РЕФЕРАТ

на тему:

Вакцинация

2009

Вакцинация, несомненно, самое известное и наиболее успешное применение иммунологических принципов в медицине. Первая вакцина была названа так по болезни крупного рогатого скота — vaccinia, вызываемой, как выяснилось впоследствии, вирусом. Два столетия назад ее применил пионер исследований в этой области английский врач Дженнер. Это стало первой научно продуманной попыткой предотвратить инфекционное заболевание человека, причем автор метода ничего не знал о вирусах и об иммунитете.

Лишь столетие спустя уже Пастером был сформулирован фундаментальный принцип вакцинации: для создания напряженного иммунитета против высоковирулентных микроорганизмов можно применять препараты из тех же микробов, но с ослабленной путем определенного воздействия вирулентностью. Используя в соответствии с этим высушенный спинной мозг кролика, зараженного вирусом бешенства, и прогретые культуры бацилл сибирской язвы, Пастер создал по сути дела прототипы современных вакцин. В то же время созданная Дженнером вакцина животного происхождения, содержащая вирус коровьей оспы, не получила впоследствии как метод какого-либо продолжения.

Даже и сам Пастер не знал ничего о функции лимфоцитов или сущности иммунологической памяти; их открытие заставило себя ждать еще полстолетия. Тогда, наконец, с появлением кло-нально-селекционной теории Бернета и данных о Т/В-дифференциации лимфоцитов стал понятен ключевой механизм вакцинации: содержащийся в вакцине антиген должен вызвать клональную экспансию специфических Т- и/или В-клеток, оставив после себя популяцию клеток иммунологической памяти. При следующей встрече с тем же антигеном именно они способны дать вторичный ответ, который обычно быстрее и эффективнее первичного. Часто первичный ответ слишком слаб, чтобы сдержать развитие опасной инфекции.

Таким образом, вакцинация приводит к формированию приобретенного иммунитета, а искусство создания вакцин заключается в разработке таких антигенных препаратов, которые

• безвредны для организма,

• вызывают нужную форму иммунного ответа и, кроме того,

• доступны по стоимости для населения. Благодаря вакцинации достигнуты успехи в предупреждении многих инфекционных заболеваний, но существуют и болезни, для защиты от которых вакцин еще не создано.

АНТИГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ КАК ВАКЦИНЫ

Выбор типа антигенного препарата для применения в качестве вакцины зависит от многих факторов. В общем, чем больше антигенов данного микроба останется в вакцине, тем лучше, и живые микроорганизмы, как правило, эффективнее убитых. Исключение составляют болезни, патогенез которых определяется действием токсина. В этом случае основой вакцины может служить сам токсин. Еше одно исключение — это вакцины, в которых нужные микробные антигены экспрессируются клетками других микробов, используемых в качестве вектора.

Для приготовления живых вакцин могут использоваться как штаммы дикого типа, так и аттенуированные, или ослабленные, штаммы микробов

Живые микроорганизмы штаммов дикого типа редко используются для вакцин

За исключением вируса коровьей оспы, ни один полностью нативный микроорганизм не служил когда-либо для приготовления используемых на практике вакцин. Однако известны испытания бычьего и обезьяньего ротавирусов в качестве вакцин для детей. Одно время внимание исследователей привлекала иммунизация микобактериями — возбудителями мышиного туберкулеза, как средство противотуберкулезной защиты. На Ближнем и Среднем Востоке, а также в России для создания иммунитета к кожному лейшманиозу делают прививки живой культуры Leishmania tropica major, выделенной от больного с легким течением болезни. Вполне вероятно, что в будущем будет получена еще одна хорошая гетерологичная вакцина, но при этом возможны серьезные проблемы, связанные с требованием безвредности.

Наиболее эффективны живые ослабленные вакцины

При разработке вакцин самой плодотворной оказалась стратегия ослабления вирулентности возбудителей, вызывающих болезни у человека, при сохранении нужных антигенов. Первый успех на этом пути был достигнут Каль-меттом и Гереном с одним из штаммов туберкулезных бактерий бычьего типа, который за 13 лет пересевов превратился в намного менее вирулентную форму, известную теперь как BCG и в некоторой степени эффективную в качестве противотуберкулезной вакцины. По-настоящему удачными оказались работы по аттенуации вирусов. Началом их стало получение путем пассирования в мышах и куриных эмбрионах ослабленного штамма 17D вируса желтой лихорадки. В дальнейшем принципиально сходный подход позволил создать вакцины против полиомиелита, кори, эпидемического паротита и краснухи. Об эффективности этих вакцин свидетельствует резкое снижение заболеваемости соответствующими инфекциями на протяжении последних двух— трех десятилетий.

Аттенуация может быть результатом мутаций В чем суть изменений, приводящих к аттенуации? Впервые ослабленные микробы были получены в результате серии случайных мутаций, индуцированных неблагоприятными условиями роста; их удалось выделить благодаря постоянной перепроверке и отбору по признаку утраты вирулентности при сохранении исходного антигенного состава. Эта длительная кропотливая работа была остроумно названа генетической рулеткой. Когда стало возможным секвенирование вирусных геномов, оказалось, что результаты традиционного способа аттенуации весьма неоднозначны. Один из примеров этого — различия между вирусами полиомиелита трех типов, входящих в состав живой полиомиелитной вакцины Сейби-на. Геном вируса первого типа содержит 57 мутаций и почти никогда не ревертирует к дикому типу, в то время как с вакцинными штаммами полиовирусов 2 и 3 типов это происходит часто, поскольку их безвредность зависит всего от двух ключевых мутаций. В некоторых случаях реверсии приводят к вспышкам поствакцинального паралитического полиомиелита. Одна из них, произошедшая в Швеции, стала достаточно убедительным аргументом для службы здравоохранения этой страны, чтобы прекратить применение живой вакцины, заменив ее убитой вакциной Солка. Однако в пользу живой вакцины свидетельствует тот факт, что во многих районах США она в настоящее время вытеснила вирус полиомиелита дикого типа в источниках водоснабжения и несомненно обеспечивает иммунную защиту части никогда не вакцинированного населения — яркий пример «коллективного иммунитета». С появлением современной технологии получения рекомбинантных ДНК стало очевидным, что как вирусные, так и бактериальные аттенуированные вакцины должны создаваться на основе направленно точечных, а не случайных мутаций.

Убитые вакцины - это сохранившие нативность антигенов, но нежизнеспособные микроорганизмы

Эти вакцины создают по принципу упомянутых выше убитых вакцин Пастера. Некоторые из убитых вакцин высокоэффективны, эффективность же других невысока или спорна. Применение некоторых вакцин встречает возражения из-за их токсичности. Можно надеяться, что некоторые из них будут заменены, как более эффективными, вакцинами на основе ослабленных возбудителей, и уже видна определенная перспектива появления такой антирабической вакцины, а также полученных методом генной инженерии брюшнотифозной и холерной вакцин.

1930 1940 1950 1960

Инактивированные токсины и анатоксины - наиболее удачные из бактериальных вакцин

Самыми эффективными среди всех бактериальных вакцин считаются столбнячная и дифтерийная вакцины, приготовленные из инактивированных экзотоксинов. Тот же принцип может, как оказалось, быть использован для приготовления вакцин и против ряда других инфекционных болезней.

Столбнячный анатоксин может служить «носителем» в составе других вакцин

Столбнячный анатоксин, кроме применения в качестве вакцины против столбняка, используется еще и как «носитель» в вакцинах, состоящих из коротких пептидов, которые иначе лишены иммуногенности. Такой способ эффективен благодаря тому, что население в большинстве вакцинировано против столбняка и обладает Т-клетка-ми иммунологической памяти, распознающими токсин. Однако целесообразно использовать в качестве носителя белок того же микроба, против которого направлена конструируемая вакцина.

Безвредными и эффективными вакцинами служат поверхностные антигены и фрагменты микробных клеток

Иммунная система распознает прежде всего поверхностные антигены большинства микроорганизмов и отвечает на них. Они и служат безвредной и эффективной вакциной в тех случаях, когда вторичное образование антител способно сдерживать инфекцию. Наиболее удачными оказались вакцины против инкапсулированных бактерий, капсульные полисахариды которых удается получить в препаративных количествах, и против вируса гепатита В, обладающего необычным свойством сверхсинтеза поверхностного антигена.

Низкомолекулярные антигены можно получать путем химического синтеза или молекулярного клонирования

Если установлено, что защиту обеспечивает небольшой пептид, удобнее, возможно, получать его путем синтеза или клонирования в подходящем векторе экспрессии. Пример успешной реализации этого подхода — получение HBs-антигена, клонированного в клетках дрожжей. Изготовленная таким способом вакцина вытеснила теперь HBs-вакцину первого поколения, которую приходилось готовить трудоемким методом выделения HBs-антигена из крови носителей вируса и последующей очистки; при новом способе снизилась и стоимость вакцины.

Привлекательность молекулярного клонирования заключается и в том, что в продукт можно ввести дополнительные последовательности, например необходимые В- и Т-клеточные эпито-пы, скомбинированные различным образом для оптимизации иммунного ответа. Т-клетки распознают линейные аминокислотные последовательности, тогда как В-клетки отвечают на трехмерную конфигурацию эпитопов антигена. Поэтому пептиды хорошо функционируют в качестве Т-клеточных эпитопов, но не способны имитировать структурированные В-клеточные эпитопы. Даже в том случае, если В-клеточная детерминанта имеет линейную конфигурацию, антитела, полученные к свободному гибкому пептиду, не связываются с ним так же оптимально, как с идентичной последовательностью в составе нативного белка, где она имеет более жесткую структуру.

Вакцины будущего - это микробные гены в комбинации с векторами для экспрессии антигена in situ

Дальнейшее развитие подхода с применением клонирования генов предполагает введение нужного гена в такой вектор, который способен после инъекции в организм обеспечивать репликацию и экспрессию с образованием большого количества антигена in situ. Ранее на роль вектора выдвигали вирус коровьей оспы, однако его использованию препятствует то, что многие люди уже привиты против оспы и у них этот вирус будет слишком быстро выводиться из организма. В качестве альтернативы предлагались почти все из имеющихся аттенуированных вирусных вакцин.

Другой подход к созданию вакцины заключается в использовании в роли векторов аттенуированных бактерий, и естественным кандидатом на нее представляется вакцина БЦЖ, поскольку геном микобактерий по расчетам достаточно велик для включения генов любых других микробов, из которых необходимо создать вакцину. Имеется также ряд мутантных штаммов сальмонелл, способных при пероральном введении проиммунизиро-вать лимфоидную ткань кишечника, прежде чем будут элиминированы. Эти бактерии идеально подходят как векторная вакцина для индукции местного иммунитета в кишечнике — очень важная задача, если учесть, что диарейные заболевания составляют главную причину детской смертности на земном шаре. Еще одно преимущество аттенуированных микроорганизмов как векторов заключается в том, что их могут поглощать макрофаги, вызывая в результате системный иммунный ответ вследствии миграции в другие части тела.

Самым новым направлением в этой области стала разработка метода вакцинирования чистой ДНК, в последовательность оснований которой включен подходящий промотор. Поразительным образом такая вакцина создает превосходный иммунитет, как гуморальный, так и клеточный, не вызывая при этом толерантности, которую можно было бы ожидать в случае потенциально неограниченного источника чужеродного антигена. Это направление, привлекающее огромный интерес, быстро развивается, и уже вскоре можно ожидать результатов испытаний «ДНКовой» гриппозной вакцины.

Когда нативный антиген непригоден для иммунизации, можно использовать антиидиотипические вакцины

Это единственный тип вакцин, созданный исключительно на основе теоретических представлений. Идея состоит в получении большого количества антиидиотипических моноклональных антител против V-области иммуноглобулина, заведомо обладающего защитной активностью. Отобранные соответствующим образом антитела анти-Id будут по пространственной конфигурации подобны эпитопам исходного иммунизирующего антигена и пригодны для использования с целью активной иммунизации вместо него. Такая стратегия, хотя и воспринимается нередко скептически, как плод «умозрительной иммунологии», все же может оказаться действительно эффективной в тех случаях, когда сам по себе нативный антиген непригоден, т. е. не обладает иммуногенностью, как, например, некоторые бактериальные полисахариды или липид А из бактериального эндотоксина. При этом мо-ноклональные антитела имеют то преимущество, что они как белки должны индуцировать иммунологическую память, которой полисахариды и липиды обычно не вызывают.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИН

Официально допущенная к применению вакцина должна быть безусловно эффективной, причем эффективность всех применяемых на практике вакцин периодически перепроверяется. Действенность вакцины определяется многими факторами. Чтобы считаться эффективной, вакцина должна обладать следующими свойствами:

• индуцировать нужную форму иммунологического ответа; например, вызывать образование антител к токсинам и внеклеточным микробам, таким как Streptococcus pneumoniae, или формирование клеточного иммунитета к внутрикле-точно размножающимся возбудителям, таким как туберкулезные микобактерии. Когда оптимальный тип ответа неизвестен, сконструировать эффективную вакцину гораздо труднее;

• быть стабильной при хранении; это особенно важно для живых вакцин, которые постоянно, на всем пути от производства до медицинского кабинета, должны находиться при низкой температуре, что не всегда легкодостижимо;

• обладать достаточной иммуногенностью; в случае убитых вакцин ее нередко требуется повышать, применяя адъювант.

Живые вакцины обычно эффективнее убитых

Чтобы вызвать иммунитет необходимой напряженности, антиген должен обладать определенными свойствами. Преимущество живых вакцин по сравнению с убитыми состоит в том, что они обеспечивают нарастающее антигенное воздействие, которое длится сутки или недели, и создают иммунитет именно в том участке, где он необходим. На практике это особенно важно для формирования иммунитета слизистых оболочек. По-видимому, живые вакцины содержат наибольшее число различных микробных антигенов. Недостатками убитых вакцин могут быть также две следующие особенности вызываемого ими иммунного ответа: независимость от Т-клеток и рестрикция по антигенам главного комплекса гистосовместимости. Типичные Т-независимые антигены -это полисахариды; они не связываются с молекулами МНС и поэтому не вовлекают в ответ Т-клетки. Для индукции Т-клеточной иммунологической памяти полисахариды конъюгируют в современных вакцинах либо со стандартным белковым носителем, таким как столбнячный анатоксин, либо с одним из белков того же микроба, например с белком наружной мембраны пневмококков, Haemophilus и др. Рестрикция по МНС влияет на ответ против коротких пептидов из 10—20 аминокислотных остатков и проявляется как «генетическая неотвечаемость» — такие пептиды взаимодействуют только с определенными молекулами МНС. Вероятно, отсутствие ответа из-за МНС-рестрикции это скорее гипотетическая возможность, поскольку большинство предлагаемых вакцин содержит значительно более крупные пептиды. Тем не менее даже наиболее эффективные вакцины часто не обеспечивают стопроцентную иммунизацию; так, после полного курса вакцинации против гепатита В наблюдается отсутствие сероконверсии примерно у 5% вакцинированных.

БЕЗВРЕДНОСТЬ ВАКЦИН

Безвредность вакцин, которой вначале не придавали должного значения, теперь становится главнейшим условием их применения. Конечно, безвредность весьма относительное понятие — небольшая болезненность или отек в месте инъекции и даже умеренная лихорадочная реакция обычно считаются приемлемыми последствиями вакцинации, хотя население все больше осознает возможность выигрыша судебных дел по этому поводу. В подобных претензиях нет ничего удивительного, поскольку в отличие от антибиотиков и прочих лекарств вакцину вводят людям, которые перед тем чувствовали себя вполне здоровыми.

Возможны и более серьезные осложнения, зависящие от вакцины или от индивида. Вполне вероятно загрязнение вакцины посторонними белками или токсинами и даже живыми вирусами. Вакцина, называемая убитой, может оказаться недостаточно инактивиро-ванной, а аттенуированные вакцины способны ревертировать к дикому типу. Вакцинируемый индивид может обладать повышенной чувствительностью к следовой примеси какого-либо загрязняющего вакцину белка или страдать иммунологической недостаточностью, при которой любые живые вакцины, как правило, противопоказаны.

СТОИМОСТЬ ВАКЦИНАЦИИ

Вакцинацию с полной уверенностью можно отнести к экономически наиболее эффективным способам борьбы с инфекционными заболеваниями, однако некоторые вакцины еще слишком дорогостоящи для большинства из тех, кому они предназначены. Наглядный пример этому — вакцина против гепатита В: даже препарат на основе клонированного гена недоступен для 90% населения земного шара. На другом конце стоимостной шкалы находится вакцина БЦЖ, которая может продаваться по цене несколько центов за одну дозу. Если учесть, что доходность производства иммунобиологических препаратов гораздо меньше, чем, например, антибиотиков, то нужно быть благодарными каждому еще сохраняющему свое производство изготовителю вакцин.

СОВРЕМЕННЫЕ ВАКЦИНЫ

Вакцины, применяемые для массовой иммунизации, различны по эффективности

• Носительство инфекции: искоренение гепатита В было бы грандиозной победой, но для нее требуется, однако, ликвидировать носительство вируса, особенно в странах Дальнего Востока, где инфекция передается обычно от матери ребенку.

• Недостаточная эффективность: защитное действие вакцины БЦЖ существенно варьирует в разных странах; эффективность коклюшной вакцины не превышает 70%.

• Побочное действие: коклюшную вакцину подозревают в многочисленных побочных эффектах, что стало причиной отказов населения от вакцинации.

• Наличие свободноживущих форм возбудителя и животных-хозяев: споры возбудителя столбняка способны, вероятно, бесконечно долго выживать в окружающей среде; так же невозможно покончить с болезнями, возбудители которых имеют, кроме человека, еще и животных-хозяев, как в случае желтой лихорадки.

Одна из будущих проблем видится в настоятельной необходимости проводить вакцинацию и против заболеваний, считающихся ликвидированными. Другая проблема связана с тем, что по мере сокращения резервуара инфекции заболеваемость сдвигается в старшие возрастные группы населения и в случае кори и краснухи это грозит более тяжелым течением заболевания.

Некоторые вакцины предназначены для иммунизации только отдельных групп населения

В развивающихся странах к этой категории относятся вакцины против гепатита В и БЦЖ '. Однако ряд вакцин, по-видимому, всегда будет предназначен только для отдельных групп населения — путешественников, медицинских сестер, лиц престарелого возраста и др. В некоторых случаях это обусловлено географической ограниченностью распространения инфекции или низкой частотой заражения, в других — трудностью производства достаточного количества вакцины в тот момент, когда в ней возникла потребность. В частности, каждую эпидемию гриппа вызывает новый штамм вируса, требующий соответственно и новой вакцины. Разумеется, бесценной была бы вакцина, иммунизирующая сразу против всех возможных штаммов этого возбудителя; однако, к сожалению, и гемагглютинин и нейраминидаза — антигены, вместе составляющие наружный слой оболочки вируса гриппа и важные как компоненты вакцины, как раз и подвержены изменчивости.

Для профилактики паразитарных инфекций и инвазий имеются пока лишь экспериментальные вакцины

Вакцины против главных тропических протозой-ных инфекций и глистных инвазий относятся к числу наиболее интенсивно разрабатываемых, и тем не менее ни одна из них не применяется на практике и, как полагают, не найдет применения в будущем, поскольку эти заболевания не оставляют после себя стойкого иммунитета. «Природу нельзя усовершенствовать», но вместе с тем исследования на лабораторных животных показали, что идея создания вакцин против малярии, лейшманиоза и шистосомоза вполне осуществима; кроме того, уже имеется удовлетворительная по эффективности вакцина против собачьего ба-безиоза. В ветеринарии уже несколько десятилетий применяют радиационно стерилизованную вакцину против вызываемого нематодами бронхита крупного рогатого скота.

Нельзя также исключать, что вакцинопрофи-лактика паразитарных заболеваний человека столь проблематична отчасти из-за полиморфизма и быстрой изменчивости многих паразитарных антигенов. Например, при моделировании малярии на мелких животных не обнаружено такой активной антигенной изменчивости, какая характерна для Plasmodium falciparum — возбудителя трехдневной злокачественной тропической малярии человека. По аналогичной причине, по-видимому, крысы иммунизируются против шистосомоза гораздо легче других животных и. возможно, человека. Частично эта проблема связана с тем, что в лабораторных условиях данных возбудителей обычно культивируют не в естественных хозяевах.

Опубликованные результаты нескольких клинических испытаний малярийных вакцин свидетельствуют лишь о весьма ограниченной их эффективности. Малярия отличается от многих инфекций тем, что на различных стадиях жизненного цикла возбудитель экспонирует разные мишени для иммунного ответа. Испытания вакцины из убитых лейшманий в комбинации с БЦЖ, проведенные в Венесуэле, продемонстрировали ее защитную активность не менее чем у 90% вакцинированных.

Патогенез рассматриваемых хронических паразитарных заболеваний связан с иммунопатологией. Так, симптомы болезни Чагаса, вызываемой Trypanosoma cruzi, большей частью обусловлены функцией иммунной системы, а именно аутоимунными реакциями. Среди бактериальных инфекций аналогичным примером служит проказа, при которой ряд симптомов вызван, предположительно, чрезмерной реактивностью Txl-или Тх2-клеток. Вакцина же, стимулируя специфический иммунитет в организме, не освобожденном от возбудителя, способна усилить иммунопатологию. Другой пример функции иммунной системы с отрицательным эффектом наблюдается в патогенезе лихорадки денге, при которой антитела определенного изотипа усиливают инфекцию, позволяя вирусам проникать в клетки посредством взаимодействия с их Fc-рецепторами. Появление антител, потенцирующих инфекцию, обнаружено также на экспериментальной модели при изучении иммуногенности малярийной вакцины, «блокирующей передачу инфекции».

Другие экспериментальные вакцины

В стадии экспериментальной разработки находится еще ряд вирусных и бактериальных вакцин, например, на основе обезвреженного холерного токсина, аттенуированных штаммов шигелл, «детских» штаммов ротавирусов и поверхностного гликопротеина вируса Эпштейна—Барр.

Иммунопрофилактика многих заболеваний невозможна из-за отсутствия вакцин

До настоящего времени остается обширный список серьезных инфекционных заболеваний, против которых еше нет эффективных вакцин. На первом месте среди них синдром приобретенного иммунодефицита человека; создание вакцины против СПИДа будет главной целью научных исследований и разработок будущего десятилетия.

АДЪЮВАНТЫ

В 1920-х гг. при разработке гетерологичных сывороток для терапии инфекционных заболеваний человека было обнаружено, что некоторые вещества, в частности соли алюминия, добавленные в раствор антигена или эмульгированные в нем, весьма усиливают образование антител, т. е. действуют в качестве адъювантов. Впоследствии, исходя из современных представлений о механизмах активации лимфоцитов и формирования иммунологической памяти, многие исследователи пытались разработать адъюванты с лучшими свойствами, и особенно усиливающие Т-клеточный ответ.

Адъюванты либо удерживают антиген в месте введения, либо индуцируют образование цитокинов

Воздействие адъювантов на иммунный ответ в основном обусловлено, как предполагается, двумя их активностями: способностью удерживать антиген в том месте, где он экспонируется лимфоцитам, и способностью вызывать синтез цитокинов, регулирующих лимфоцитарные функции. Соли алюминия действуют, вероятно, главным образом как депо, индуцируя образование мелких гранулем, в которых они задерживаются вместе с адсорбированным антигеном. Адъюванты нового поколения, такие как липосомы и иммуностимулирующие комплексы, позволяют достичь той же цели; заключенный в них антиген доставляется к антигенпрезентируюшим клеткам. Адъюванты бактериального происхождения, такие как клеточные стенки микобактерий, эндотоксин и др., действуют, вероятно, в основном путем стимуляции образования соответствующих цитокинов. Это предположение подтверждается тем фактом, что цитокины действуют как эффективные адъюванты, особенно если связаны непосредственно с антигеном. Применение цитокинов в наибольшей степени целесообразно при вакцинации лиц, страдающих иммунологической недостаточностью, для которых вакцины обычного состава часто не эффективны. Можно также надеяться, что применение цитокинов позволит придавать иммунному ответу нужное направление — например, когда желательно образование только Txl- или только Тх2-клеток памяти.

ПАССИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ

Идея лечить инфекционные заболевания заранее приготовленными препаратами антител, хотя и вытесняемая успехами антибиотикотерапии, все же сохраняет свою ценность в определенных ситуациях. Когда токсины уже проникли в кровоток и для их нейтрализации требуется высокий титр специфических антител, жизнь больного удается спасти только введением именно таких препаратов, изготавливаемых обычно из плазмы крови гипериммунизиро-ванных лошадей, а иногда из сывороток лиц, перенесших заболевание. Если расположить препараты антител по градиенту удельной активности, то в конце этого ряда окажется нормальный иммуноглобулин человека — препарат, приготовленный из смеси образцов крови неиммунизиро-ванных доноров, но содержащий тем не менее антитела к возбудителям банальных инфекций в количестве, вполне достаточном для того, чтобы при введении в дозе 100—400 мг IgG обеспечивать в течение месяца защиту больному, страдающему гипогаммаглобулинемией. При производстве каждой серии этого препарата в одной реакторной загрузке смешивается плазма крови более 1000 доноров, безопасная в отношении вирусов иммунодефицита человека, а также гепатитов В и С.

Применение специфических моноклональных антител, теоретически привлекательное, на практике еше не имеет преимуществ перед традиционными методами серотерапии. В настоящее время оно осуществляется главным образом в области диагностики инфекционных заболеваний. Но ситуация может измениться, когда станут более доступными моноклональные антитела человека, полученные либо в культуре клеток, либо методами белковой инженерии.

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ

Многие из веществ, используемых в качестве адъювантов в вакцинах, применяются также отдельно для стимуляции общей иммунореактивности. Лучшие результаты дают при этом не традиционные иммуноадъюванты, а ци-токины, среди которых наиболее широко используется б-интерферон, в основном ввиду его антивирусной, а также и антиопухолевой активности. По-видимому, наиболее выраженный клинический эффект был получен при применении гранулоцитарного колониестимулирующего фактора для восстановления костномозгового кроветворения после цитотоксической химиотерапии: наблюдалась нормализация свертываемости крови и про-тивоинфекционной резистентности.

Для лечения тяжелых или хронических воспалительных заболеваний предложено также применять ингибиторы цитокиновой активности. Различные подходы к инактивации фактора некроза опухолей и интерлейкина-1 дали результаты при лечении ревматоидного артрита и септического шока, вызванного грамотрицатель-ными бактериями, а также тяжелой формы малярии. Можно надеяться, что в ближайшие несколько лет клиническая фармакология цитоки-нов и их ингибиторов будет настолько разработана, что появится реальная возможность использовать свойства этих коммуникационных молекул иммунной системы так же целенаправленно, как при вакцинации используются свойства лимфоцитов.

ПРИМЕНЕНИЕ ВАКЦИН В ПРОТИВОРАКОВОЙ ТЕРАПИИ

Идея использовать неспецифическую стимуляцию иммунной системы, чтобы вызвать отторжение опухолей, впервые была осуществлена почти сто лет назад в работе Коули, который, используя фильтраты бактериальных культур, добился желаемого эффекта, по-видимому, благодаря высвобождению в результате их применения цито-кинов, таких как ФИО и ИФ. Однако попытки получить аналогичные результаты с помощью очищенных цитокинов или стандартных иммуностимуляторов оказались успешными только в случаях опухолей некоторых типов. Поэтому современные изыскания в этой области направлены в основном на индукцию ан-тигенспецифического противоопухолевого иммунитета, подобного антимикробному. Надежда добиться положительных результатов опирается на достоверные факты спонтанного отторжения опухолей, которое в некоторых случаях происходит так, как будто опухоли представляли собой аллотрансплантаты.

ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫЕ ВАКЦИНЫ

По существу, оплодотворению яйцеклетки и имплантации яйца можно препятствовать, вызывая в организме женщины иммунный ответ на разнообразные гормоны беременности. Наиболее успешными попытки такого рода оказались в тех случаях, когда мишенью для антител служил хорионический гонадотропин человека — эмбриоспецифический гормон, поддерживающий функции желтого тела при беременности. Вакцины в виде конъюгатов в-цепи ХГЧ со столбнячным или дифтерийным анатоксином чрезвычайно успешно отменяли оплодотворение у бабуинов, и, по совсем недавно полученным данным, у человека. В испытаниях на человеке возникшее бесплодие было лишь временным, и каких-либо серьезных побочных эффектов вакцинации не наблюдалось. Несомненно, такие вакцины представляют собой новое мощное средство безопасного регулирования размеров семьи, хотя, безусловно, существуют этические проблемы их применения, которые нельзя оставить без внимания.