

ВАКЦИНОПРОФІЛАКТИКА ІНФЕКЦІЙ: ПРОБЛЕМИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ

А.Г. Дьяченко, Н.А. Галушко, В.В. Липовська, П.А. Дьяченко
Сумський державний університет, м. Суми

Метою роботи є аналіз різних типів вакцин та їх можливостей щодо контролю чи ерадикації особливо небезпечних для людства хвороб.

ВСТУП

Інфекційні захворювання – провідна причина смертності в людській популяції за всю її історію. Так, наприклад, у Росії загальна кількість людей, які хворіють лише вірусними хворобами, становить 35–40 млн на рік [1]. Однак в останні 100 років санітарія та вакцинація – два найважливіших внески в охорону здоров'я – докорінно змінили ситуацію, різко знизивши смертність від інфекційних хвороб. Сучасна вакцинологія виросла з перших вдалих дослідів Дженера та Пастера з вакцинації проти натуральної віспи та холери, а її найвищим тріумфом стала глобальна ерадикація натуральної віспи, про що було проголошено на 5-й Асамблеї ВООЗ у 1974 р. З 1980 р. в усьому світі вакцинація проти натуральної віспи припинена. Зараз у світі реалізується глобальна кампанія з ліквідації поліомієліту. В Україні й Росії вже з 1997 р. випадки цього захворювання реєструється далеко не кожен рік. Можна сподіватися, що залишкові осередки захворювання на поліомієліт у Африці та Південно–Східній Азії будуть придушені протягом найближчих 3–5 років.

Крім зазначених захворювань, цілком реально порушувати питання про ліквідацію кору, краснухи, епідемічного паротиту, гепатиту В, жовтої гарячки та гемофільної інфекції типу b.

ПОСТАВЛЕННЯ ЗАВДАННЯ

Користуючись даними наукової літератури, провести аналіз етапів розвитку вакцинології та оцінити сучасні тенденції у створенні новітніх вакцин.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Мета вакцинації – створення специфічної резистентності до інфекційного захворювання шляхом імітації природного інфекційного процесу із сприятливим результатом. У наш час вакцинація є одним із провідних методів профілактики інфекційних захворювань.

Активний поствакцинальний імунітет зберігається впродовж 5–10 років у щеплених проти кору, дифтерії, праця, поліомієліту або впродовж декількох місяців у щеплених проти грипу, черевного тифу. Проте при своєчасній ревакцинації імунітет може зберігатися все життя.

Важливою особливістю захисту дитини на першому році життя є наявність у неї трансплацентарного імунітету, набутого за рахунок глобулінів класу G, які дитина отримала від матері через плаценту, починаючи з 16-го тижня свого розвитку. Під час вагітності мати ніби передає дитині свій індивідуальний «імунологічний досвід» в основному в останньому триместрі вагітності, тому у недоношених дітей концентрація IgG нижча, ніж у вчасно народжених дітей. Руйнування пасивно отриманих антитіл починається після двох місяців життя і завершується до 6–12 міс.

Пасивно перенесені IgG–антитіла можуть перешкоджати активному синтезу антитіл після імунізації живими вірусними вакцинами. При цьому IgG–антитіла нейтралізують вакцинний вірус, внаслідок чого не відбувається вірусної реплікації,

яка необхідна для створення імунітету після введення вакцини. Це явище враховується при розробленні календаря щеплень. Наприклад, імунізація проти кору проводиться починаючи з 12 місяців, оскільки до цього часу антитіла, пасивно отримані дитиною, виводяться з організму.

Імунологія вакцинального процесу

Особливості імунної відповіді на введення антигену (АГ) визначає головний комплекс гістосумісності (МНС). У людини МНС локалізований у 6-й хромосомі і позначається HLA (Human Leukocyte Antigens). HLA визначає: 1) висоту імунної відповіді; 2) рівень пригнічення продукції антитіл. У цілому проблема приготування вакцин зводиться до виділення протективних АГ, позбавлених реактогенності. Причому вірогідність ускладнень при вакцинації повинна бути меншою, ніж очікуваний ризик захворювання з його власними ускладненнями. У імунній відповіді на введення вакцини беруть участь макрофаги, Т-лімфоцити (цитотоксичні, регуляторні та Т-клітини пам'яті), В-лімфоцити (клітини пам'яті та плазматичні), антитіла (Ig M, G, A), а також цитокіни.

Після щеплення дендритні клітини та макрофаги (антигенпрезентуючі клітини – АПК) поглинають антигенний матеріал, перероблюють його та представляють фрагменти АГ на своїй поверхні в імуногенній формі (епітопи). Т-лімфоцити розпізнають представлені АПК АГ і активують В-лімфоцити, які перетворюються на плазматичні клітини, що продукують антитіла (АТ). При надлишку продукції антитіл у процес включаються Т-супресори, які переривають процес синтезу антитіл. Крім того, на IgG можуть вироблятися і антиідіотипові антитіла, які здатні їх нейтралізувати.

Синтез антитіл у відповідь на первинне введення вакцини характеризується 3 періодами:

- латентний період або «лаг-фаза» – період часу між введенням вакцини в організм та появою антитіл у крові. Його тривалість становить від декількох діб до 2 тижнів залежно від виду, дози, способу введення АГ, особливостей імунної системи дитини;

- період зростання. Для нього характерне швидке наростання титру антитіл у крові. Тривалість цього періоду може становити від 4 днів до 4 тижнів. Швидко зростає титр антитіл на введення корової, паротитної вакцин, що дозволяє використовувати активну імунізацію для екстреної профілактики кору і епідемічного паротиту при щепленні у перші 2–3 дні контакту. При дифтерії та кашлюку цей метод профілактики неефективний, оскільки зростання титрів антитіл до протективного (захисного) рівня при введенні дифтерійного анатоксину і вакцини проти кашлюку відбувається упродовж тривалішого часу, ніж інкубаційний період;

- період зниження, настає після досягнення максимального рівня антитіл у крові, причому їх кількість знижується спочатку швидко, а потім повільно впродовж декількох років чи десятиліть.

Істотним компонентом первинної імунної відповіді є імуноглобуліни класу М, тоді як при вторинній імунній відповіді це в основному IgG. Повторні дози АГ призводять до прискореної та посиленої імунної відповіді, «лаг-фаза» відсутня або стає коротшою, максимальний рівень АТ відзначається швидше і є вищим, а період персистенції антитіл – довший. Відбувається це за рахунок прискореної активації В- і Т-клітин пам'яті.

Оптимальний проміжок часу між першим і другим щепленням – 1–2 місяці. Скорочення термінів вакцинації може сприяти елімінації антигенів вакцини попередніми антитілами. Подовження інтервалу між щепленнями не викликає зниження ефективності імунізації, проте призводить до збільшення неімунізованого про шарку і можливості захворювання людини між вакцинаціями.

Стан імунопрофілактики в Україні та світі

У багатьох країнах світу зараз здійснюється програма елімінації кору. Так, у Росії ця програма вступила в другу стадію після досягнення на початку цього сторіччя захворюваності нижче 1 на 100 тис. населення (виняток – зростання до 2 на 100 тис. осіб у 2003–2004 рр.). На 50% території Росії упродовж останніх 2–3 років захворюваність на кір не перевищує 1 випадку на 1 млн населення. Як і раніше продовжують хворіти переважно дорослі: у 2006 році на частку дітей 0–14 років припало лише 19% випадків захворювання на кір, тоді як на вік 20–25 років – 41%. Це свідчить про збереження чутливості до інфекції прошарку серед дорослого населення, у зв'язку з чим підіймається питання про щеплення проти кору за Календарем щеплень усіх осіб до 35 років, які отримали менше двох доз вакцини.

Аналогічною є також ситуація щодо епідемічного паротиту. Останніми роками у РФ щорічно на це захворювання хворіє більше 3–4 тис. осіб, причому частіше підлітки та дорослі. Вакцинація бівакциною кір–паротит (замість суто корової вакцини) створює умови для одночасної ліквідації обох цих захворювань. Як приклад, у Фінляндії елімінація епідемічного паротиту, а також кору та краснухи була досягнута у 1999 році за допомогою дворазової вакцинації тривакциною, яка проводилася з 1983 року. Це дозволило щорічно запобігати тисячам випадків менінгіту й орхіту. При цьому припинилося зростання захворюваності дітей 5–9 років на діабет 1 типу, що також можна пов'язати з вакцинацією.

Масова імунопрофілактика краснухи у Росії розпочалася нещодавно, тому підсумки підбивати ще рано, однак кошти, які виділяються Національною програмою, забезпечили у 2007 році проведення масової вакцинації усіх нещеплених дітей, а у 2008 р. – жінок, що повинно докорінно змінити ситуацію щодо захворюваності на цю інфекцію. Істотні успіхи у боротьбі з вірусним гепатитом В – захворюваність знизилася за період проведення вакцинації з 42 на 100 тис. у 2001 році до 8,6 – у 2005 році. Проведена у 2007–2008 роках масова вакцинація нещеплених дітей та дорослих у Росії повинна сприяти зниженню захворюваності до показників у економічно розвинених країнах. Очікується, що до 2020 року можна буде порушувати питання про елімінацію й цієї інфекції.

Термін "ліквідація" застосовується й відносно праця немовлят (шляхом імунізації вагітних у країнах, які розвиваються, з низьким стандартом акушерської допомоги), що є цілком досяжним, однак при цьому мова не йде про повну ліквідацію збудника.

В Україні останніми роками також спостерігається різке зниження захворюваності на більшість керованих інфекцій (табл.1) [2]. Так, за останні 4 роки зареєстровано всього 4 випадки захворювання на поліомієліт, що дозволило скасувати щеплення проти цієї інфекції у 3 роки; захворюваність на кашлюк перебуває у межах 3–5 випадків на 100 тис. населення, при цьому загальна кількість осіб, які захворіли, щорічно становить понад 2 тисячі. Захворюваність на краснуху дітей та дорослих знизилася за цей самий період у 5 разів. Кількість осіб, які захворіли на епідемічний паротит та гепатит В, знизилася за 4 роки майже удвічі, а інтенсивний показник знизився з 10 до 6 випадків на 100 тис. населення. На жаль, не все відбувалося так гладко: у 2005–2006 роки спостерігався різкий спалах захворюваності на кір: якщо у 2004 році було зареєстровано всього 146 випадків цього захворювання (0,31 на 100 тис. населення), то у 2005 році – 2392 (5,04 на 100 тис. населення), а у 2006 році – 42724 (90,71 на 100 тис. населення). У 2006 році внесок України у загальну захворюваність на кір у Європі становив близько 85%. Такий масштабний епідемічний спалах виявився наслідком зміни схеми імунопрофілактики кору й припинення вакцинації дітей після 7 років та дорослих (табл.2) [2]. Цей приклад ще раз підкреслює непорушну істину: послаблення уваги до вакцинопрофілактики та недоліки, допущені при проведенні щеплень, обертаються зростанням захворюваності на ці інфекції.

Таблиця 1 – Показники захворюваності інфекціями, які керуються засобами специфічної профілактики, в Україні за 2004–2007 рр (звіти МОЗ України)

	2004		2005		2006		2007	
	абс. кількість	показник на 100 тис. нас.	абс. кількість	показник на 100 тис. нас.	абс. кількість	показник на 100 тис. нас.	абс. кількість	показник на 100 тис. нас.
Дифтерія								
всього	123	0,26	98	0,21	68	0,14	81	0,17
Діти до 14 років	14	0,19	9	0,12	15	0,21	20	0,30
Правець								
всього	20	0,04	16	0,03	24	0,05	28	0,06
Діти до 14 років							1	0,01
Поліомієліт*								
всього	3	0,01			1	0,00		
Діти до 14 років	3	0,01			1	0,01		
Кашлюк								
всього	2241	4,72	1518	3,20	2459	5,22	2199	4,70
Діти до 14 років	2142	29,56	1462	20,18	2383	34,09	2133	31,53
Кір								
всього	146	0,31	2392	5,04	42724	90,71	1005	2,15
Діти до 14 років	51	0,70	340	4,69	9346	7,78	383	5,66
Краснуха								
всього	31606	66,62	22248	49,90	15106	32,07	5822	12,45
Діти до 14 років	22075	304,64	12641	174,45	8152	116,63	4186	61,88
Паротит								
всього	5115	1078,00	3776	7,96	3726	7,91	2921	6,25
Діти до 14 років	3157	43,57	2352	32,46	2172	31,07	1677	24,79
Гепатит В								
всього	5366	11,31	4522	9,53	3663	7,78	2949	6,31
Діти до 14 років	222	3,06	164	2,26	138	1,97	80	1,18

Таблиця 2 – Показники імунопрофілактики інфекційних хвороб в Україні за 2004–2007 (Звіти МОЗ України)

	2004		2005		2006		2007	
	кількість щеплених	відсоток від річного обсягу	кількість щеплених	відсоток від річного обсягу	кількість щеплених	відсоток від річного обсягу	кількість щеплених	відсоток від річного обсягу
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Дифтерія, правець, кашлюк								
Вакцинація до 1 року	397448	99,5	403021	99,1	411260	98,7	441019	97,8
Ревакцинація до 18 міс.	384152	99,5	407351	99,5	399038	98,2	406219	96,8
Дифтерія, правець*								
6 років	430892	99,5	399396	99,4	390123	98,4	384372	99,4
11 років	562290	99,0	524375	99,1	385924	99,9		
14 років	666496	99,3	615359	98,7	591898	99,3	544304	99,5
18 років	709351	95,4	698754	95,3	706443	97,9	663373	97,8
Дорослі	2973742	80,1	2873461	72,1	5835337	90,6	2343020	95,9

Продовження табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Поліомієліт*								
до 1 року	395253	99,0	403026	99,0	411857	98,9	437185	98,5
Старше 1 року	6525	91,5	7899	90,6	7329	91,8	9858	92,9
18 міс.	385006	99,1	411305	99,4	402971	98,4	417624	98,5
3 роки	374635	99,2	389360	99,2	279499	96,5		
6 років	425202	99,3	399566	99,4	392492	98,6	385174	99,3
14 років	655355	99,2	622259	98,9	587608	98,8	540444	99,3
Туберкульоз								
новонароджені	407485	98,2	410212	98,0	444441	98,5	475808	98,5
7 років	142863	95,5	126142	96,1	100559	92,2	104312	97,1
14 років	143898	94,7	125785	95,2	102245	91,0	97072	95,5
Кір, паротит, краснуха								
1 рік	392780	99,3	404792	98,8	414216	98,6	431138	95,9
6 років	436270	99,8	393385	98,5	388959	98,5	368553	95,6
7 років і старше			325139	87,5	175573	90,0	73202	98,5
Паротит								
15 років, хлопчики			312828	96,1	333354	99,0	315674	95,7
Краснуха								
15 років, дівчатка			304344	96,2	312074	98,8	260204	96,6
<i>Примітка.*</i> Щеплення проти поліомієліту в 3 роки та проти дифтерії і правця в 11 років виключені з календаря щеплень, починаючи з II півріччя 2006р.								

У світовій медичній практиці є й інші випадки, коли повернення відомого інфекційного агента в незахищену популяцію призводило до дуже тяжких наслідків. Характерним прикладом є історія щеплення проти кашлюку. На межі XX сторіччя кашлюк убивав приблизно 0,5 % дітей молодше 5 років. На початку 30-х років XX сторіччя на Фарерських островах для вакцинації була застосована убита, цільна бактеріальна вакцина, яка забезпечувала захисний ефект. У США почали систематично використовувати цільну клітинну вакцину у комбінації з дифтерійним і правцевим анатоксинами (вакцина АКДП), що у 40-ві роки XX сторіччя призвело до зниження захворюваності з 200 до менше, ніж 2 випадків на 100 тис. населення. Перше щеплення АКДП робиться дитині, як правило, у віці 3 місяці. У 70-х роках XX сторіччя у США та Японії поширилося занепокоєння після декількох випадків вакцинального енцефаліту, який приводив до необоротного ушкодження головного мозку. Тому у Японії після загибелі двох дітей, як вважалося, внаслідок щеплення, у 1975 році щеплення АКДП було тимчасово припинене, а потім знову відновлене через декілька років з першим щепленням у 2 роки, а не в 3 місяці. Як наслідок – у 1975–1980 роки під час епідемії на кашлюк занедужало близько 36 тис. осіб. Тільки у 1979 році в Японії було зареєстровано близько 13 тис. випадків захворювання, з яких 41 випадок виявився смертельним. До речі, спеціальне дослідження показало, що щеплення проти кашлюку не є первинною причиною ушкодження головного мозку. Нещодавні оцінки, які були зроблені фахівцями ВООЗ, показали: у 2003 році у світі захворіло на кашлюк 17,6 млн осіб, з яких 279 тис. померло. Підраховано, що лише у тому ж 2003 році завдяки щепленню вдалося запобігти 38,3 млн випадків захворювання на кашлюк та 607 тис. летальних кінців. Проте висока реактогенність цільноклітинної кашлюкової вакцини і можливі побічні реакції спонукали розроблення ацелюлярної вакцини, імунізуючим компонентом якої є кашлюковий

анатоксин і філаментозний гемаглютинін. Така вакцина вже введена у багатьох країнах Європи. Вона відрізняється високою імуногенністю і відносно низькою реактогенністю.

Аналогічні випадки мали місце й на території Російської Федерації. Так, у результаті розв'язаної в засобах масової інформації кампанії, спрямованої проти вакцинопрофілактики, у середині 90-х років минулого сторіччя на тлі різкого зниження колективного імунітету на дифтерію захворіло 104205 чоловік, хоча до цього часу захворюваність на дифтерію була практично ліквідована. Припинення вакцинопрофілактики поліомієліту в Чечні призвело до того, що на території цієї республіки у 1995 році на поліомієліт занедужало 144 особи, що на кілька років відтермінувало сертифікацію країни як території, яка вільна від поліомієліту. Поновлення заходів вакцинопрофілактики в повному обсязі у всіх цих випадках призвело до припинення епідемічних і спорадичних спалахів [3].

Цей досвід дозволив у цілому змінити негативне ставлення частини громадськості до щеплення. Прийшло розуміння того, що лише обгрунтовані протипоказання можуть бути вагомою підставою проти щеплення. Ризик розвитку тяжкої реакції на введення сучасної вакцини дуже малий і не може бути порівняним з тими реакціями та наслідками, які виникають у разі природного стикання зі збудником інфекції. Оскільки при щепленні до організму людини вводяться гетерологічні білки, виникає питання щодо спроможності імунної системи дитини адекватно відповідати на велику кількість вакцинних препаратів. Проте слід мати на увазі, що мова йде лише про найпоширеніші інфекційні хвороби і, незалежно від того, чи буде дитина щеплена, чи ні, вона обов'язково зустрінеться з дикими високовірулентними і дуже небезпечними штамми збудника. Реакції на сучасні вакцини є досить рідкими і, в цілому, незначними, особливо зважаючи на величезну кількість щеплень, що проводяться по всьому світу. Як приклад, можна навести дані по Сумській області (табл.3). Із 330–350 тис. щеплень, які щорічно виконуються в області, частка зареєстрованих місцевих реакцій у вигляді гіперемій, набряку, свербіння не перевищує 0,2–0,3%. Частка загальних реакцій у вигляді гарячки, головного болю, зниження апетиту та працездатності менше у 5–10 разів. Поодинокі ускладнення спостерігалися лише на щеплення БЦЖ. Саме тому ВООЗ вважає за можливе одночасно вводити всі вакцини, які необхідні дитині певного віку.

Таблиця 3 – Дані про виконані щеплення та зареєстровані реакції на щеплення у Сумській області

	2004	2005	2006	2007
<i>Виконано щеплень всього</i>	447891	348770	349042	332570
<i>Зареєстровано реакцій</i>				
загальних	68	36	49	170
місцевих	2014	1544	935	704
Ускладнень (тільки на БЦЖ), у т.ч.	2	9	4	11
лімфаденіт	2	5	2	7
холодний абсцес		2	2	
поверхнева виразка		2		2
інфільтрат				2

Список наявних та тих, що застосовуються у наш час, вакцин досить значний (табл.4). Зараз 46 захворювань контролюється вакцинами, а вакцини проти 500 або більше хвороб перебувають на стадії розроблення. У той самий час до багатьох хвороб ще немає ефективних вакцин (табл.5). Навіть такі дуже поширені вакцини проти кору або поліомієліту, які ефективно використовуються у розвинених країнах, через технічні й економічні проблеми часто не знаходять належного застосування в країнах, що розвиваються, де смертність від цих хвороб усе ще висока.

Удосконалення вакцин і сьогодні залишається одним з найважливіших завдань охорони здоров'я.

Таблиця 4 – Календар профілактичних щеплень в Україні

Вік	Назва вакцини
Новонароджені (перші 12 годин)	Перше щеплення проти гепатиту В
3–7 днів	Щеплення проти туберкульозу
1–3 міс.	Друге щеплення проти гепатиту В Перше щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту
4 міс.	Друге щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту
5 міс.	Третє щеплення проти дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту. Третє щеплення проти гепатиту В
12–15 міс.	Щеплення проти кору, краснухи, паротиту
18 міс.	Перша ревакцинація проти дифтерії, кашлюку, правця, поліомієліту
3 роки	Друга ревакцинація проти поліомієліту. Ревакцинація проти кору, краснухи, паротиту
6 років	Друга ревакцинація проти дифтерії і правця
7 років	Перша ревакцинація проти туберкульозу
14 років	Друга ревакцинація проти туберкульозу. Третя ревакцинація проти дифтерії, правця, поліомієліту
15 років	Щеплення проти краснухи (дівчата). Щеплення проти паротиту (хлопці)
Дорослі	Щеплення проти гепатиту В, дифтерії і правця кожні 10 років із часу останньої ревакцинації

Таблиця 5 – Деякі хвороби, для яких ефективні вакцини ще не створені

Захворювання	Річна смертність	Річна захворюваність
Малярія	850 тис.	215 тис.
«Сонна хвороба»	8 тис.	НД
Глистна інвазія	22 тис.	НД
Туберкульоз	2 тис.	6 500 тис.
Діарея	3 тис.	4 075 тис.
Респіраторна інфекція	4 300 тис.	365 тис.
СНІД	140 тис.	415 тис.
Кір*	1 160 тис.	45 тис.

*Примітка.**Сучасна протикорова вакцина досить ефективна, але термолабільна, що створює проблеми у тропічних країнах

Вимоги до ефективної та безпечної вакцинації

Специфічні вимоги до вдалої вакцини змінюються залежно від природи інфекційного агента. Для позаклітинних організмів антитіла забезпечують найважливіший адаптивний механізм захисту хазяїна, тоді як для контролю внутрішньоклітинних організмів ефективна відповідь CD8 Т-лімфоцитів виявляється найбільш істотною. Ідеальна вакцина забезпечує захист хазяїна в місці проникнення інфекційного агента, тому стимуляція мукозного імунітету – важлива мета щеплення проти тих численних мікроорганізмів, які проникають через слизову оболонку [4,5].

Ефективний захист проти деяких мікроорганізмів вимагає наявності під час розвитку інфекції (аж до самих ранніх її етапів) синтезованих раніше антитіл. Так, наявність в організмі антитіл до бактеріальних екзотоксинів *Cl.tetani* й *S.diphtheriae* необхідна для захисту проти правця й дифтерії. Наявність готових антитіл необхідна також для захисту проти деяких внутрішньоклітинних патогенів, таких, як вірус поліомієліту, які інфікують критичні клітини хазяїна протягом короткого часу після

проникнення в організм і після встановлення внутрішньоклітинної інфекції уникають впливу Т-лімфоцитів.

Імунні відповіді на інфекційні агенти, як правило, звичайно включають антитіла, які спрямовані на численні епітопи, але тільки деякі з цих антитіл здатні нейтралізувати збудника. Наприклад, домінантні епітопи, які розпізнають Т-клітини після вакцинації респіраторним синцитіальним вірусом, викликають інтенсивну запальну відповідь, але не здатні індукувати нейтралізуючі антитіла, спричиняючи патологію без захисту. Таким чином, ефективна вакцина повинна вести до продукції антитіл і Т-клітин, спрямованих на епітопи патогену, які необхідні для його нейтралізації. Для деяких із сучасних методів створення вакцин, коли використовується лише одна або декілька антигенних детермінант, ця умова особливо важлива.

Гарна вакцина повинна задовольняти також низку дуже важливих додаткових умов (табл.6). По-перше, вона повинна бути безпечною. При величезній кількості щеплень це означає, що навіть низький рівень токсичності неприпустимий. По-друге, вакцина повинна викликати протективний імунітет у дуже високої частки щеплених. По-третє, оскільки непрактично проводити регулярні "бустерні" щеплення як великим міським популяціям, так і розсіяним сільським поселенням, вдала вакцина повинна стимулювати довговічну імунологічну пам'ять. Це означає, що В- і Т-лімфоцити повинні бути прищеплені вакциною. По-четверте, вакцини повинні бути дуже дешевими. Вакцинація – один із найрентабельніших заходів у системі охорони здоров'я, але ця перевага може зникнути при підвищенні вартості дози. Ефективна програма щеплення забезпечує колективний імунітет, зменшуючи кількість сприйнятливих членів популяції. При цьому природний резервуар заражених людей у цих популяціях падає, зменшуючи тим самим імовірність передачі інфекції. Таким чином, навіть нещеплені члени популяції можуть бути захищені від інфекції, якщо більшість щеплена.

Таблиця 6 – Характеристика ефективних вакцин

Безпека	Вакцина не повинна спричиняти хворобу або смерть
Захист	Вакцина повинна захищати проти хвороби
Підтримка захисту	Захист проти хвороби повинен тривати кілька років
Індукція нейтралізуючих антитіл	Деякі патогени (типу поліовірусу) інфікують критичні клітини. Нейтралізуючі антитіла істотні для запобігання інфекції таких клітин
Індукція протективних Т-клітин	Деякі патогени, зокрема внутрішньоклітинні, більш ефективно пригнічуються клітинно-медійованою відповіддю
Практичні міркування	Низька вартість дози. Біологічна стабільність. Зручність застосування. Незначність побічних ефектів

Основні типи існуючих вакцин

Стійкість організму до інфекційного агента може бути досягнута кількома способами. Одна з ранніх стратегій полягала у навмисній індукції ослабленої інфекції з використанням немодифікованого патогену. Цей принцип лежав у підґрунті противіспового щеплення, коли інокуляція невеликої кількості висушеного матеріалу з віспяної пустули спричиняла легке захворювання з подальшим тривалим захистом проти реінфекції. Однак захворювання після противіспової вакцинації було не завжди легким, у 3% випадків спостерігалися смертельні інфекції, що не відповідає сучасним критеріям безпеки. Колосальним досягненням Дженера було використання коров'ячого аналога збудника натуральної віспи, що викликав коров'ячу віспу й забезпечував захисний імунітет проти натуральної віспи у людей без ризику серйозного захворювання. Дженер назвав цей процес вакцинацією (від слова *vacca* – корова). Пастер на його честь поширив цей термін на всі випадки

індукції захисту від інших інфекційних агентів. Люди не є природними хазяями вірусу коров'ячої віспи. Його введення викликає тільки коротку й обмежену підшкірну інфекцію, у той самий час він містить антигени, які стимулюють імунну відповідь і забезпечують продукцію антитіл, що перехресно реагують із антигенами вірусу натуральної віспи, що й забезпечує захист від захворювання людини.

Це дозволило встановити загальні принципи безпечної й ефективної вакцинації. У 20-му сторіччі виробництво вакцин здійснювалося двома емпіричними шляхами: по-перше, проводився пошук атенуйованих мікроорганізмів зі зменшеною патогенністю, які б могли викликати протективний імунітет; другий тип вакцин являв собою вбиті мікроорганізми або згодом очищені компоненти цих мікроорганізмів, які повинні бути однак настільки ж ефективні як живі цільні патогени.

Зараз у світі використовуються такі основні типи вакцин.

Живі вакцини – складаються з живих атенуйованих (ослаблених) патогенів – корова, поліомієлітна Себіна, паротитна, краснушна, грипозна та інші. Вакцинний вірус розмножується в організмі хазяїна та індукує клітинний, гуморальний, секреторний імунітет, створюючи захист всіх вхідних воріт інфекції. Живі вакцини створюють високонапружений, міцний і тривалий імунітет. Але вони не вільні від недоліків: 1) можлива реверсія вірусу, тобто набуття ним вірулентних властивостей (наприклад, асоційований з вакциною поліомієліт); 2) їх важко комбінувати, оскільки можлива інтерференція вірусів і одна з вакцин стає неефективною; 3) вони термолабільні; 4) природно циркулюючий дикий вірус може гальмувати реплікацію вакцинного вірусу і зменшувати ефективність вакцин (розмноження поліовірусу може пригнічуватися іншими ентеровірусами).

Убиті вакцини (наприклад, проти кашлюку) – другий найбільш поширений тип вакцин у принципі більш безпечний. Їх легко дозувати і комбінувати з іншими вакцинами, вони термостабільні. Вони викликають появу декількох типів АТ, у тому числі і опсонінів, які сприяють фагоцитозу мікроорганізмів. Недоліком убитих вакцин є те, що вони створюють тільки гуморальний нестійкий імунітет, тому для досягнення ефективного захисту необхідно проводити кілька щеплень при вакцинації і повторно впродовж всього життя. Так, 4-кратне введення вакцини проти кашлюку створює імунітет на 2 роки. Убиті вакцини часто доводиться вводити з ад'ювантом – речовиною, яка при одночасному введенні з АГ підвищує імунну відповідь.

Вакцини, що містять перехресно реагуючі живі мікроорганізми, викликають при щепленнях ослаблену інфекцію, яка захищає від реінфекції диким штамом. Прикладом такої вакцини є БЦЖ, виготовлена зі збудника туберкульозу великої рогатої худоби.

Анатоксини (правцевий, дифтерійний, стафілококовий). Викликають стійкий анитоксичний імунітет, їх легко дозувати і комбінувати. При введенні анатоксинів виробляється тільки анитоксичний імунітет, який не може захистити від бактеріоносійства і локалізованих форм захворювання.

Субклітинні (ацелюлярні, субодиничні) вакцини. Перші вакцини, як правило, містили цільні мікробні клітини, які іноді могли викликати у деяких дітей побічні ефекти. Перестороги медичної громадськості про те, що цільна вакцина проти кашлюку може бути небезпечною, стимулювали розроблення більш безпечних вакцин. Дослідження природної імунної відповіді на *B.pertussis* показало, що інфекція викликає утворення антитіл до чотирьох компонентів бактерії: токсину *B.pertussis* (КТ), філаментозного гемаглютиніну (ФГА), пертактину (ПРН) й фімбріальних антигенів. До складу сучасних ацелюлярних кашлюкових вакцин входять інактивовані КТ, ФГА, ПРН й антигени фімбрій 2-го і 3-го типів. Такі вакцини не менш ефективні, ніж цільна вакцина й вільні від загальних незначних побічних ефектів цільної вакцини [6]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ охоплення

трьома щепленнями кашлюково–дифтерійно–правцевою вакциною (АКДС) дітей першого року життя не менше 90% до цього часу є головним пріоритетом програм імунізації у всьому світі. Проектний рівень однаковою мірою може бути досягнутий як за допомогою цільноклітинних АКДС-вакцин (АКуДС), так і вакцин на основі безклітинного компонента (АКаДС). Тривалість захисту після курсу щеплення цільноклітинною АКДС-вакциною (3 первинних щеплення + 1 доза ревакцинації) досягає 6–12 років, що збігається з постінфекційним імунітетом після перенесеного кашлюку. Є дані, що тривалість імунітету при щепленні АКДС-вакциною на основі безклітинного компонента така сама, як і при використанні цільноклітинної АКДС-вакцини.

Кон'юговані вакцини. Хоча ацелюлярні вакцини об'єктивно більш безпечні, ніж цільні, повністю ефективну вакцину не можна, як правило, одержати з єдиного ізолюваного компонента мікроорганізму, і тепер зрозуміло, що це є наслідком необхідності активації більше, ніж одного типу клітин для ініціації імунної відповіді. Одним з наслідків цього розуміння було створення кон'югованих вакцин, які складаються з бактеріальних полісахаридів (ЛПС), видо- й типоспецифічних для певних штамів бактерій, хімічно зв'язаних з білковим носієм, що надає пептиди для активації Т-клітин і перетворює Т-клітини–незалежну в Т-клітини–залежну антиполісахаридну відповідь [7]. За рахунок використання цього підходу були отримані різні кон'юговані вакцини проти *H. Influenzae*.

Використання ад'ювантів для підсилення імуногенності вакцин. Навіть кон'юговані вакцинини, як правило, не мають сильних імуногенних властивостей: більшості з них необхідні ад'юванти, тобто речовини, які підсилюють імуногенність антигенів [8]. Вважається, що більшість, якщо не всі ад'юванти, діють на антиген–презентуючі клітини, що свідчить про важливість цих клітин в ініціюванні імунних відповідей. Полісахариди *H. influenzae*, наприклад, зручно кон'югувати із правцевим анатоксином, тому що дітей рутинно вакцинують цим білком, і їх Т-клітини вже прищеплені проти нього. Однак анатоксин правця не має імуногенних властивостей у відсутності ад'ювантів, і вакцини правцевого анатоксину часто містять алюмінієві солі, які зв'язуються полівалентно з анатоксином іонними зв'язками й селективно стимулюють антитільні відповіді. Кашлюковий токсин, який продукує *Bordetella pertussis*, діє як ад'ювант під час його використання як вакцини. У суміші із правцевим і дифтерійним анатоксинами він не тільки вакцинує проти кашлюку, але також діє як ад'ювант для двох інших анатоксинів. Ця суміш становить потрібну вакцину КДП, що одержують діти на першому році життя.

Кілька маленьких молекул, наприклад, мурамілу дипептид, виділений з мікобактерій, також діють як ад'юванти. Ще один підхід до підсилення ефективності вакцин – це одночасне введення цитокінів. Наприклад, цитокін ІЛ-12, який виробляється макрофагами і В-клітинами, стимулює синтез інтерферону- γ Т-лімфоцитами й НК-клітинами, підсилює Th1 – відповідь. Цей цитокін використовується як ад'ювант для підсилення протективного імунітету проти протозойного паразита *Leishmania major*.

Використання технології рекомбінантної ДНК у виробництві живих атенуйованих вакцин. Більшість антивірусних вакцин, що зараз використовуються, складається з інактивованих або живих атенуйованих вірусів. Інактивовані або "убиті" вірусні вакцини складаються з вірусів, оброблених таким чином, що робить їх нездатними до реплікації. Живі атенуйовані вірусні вакцини, як правило, набагато сильніші, можливо тому, що вони включають більше відповідних ефекторних механізмів, у тому числі цитостатичні CD8 Т-клітини. Інактивовані віруси не можуть синтезувати білки в цитозолі клітини, у результаті пептиди вірусних антигенів не можуть бути представлені молекулами МНС 1-го класу, таким чином, ці вакцини не

генерують цитостатичні CD8 T-клітини. У цей час використовують атенуйовані вірусні вакцини проти поліомієліту, кору, паротиту, краснухи, вітряної віспи.

Хоча атенуйовані вірусні штами містять множинні мутації у генах, що кодують деякі з їхніх білків, для патогенних вірусних штамів можливе повернення до дикого фенотипу, завдяки відповідним подальшим мутаціям. Наприклад, штам тип 3 поліовакцини Себіна відрізняється тільки за 10 з 7429 нуклеотидів від вихідного дикого типу. У надзвичайно рідких випадках може відбутися реверсія вакцини до нейровірулентного штаму, що призводить до паралічу нещасливого реципієнта. Атенуйовані мікроорганізми можуть також становити специфічні загрози для імунодефіцитних реципієнтів, у яких вони часто поведуться як вірулентні опортуністичні інфекції.

Емпіричний підхід до атенування усе ще використовується, але може бути замінений двома новими підходами, які використовують технологію рекомбінантної ДНК. Один з них – виділення й мутагенез *in vitro* специфічних вірусних генів. Мутантні гени використовують для заміни генів дикого типу у відтвореному вірусному геномі, після чого цей штучно атенуйований вірус може використовуватися для щеплення. Перевага цього підходу полягає у тому, що мутації можуть бути спроектовані таким чином, щоб повернення до дикого типу було фактично неможливим [9].

Такий підхід може бути корисним при одержанні живих вакцин проти грипу. Відомо, що вірус грипу може повторно заражати того самого хазяїна кілька разів, тому що вірусні глікопротеїни оболонки піддаються швидким і сильним антигенним змінам, що дозволяє вірусу уникати імунної відповіді. Сучасний підхід до вакцинації проти грипу складається з використання вбитих вірусних вакцин, щеплення повинні повторюватися щорічно на основі домінуючих вірусних штамів. Вакцина помірно ефективна, зменшуючи смертність у популяції людей похилого віку й захворюваність здорових дорослих. Ідеальна вакцина проти грипу повинна бути атенуйованим живим організмом, який при нанесенні на слизову оболонку дихальних шляхів має викликати імунну відповідь, типову для природної інфекції.

Виготовлення живих атенуйованих бактеріальних вакцин за допомогою селекції непатогенних або дефектних мутантів. Можливі проекти ослаблених вакцин проти сальмонел включають використання специфічних генів-мішеней, що кодують ферменти біосинтетичних шляхів амінокислот, які містять ароматичні кільця, таких, як тирозин і фенілаланін. Мутація цих генів перетворює ауксотрофні мікроорганізми, ріст яких залежить від екзогенних незамінних поживних речовин, у бактерії дикого типу, здатні до біосинтезу. Ці бактерії погано ростуть у кишечнику, але як вакцина виживають досить довго, щоб викликати ефективну імунну відповідь [10].

Щеплення проти сальмонел важливе не тільки для людей. Сучасні методи масового виробництва курчат для харчових цілей призвели до поширення серед домашніх птахів патогенних для людей штамів сальмонел, що є усе більш важливою причиною харчових отруєнь. Таким чином, у частинах світу, де поширений черевний тиф, вакцинація людей є пріоритетом. В інших частинах світу, де поширені харчові отруєння, викликані *S.typhimurium* й *enteritidis*, вакцинація курчат може зменшити захворюваність людей.

Векторний принцип створення вакцин. Ефективна жива, ослаблена протитифозна вакцина не тільки має самостійну цінність, але й може також служити вектором, що представляє антигени інших організмів. Атенуйовані штами сальмонел використовували як носії гетерогенних генів, що кодують токсин правця й антигени багатьох інших організмів, таких, як *Listeria monocytogenes*, *Bacillus anthracis*, *Leishmania major*, *Yersinia pestis* й *Schistosoma mansoni*. Кожен з них був використаний як оральна вакцина для захисту мишей проти експериментального зараження відповідним патогенним мікроорганізмом [11].

Можливе створення й вірусних векторів, які здатні переносити гетерологічні пептиди або білки інших мікроорганізмів. Наприклад, протівіспова вакцина більше не є необхідною для запобігання віспі, однак вона залишається можливим авірулентним носієм гетерологічних антигенів. У зв'язку з цим знову виникає питання щодо доцільності використання вірусу вісповакцини як вектора для виробництва вакцинних препаратів нової генерації проти низки інших інфекцій [12]. На базі цього вірусу вже розроблені вакцини проти геморагічних гарячок із нирковим синдромом, гепатитів А і В, ВІЛ-інфекції, лепри, ротавірусів, сказу та ін. Проводяться дослідження зі створення полівалентних вакцинних препаратів на основі вісповакцини. Цей підхід дозволяє імунізувати людей відразу проти кількох різних збудників, але таку вакцину не можна використати двічі, тому що сам протівісповий векторний штамп генерує тривалий імунітет, що нейтралізує ефективність її другого введення.

Синтетичні пептиди протективних антигенів у боротьбі проти інфекцій.

Один зі шляхів створення вакцин – ідентифікація Т-клітинних пептидних епітопів, які стимулюють розвиток протективного імунітету. Цього можна досягти двома способами. Одна можливість полягає у тому, щоб синтезувати ряд пептидів, які перекривають імуногенні білки, і перевірити кожний з них на здатність стимулювати захисний імунітет. Альтернативний, але не менш важкий підхід – "зворотна" імуногенетика – був використаний у випадку малярії. Спроби ідентифікувати імуногенні Т-клітинні епітопи залежать від певних асоціацій пептиду зі специфічними поліморфними варіантами молекул МНС. Ці багатообіцяльні результати ілюструють як перспективи, так і недоліки такого підходу. Справа у тому, що рестриковані за HLA пептиди, можуть не мати імуногенних потенцій у людей з дефіцитом специфічних HLA-молекул, у яких спостерігається висока сприйнятливість до природних інфекцій. Через дуже високий поліморфізм молекул МНС у людей необхідно ідентифікувати панель захисних Т-клітинних епітопів для того, щоб конструювати вакцини, що містять ряд таких епітопів, які могли б захистити більшість сприйнятливого населення.

Інша проблема з пептидними вакцинами – це їх слабкі імуногенні властивості. Особливо погано вони генерують специфічні відповіді, зв'язані з МНС I класу. Одним із можливих способів вирішення цих проблем є використання ISCOM (імунні стимулювальні комплекси) – ліпідні носії, які діють як ад'юванти, але мають мінімальну токсичність. Вони допомагають пептидам і білкам проникати у цитоплазму клітини, індукуючи рестриковані за МНС I-го класу Т-клітинні відповіді на пептиди.

Спосіб вакцинації – важлива детермінанта успіху. Більшість щеплень виконується ін'єкцією. У цього методу є дві незручності, перша – практична, друга – імунологічна. Ін'єкції є хворобливими й дорогими, для їх виконання необхідні шприци, голки й досвідчений персонал. Вони не популярні у реципієнтів, що зменшує застосування вакцини, а масові щеплення цим способом вимагають значних трудозатрат. Імунологічний недолік полягає у тому, що ін'єкція не є природним шляхом проникнення до організму більшості патогенних мікроорганізмів, проти яких спрямована вакцинація.

Багато важливих патогенів інфікують мукозні поверхні або трапляють в організм через слизові оболонки, тому важливо зрозуміти, як ці організми стимулюють мукозний імунітет, і розробляти вакцини, які можна наносити на слизову оболонку через рот або назальну інгаляцію. Ефективність такого підходу ілюстрована ефективністю живих, атенуйованих вакцин проти поліомієліту. Поліовакцина Себіна складається із трьох ослаблених поліовірусних штамів і високоімуногенна. Крім того, як дикий, так і вакцинний штамп вірусу можуть бути передані від однієї людини іншій фекально-оральним шляхом. Сальмонельозна інфекція аналогічним чином стимулює сильну мукозну і системну імунну відповідь, а її атенуйований збудник

може бути використаний як вакцина і носій гетерологічних антигенів для представлення мукозній імунній системі.

На поверхні слизової оболонки перебуває ряд сильно імуногенних бактеріальних токсинів, які здатні зв'язуватися з еукаріотичними клітинами й стійкі до протеаз. Недавно виявлено, що деякі із цих молекул, такі, як термолабільний токсин *E.coli* й кашлюковий токсин, мають ад'ювантні властивості, які зберігаються, навіть коли батьківська молекула модифікована таким чином, щоб усунути її токсичний ефект [13]. Цей факт може мати потенційне практичне значення, тому що ці молекули можуть бути використані як ад'юванти при оральній або назальній вакцинації.

Використання вакцин для лікування хронічних інфекцій. Існує багато хронічних захворювань, при яких інфекція персистує через нездатність імунної системи усунути хворобу. Ці хвороби можна поділити на дві групи: інфекції, при яких спостерігається очевидна імунна відповідь, проте вона не в змозі елімінувати патоген, і ті, які викликають лише ледь помітну імунну відповідь.

У першому випадку імунна відповідь частково є причиною патогенних ефектів хвороби. Гельмінтна інфекція *Schistosoma mansoni* пов'язана із сильною відповіддю Th2-типу, що характеризується високими рівнями циркулюючих Ig і тканинних еозинофілів та шкідливою фіброзною відповіддю на яйця *Schistosoma*, що приводить до фіброзу печінки. Мікобактерії, збудники туберкульозу й лепри, викликають персистентну внутрішньоклітинну інфекцію. Th1-відповідь сприяє збереженню цих інфекцій, а також призводить до формування гранульом і некрозу тканин. За гострою інфекцією вірусами гепатиту В й С звичайно встановлюється персистенція вірусів і ушкодження печінки, що призводить до смерті від гепатоцелюлярної карциноми або цирозу печінки. Відомо, що ВІЛ-інфекція дуже рідко закінчується елімінацією вірусу й захистом проти подальшої реінфекції.

При другій групі хронічних інфекцій переважно вірусної етіології імунна відповідь не здатна видалити інфекцію через відносну невидимість інфекційного агента для імунної системи. Прикладом цього типу інфекцій є інфекція вірусом простого герпесу 2-го типу, що передається статевим шляхом, стає латентною у нервовій тканині і викликає генітальний герпес, який часто дає рецидиви. Це, очевидно, викликано вірусним білком ICP-47, що зв'язується з TAP-комплексом й інгібує пептидний транспорт у заражених клітинах.

Існує два головних імунологічних підходи до лікування хронічних інфекцій. Один з них полягає у посиленні або зміні характеру імунної відповіді за допомогою цитокінів. Можна також зробити спробу терапевтичної вакцинації антигенами інфекційного агента в комбінації з ад'ювантами, що може призвести до перезавантаження імунної відповіді.

Модуляція імунної відповіді й вакцинація. Цитокіни – потужний засіб модуляції імунної відповіді. Цей підхід досліджується як засіб пригнічення шкідливих імунних відповідей при багатьох важливих інфекціях. Як зазначалося, патогенез фіброзу печінки при шистосомії є результатом потужної Th2-відповіді. Введення яєць *S.mansoni* разом з IL-12 не захищає мишей проти подальшої інфекції цим паразитом, але різко зменшує утворення печінкових гранульом і фіброзу у відповідь на введення яєць паразита [14]. При цьому рівень Ig і концентрація тканинних еозинофілів знижуються, а еспресія цитокінів свідчить про активацію Th1-, а не Th2-клітин.

Хоча ці результати свідчать про можливість використання комбінації антигену й цитокіну для вакцинації проти тих хвороб, проти яких відсутні повні протективні вакцини, вони нічого не говорять про те, як бути з пацієнтами зі сталою інфекцією.

ДНК-вакцинація. Останні досягнення у вакцинації здивовують навіть тих, хто розробив цей метод. Історія почалася зі спроб використання нереплікативних бактеріальних плазмід для генної терапії. Було виявлено, що при

внутрішньом'язовому введенні ДНК, що кодує вірусний імуноген, розвивався антитільний і Т-клітинний цитотоксичний імунітет, що дозволяло пізніше інфікувати піддослідних мишей цільним вірусом. Ця відповідь не ушкоджувала м'язову тканину, була безпечною й ефективною. Крім того, був відсутній ризик активної інфекції, оскільки плазміда містить лише один мікробний ген. Цей метод одержав назву "ДНК-вакцинація". ДНК, покрита незначною кількістю металевої пудри, вводиться атравматичним методом, так що металеві частки проникають крізь шкіру й трапляють у м'яз. Показана висока ефективність цієї техніки на тваринах, вона може бути досить корисною й при масових імунізаціях населення. Використання плазмід, що кодують цитокіни (GM-CSF), при імунізації генами, які кодують протективні антигени, робить вакцинацію набагато більш ефективною. Це було показано також при спробах індукції протипухлинного імунітету [15]. Поки ще не ясно, який механізм ДНК-вакцинації, чому плазмідна ДНК ефективно експресує у м'язовій тканині, м'язові клітини викликають імунітет або дендритні клітини поглинають ДНК й індують відповідь, як лімфоцити зустрічаються з антигеном, якщо він експресує у м'язових клітинах, яка безпека й загальне застосування цього методу, але зрозуміло, що ці нові розробки можуть повністю змінити вигляд вакцин, знайомий нам із часів перших дослідів Дженнера.

ВИСНОВКИ

Таким чином, вакцинопрофілактика інфекційних хвороб є чи не найбільшим досягненням сучасної медицини. Вона допомогла ліквідувати або суттєво зменшити захворюваність на декілька серйозних захворювань. Втім існує велика кількість інфекцій, до яких ще не створені щеплення. Серед сучасних вакцин найбільш поширеними є традиційні живі атенуйовані та вбиті вакцини. Багато бактеріальних вакцин використовують компоненти мікроорганізмів. Препарати, які розробляються зараз, можуть докорінно змінити наші уявлення щодо можливостей вакцинопрофілактики.

SUMMARY

The greatest triumphs of modern medicine have come from vaccination, which has eradicated or virtually eliminated several human diseases. Nevertheless, there are many important infectious diseases for which there still no effective vaccine. While the most effective vaccines are based on live microorganisms, these carry some risk and are potentially lethal to immunosuppressed or immunodeficient individuals. Better techniques for developing live, attenuated vaccines, or vaccines on immunogenic components of pathogens are therefore sought. Most viral vaccines currently in use are based on live, attenuated microorganisms, but many bacterial vaccines are based on components of the microorganism, including components of the toxins that it produces. The immunogenicity of these components may be enhanced by conjugation to a protein. Vaccines based on peptide epitopes are still at an experimental stage. The development of oral vaccines is particularly important for stimulating immunity to the many pathogens that enter through the mucosa. Cytokines have been used experimentally as adjuvants to boost the immunogenicity of vaccines or bias the immune response along a specific path.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инфекционная заболеваемость в РФ: Информационный сборник. – Москва, 2002–2007.
2. Семенов Б.Ф., Баранов А.А. Вакцинопрофилактика при нарушениях здоровья. – Москва, 2001.
3. Rabinovich N.R., McInnes P., Klein D.L. et Hall B.F. Vaccine technologies: view to the future // Science. –1994. – V.265. – P.1410 – 1404.
4. Nichol K.L., Lind A., Margolis K.L. et al. The effectiveness of vaccination against influenza in healthy, working adults // N.Engl.J.Med.–1995.–V.333.–P.889–893.
5. Шамшева О.В. Ацеллюлярные коклюшные вакцины: преимущества в безопасности и иммунологическая эффективность // Детские инфекции.–2008.–№2.–С.41–45.
6. Van den Dobbelaere G.P., van Rees E.P. Mucosal immune responses to pneumococcal polysaccharides: implications for vaccination // Trends Microbiol.–1995.–V.3.–P.155–159.
7. Vogel F.R. Immunologic adjuvants for modern vaccine formulations // Ann.N.Y.Acad.Sci.–1995.–V.754.–P.153–160.
8. Perkus M.E., Tartaglia J., Paoletti E. Poxvirus-based vaccine candidates for cancer, AIDS, and other infectious diseases // J.Leuk.Biol.–1995.–V.58.–P.1–3.
9. Guleria I., Teitelbaum R., McAdam R.A. et al. Auxotrophic vaccines for tuberculosis // Nat.Med.–1996.–V.2.–P.334–337.
10. Chatfield S., Roberts M., Dougan G. et al. The development of oral vaccines against parasitic diseases utilizing live attenuated Salmonella // Parasitology.–1995.–V.110 (Suppl).–P.17–24.

11. The Jordan Report. Accelerated Development of Vaccines. – NIAID. USA, 2000. - P.135–154.
12. Takahashi I., Marinao M., Kiyono H. et al. Mechanisms for mucosal immunogenicity and adjuvancy of Escherichia coli labile enterotoxin // J.Infect.Dis.–1996.–V.173.–P.627–635.
13. Reiner S.L., Locksley R.M. The regulation of immunity to Leishmania major // Ann.rev.Immunol.–1995.–V.13.–P.151–177.
14. Wynn T.A., Cheever A.W., Jankovich D. et al. An IL–12–based vaccination method for preventing fibrosis induced by schistosome infection // Nature.–1995.–V.376.–P.594–596.
15. McDonnell W.M., Askari F.K. DNA vaccines // N.Engl.J.Med.–1996.–V.334.–P.42–45.

Дьяченко А.Г., д–р мед. наук, професор;
Галушко Н.А., канд. мед. наук;
Липовська В.В., канд. біол. наук;
Дьяченко П.А., аспірант

Надійшла до редакції 18 грудня 2008 р.