходит повторная вакцинация



Вакцина на основе другого, незнакомого для организма, аденовирусного вектора подстёгивает иммунный ответ организма и обеспечивает длительный иммунитет

Использование двух векторов является уникальной технологией Центра имени Н. Ф. Гамалеи и отличает российскую вакцину от других разрабатываемых в мире вакцин на базе аденовирусных векторов

Источник: Центр им. Гамалеи, РФПИ, 2020 год

Рис.6 Механизм действия векторной вакцины

Вакцина «СпутникV» -векторная двухкомпонентная вакцина (зарегистрирована как Гам-КОВИД-Вак). Разработана российским Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи. В качестве носителя используются штаммы аденовирусов. В геном которых встроен фрагмент генома, отвечающий за белок S коронавируса - "шипы" на поверхности "короны".

Одна доза вакцины состоит из двух частей: во флакон или ампулу с синей меткой-компонент I входит рекомбинантный аденовирусный вектор на основе аденовируса человека 26 серотипа (rAd26), несущий ген S-белка вируса SARS-CoV-2.

Вторая доза из флакончика с красной меткой - компонент II входит вектор на основе аденовируса человека 5 серотипа (rAd5), также несущий ген S-белка вируса SARS-CoV-2.

Вакцинация состоит из двух этапов: сначала человеку вводят препарат с синей меткой, а через три недели "ставят точку", сделав укол из флакончика с красной меткой.

Выпуск препарата возможен в двух видах — в замороженном (температура хранения –18 °С) и лиофилизированном (обозначается как «Гам-КОВИД-Вак-Лио», температура хранения 2—8 °С) состоянии. Второй вид более удобный для хранения и транспортировки и предназначался для доставки и использования в труднодоступных регионах России.

В качестве противопоказаний к вакцинации указывали острый коронарный синдром или инсульт в последний год. Противопоказаниями также являются хронические системные инфекции, туберкулёз, новообразования, гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ. Отводом от прививки является текущая болезнь ОРВИ или за две недели до прививки.

Биосинтетические вакцины

Вакцины, полученные методами генной инженерии и представляют собой искусственно созданные антигенные детерминанты микроорганизмов. Синтетические препараты содержат антигены возбудителей, приобретенные с внедрением основ генной инженерии. Они безопасны, достаточно иммуногенны, для их получения применяется высокоэффективная технология, они могут быть использованы для разработки комплексных вакцин, создающих иммунитет одновременно против нескольких инфекций.

Биосинтетические 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. Важным преимуществом синтетических вакцин по сравнению с традиционными является то, что они не содержат бактерий и вирусов, продуктов их жизнедеятельности и вызывают иммунный ответ узкой специфичности.

У синтетических пептидов нет недостатков, характерных для живых вакцин (реверсия патогенных свойств, остаточная вирулентность, неполная инактивация). Кроме того, исключаются трудности выращивания вирусов, хранения и возможности репликации в организме вакцинируемого в случае использования живых вакцин.

При создании данного типа вакцин можно присоединять к носителю несколько разных пептидов, выбирать наиболее иммуногенные из них для комплексования с

носителем. Введение синтетических вакцин в комбинации с адьювантами и иммуномодуляторами перспективно у лиц с нарушениями иммунного статуса

Для их стабилизации и доставки к иммунокомпетентным клеткам необходим носитель или адьювант (иммуностимулирующий комплекс, микросферы, липосомы).

Синтетические вакцины характеризуются высокой степенью стандартности, обладают слабой реактигенностью. С помощью таких вакцин можно избежать аутоиммунных реакций. Их разработке мешают две проблемы:

Во-первых, не всегда имеется информация об идентичности синтетических эпитопов естественным Аг.

Во-вторых, низкомолекулярные синтетические пептиды обладают низкой иммуногенностью, что приводит к необходимости подбора соответствующих адьювантов.

Вакцина "ЭпиВакКорона" разработана новосибирским центром "Вектор" и успешно прошла регистрацию в Росздравнадзоре. Вакцина представляет собой химически синтезированные пептидные антигены белка S вируса SARS-CoV-2, конъюгированные с белком-носителем и адсорбированные на алюминий-содержащем адьюванте (алюминия гидроксиде). В состав вакцины входит:

- пептидный антиген № 1 белка S вируса SARS-CoV-2;
- пептидный антиген № 2 белка S вируса SARS-CoV-2
- вспомогательные вещества - алюминия гидроксид, калия дигидрофосфат, калия хлорид, натрия гидрофосфат, натрия хлорид, вода для инъекций.

Основные компоненты вакцины - фрагменты вирусных белков, распознаются иммунной системой человека, приводя к формированию иммунного ответа. При изготовлении вакцины «ЭпиВакКорона» клеточные линии не используются. Предназначена для профилактической вакцинации лиц в возрасте 18–60 лет от новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Противопоказания.

- Гиперчувствительность к компонентам препарата (гидроокиси алюминия и другим).
- Тяжелые формы аллергических заболеваний.
- Реакция или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение вакцины.
- Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, хронические заболевания в стадии обострения - прививки проводят не ранее чем через месяц после выздоровления или ремиссии. При нетяжелых ОРВИ, острых инфекционных заболеваниях ЖКТ вакцинацию проводят после нормализации температуры.
- Иммунодефицит (первичный).

- Злокачественные заболевания крови и новообразования.
- Беременность и период грудного вскармливания.

Вакцину вводят двукратно, внутримышечно, с интервалом не менее 14-21 дня, в ходе 0.5 мл. в верхнюю часть наружной поверхности плеча человека, приводя к формированию иммунного ответа через месяц после вакцинации.

«КовиВак» — вакцина, разработанная Федеральным научным центром исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова Российской академии наук. Препарат содержит полноценный вирус, а не его фрагменты. Однако сам вирус деактивирован, с применением бета-пропиолактона. Вирус ковид остается неизменным, но лишается всех свойств по размножению, становясь тренажером для иммунитета. Иммунитет вырабатывается на все фрагменты коронавируса, а не только на Spike-белок. Цикл включает в себя две прививки, с разницей в 14 дней. Полноценный иммунитет формируется после первой дозы вакцины, вторая лишь ускоряет этот процесс. Вакцина одинаково эффективна против всех штаммов coronavirus. Предполагается, что эффекта от прививки хватит на два года. Оптимальный температурный режим хранения и транспортировки – 2-8 градусов. При более низких или высоких значениях, вирус разрушается.

Перечень противопоказаний:

- аутоиммунные нарушения;
- беременность;
- грудное вскармливание;
- воспалительные процессы органов ЖКТ в острой форме;
- респираторные инфекции;
- обострение любых хронических патологий;
- повышение температуры тела неясного происхождения.
- любые нарушения работы почек и печени.



Вакцина проходит клинические испытания.

Формирование иммунного ответа при вакцинации

Иммунологическая антиинфекционная устойчивость находится под полигенным контролем. Она складывается: из генов, не связанных с антигенами главного комплекса гистосовместимости и определяющих неспецифические факторы иммунитета и генов, связанных с антигенами главного комплекса гистосовместимости, определяющих специфический иммунный ответ - образование антител и эффекторов клеточного иммунитета. Существует тесная связь между чувствительностью человека к конкретным возбудителям инфекций и наличием определенных генов.

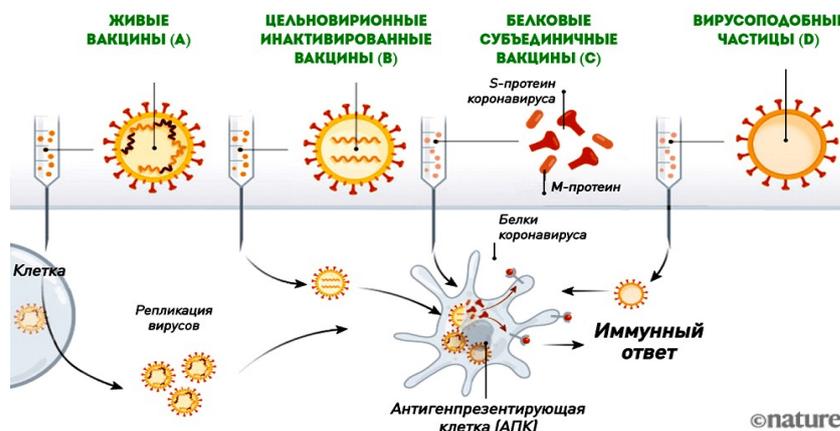
В ответ на вакцинацию в организме возникает цепочка иммунологических реакций, подразделяющихся на три периода.

Первый период (латентный, или «лаг-фаза») продолжается с момента введения вакцины до появления первых антител в крови. Длительность первого, латентного, периода варьирует от нескольких дней до 2 недель и зависит от вида вакцины, способа ее введения и особенностей иммунной системы организма.

Второй период характеризуется повышением концентрации специфических антител в крови. После введения некоторых вакцин специфические антитела появляются очень быстро, содержание их в крови стремительно повышается, что позволяет использовать эти вакцинные препараты для экстренной профилактики при контакте с больными корью, полиомиелитом, эпидемическим паротитом и другими инфекциями. Второй период продолжается от 4 дней до 4 недель.

Третий период наступает после достижения максимального уровня специфических антител, когда их количество начинает уменьшаться — вначале быстро, затем медленно.

Такое уменьшение происходит в течение нескольких лет. При повторной встрече с антигеном (при ревакцинации или инфицировании привитого ребенка) «лаг-фаза» отсутствует, так как активируются В-клетки памяти и специфический иммунный ответ возникает быстрее и отличается большей интенсивностью



Формирование иммунного ответа при вакцинации основано на вторичном иммунном ответе (рис.7).

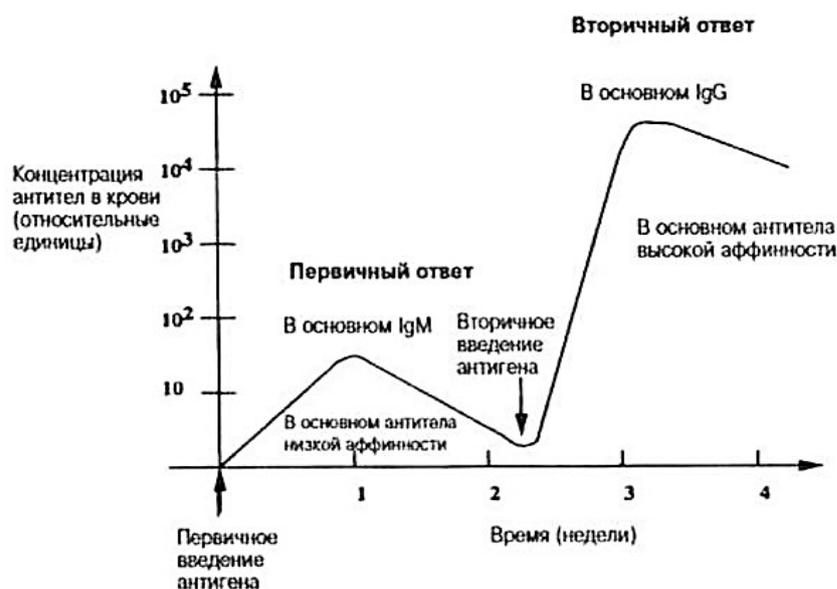


Рис.7. Первичный и вторичный иммунный ответ

Эффективность вакцинации

В России на 16 предприятиях производится 50 видов вакцин против 28 инфекционных заболеваний. Вакцинация наиболее эффективна, если она направлена для профилактики острых инфекционных заболеваний, и менее эффективна для профилактики хронических и затяжных заболеваний. Недостаточная эффективность может наблюдаться

в тех случаях, когда формирующийся иммунитет недостаточно напряженный и непродолжительный.

Эффективность иммунизации оценивают:

- показатели документированной привитости (охват прививками)
- показатели иммунологической или клинической эффективности
- показатели эпидемиологической эффективности (полевой эффективности)

Нормативными показателями охвата прививками в возрастных группах до 3-х лет считают 95 % населения, в старших возрастных группах-97%.

Изучение иммунологической эффективности проводится путем сопоставления титров специфических антител в сыворотке крови привитых до и в разные сроки после иммунизации. Кроме того, проводят сопоставление титров антител у лиц, которым в это же время вводили плацебо или препарат сравнения.

На эффективность вакцинации могут оказывать действие социально-экономические, эпидемиологические и климатические факторы.

Практически все вакцины календаря прививок соответствуют по основным показателям безопасности и эффективности необходимым требованиям.

1. Все серии вакцин проверяются непосредственно на производстве и в отделе контроля качества предприятия. Кроме того, они проходят контроль по производственным протоколам и выборочный лабораторный контроль в Национальном органе контроля - ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Такая тройная экспертиза обеспечивает надлежащее качество выпускаемых серий вакцин.

2. Все вакцины обладают определенной степенью реактогенности, которая лимитирована нормативной документацией на препараты.

3. В соответствии с Законом Российской Федерации "О лекарственных средствах", утвержденным 22 июня 1998 г, производство лекарственных средств, к которым относятся и иммунобиологические препараты, осуществляется предприятиями-производителями лекарственных средств, имеющими лицензию на их производство".

В связи с интенсивным развитием биотехнологии (рекомбинантной техники), использованием клеточных линий и гибридом, особое значение приобретают проблемы безопасности генно-инженерных вакцин, их влияния на человека, на генетический аппарат клетки и возможность обсеменение окружающей среды генетически измененными возбудителями.

Тестовые задания для самоконтроля

1. ВАКЦИНЫ СОДЕРЖАТ В СВОЕМ СОСТАВЕ
 - 1) Антигены возбудителей*
 - 2) Антитела к возбудителям
 - 3) Геном возбудителей
 - 4) Ферменты микробов
2. СПЛИТ-ВАКЦИНЫ СОДЕРЖАТ
 - 1) Живые микробы
 - 2) Аттenuированные микробы
 - 3) Убитых возбудителей
 - 4) Протективные антигены возбудителей*
3. СУБЪЕДИНИЧНЫЕ ВАКЦИНЫ СОСТОЯТ ИЗ
 - 1) фрагментов АГ*
 - 2) фрагментов АТ
 - 3) фрагментов генома
 - 4) фрагментов белков
4. ВЕКТОРОМ НАЗЫВАЮТ
 - 1) носитель генетической информации
 - 2) носитель встроенной чужеродной генетической информации*
 - 3) нуклеиновые кислоты
 - 4) чужеродную генетическую информацию
5. РЕКОМБИНАНТНЫМИ ВЕКТОРНЫМИ ВАКЦИНАМИ ЯВЛЯЮТСЯ
 - 1) БЦЖ
 - 2) Бубо-Кок
 - 3) СпутникV*
 - 4) КовиВак

Литература:

1. Медуницин Н.В. «Вакцинология», Изд. 2-е переработанное и доп.- М.: Триада-Х,- 2004.- 448

2. Большая Медицинская Энциклопедия (БМЭ), под редакцией Петровского Б.В., 3-е издание: Том 3.
3. <https://meduniver.com/Medical/Microbiology/295.html> MedUniver
4. <https://studfile.net/preview/1155716/page:5/>
5. ru.wikipedia.org»Вакцина
6. medside.ru»epivaccorona
7. <https://www.neboleem.net/jepivakkorona.php>
8. <https://www.medcentre.com.ua/medikamenty/vaktsina-sputnik-v.html>