



УДК 602-027.236

ПЕРСПЕКТИВЫ ПОЯВЛЕНИЯ НОВЫХ ВАРИАНТОВ КОРЕВОЙ ВАКЦИНЫ

*С.С. Буркитбаева¹, Т.Н. Криворучко¹, А.Б. Абеев¹, Е.А. Нечаева²,
И.Ф. Радаева², А.Е. Гуляев¹*

ltp2@biocenter.kz

РГП «Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан»¹, Астана
ФГНУН ГНЦ ВБ «Вектор»², Новосибирск

В статье представлен краткий обзор современных достижений по созданию новых форм коревой вакцины для вакцинопрофилактики коревой инфекции.

Считается, что именно вакцины болезни остаются основной причиной явились тем медицинским инструментом, который позволил уменьшить смертность и обеспечить в 20 веке прирост населения планеты. За 200-летнюю историю вакцинации главным успехом является ликвидация оспы, сокращение уровня заболеваемости полиомиелитом и корью. Три типа вакцин применяется на сегодняшний день – живые ослабленные микроорганизмы, инаktivированные целостные микроорганизмы и различные субъединицы микроорганизмов. Естественно, что для каждого типа выявлены свои сильные и слабые стороны, но идеальной вакцины до сих пор нет. Получение оптимизированных вариантов вакцин – глобальная задача биомедицинских наук [1].

Новые подходы в вакцинологии, включая новые средства доставки вакцин, например, бактериальные системы доставки ДНК вакцин, новые рекомбинантные вакцины, новые адъюванты, являются предметом научного поиска и исследования в последние годы [2]. В последнее время отчетливо открылись почти неограниченные возможности развития новых стратегий иммунизации, основанные на рекомбинантных микроорганизмах или рекомбинантных полипептидах, бактериальных или вирусных векторах, синтетических пептидах, естественных или синтетических полисахаридах или ДНК плазмидах [3].

Несмотря на важные успехи профилактической вакцинации, инфекционные

болезни остаются основной причиной смертности в мире.

Корь относится к числу инфекций, для которых возможен и реален вакцинный контроль. Известно, что корь является тяжелой воздушно-капельной инфекцией детского возраста. Однако в условиях снижения напряженности иммунитета корью могут болеть и взрослые, в основном молодые люди. Коревая инфекция может быть причиной и ряда хронических поражений. Имеются данные о связи персистирующей коревой инфекции с системной красной волчанкой, системной склеродермией, ревматоидным артритом и др. [4, 5]. В последние годы в связи с нарушениями в системе профилактических прививок отмечается значительный рост детских вирусных капельных инфекций у взрослых. В ряде крупных городов Казахстана в период с 2004-2005 гг. эпидемиологами была зарегистрирована вспышка кори. За последние годы рост количества больных корью был зарегистрирован в Караганде, в Павлодаре. Более 1200 случаев заболевания коревой инфекцией было отмечено среди семипалатинцев. С первого сентября 2004 года по двадцатое января 2005 года в республике было зарегистрировано 4977 больных корью. Подъем заболеваемости начался в Алматы, охватив 3488 человек. В Алматинской области было зарегистрировано 572 случая, Восточно-Казахстанской - 574, Астане - 101. Возрастной состав заболевших отмечен до



49 лет, более 70% в больных составляло взрослое население, 14% - дети до 6 лет [6].

Вакцинопрофилактика кори – единственное научно-обоснованное средство, благодаря которому произошло значительное снижение заболеваемости во всем мире. Достигнутые успехи обусловлены, прежде всего, широким применением живых коревых вакцин. Для коревой инфекции значение живых противовирусных вакцин неоспоримо, так как они радикально изменили эпидемическую обстановку, как в отдельных регионах, так и в глобальном масштабе.

Самым поразительным недавним достижением, по мнению экспертов ВОЗ, явилось сокращение глобальной смертности от кори приблизительно с 750000 смертельных случаев в 2000 году до 197000 случаев в 2007 году. Глобальные тенденции вакцинации от кори являются положительными. В 2007 большинство областей мира достигло больше чем 80% охвата населения вакцинацией. Однако, до 2010 года, вероятно, исключением будут области Африки и Юго-Восточной Азии, остающиеся проблемы с корью включают потребность в новых вакцинах и оптимизацию существующих вакцин [7].

Считается, что использование живых коревых вакцин (ЖКВ) в промышленно развитых странах ещё в 60-х годах прошлого века обеспечило в значительной степени контроль кори, однако, случаи неполноценного эффекта вакцинации продолжают оставаться проблемой во всех странах и к тому же эта болезнь до сих пор остается одной из главных причин смертности во многих развивающихся странах. Объяснение, видимо, кроется в недостаточной иммуногенности вакцины и контр-вмешательстве материнских антител. Чтобы преодолеть эти проблемы, естественно, нужны новые вакцины и новые подходы к вакцинации [8].

К настоящему времени существует ряд живых аттенуированных вакцин против кори в виде моновалентной вакцины или в комбинации с вакциной против краснухи

или с вакцинами против эпидемического паротита и краснухи. Убитая коревая вакцина была лицензирована в 1963 г., однако ее применение прекратилось через несколько лет, поскольку она часто ассоциировалась с высокой температурой и острой атипичной пневмонией, возникавшими после последующего заражения вирусом кори.

Все годы вакцинопрофилактика в России и Казахстане проводилась коревой вакциной из штамма Ленинград-16 производства Московского предприятия бакпрепаратов ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ. Уже тогда ЖКВ из штамма Л-16 была признана ВОЗ препаратом, отвечающим мировым стандартам, который экспортировался во многие страны мира: Аргентину, Болгарию, Венгрию, Индию, Кубу, Польшу, Румынию, Турцию, Монголию и Перу.

В настоящее время российский производственный штамм вируса кори Л-16 строго специфичен, высокоактивен, обладает высокой репродуктивной активностью, не токсичен, не контагиозен и не анафилоксигенен, не обладает нейровирулентными свойствами и бактериологически стерилен. Все эти параметры качества регламентируются Фармакопейной статьей ФС-42-3092-00 от 15.06.2000 г. Коревая вакцина из штамма Л-16 низко реактогенна, осложнения у привитых крайне редки. В основном, вакцинальный процесс протекает бессимптомно [9, 10].

Качество всех коревых вакцин, используемых в развитых странах Европы и Америки, высокое. Однако, большинство экспертов ВОЗ (рабочее совещание в Бетесде, Мэрилэнд, США, организованное Отделом микробиологии и инфекционных болезней Национального Института здоровья США в 1995 г.), подтвердило необходимость улучшения качества коревой вакцины. Было отмечено, что на иммуностимулирующие свойства коревой вакцины, во-первых, не должны влиять материнские антитела; во-вторых, предпочтителен неинъекционный путь введения, так как эта проблема в настоящее время



приобрела особую актуальность в связи с выполнением программы элиминации кори в мире и с появлением новой проблемы - опасности контаминации шприцев и переноса при массовой вакцинации вирусов ВИЧ и гепатитов В и С. В-третьих, коревая вакцина должна быть термостабильна. ВОЗ уделяет большое внимание вопросам повышения термостабильности коревой вакцины [11].

В настоящее время для профилактики кори в разных странах мира выпускаются и применяются живые коревые вакцины для парентерального применения. Эти вакцины способны индуцировать достаточно устойчивый протективный иммунитет против кори у детей старше 9 месяцев с нормальным иммунным статусом. Однако много детей в развивающихся странах заболевают и умирают от кори в возрасте 5-9 месяцев, т.е. до начала вакцинации традиционными вакцинами. Поэтому для ликвидации кори необходимы новые коревые вакцины, которые позволили бы создать протективный иммунитет у детей 5-6 месяцев и у детей с пониженным иммунным статусом. Второе важное направление, на которое давно обращала внимание ВОЗ, это - неинъекционный путь введения ЖКВ [12, 13, 14].

Ещё в 90-е годы появились первые скрининговые работы по оценке путей введения коревой вакцины. Так, для оценки потенциала не инъекционных путей введения коревой вакцины для улучшения контроля, были определены серологические ответы после внутрикожного, конъюнктивального, орального, аэрозольного и интраназального путей введения. Ответ на внутрикожную вакцинацию превысил результатам подкожной вакцинации только в одном из восьми случаев. Кроме того, внутрикожное введение является более сложным, чем подкожная вакцинация. После перорального введения вакцины менее 50% детей достигли сероконверсии. Интраназальное введение до сих пор не изучено в достаточной степени. Сероконверсия после конъюнктивального

назначения была очень изменчива, и этот путь затруднен у маленьких детей. У детей в возрасте до 9-месяцев именно аэрозольное назначение приводило к сероконверсии в 80% или выше [15]. В качестве приоритета был определен аэрозольный путь введения. Главное, что прельщает в этой разработке - это возможность вакцинации детей, начиная с 6 месяцев, а не с 9, как при инъекционном введении [16]. К настоящему времени определено, что иммуногенность коревой вакцины при аэрозольном введении повышается, доза снижается до 1/5 от подкожной и эта вакцина может быть экономически целесообразной при массовых компаниях [17, 18].

Новым направлением в вакцинопрофилактике кори может стать разработка «мукозальных» вакцин. Кроме безопасности альтернативный метод интересен тем, что с его помощью должна быть достигнута дополнительная защита организма на уровне «входных ворот» - носоглотки, через которую обычно попадает дикий штамм вируса кори [19, 20].

Попытки вакцинировать детей против кори непарентеральным путем предпринимались в мире давно. Некоторым авторам удалось добиться высокого уровня сероконверсии и появления достаточно высоких титров антител в сыворотках детей различного возраста, привитых против кори аэрозольным и интраназальным методами. Несмотря на результативность упомянутых методов активной иммунизации, они не были внедрены в широкую практику [21, 22, 23].

Раннее появление в носоглотке коревых антител делает интраназальную иммунизацию методом выбора при экстренной профилактике кори в очагах коревой инфекции, так как защита слизистой оболочки носа, глотки, рта может оказаться вполне достаточной для прекращения распространения заболевания.

Современная клеточная иммунология и иммунохимические исследования показали, что невосприимчивость к кори - это многофакторное явление, зависящее



от состояния системного и, возможно, местного иммунитета, в частности, мукозального.

Роль мукозального иммунитета при кори неясна и требует своей разработки. Известно, что местно синтезируемые секреторные иммуноглобулины уникальны по своим защитным функциям, так как они могут обеспечить сохранность внутренней среды на уровне «входных ворот» и в ряде случаев автономность включения только системы местного мукозального иммунитета [24].

Способ мукозальной иммунизации имеет многочисленные преимущества перед системной иммунизацией; вдобавок к обеспечению иммунитета на слизистых поверхностях, являющихся наиболее распространенным местом проникновения инфекционных агентов, слизистые пути введения наиболее приемлемы для широкой иммунизации и не требуют выполнения строгих условий, предъявляемых к парентеральным вакцинам.

Многочисленные исследования по разработке микрокапсулированных вирусных вакцин свидетельствуют о том, что микросферы на основе биodeградируемых полимеров могут быть эффективной адьювантной системой, обеспечивающей индукцию локального иммунитета [25].

К настоящему времени сообщается, что разработана первая в мире мукозальная вакцина от кори, которую можно вводить путем ингаляций [26, 27]. Эффективность и безопасность нового препарата подтверждены в опытах на животных, клинические испытания начнутся в 2010 году в Индии, сообщает PhysOrg [28].

В Национальном центре биотехнологии Республики Казахстан, совместно с ФГУН ГНЦ ВБ «Вектор», разрабатывается технология получения таблетированной и капсулированной формы препаратов на основе живого вируса кори, которая включает культивирование вируса в клеточном субстрате, стабилизацию вирусосодержащего материала и его последующую лиофилизацию, таблетирование (либо капсулирование в желатиновую капсулу) сухой вирусосодержащей субстанции, нанесение на таблетки (капсулы) кислотоустойчивого покрытия. Подобранны оптимальный базовый состав защитной среды для стабилизации вируса кори, режимы лиофилизации вирусосодержащего полуфабриката, позволяющие сохранить специфическую активность вируса кори в таблетированной форме препарата в течение 2-х лет, режимы таблетирования вирусосодержащей субстанции.

Новое поколение вакцин, создаваемых на основе увеличения биодоступности при пероральном применении или нанесении на слизистые оболочки должно расширить возрастные рамки назначения вакцины (минимальный возраст снижен с 9 месяцев до 3 месяцев), поскольку для мукозальной вакцинации материнские антитела не являются лимитирующим звеном. Увеличена иммуногенность вакцины за счет нового адьюванта и собственной адьювантной активности полимеров микрокапсул. Новое поколение вакцин готовится к клиническим испытаниям в Республике Казахстан.

Литература

1. Dörner F, Eibl J, Barrett PN. New technologies for vaccines // *Wien Klin Wochenschr.* 1999 Mar 12;111(5):199-206.
2. Glück R, Metcalfe IC. New technology platforms in the development of vaccines for the future // *Vaccine.* 2002 Dec 20; 20 Suppl 5:B10-6.
3. Leclerc C. New technologies for vaccine development // *Med Sci (Paris).* 2007 Apr; 23(4):386-90.
4. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Вакцинопрофилактика. – М., 1998.



5. Юминова Н.В., Зверев В.В. Элиминация кори в России // Медицинская картотека. - №7-8. - 2003. - С. 3-23.
6. Алиаскарова С.О., Сурдина Т.Т., Шуратов И.Х. Анализ состояния заболеваемости корью в Республике Казахстан и г. Алматы // Медицина. - 2004. - №1. - С. 57-60.
7. Philippe D, Jean-Marie OB, Marta GD, Thomas C. Global immunization: status, progress, challenges and future // BMC Int Health Hum Rights. 2009 Oct 14;9 Suppl 1:S2.
8. Osterhaus AD, de Vries P, van Binnendijk RS. Measles vaccines: novel generations and new strategies // J Infect Dis. 1994 Nov;170 Suppl 1:S42-55.
9. Анисимова З.П., Живарева А.И., Сухарев В.М. Клиника современной кори. – Педиатрия, 1977. - № 1. – С. 13-15.
10. Медуницын Н.В. Вакцинология. – Москва: Триада-Х, 1999.
11. Зверев В.В., Юминова Н.В. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита. Оценка эффекта вакцинации №5 (11) Сентябрь-октябрь 2000.
12. Юминова Н.В., Колышкин В.М. Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы эпидемиологии и профилактики инфекционных болезней на региональном уровне». - Пенза, 2004. - С. 9-23.
13. Ota MO, Moss WJ, Griffin DE. Emerging diseases: measles // J Neurovirol. 2005 Oct;11(5):447-54.
14. Lorin C, Combredet C, Labrousse V, Mollet L, Despres P, Tangy F. A paediatric vaccination vector based on live attenuated measles vaccine // Therapie. 2005 May-Jun;60(3):227-33.
15. Cutts FT, Clements CJ, Bennett JV. Alternative routes of measles immunization: a review // Biologicals. 1997 Sep;25(3):323-38.
16. Markowitz LE, Sepulveda J, Diaz-Ortega JL, Valdespino JL, Albrecht P, Zell ER, Stewart J, Zarate ML, Bernier RH. Immunization of six-month-old infants with different doses of Edmonston-Zagreb and Schwarz measles vaccines // N Engl J Med. 1990 Mar 1;322(9):580-7.
17. Dilraj A, Cutts FT, de Castro JF, Wheeler JG, Brown D, Roth C, Coovadia HM, Bennett JV. Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to schoolchildren: a randomised trial // Lancet. 2000 Mar 4; 355(9206):798-803.
18. Bennett JV, Fernandez de Castro J, Valdespino-Gomez JL, Garcia-Garcia Mde L, Islas-Romero R, Echaniz-Aviles G, Jimenez-Corona A, Sepulveda-Amor J. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: randomized trials in Mexican schoolchildren // Bull World Health Organ. 2002;80(10):806-12. Epub 2002 Nov 28.
19. Hathaway L.J., Kraehenbuhl J.P. / The role of M cells in mucosal immunity // Cell Mol Life Sci, 2000, 57 (2):323-332.
20. Neutra M.N. / Current concepts in mucosal immunity. Role of M cells in transepithelial transport of antigens and pathogens to the mucosal immune system // Am. J. Physiol. 1998, 274 (5 Pt): G 785-791.
21. Fennelly G.J., Khan S.A., Abadi M.A. et al / Mucosal DNA vaccine immunization against measles with a highly attenuated shigella flexneri vector // J Immunol, 1999, 162 (3):1603-1610.
22. Dilraj A., Cutts F.T., de Castro J.F. et al / Response to different measles vaccine strains given by aerosol and subcutaneous routes to schoolchildren: a randomized trial // Lancet 2000, 355, (9206):798-803.
23. Liashenko V.A., Krasnova V.P., Youminova N.V. / Measles IgA in the nasal washings of adult volunteers and children immunized intranasally with measles vaccine 1-16 // Human Antibodies, 1999, 9, P 143-148.].
24. Ярилин А.А. / Основы иммунологии // Москва, “Медицина”. - 1999, 606.
25. Lorin C., Combredet C., Labrousse V., Mollet L. A paediatric vaccination vector based on live attenuated measles vaccine // Ntherapie. - 2005. - v.60. - P.227-233.
26. Valdespino-Gómez JL, de Lourdes Garcia-Garcia M, Fernandez-de-Castro J, Henao-Restrepo AM, Bennett J, Sepulveda-Amor J. Measles aerosol vaccination // Curr Top Microbiol Immunol. 2006; 304:165-93
27. Burger JL, Cape SP, Braun CS, McAdams DH, Best JA, Bhagwat P, Pathak P, Rebits LG, Sievers RE. Stabilizing formulations for inhalable powders of live-attenuated measles virus vaccine // J Aerosol Med Pulm Drug Deliv. 2008 Mar; 21(1):25-34
28. <http://www.physorg.com/news169656057.html>

**Түйін**

Қазіргі кездегі вакциналармен алдын алу шаралары вакциналарды енгізу жолдарының әдістерін жетілдіру болашағына бағытталған. Қызылшаны вакцинамен алдын алу шараларының жаңа бағыттарына «мукозальды» вакцинаны жасап шығаруы жатады. Бұл мақалада жаңа кезеңдегі қызылша инфекциясын вакцинамен алдын алу шаралары үшін жасалған қызылша вакцинасының жаңа түріне қол жеткізген жетістіктерге қысқаша шолулар ұсынылған.

Summary

I Nowadays the promising direction in vaccinal prevention is improving of vaccines' administration methods. The "mucosal" vaccines development can became a new direction in vaccinal prevention of the measles. The brief review of the morden achievements by a new forms of measles vaccines making are submitted in the article.