

НАУЧНАЯ СЕССИЯ ОБЩЕГО СОБРАНИЯ ЧЛЕНОВ РАН
“РОЛЬ НАУКИ В ПРЕОДОЛЕНИИ ПАНДЕМИЙ
И ПОСТКРИЗИСНОМ РАЗВИТИИ ОБЩЕСТВА”

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ НАУКИ,
ТЕХНОЛОГИЯ И ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОДУКТ

© 2022 г. А. А. Ишмухаметов

Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН –
Институт полиомиелита, Москва, Россия

E-mail: sue_polio@chumakovs.ru

Поступила в редакцию 28.01.2022 г.

После доработки 10.02.2022 г.

Принята к публикации 25.02.2022 г.

В статье рассмотрен опыт организации процесса создания инновационных иммунобиологических препаратов и вакцин – от лабораторных разработок до создания промышленных технологий и регистрации готовых форм эффективных и безопасных лекарственных препаратов, востребованных на отечественном и зарубежных рынках. Принципы их действия основаны на новейших мировых достижениях в области иммунобиологии и вакцинологии.

Ключевые слова: технология разработки вакцин, инфекционный агент, коронавирусная инфекция.

DOI: 10.31857/S0869587322080059

Вакцинопрофилактику рассматривают как один из основных методов обеспечения здоровья любого человека всех социальных групп в развитых и развивающихся странах. Общеизвестно, что вакцины снижают детскую смертность, увеличивают ожидаемую продолжительность жизни и способствуют сохранению активного долголетия. В последние десятилетия мировая и отечественная иммунология достигла значительного прогресса в профилактике инфекционных заболеваний путём национальных программ иммунизации. Всего в мире проводятся прививки от более 30 различных заболеваний, что позволило добиться существенного снижения детской и младенческой смертности, купировать или приблизиться к полной ликвидации эпидемических

угроз по многим заболеваниям. Вакцины, произведённые по классическим технологиям, достаточно успешно справляются с проблемами, которые ранее считались угрозой национальной эпидемической безопасности. В то же время по мере ухода этих угроз возникают иные сложности. Например, проблему представляет отрицательное отношение к вакцинации многочисленных групп населения и даже некоторых врачей. Предлогом для этого служат реально существующие у ряда вакцин побочные действия. Поэтому важно уделять особое внимание совершенствованию технологий производства вакцин с целью снижения их реактогенности и иных побочных эффектов.

Продолжается улучшение технологий производства вакцин, учёные отказываются от использования животных и эмбрионов в пользу культивирования вирусов на клеточных средах. Помимо ухода от этических проблем, это позволяет минимизировать число аллергических реакций за счёт снижения количества чужеродных белков в препарате, стандартизировать его состав. Исследования также продвигаются к использованию генно-инженерных композиций, содержащих не полный антиген, а его фрагменты, достаточные для индукции антител, но лишённые патогенных свойств вируса как такового, что существенно снижает частоту побочных эффектов. Разрабатываются РНК- и ДНК-вакцины, способные в пер-



ИШМУХАМЕТОВ Айдар Айратович – академик РАН, генеральный директор ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН.

спективе решить проблемы безопасности и эффективности производства препаратов против особо опасных и плохо культивируемых патогенов. Широкое распространение получают многокомпонентные вакцины, позволяющие проводить прививку сразу к нескольким возбудителям за один раз [1].

Вирусологи и инфекционисты начинают обращать внимание на негативные эффекты, в том числе отложенные, тех инфекций, которые ранее терялись на фоне более тяжёлых заболеваний и не считались значительной угрозой, например, ротавирусов и ветряной оспы. Однако существенное повышение стандартов здравоохранения заставляет углублённо изучать эти инфекции и выявлять их реальное влияние на заболеваемость и смертность, в том числе детскую, а также отдалённые последствия перенесённых заболеваний и угрозу для взрослой популяции, не имеющей иммунитета к ним, расширять ассортимент наименований национальных календарей прививок. Известно, что для взрослых заболевание подобными инфекциями может представлять опасность совершенно другого уровня, чем в детстве. Поэтому необходимо создание и освоение производства новых вакцин в отношении возбудителей, которые ранее не считались заслуживающими серьёзного внимания, и включение их в национальные календари. За рубежом подобные работы ведутся активно и давно, в то время как в отечественной отрасли налицо дефицит внимания к этой проблеме. Отставание в сфере инновационных профилактических и терапевтических иммунобиологических препаратов может привести к формированию практически полной зависимости от иностранных производителей при использовании инновационных методик лечения и профилактике массовых и социально значимых заболеваний — от инфекционных до онкологических.

Поскольку число вновь открываемых вирусов возрастает, со временем вакцинация будет возможна только в виде комплексных вакцин сразу против нескольких инфекционных агентов. Синтез вирусного генома позволяет гарантировать его состав и генетическую гомогенность. Кроме того, существуют способы аттенуации (ослабления) вирусов, которые реализуются в том числе с использованием геномных модификаций.

За последние десятилетия технологии разработки вакцин претерпели значительные изменения в связи с более глубоким пониманием функционирования механизмов иммунной системы человека в борьбе с инфекционными агентами и злокачественными образованиями. Наряду с профилактическими вакцинами, у которых за счёт применения новых технологий существенно растут эффективность и безопасность, появились и

находят всё более широкое применение терапевтические вакцины. На основе знаний о механизмах взаимодействия иммунной системы с вирусами появляются препараты генной терапии, использующие вирусы в качестве векторов.

Иммунобиология начинает находить своё применение и в таких сферах, как онкология. Активно развивается направление, использующее уязвимость ряда раковых клеток к вирусу [2]. Технология лечения заключается в подборе минимально патогенного вирусного штамма (например, реовируса, ротавируса, модифицированного вируса оспы, вируса Коксаки) для использования его в качестве агента, вызывающего лизис (разрушение) опухоли. Научная работа ведётся в направлении поиска механизмов и выявления закономерностей уязвимости опухолей различной этиологии, подбора штаммов и методик применения онколитических вирусов, а также технологий их промышленной наработки. Первые исследования показали, что в ряде случаев выживаемость пациентов без прогрессирования опухоли (при приостановке лечения) повышается вдвое, а общая выживаемость у ряда пациентов может быть увеличена в 3–4 раза [3].

Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Центр Чумакова) является ведущим научным центром в области медицинской вирусологии, в том числе в изучении полиомиелита, клещевого энцефалита, вирусных геморрагических лихорадок, гриппа, энтеровирусных, арбовирусных и коронавирусных инфекций. Здесь проводятся фундаментальные и прикладные, в том числе клинические, исследования, разрабатываются научные основы создания профилактических и диагностических препаратов медицинского назначения, а также теоретически обосновываются стратегии профилактики инфекционных заболеваний, изучаются вопросы обеспечения биобезопасности окружающей среды. Интеллектуальный и технический потенциал центра позволяет проводить полный цикл работ — от создания концепции препарата и лабораторных исследований до технологии изготовления готовых лекарственных форм, организовывать и контролировать необходимый объём доклинических и клинических исследований, а также процесс регистрации лекарственных средств, в том числе на зарубежных рынках.

Основные направления фундаментальных исследований Центра Чумакова:

- изучение биологии вирусов-возбудителей инфекционных заболеваний высокой социальной значимости и их взаимодействия с хозяином на молекулярном, клеточном, организменном и популяционном уровнях [4];

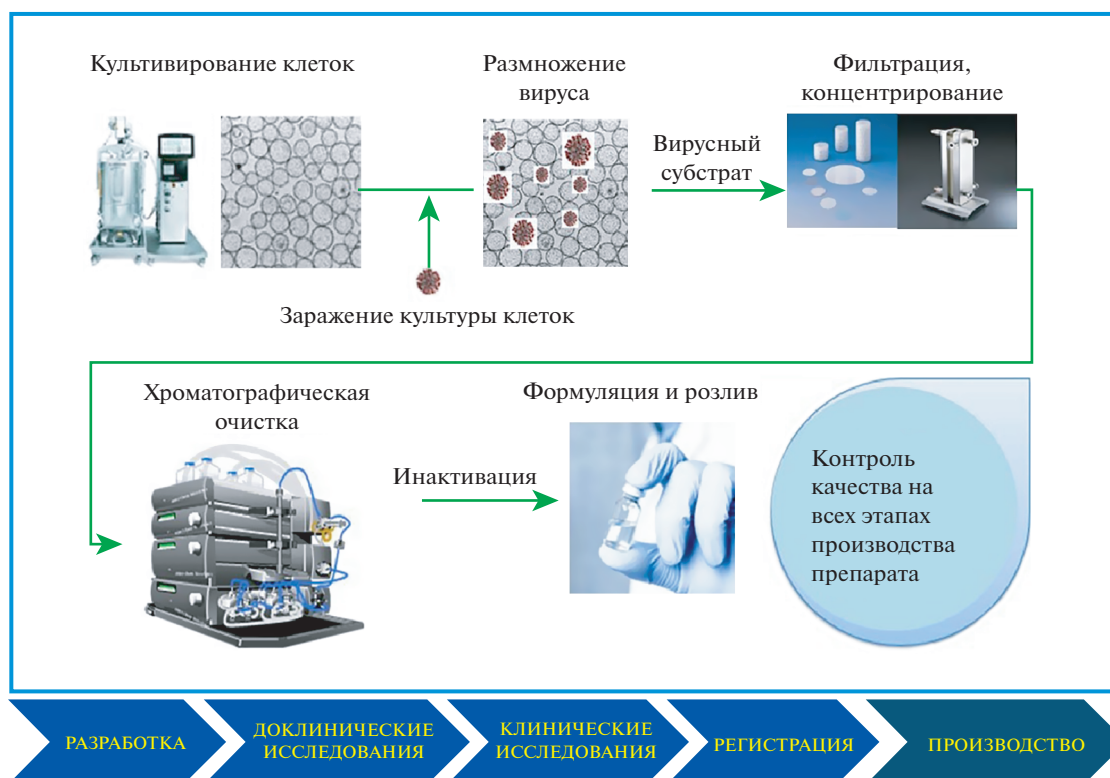


Рис. 1. Биотехнологическая платформа цельновирионных вакцин

- исследование механизмов изменчивости РНК-содержащих вирусов на основе анализа материалов от больных, животных и объектов окружающей среды, а также экспериментальных модельных исследований [5];

- экспериментальное изучение вирус-клеточного взаимодействия и молекулярных основ патогенеза и формирования иммунного ответа при вирусных заболеваниях [6];

- изучение факторов, определяющих эпидемиологическую и эпизоотологическую ситуацию по вирусным инфекциям с разным способом распространения, и разработка научно обоснованного сценария изменения ситуации в зависимости от внешних воздействий [7, 8];

- изучение структурно-функциональной организации паразитарных систем в природных очагах новых и возвращающихся инфекций, а также механизмов заноса возбудителей на территорию России и предотвращения их распространения [9].

Технологические решения задач прикладных исследований Центра Чумакова:

- разработка биотехнологических основ создания иммунобиологических препаратов, включая: выделение и идентификацию вирусов (физико-химическими, биологическими, иммунологическими, молекулярными и электронно-микроско-

пическими методами); изучение спектра клеточных культур, чувствительных к размножению вируса; аттестацию вакцинных штаммов вирусов; определение спектра лабораторных животных как биологической модели для изучения клинических и иммунологических проявлений инфекции; оптимизацию культивирования вирусов с целью получения высоко активного субстрата; фильтрацию вирусосодержащей жидкости; концентрирование вирусосодержащей жидкости (ультрафильтрация в тангенциальном потоке); очистку вирусосодержащего концентрата (гель-хроматография); инактивацию формалином или бетапропиолактоном;

- разработка методов контроля качества вакцины;
- доклинические исследования вакцины;
- эпидемиологический мониторинг известных и вновь возникающих инфекций.

Схема биотехнологической платформы цельновирионных вакцин отражена на рисунке 1. Вакцинные препараты, производимые в Центре Чумакова для профилактики вирусных заболеваний, представлены на рисунке 2. Основная продукция центра – противовирусные вакцины: против бешенства, клещевого энцефалита, жёлтой лихорадки, а также созданные за последние пять лет оральные полиомиелитные вакцины, вклю-



Рис. 2. Вакцинные препараты, производимые в ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН

чая моновалентный препарат “МоноВакПолио” (на основе аттенуированного полиовируса Сэбина 1, 2, 3 серотипа) и бивалентный препарат “Би-ВакПолио” (на основе полиовирусов Сэбина 1 и 3 серотипов). Кроме того, впервые в России прошла регистрацию и готова к промышленному производству полиомиелитная инактивированная вакцина из аттенуированных вирусов Сэбина трёх серотипов “ПолиоВакСин”.

В связи с пандемией инфекции COVID-19 разработана технология изготовления инактивированной цельновирионной вакцины “КовиВак” и освоено её крупносерийное производство [10]. К настоящему времени успешно прошла доклинические исследования не имеющая аналогов в мире бивалентная цельновирионная инактивированная вакцина “ГЛПС-Вак” для профилактики геморрагической лихорадки с почечным синдромом [11].

Перспективы технологических решений при производстве вакцин в Центре Чумакова:

- разработка инактивированной коронавирусной вакцины на основе новых штаммов: КовиВак-Дельта, КовиВак-Комби, Комбинированная ковидная и гриппозная вакцина;

- вакцина против полиомиелита на основе вирусоподобных частиц в растениях, для разработки технологии которой получены и модифицированы гены капсидных белков полиовируса, созданы генно-инженерные конструкции на основе различных векторов для экспрессии вирусоподобных частиц полиовируса в растениях, отработаны методы доставки конструкций в клетки продуценты, основные методы выделения и детекции вирусоподобных частиц в растениях, методы выращивания растений в условиях аэропной установки для экспрессии вирусоподобных

частиц; в ближайшее время будет отработана экспрессия вирусных белков и вирусоподобных частиц в растениях в условиях фитотрона, а также проведён анализ эффективности их экспрессии при различных условиях;

- вакцина против COVID-19 на основе вирусоподобных частиц в клетках насекомых, для разработки технологии которой выделены гены капсидных белков из вакцинного штамма AYDAR-1, получены донорные плазмиды и рекомбинантные бакмиды для экспрессии капсидных белков, получены рекомбинантные бакуловирусы, несущие гены S и N, отработана технология культивирования клеток насекомых Sf9 в лабораторном масштабе, экспрессированы белки оболочки SARS-CoV-2 Spike и N; в ближайшее время будут получены рекомбинантные бакуловирусы, несущие гены M и E SARS-CoV-2, подобраны условия совместной экспрессии генов оболочки SARS-CoV-2 для получения вирусоподобных частиц, а также отработана технология очистки вирусоподобных частиц.

С учётом новых знаний специалисты-биотехнологи должны полагаться на разработку инновационных вакцин на основе последних достижений в вакцинологии с использованием передовых систем и подходов, объединяющих такие направления, как геномика, транскриптомика, протеомика и др. Нужно активно переходить от традиционных методов создания вакцин к современным, направленным на повышение стабильности вакцин, совершенствование их состава и способов доставки. Недостаток внимания к этой тенденции может привести (и уже приводит) к постепенному “вымыванию” отечественного ассортимента вакцин западными аналогами, произведёнными с применением более совре-

менных технологий, которые продвигаются в том числе и с опорой на мнение ВОЗ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Мухеева И.В., Акимова Ю.И., Мухеева М.А.* Применение пятикомпонентной вакцины АаКДС-ИПВ/Н1b в рамках национального календаря профилактических прививок // Педиатрическая фармакология. 2019. № 3. С. 171–179.
2. *Чумаков П.М.* Обеспечат ли онколитические вирусы революцию в онкологии? // Вестник РАН. 2019. № 5. С. 475–484; *Chumakov P.M.* Could Oncolytic Viruses Provide a Breakthrough in Oncology? // Herald of the Russian Academy of Sciences. 2019. № 2. P. 171–178.
3. *Desjardins A., Gromeier M., Herndon J.E. et al.* Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus // N. Engl. J. Med. 2018. V. 379. P. 150–161.
4. *Postnikova Y., Treshchalina A., Boravleva E. et al.* Diversity and Reassortment Rate of Influenza A Viruses in Wild Ducks and Gulls // Viruses. 2021. № 13 (6). P. 1010.
5. *Treshchalina A., Postnikova Y., Boravleva E. et al.* Substitution Arg140Gly in Hemagglutinin Reduced the Virulence of Highly Pathogenic Avian Influenza Virus H7N1 // Viruses. 2021. № 13 (8). P. 1584.
6. *Kozlovskaya L.I., Piniyaeva A.N., Ignatyev G.M. et al.* Long-term humoral immunogenicity, safety and protective efficacy of inactivated vaccine against COVID-19 (CoviVac) in preclinical studies // Emerging microbes & infections. 2021. № 10 (1). P. 1790–1806.
7. *Иванова О.Е.* Полиомиелит в современных условиях: достижения и перспективы // Журнал инфектологии. 2018. № 10 (2). С. 17–29.
8. *Kholodilov I.S., Belova O.A., Morozkin E.S. et al.* Geographical and Tick-Dependent Distribution of Flavi-Like Alongshan and Yanggou Tick Viruses in Russia // Viruses. 2021. № 13 (3). P. 458.
9. *Tkachenko E.A., Ishmukhametov A.A., Dzagurova T.K. et al.* Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome, Russia // Emerg. Infect. Dis. 2019. № 12. P. 2325–2328.
10. *Piniyaeva A., Ignatyev G., Kozlovskaya L. et al.* Immunogenicity and Safety of Inactivated Sabin-Strain Polio Vaccine “PoliovacSin”: Clinical Trials Phase I and II // Vaccines. 2021. № 9 (6). P. 565.
11. *Dzagurova T.K., Siniugina A.A., Ishmukhametov A.A. et al.* Pre-Clinical Studies of Inactivated Polyvalent HFRS Vaccine // Frontiers in Cellular and Infection Microbiology. 2020. № 10. P. 545372.