

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 14, №2

2015



ОБЗОРЫ

УДК 615.371(048.8)

ВАКЦИНЫ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ

© **Исаенко Е.Ю., Бабич Е.М., Елисеева И.В., Ждамарова Л.А., Белозерский В.И., Колпак С.А.**

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины», Украина, 61057, Харьков, ул. Пушкинская 14/16

Резюме: Статья посвящена актуальному направлению практической иммунологии, а именно иммунопрофилактике инфекционных заболеваний. В статье рассматриваются современные достижения в разработке вакцин нового поколения. Выделены новые подходы к созданию профилактических средств, их преимущества в сравнении с традиционными препаратами. Детально охарактеризованы перспективные вакцины нового поколения и приведены примеры разработанных вакцинных средств. Описаны механизмы действия поствакцинального иммунитета и факторы, влияющие на его формирование.

Ключевые слова: вакцины, антигены, антитела, иммунопрофилактика, иммунитет

NEW GENERATION VACCINES

Isayenko Ye.Yu., Babych Ye.M., Yelyseyeva I.V., Zhdamarova L.A., Belozersky V.I., Kolpak S.A.

SI "Mechnicov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Ukraine, 61057, Kharkov, Puschinskaya St., 14

Summary: This article is devoted to potentials of immunoprophylaxis of infectious diseases which is considered to be a topical field of practical immunology. This review is on recent advances in the development of new generation vaccines. New approaches to development of prophylactic agents and their advantages in comparison with traditional drugs are analyzed in the paper. New and promising generation of vaccines is characterized in detail and examples of developed vaccine are also given. The mechanisms of action of post-vaccination immunity and factors influencing its formation are described.

Key words: vaccines, antigens, antibodies, immunoprophylaxis, immunity

Введение

Инфекционные и паразитарные заболевания в мире ежегодно являются причиной смерти более 15 млн. человек [9]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в Российской Федерации и в Украине в 2011 году инфекционная заболеваемость составила, соответственно, 119 041 и 43 195 случаев, в т.ч. на инфекции, управляемые средствами специфической профилактики (дифтерия, коклюш, столбняк, корь, полиомиелит, туберкулез) приходится 99,4% (Российская Федерация) и 89,2% (Украина) [42]. Иммунизация позволяет предотвратить, предположительно, от двух до трех миллионов случаев смертей в год от дифтерии, столбняка, коклюша и кори [13]. Поскольку вакцинопрофилактика остается основным способом снижения уровня управляемых инфекционных болезней, разработка и внедрение новых поколений вакцинных препаратов является стратегическим направлением современного здравоохранения [21-41]. Предполагают, что создание новых вакцин, например, против пневмококковой и ротавирусной инфекций, которые являются причиной более одной трети всех смертельных случаев среди детей в возрасте до 5 лет, снизят смертность, вызванную данными заболеваниями, а в случае пневмококковой инфекции – предотвратят инвалидность [14].

Хотя выпускаемые вакцины по уровню безопасности и эффективности обычно соответствуют требованиям страны – производителя и, почти все вакцинные препараты, по основным показателям реактогенности и иммуногенности, соответствуют требованиям ВОЗ, поствакцинальные осложнения, наблюдаемые у привитых, свидетельствуют как о несовершенстве вакцин «старого» поколения, так и о «мягких» требованиях контроля, предъявляемых к профилактическим препаратам [9].

Таким образом, улучшение качества существующих профилактических препаратов и разработка новых ареактогенных вакцинных средств, согласно рекомендациям ВОЗ, является кардинальной задачей современной вакцинологии [4, 9, 14,]. На обсуждении концепции Десятилетия вакцин (2011-2020 гг.) было предложено внедрение новых вакцин и технологий [4]. В 2005 г. Детский фонд Организации Объединенных Наций (ЮНИСЕФ) и ВОЗ опубликовали доклад «Глобальное видение и стратегия иммунизации» на 2006 - 2015 гг. Главной целью, поставленной в этом документе, стало обеспечение доступности вакцин и своевременное проведение иммунизации населения [14].

Успехи последних лет в области биотехнологии, иммунологии, молекулярной биологии и других наук открыли возможность создания вакцин нового поколения, обладающих явными преимуществами по сравнению с традиционными препаратами [21-41]. Возможность создания принципиально новых средств иммунологической защиты появилась благодаря расшифровке молекулярной структуры многих возбудителей инфекционных болезней, получению искусственных вирусных и бактериальных пептидов, разработке крупномасштабных методов культивирования клеток [9]. Всё это свидетельствует о широких возможностях внедрения в практику здравоохранения вакцин нового поколения, среди которых микрокапсулированные, липосомные (липосомальные), рекомбинантные векторные, ДНК-вакцины и вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости [21-41].

Микрокапсулированные вакцины созданы на основе инкапсуляции антигенов и антигенных эпитопов в биodeградируемые микросферы, что позволяет доставить их к иммунокомпетентным клеткам и исключить возможность изменения их структуры под действием ферментов. Преимуществом микросфер является возможность распадаться и освобождать антиген в заданное время [12]. Микрокапсулы состоят из нетоксичных неантигенных полимеров лактида или гликолида или их сополимеров, диаметр их, как правило, он не превышает 10 микрон [9].

Наиболее часто используют полимер poly-DL-lactide-co-glycolide (PLGA). Он в организме подвергается биodeградации (гидролизу) с образованием молочной и гликолевой кислот, которые являются нормальными продуктами обмена веществ. В зависимости от размеров микросфер и от соотношения лактида к гликолиду в диполимере (чем больше лактида, тем медленнее процесс биodeградации) можно программировать скорость выделения антигена – от нескольких дней до нескольких месяцев [20].

Инженеры-биомедики из Университета Арканзаса (University of Arkansas) для инкапсулирования белковых антигенов с успехом применяют хитозановые частицы. Хитозан – природный полисахарид, получаемый из экзоскелета ракообразных, прост в производстве, инкапсуляция полипептидов может происходить как в процессе их образования, так и позднее – путем поверхностного поглощения, что значительно усиливает иммунный ответ организма на вакцинацию. Комбинированный с хитозаном материал повышает активацию антиген-презентирующих клеток, усиливает синтез цитокинов и вызывает пролиферацию антиген-специфических Т-клеток, или лимфоцитов – активных участников иммунного ответа. Исследователи установили, что поглощение инкапсулированных в хитозан антигенов дендритными клетками и макрофагами зависит от размера частиц, концентрации антигена и времени экспозиции [39].

Использование биodeградируемых микросфер позволяет провести одномоментную комплексную вакцинацию против нескольких инфекций [9, 12, 20]. Каждая капсула может содержать несколько антигенов, а для иммунизации можно брать несколько различных капсул, что позволит значительно сократить количество инъекций [9, 12].

К тому же, при однократном применении смеси микросфер с коротким и длительным временем распада можно их использовать не только для первичной, но и для последующей вакцинации. Этот принцип был использован при разработке препарата столбнячного анатоксина и микрокапсульной формы инактивированной гриппозной вакцины, предназначенного для парентерального применения. Оба препарата находятся в стадии клинических испытаний [20].

При использовании непарентерального пути введения микрокапсулированных вакцин (орально, интраназально, интравагинально) развивается не только гуморальный, но и местный иммунитет, который обусловлен продукцией IgA-антител. При оральном поступлении микросфера захватывается и транспортируется эпителиальными клетками пейеровых бляшек (М-клетками) в зависимости от их размера: при диаметре микросфер более 10 мкм они выделяются пейеровыми бляшками, с диаметром 5-10 мкм остаются в них и утилизируются, с диаметром менее 5 мкм диссеминируются по системе циркуляции [20]. В качестве примера можно привести

микрокапсулированную форму живой коревой вакцины, которая представлена частицами размером 0,2-10 мкм и обладает стабильными характеристиками [16]. Заслуживает внимания микрокапсулированный вариант интраназальной вакцины против пандемического гриппа H1N1 с длительным сроком хранения, аналогов которой в мире не существует [16].

Инкапсуляция полипептидных антигенов в микрочастицы имеет следующие преимущества: частицы предотвращают деградацию антигенов, облегчают поглощение химических агентов антиген-представляющими клетками, усиливают иммунный ответ непосредственно и с помощью воздействия адъювантов на основной антиген.

Ряд ученых выделяют в отдельную группу *липосомные (липосомальные) вакцины*, которые представляют собой комплекс: антиген + липофильный носитель (липосомы или липидсодержащие везикулы) [6]. Липосомы – микроскопические пузырьки с двухслойной мембраной, состоящие из фосфолипидов, которые обеспечивают транспортирование антигенов к антигенпрезентирующим клеткам. Размеры липосом варьируют от 0,01 до 150 мкм [20]. Для получения липосом широко используют технологию суперкритических растворов, которая позволяет получить многослойные липосомы, крупные и мелкие однослойные липосомы – от нескольких микрон до десятков нанометров (наносомы). Липосомы принято делить на анионные (заряженные отрицательно) и катионные (заряженные положительно).

Благодаря сходству с клеточными мембранами липосомы не токсичны, заключенное в них вещество защищено от разбавления и деградации в крови. Антигены могут включаться в липосомы в растворимой водной фазе или прикрепляться к мембране, что обуславливает снижение их токсичности и более продолжительную циркуляцию. Антигены, включенные в состав поверхностной мембраны липосом, приобретают свойства адъюванта – потенцируют иммунный ответ на включенный в них бактериальный, вирусный или паразитарный антиген. Механизм адъювантного действия липосом на инкорпорированный антиген точно неизвестен. Предполагают, адъювантное свойство возникает благодаря медленному освобождению антигена и способности везикул со связанным антигеном мигрировать в региональные лимфатические узлы в месте инъекции и потенцировать иммунный ответ [20].

Используют также пришивание адресных молекул к поверхности липосом (например, антитела – к поверхностным белкам клеток-мишеней) для направленной доставки содержимого липосом. Если пришивают молекулы полиэтиленгликоля, то помимо защиты самих липосом от захвата клетками иммунной системы, увеличивается время нахождения липосом в кровотоке. Липосомы могут захватываться макрофагами (путем эндоцитоза с последующей деградацией их мембран) или сливаться с мембраной макрофагов, что приводит к экспонированию антигена на их поверхности. Это позволяет обеспечить липосомам целенаправленную доставку протективных антигенов в макрофаги различных органов, тем самым способствует повышению эффективности презентации антигена. При необходимости, возможно в дальнейшем уточнить «адрес» доставки вакцины благодаря встраиванию в липосомную мембрану вспомогательных сигнальных молекул [6]. Известно, что липосомальные вакцины стимулируют образование гуморального и клеточного иммунитета. Доказано, что антигены, введенные внутрь липосом, усиливали иммунный ответ в тысячу раз [10].

В ветеринарной практике используют липосомальные вакцины против болезни Ньюкасла и реовирусной инфекции птиц. В Швейцарии в Swiss Serum and Vaccine Institute разработана лицензированная липосомальная вакцина против гепатита А – Eраxal-Berna [2]. На стадии испытаний находятся липосомальные вакцины для парентеральной иммунизации против гриппа, гепатита А и В, дифтерии, столбняка [1]. США проводят клинические испытания липосомальной гриппозной вакцины из гемагглютинина и доклинические изучения липосомальной менингококковой В вакцины [1]. Имеются публикации об успешной иммунизации липосомальными вакцинами через слизистые ЖКТ (вакцина эшерихиозная, шигеллезная Флекснера), в результате чего развивается не только общий, но и местный секреторный иммунитет [17].

Вакцины, содержащие продукты генов гистосовместимости. Основная генетическая причина слабой иммунной реакции организма на вакцину является отсутствие продуктов (антигенов) генов гистосовместимости классов I или II, которые взаимодействуют с пептидами (образуются из антигена и не обладают выраженной иммуногенностью) и вызывают у них иммуногенность. Каждая раса людей обладает своими аллелями антигенов гистосовместимости, которые определяют интенсивность иммунного ответа на отдельные протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний. Каждой инфекции соответствует свой набор антигенов гистосовместимости, отвечающий за высокий уровень иммунного ответа [9].

Введение в организм молекул гистосовместимости, несущих пептиды, соответствующие эпитопам инфекционных агентов, способствует усилению иммунитета. При вакцинации протективные пептиды антигенов презентуются Т-лимфоцитам в комплексе с антигенами главного комплекса гистосовместимости. Причем, каждый протективный эпитоп может презентироваться с высоким уровнем иммунного ответа только определенным продуктам главного комплекса гистосовместимости (ГКГ). Для эффективной презентации антигена в состав вакцин рекомендуют вводить готовые антигены главного комплекса гистосовместимости или их комплексы с протективными эпитопами [6].

Учеными доказана возможность индукции гуморального иммунитета с помощью конъюгатов, состоящих из пептидов (полученных из вирусов, бактерий, опухолей) и моноклональных антител к антигенам гистосовместимости класса II. Антитела доставляют вакцину к продуктам генов гистосовместимости. Вместо моноклональных антител можно использовать искусственно синтезированные пептиды, которые хорошо взаимодействуют с антигенами ГКГ [9].

На стадиях разработок находятся вакцины против цитомегаловирусной инфекции и онкологических заболеваний (меланомы, рака простаты, папилломы). Клинические испытания проходят вакцины следующих вариантов:

а) комплекс антигенов главного комплекса гистосовместимости I класса с антигенами вируса гепатита В;

б) комплекс олигопептида и моноклональных антител к антигенам главного комплекса гистосовместимости II класса [6].

По предварительным данным, вакцина, представляющая собой комплекс антигенов гистосовместимости класса I с антигенами вируса гепатита В вызывает сильный ответ цитотоксических лимфоцитов и может способствовать усилению иммунитета у больных гепатитом В.

Рекомбинантные векторные вакцины – вакцины, полученные методами генной инженерии. Вектор или носитель – это ослабленные вирусы или бактерии, внутрь которых вставлен генетический материал от другого микроорганизма, к которому необходимо создать протективный иммунитет. В качестве носителей генов, кодирующих антигены патогенов, используют дрожжевые клетки, безопасные для человека вирусы (вирус осповакцины, вирус птичьей оспы, аденовирусы животных), бактерии (*Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Salmonella tythimurium*), плазмиды. Например, вирус коровьей оспы используют для создания рекомбинантных векторных вакцин (против ВИЧ-инфекции) или на живой рекомбинантный вирус осповакцины наносят поверхностные белки двух вирусов: гликопротеин D вируса простого герпеса и гемагглютинин вируса гриппа А. В последнем случае происходит неограниченная репликация вектора и развивается иммунный ответ против вирусной инфекции обоих типов. Также, в качестве носителей частиц вируса гепатита В используют бактерии сальмонеллы. Поскольку сальмонеллы обладают естественной способностью инвазировать слизистую оболочку кишечника через М-клетки и инфицировать локальные лимфоидные образования, формируя реакции местного, гуморального и клеточного иммунного ответа как против самой сальмонеллы, так и против переносимых ею антигенов, аттенуированные штаммы *Salmonella* spp. являются «рабочими лошадками» молекулярной биологии. Итак, для доставки генов в клетки имеется большое разнообразие носителей: вирусные векторы (аденовирусные, лентивирусные и др.), невирусные векторы (липосомы, дендримеры, ДНК-липидные комплексы и др.). В будущем ученые предполагают использовать векторы, в которые встроены не только гены, контролирующие синтез антигенов возбудителя, но и гены, кодирующие различные медиаторы иммунного ответа (интерфероны, интерлейкины) [6].

Процесс доставки целевых генов в ядро клетки-мишени состоит из следующих этапов:

- 1) упаковка гена в вектор-ген, отвечающий за антигенные свойства микроорганизма, встраивают в геном вектора;
- 2) введение вектора в клетки-продуценты (вирусы, бактерии, дрожжи);
- 3) культивирование клеток *in vitro*;
- 4) отделение антигена и его очистка [9].

Вирус, носитель вектора, активно размножается в организме привитого, а продукт встроенного гена обеспечивает формирование иммунитета против тех возбудителей, чьи гены встроены [6, 9]. Вектор может содержать несколько встроенных генов, отвечающих за экспрессию соответствующих чужеродных антигенов [9].

Примером рекомбинантных векторных вакцин являются профилактические препараты против вирусного гепатита А и В, ротавирусной инфекции, ветряной оспы, гриппа А, малярии, простого герпеса [9].

Одной из проблем векторных вакцин является низкий уровень экспрессии чужеродного антигена, для устранения которого можно использовать высокопродуктивные промоутеры (особые участки ДНК) или синтезировать химерные блоки под их контролем [7]. Также, при применении векторных вакцин существует опасность: возможная патогенность носителя для лиц с иммунодефицитами [6]. При сравнении созданной вакцины с препаратом, прошедшим доклинические и клинические испытания возможны различия между сериями вакцины, что говорит о нестабильности вектора или потере его клетками в процессе культивирования. Также, в конце культивирования необходимо определять процент клеток, содержащих вектор. Требования к вирусу-вектору следующие: достаточная степень аттенуации, отсутствие побочных явлений и онкогенной активности [9].

Положительные качества рекомбинантных вакцин заключаются в использовании для их создания высокоэффективных технологий, возможность разработки комплексных вакцин, защищающих одновременно от нескольких инфекций, безопасность, эффективность [9].

Относительно новое направление вакцинологии – создание *ДНК-вакцин*. При иммунизации в организм вводят не белок-антиген, а нуклеиновую кислоту (ДНК или РНК), в которой закодирована информация о белке [5]. Это вакцины на основе плазмидных ДНК, кодирующих протективные антигены возбудителей инфекционных заболеваний [6, 9].

На сегодняшний день процесс получения ДНК-вакцин сравнительно хорошо отработан, созданы относительно безопасные системы, которые доставляют нуклеиновые кислоты в ткани. Нужный протективный ген вставляют в плазмиду (кольцо из ДНК) или в безопасный вирус. Этот носитель-вектор проникает в клетку, ДНК в ядре клетки длительное время существует вне хромосома без репликации, после чего транскрибируется и экспрессирует соответствующие антигены, вызывающие в организме привитого формирование иммунитета [9]. Экспрессия гена, кодирующего требуемый антиген, управляется промоутером, активным в эукариотической клетке. Чаще всего для этих целей используется сильный вирусный промоутер (цитомегаловирусный), благодаря включению которого происходит повышение эффективности экспрессии [7].

Клетки вакцинированного начинают продукцию чужеродного для них белка, процессируют и презентуют его на своей поверхности, при этом происходит выработка не только антител, но и специфического цитотоксичного ответа, который ранее считался достижимым только с помощью живых вакцин [6].

ДНК-вакцины способны работать в организме длительный период – 3-4 нед., иногда до года [5, 6, 9]. За это время ДНК-вакцина индуцирует Т- и В-клеточный иммунитет [9]. Известно, что ДНК-вакцинация приводит к полноценному иммунному ответу и обеспечивает высокий уровень защиты от вирусной инфекции, однако многие механизмы развития иммунного ответа на ДНК-вакцины остаются неизученными.

Для приготовления ДНК-вакцины можно использовать смесь ДНК, которая обеспечивает образование разных антигенов к одной или нескольким инфекциям [6, 9]. К тому же, можно использовать один и тот же плазмидный или вирусный вектор, создавая вакцины против различных инфекционных заболеваний, меняя только последовательность, кодирующую необходимые белки-антигены [5]. В перспективе планируют создавать многокомпонентные вакцины, содержащие две или несколько плазмиды, которые будут кодировать разные антигены, цитокины или другие биологически активные молекулы [9].

Считается, что ДНК-вакцина проникает в мышечную клетку, поэтому предпочитают внутримышечное введение данных препаратов [9]. Хотя, мышечная клетка слабо экспрессирует продукты генов главного комплекса гистосовместимости I и II классов, необходимые для представления антигена Т-клеткам, поэтому выйдя из мышечной клетки, антиген должен найти вспомогательные клетки (макрофаги, дендритные клетки и др.), которые обладают сильной антигенпредставляющей способностью. Наряду с этим, предполагают, что ДНК-вакцина может проникать непосредственно в макрофаг или дендритную клетку, где существуют хорошие условия для образования комплексов антигена с продуктами генов ГКГ и представления этих комплексов Т-хелперам и цитотоксическим Т-лимфоцитам. После внутримышечного введения антигена он быстро поступает в участки инъекции ДНК-вакцины, в регионарные лимфатические узлы, другие лимфоидные органы, где происходит описанный процесс. При внутримышечном введении ДНК-вакцины, чтобы получить полноценный иммунный ответ, необходимо использовать большое количество ДНК, благодаря чему повысится стоимость данного профилактического препарата [7].

Внедрения ДНК в клетку осуществляется различными способами: баллистический метод (микрошарики золота, покрытые ДНК, бомбардируют поверхность клеток), метод электропорации (при котором током определенной силы и частоты в эпидермисе открываются ионные каналы, которые расположены рядом с акваканалами; белки-переносчики таких каналов соединяются с ДНК-вакциной и переносят ее во внутренние слои кожи; после прекращения воздействия ионные каналы закрываются, а вакцина остается в коже), введение ДНК тонкой иглой внутрикожно или методом скарификации, введение ДНК в составе липосом или рекомбинантных вирусов и многие другие.

Преимущества ДНК-вакцин безграничны: они просты, дешевы, универсальны, можно их получать в большом количестве. Нет необходимости работать с опасными вирусами и бактериями, отпадает сложная и дорогостоящая процедура очистки белков. Положительными качествами является хранение длительное время при комнатной температуре, отсутствие специальных условий транспортировки.

ДНК-вакцина против гепатита В, введенная в липосомах или в смеси с ИЛ-2 (интерлейкинами), способна образовывать циркулирующие антитела у вакцинированных, чего не удавалось достичь у определенной части пациентов при иммунизации людей обычной рекомбинантной вакциной против гепатита В даже после повторной вакцинации. Доказано, что ДНК-вакцины способны индуцировать клеточный иммунитет на фоне материнских антител или антител, введенных извне, если ранее у новорожденных достигался слабый иммунный ответ в связи с присутствием у них материнских антител, особенно живыми вакцинами [9].

Завершены разработки и находятся на стадии испытаний ДНК-вакцины против вирусов гепатитов В и С, гриппа, лимфоцитарного хориоменингита, бешенства, иммунодефицита человека (ВИЧ), японского энцефалита, а также возбудителей сальмонеллеза, туберкулеза и некоторых паразитарных заболеваний (лейшманиоз, малярия). ДНК-вакцины перспективны в борьбе с раком, поскольку позволяют одновременно вводить в опухоль разные гены: кодирующие раковые антигены, гены цитокинов и иммуномодуляторов, гены уничтожения клетки [5]. Несмотря на большое количество разработанных ДНК-вакцин и изученных на животных, до сих пор в опытах на добровольцах не было получено удовлетворительного иммунного ответа [6].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в процессе создания и контроля ДНК-вакцин необходимо обратить внимание на примеси (РНК, хромосомной ДНК, бактериального происхождения), тщательно отработать процедуры получения, очистки плазмидной ДНК, метод введения плазмиды в бактериальную клетку, в конечном продукте установить лимиты концентрации денатурированных, деградированных ДНК и многое другое.

На сегодняшний день достоверно неизвестны сроки, в течение которых клетки организма будут вырабатывать чужеродный белок. Если образование антигена в организме будет продолжаться длительное время (до нескольких месяцев), это может привести к развитию иммуносупрессии. К тому же, образующийся чужеродный белок может обладать побочным биологическим действием: чужеродная ДНК может вызвать образование анти-ДНК-антител, которые способны индуцировать аутоагрессию и иммунопатологию. Не исключена онкогенная опасность: вводимая ДНК, встраиваясь в геном клетки человека, может индуцировать развитие злокачественных опухолей [6]. Более безопасными в отношении бластогенного эффекта являются РНК-вакцины, однако их производство более трудоемко, они нестабильны и вызывают кратковременный иммунитет.

Заключение

Благодаря достижениям современной фундаментальной иммунологии, молекулярной биологии, вирусологии, генетики человечество имеет большое количество разработок по созданию новых вакцин, новых технологий получения существующих профилактических препаратов и способов их применения. Каждая группа рассмотренных вакцинных средств имеет свои преимущества по сравнению с традиционными вакцинами и вызывает широкий интерес в научных и лечебно — профилактических сферах. В отношении некоторых новых препаратов существуют сомнения, они требуют совершенствования и доработок, однако, несмотря на трудности на этапах создания или применения, описанные в данной статье вакцины являются перспективными профилактическими средствами для современного здравоохранения.

Литература

1. Абросимова Н.В. Медицинские иммунобиологические препараты. – Хабаров: ИПКСЗ, 2006. – 101 с.
2. Барышников А.Ю. Наноструктурированные липосомальные системы как средство доставки противоопухолевых препаратов актуальные вопросы онкологии // Вест. РАМН. – 2012. – №3. – С. 34-39.
3. Борисов Л.Б. Медицинская микробиология, вирусология, иммунология. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2005. – 736 с.
4. Глобальный план действий в отношении вакцин // Шестидесят пятая сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения. Десятое пленарное заседание. – 2012. – A65/VR/10. – Пункт 13.12. – URL: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_22-ru.pdf
5. Зверев В.Н. Вакцины: от Дженнера и Пастера до наших дней // Наука и жизнь. – 2006. – №3. – С. 5-13.
6. Канашкова Т.А. Специфическая иммунопрофилактика и иммунотерапия инфекционных заболеваний. – Минск: БГМУ, 2009. – 84 с.
7. Малый В.П. Вакцинопрофилактика: общие и частные вопросы, проблемы и перспективы // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. – 2009. – №4. – С. 38-43.
8. Медицинский портал // Eurolab. – URL: <http://www.eurolab.ua/>
9. Медуницын Н.В. Основы иммунопрофилактики и иммунотерапии инфекционных болезней. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 512 с.
10. Микробиология, вирусология и иммунология. – URL: <http://213.160.150.149/microbiology-virology-immunology/3662>
11. Мойса, А.А. Синтетические пептидные вакцины // Биомед. химия. – 2011. – №1. – С. 14-30.
12. Мякинкова Л.Л. Биотехнология для медицины: вакцины нового поколения (обзор литературы) // Инноватика и экспертиза. – 2012. – №8. – С. 5-8.
13. Охват иммунизацией. ВООЗ // Инф. бюллетень. – 2014. – №378. – URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/ru/>
14. Положение в мире относительно вакцин и иммунизации // Третье издание Краткое изложение ВООЗ. – 2009. URL: http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_IVB_09.10_rus.pdf
15. Сакс. Г. Дэвид Иммунология. – М.: Мир, 1988. – 456 с.
16. Сандахчиев Л.С. Способ получения микрокапсулированной формы коревой вакцины для перорального применения // RU 2210361. – 2012.
17. Хволис Е.А. К вопросу о разработке и исследовании липосомальной формы столбнячного и дифтерийного анатоксинов // Сиб. мед. журнал. – 2011. – №2. – С. 24-28.
18. Химия и химическая технология // Справочник химика 21. – URL: <http://www.chem21.info/info/1393043/>
19. Шульга С.М. Липосомы и наносомы: структура, свойства, производство // Biotechnol. Acta. – 2013. – №5. – С. 56-59.
20. Учайкин В.Ф. Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее. – М., 2001. – 210 с.
21. Bogdanos D. Primary biliary cirrhosis following Lactobacillus vaccination for recurrent vaginitis. – 2008. – N3. – P. 466-73.
22. Bottomley A. Symptom and quality of life results of an international randomized phase III study of adjuvant vaccination with BCG in responding patients with limited disease small-cell lung cancer // Eur. J. Cancer. – 2008. – URL: 10.1016/j.ejca.2008.06.036
23. Chang X.H. Specific immune cell therapy against ovarian cancer in vivo and in vitro // Ai Zheng. – 2008. – N12. – P. 1244-1250.
24. Cześćcik A. Presence of IgG class antibodies anti-measles virus in sera of subjects in different age // Med. Dosw. Mikrobiol. – 2012. – N1. – P. 73-78.
25. Dimitrijević L. Vaccine model of antiphospholipid syndrome induced by tetanus vaccine // Lupus. – 2012. – N2. – P. 195-202.
26. Fernandez L.E. NGcGM3 ganglioside: a privileged target for cancer vaccines // Clin. Dev. Immunol. – 2010. – URL: 10.1155/2010/814397
27. Frøyland M. Targeted idotype-fusion DNA vaccines for human multiple myeloma: preclinical testing // Eur. J. Haematol. – 2011. – N5. – P. 385-395.
28. Kostinov M.P. [IgE-response after administration of pandemic vaccine strain A/California/7/2009 (H1N1)v] // Vestn Ross Akad. Med. Nauk. – 2012. – N10. – P. 44-48.
29. Ladjemi M.Z. Anti-HER2 vaccines: new prospects for breast cancer therapy // Cancer. Immunol. Immunother. – 2010. – URL: 10.1007/s00262-010-0869-2
30. Lee H. Combinatorial therapy for liver metastatic colon cancer: dendritic cell vaccine and low-dose agonistic anti-4-1BB antibody co-stimulatory signal // J. Surg. Res. – 2011. – N1. – P. 43-50.
31. Lieberman J.A. Vaccines and immunomodulatory therapies for food allergy // Curr. Allergy Asthma Rep. – 2012. – N1. – P. 55-63.

32. Nasiri R. Congenital rubella syndrome after rubella vaccination in 1-4 weeks periconceptional period // Indian J. Pediatr. – 2009. – URL: 10.1007/s12098-009-0053-x.
33. Ng P.P. A vaccine directed to B cells and produced by cell-free protein synthesis generates potent antilymphoma immunity // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 2012. – N36. – P. 14526-14531.
34. Peng Z. Vaccines targeting IgE in the treatment of asthma and allergy // Hum. Vaccin. – 2009. – N5. – P. 302-309.
35. Poderoso T. Delivery of antigen to sialoadhesin or CD163 improves the specific immune response in pigs // Vaccine. – 2011. – N29-30. – P. 4813-4820.
36. Rancitelli P. Vaccine approaches for food allergy // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2011. – N352. – P. 55-69.
37. Richter P.H. A network theory of the immune system // Eur. J. Immunol. – 1975. – N5. – P. 350-354.
38. Thomas S.K. Lymphoma vaccine therapy: next steps after a positive, controlled phase III clinical trial // Semin. Oncol. – 2012. – N3. – P. 253-262.
39. Zaharoff D. The effect of antigen encapsulation in chitosan particles on uptake, activation and presentation by antigen presenting cells // Biomaterials. – URL: <http://newswire.uark.edu/article.aspx>
40. Wang J.J. Modulatory effects of tumor-derived heat shock protein in DNA vaccination against nasopharyngeal carcinoma // Int. Immunopharmacol. – 2011. – URL: 10.1016/j.intimp.2010.12.016
41. Wanich N. In vitro assessment of the allergenicity of a novel influenza vaccine produced in dog kidney cells in individuals with dog allergy // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2010. – URL: 10.1016/j.anai.2010.03.012
42. World health statistics. – 2013. – URL: www.who.int

Информация об авторах

Исаенко Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Бабич Евгений Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Елисеева Ирина Витальевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Ждамарова Лариса Анатольевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Белозерский Владимир Иванович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru

Колпак Светлана Анатольевна – младший научный сотрудник лаборатории специфической профилактики каплевых инфекций ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины». E-mail: isaenko.elena@list.ru