

**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**



**ФГБНУ «Научно-исследовательский институт –
Республиканский исследовательский
научно-консультационный центр экспертизы»**

Приоритетное направление развития науки,
технологий и техники
«Науки о жизни»

ВАКЦИНОЛОГИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ, ВЫЗОВЫ И ПЕРСПЕКТИВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Подготовлен при финансовой поддержке
Минобрнауки России.
Использованы материалы, предоставленные
экспертами Федерального реестра экспертов
научно-технической сферы Минобрнауки России

МОСКВА 2015

АННОТАЦИЯ

В аналитическом обзоре изложено состояние и тенденции развития в области вакцинологии как мультидисциплинарного направления, которое базируется на достижениях в областях микробиологии, иммунологии, эпидемиологии, молекулярной биологии, генетики и биотехнологии, биоинформатики. Обозначены задачи, как не решенные за предыдущие годы, например, несостоятельность иммунного ответа при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, малярия, СПИД), так и определяемые новыми вызовами, такими как старение населения, изменение окружающей среды и климата, появление «супер-патогенов». Представлены перспективные направления развития поисковых и прикладных научных исследований в сфере разработки вакцин нового поколения, разработанные с привлечением ведущих специалистов, аккредитованных в Федеральном реестре экспертов научно-технической сферы Минобрнауки России.

ABSTRACT

This analytic review is dedicated to the newest tendencies of the development of vaccinology as a multidisciplinary discipline, which is based on the achievements in microbiology, immunology, epidemiology, molecular biology, genetics, biotechnology, and bioinformatics. It covers the tasks which have not been solved for the latest years such as a failure of the immune response of some infective diseases as tuberculosis, malaria or AIDS as the new challenge of the world-wide problems like ageing, super-pathogens, environmental and climate changes etc. The paper contemplates the most perspective directions of the development as fundamental as applied scientific researches of the new generation vaccines, which have been made in co-operation with the leading experts accredited in the Federal scientific and technical register of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцина, эпидемиология, иммунология, здравоохранение, обратная вакцинология, структурная вакцинология.

KEYWORDS: vaccine, epidemiology, immunology, health care, reverse vaccinology, structural vaccinology.

Введение

Вакцинология является одним из важнейших направлений биомедицины. Эта наука занимается разработкой вакцин и исследованиями иммунного ответа на них. Область вакцинологии охватывает широкий круг вопросов, в том числе: изучение строения и протективных свойств антигенов микроорганизмов; разработку иммуногенных конструкций и композиций новых вакцин; исследование механизмов и эффективности поствакцинального иммунитета, поствакцинальные осложнения и заболевания, и т.д. Современная вакцинология является мультидисциплинарным направлением, которое базируется на достижениях в областях микробиологии, иммунологии, эпидемиологии, молекулярной биологии, генетики и биотехнологии, биоинформатики. В настоящее время при создании вакцин используются такие новые технологии как: технологии рекомбинантных ДНК, моноклональных антител, секвенирование ДНК [1]. Эти достижения в области современной биологии позволяют говорить о переходе от вакцин XX века к вакцинам нового поколения XXI века.

Вакцины — одно из самых значительных достижений медицины, их использование к тому же чрезвычайно эффективно с экономической точки зрения. В последнее десятилетие, в связи с появлением новых проблем и вызовов, увеличился интерес к вакцинам. Вакцины входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих **национальную безопасность**, оборот которых специально регулируется законодательством Российской Федерации.

Современные проблемы и вызовы

Активизация исследований в рассматриваемой области связана с тем, что в настоящее время остается значительный список задач в области вакцинологии, которые не могли быть решены на технологическом уровне XX века. Кроме того, в XXI веке появляются и новые вызовы, связанные с появлением новых инфекций, изменениями социально-экономических факторов и окружающей среды.

На сегодняшний день, в результате развития вакцинологии и вакцинопрофилактики практически ликвидирована или контролируется заболеваемость большинством острых социально значимых инфекций: корь, полиомиелит, оспа, дифтерия, столбняк, бешенство, гепатит В и т.д. В то же время не удалось получить высокоэффективные вакцины для предупреждения таких распространенных или опасных инфекционных заболеваний как СПИД, туберкулез и малярия.

Кроме того, увеличилась заболеваемость, обусловленная теми инфекциями, с которыми человечество ранее успешно боролось. Этому способствовало появление лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов, увеличение числа ВИЧ-инфицированных пациентов с иммунной недостаточностью, ослабление систем здравоохранения в странах с переходной экономикой, увеличение миграции населения, региональные конфликты и др. [2].

Развитие медицины, и вакцинологии в частности, а также снижение инфекционной нагрузки в результате улучшения санитарно-гигиенических условий и качества жизни приводит к снижению уровня иммунитета, и создает нишу для возникновения новых заболеваний, вызываемых условно-патогенными микроорганизмами. Распространение устойчивости микроорганизмов к антибиотикам может привести к возникновению *«супер-бактерий»*, устойчивых сразу ко всем применяемым антибиотикам. В первую очередь, данная проблема актуальна для туберкулеза. Кроме того, в условиях стационаров будет происходить возникновение и распространение полирезистентных условно-патогенных микроорганизмов (например, стафилококков). В таких условиях может потребоваться переоценка роли вакцин против инфекций, в настоящее время контролируемых благодаря терапии антибиотиками.

Нарастающее вмешательство человека в окружающую среду повышает вероятность возникновения *новых высоко патогенных микроорганизмов* в результате передачи человеку вирусов животных (например, вирус

атипичной пневмонии, ближневосточный респираторный синдром, лихорадка Эбола).

Изменение климата и глобальное потепление уже привели к изменению ареала комаров рода *Aedes* – переносчиков лихорадок Денге, Западного Нила, Чикунгунья, желтой лихорадки. Очаги этих лихорадок уже были зафиксированы в Европе и в Астраханской области. Соответственно, возникнет необходимость в обосновании стратегии вакцинопрофилактики этих заболеваний в тех областях, где ранее не было необходимости в разработке или закупке вакцин.

Повышается социально-экономическая значимость зоонозов, передаваемых человеку от животных (гепатит Е, грипп, бешенство). Для предупреждения заболеваний человека необходима вакцинация домашних (птица, свиньи) и диких животных (лисы).

Повышенный интерес к вакцинам возник также и потому, что была установлена роль патогенных микроорганизмов в развитии тех заболеваний, которые ранее *не считали инфекционными*. Например, гастриты, пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *H. pylori* [3].

Развитие *трансплантологии* (а в ближайшем будущем и генной терапии) ведет к увеличению количества лиц с иммунодефицитом. Инфекционные болезни этой категории пациентов (и методы их вакцинопрофилактики) могут стать новым направлением в медицине.

Отдельной областью вакцинологии остаются *противораковые* вакцины. Для развитых стран появляются проблемы, связанные с увеличением доли пожилого населения. В вакцинологии и эпидемиологии инфекционных болезней это означает появление группы населения со сниженным иммунитетом, с угасшей иммунологической памятью на прививки, сделанные в детском возрасте. Вакцинология *пожилого населения* уже становится заметной отраслью науки.

Новые подходы в области вакцинологии

В последние годы появились новые подходы для изучения иммунопатогенеза инфекционных заболеваний и ответа организма на вакцины.

Основа большинства вакцин - инактивированный или аттенуированный (ослабленный) микроорганизм. Во многих случаях такие вакцины вызывают *гуморальный иммунный ответ* (активация В-лимфоцитов) и могут предупреждать заболевание. Существует, однако, ряд возбудителей, мало чувствительных к гуморальному иммунитету, слабо иммуногенных или характеризующихся слишком высокой вариабельностью иммунологических эпитопов*. В таких случаях требуется разработка вакцин на основе других технологий, в частности, вакцин, *стимулирующих клеточный иммунитет* (активация Т-лимфоцитов).

Эксперты полагают, что научной основой при разработке вакцин XXI века будет именно *иммунология*, и в меньшей степени новые знания об инфекционных агентах (Рисунок 1).

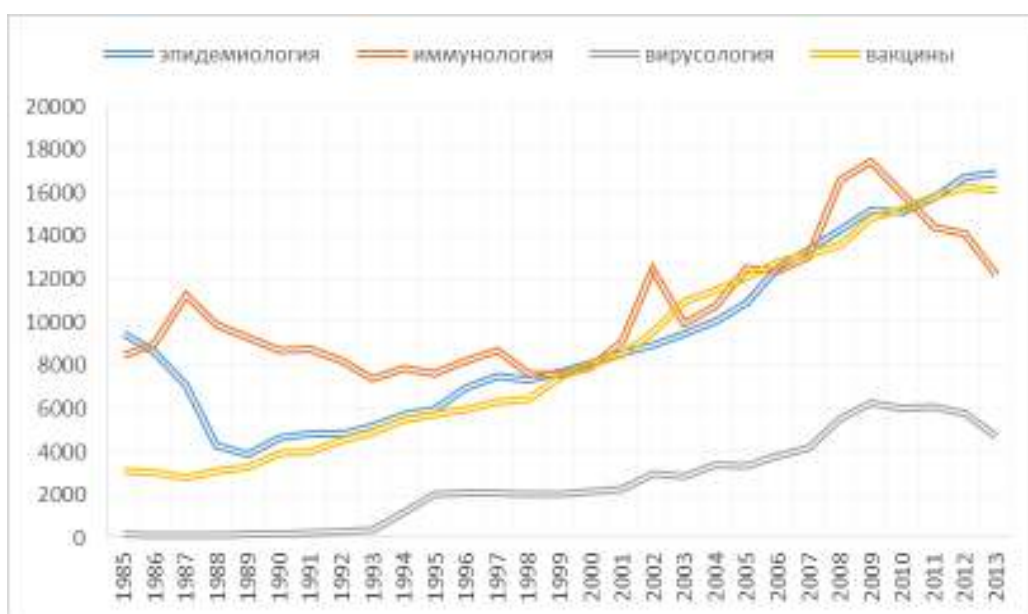


Рисунок 1 – Динамика публикаций по научным направлениям (данные Scopus, поиск по ключевым словам «epidemiology», «immunology», «virology», «vaccine»)

* **Эпитоп** (англ. *epitope*) — часть макромолекулы антигена, которая распознаётся иммунной системой (антителами, В-лимфоцитами, Т-лимфоцитами)

Иммунология является одной из самых активно развивающихся и конкурентных областей молекулярной биологии и медицины. Она дает как новые мишени для разработки лекарственных препаратов, так и способы воздействия на мишени в других областях медицины, например, моноклональные антитела к рецепторным молекулам, уже используемые при лечении ряда заболеваний.

Примерами лекарственных средств на основе моноклональных антител являются ипилимумаб (Ервой), используемый для лечения меланомы, трастузумаб (Герцептин) - для лечения рака молочной железы и ритуксимаб - для лечения хронического лимфолейкоза.

На сегодняшний день в этой области накоплен значительный технологический потенциал, состоящий из:

- знаний о механизмах активации иммунного ответа при различных инфекциях и патологических состояниях;
- методов изучения иммунного ответа: способов детекции отдельных этапов сигнальных путей, микроскопических методов, молекулярных методик;
- технологий производства моноклональных антител для воздействия на отдельные этапы иммунного ответа;
- способов специфической стимуляции отдельных путей иммунного ответа при помощи адъювантов, малых молекул и т.д.

Таким образом, на сегодняшний день имеется значительный объем фундаментальных знаний, которые могут быть реализованы в продукты для здравоохранения.

Этапы развития технологий разработки вакцин

Бурное развитие экспериментальной биологии в последние 30 лет принесло свои плоды и в области создания вакцин. На рисунке 2 представлена последовательная смена технологий от классических методов до современных. Так, на смену эмпирическому подходу приходят новые

технологии XXI века, которые помогают обойти ограничения, присущие классическим методам.

Эмпирические подходы, состоящие в основном в использовании убитых или живых аттенуированных микроорганизмов, частично очищенных компонентов патогенов (субъединичные вакцины) или полисахаридов, представляющие собой стартовую точку вакцинологии, привели к успешному избавлению от многих опустошительных заболеваний. В течение последних 30 лет несколько новых технологий, таких как технология рекомбинантных ДНК, гликоконъюгирование, обратная и структурная вакцинология открывают новые возможности для создания новых вакцин, ранее считавшихся нереализуемыми [4].



Рисунок 2 – Технологии разработки вакцин [4].

Так, использование в вакцинологии технологии рекомбинантных ДНК привело к созданию **рекомбинантных вакцин**, защищающих от гепатита В, боррелиоза и вируса папилломы человека.

Развитие химии полисахаридов привело к созданию **гликоконъюгированных вакцин**. Полисахариды и ранее использовались для вакцинирования от менингококка, *Streptococcus pneumoniae* и гемофильной инфекции типа *b*. Однако простые полисахариды обладают недостаточной иммуногенностью, особенно у детей младше двух лет, которые являются основной целевой группой этих прививок. Конъюгация полисахаридов с белками-носителями помогла обойти это ограничение и значительно повысила эффективность полисахаридных вакцин.

Ещё более молодая область – **обратная вакцинология** – обязана своим появлением значительному прогрессу в области секвенирования ДНК. Первым успешным достижением этого направления стала вакцина от менингококка (*Neisseria meningitidis*) группы В. Использование «старых» методов не позволяло создать эффективную вакцину в силу антигенной гипервариабельности этого микроорганизма. Геном менингококка был секвенирован, и при помощи методов биоинформатики были отобраны потенциальные антигены – белки, которые располагаются на поверхности клетки или секретируются, и при этом присутствуют у различных штаммов. При помощи обратной вакцинологии на данный момент созданы вакцины от нескольких различных патогенов, таких как стрептококки групп А и В, менингококк группы В, золотистый стафилококк и т.д. (Рис. 2).

Несмотря на значительный прогресс, до сих пор остаётся нерешенной задача создания эффективных вакцин от таких распространённых и опасных инфекций, как туберкулёз, малярия и ВИЧ. Активно развивающиеся в настоящее время **структурная и синтетическая биология** могут стать основой технологий следующего поколения в вакцинологии. Высокопроизводительные методы в различных областях экспериментальной биологии, вкупе с прогрессом в иммунологии позволят идентифицировать

антигенные эпитопы на основании предсказания их структуры. Более того, с помощью структурной вакцинологии можно проводить рациональный дизайн вакцин, например, несущих несколько антигенных эпитопов с целью расширения иммунности.

В настоящее время нарастает понимание роли клеточного ответа для защиты от инфекционных заболеваний и необходимости активации вакциной как гуморального, так и клеточного иммунитета. Для активации клеточного ответа хорошо подходят **ДНК-вакцины и рекомбинантные вакцины**, например, вирусы осповакцины, везикулярного стоматита, аденовирусы и т.п., экспрессирующие антигены других инфекционных агентов. В настоящее время таких вакцин на рынке нет, но ведутся многочисленные научные исследования в этом направлении.

Исследование молекулярных механизмов представления антигена иммунной системе позволяет проводить разработку адъювантов не эмпирически, а на основании знания фундаментальных принципов биологии. В последние годы возникла новая область иммунологии – **иммунология *in situ***, т.е. изучение в реальном времени под микроскопом молекулярных событий в месте введения вакцины. Этот метод позволяет подбирать адъюванты для оптимальной активации иммунного ответа [5].

Технологические решения

Как было упомянуто выше, одним из современных вызовов является изменение окружающей среды, которое может приводить к появлению новых патогенов. Как правило, полный цикл разработки вакцины занимает 10-15 лет, причем большую часть этого времени требует не создание самой технологии, а создание и сертификация производства, клинические испытания и т.д. Тогда как, при возникновении новых инфекций требуется начать производство вакцины в течение 6 месяцев. Прогресс в области разработки синтетических вакцин позволит создать так называемые вакцинные платформы по производству трансгенных вирусов, где безопасность будет обеспечиваться основой (backbone) вируса (вирусного

вектора, плазмидной конструкции), а необходимый антиген будет экстренно вставляться в основу при возникновении необходимости. Такая схема уже реализована при изготовлении сезонных вакцин от гриппа, где сертифицируется не конкретный вакцинный вирус, а технологическая цепь, позволяющая оперативно менять антигенные свойства вакцины. В ближайшем будущем ожидается разработка подобных вакцинных платформ для борьбы с потенциальными возникающими инфекциями и противодействия биотерроризму.

Анализ динамики публикаций

Значимым условием динамичного развития медицины в современном мире является эффективная работа научного сообщества, проявляющая в публикательной активности. В последние годы в мире наблюдается плавный рост числа публикаций, посвященных вакцинам - от почти 8000 статей в 2000 г. (по данным базы данных Scopus) до 16137 в 2013 г. (Рис. 3).

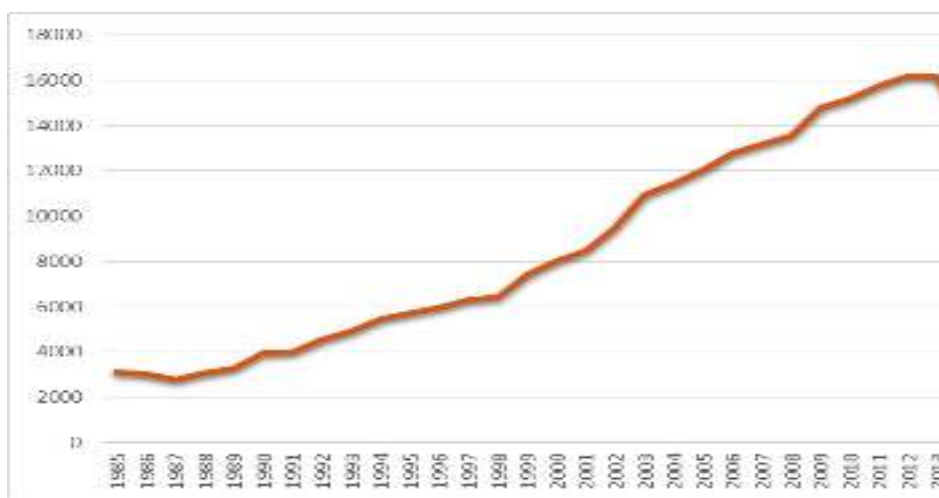


Рисунок 3 – Количество публикаций в мире по ключевому слову «вакцина» (vaccine). База данных Scopus.

По вакцинам, которые давно применяются на практике - вакцины от полиомиелита, кори, оспы, гепатита В, количество публикаций практически не растет или снижается. При этом растет количество публикаций по вакцинам, находящимся на стадии разработки - вакцины от малярии, ВИЧ (Рис. 4). Однако их доля в общем количестве публикаций остаётся примерно

одинаковой, а для ВИЧ несколько уменьшается. В рассматриваемый период резко выросла доля публикаций по вакцинам от гриппа, что, по всей видимости, связано с эпидемиями «птичьего» и «свиного» гриппа (Рис. 4).

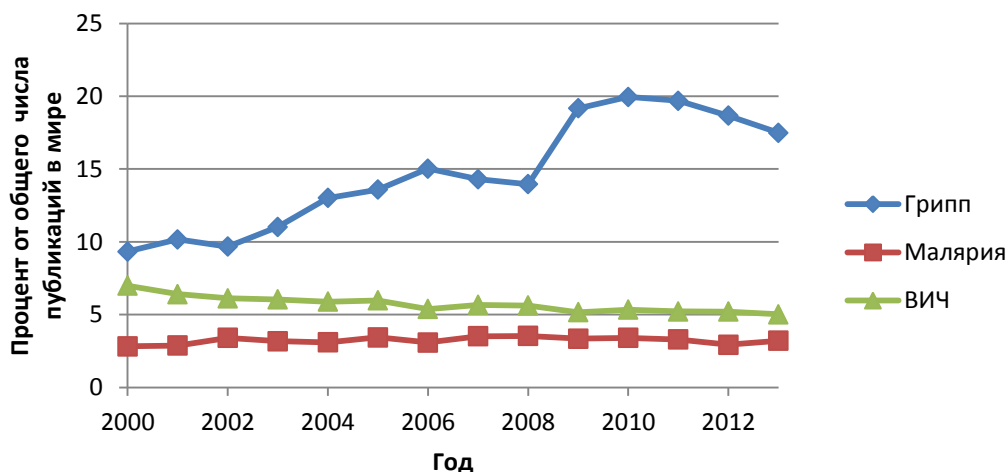


Рисунок 4 – Общемировая публикати́вная активнос́ть в области разработки вакцин против гриппа, малярии и ВИЧ по данным Scopus

На рисунке 5 представлена публикати́вная активнос́ть в сфере вакцинологии по странам. Наибольшее количество публикаций в этой сфере приходится на США (92442), затем Великобританию (25118), Францию (14837) и Германию (13839). В России количество публикаций на январь 2015 г составило всего 1500. Это отчасти объясняется тем, что многие специализированные российские журналы не индексируются в Scopus. Кроме того, порядка 70% работ из РФ публикуются на русском языке в журналах с импакт-фактором менее 1, т.е. не проходят независимую экспертизу и не видны для мирового научного сообщества. Большая часть англоязычных публикаций из РФ является результатом участия в международных мультицентровых исследованиях.

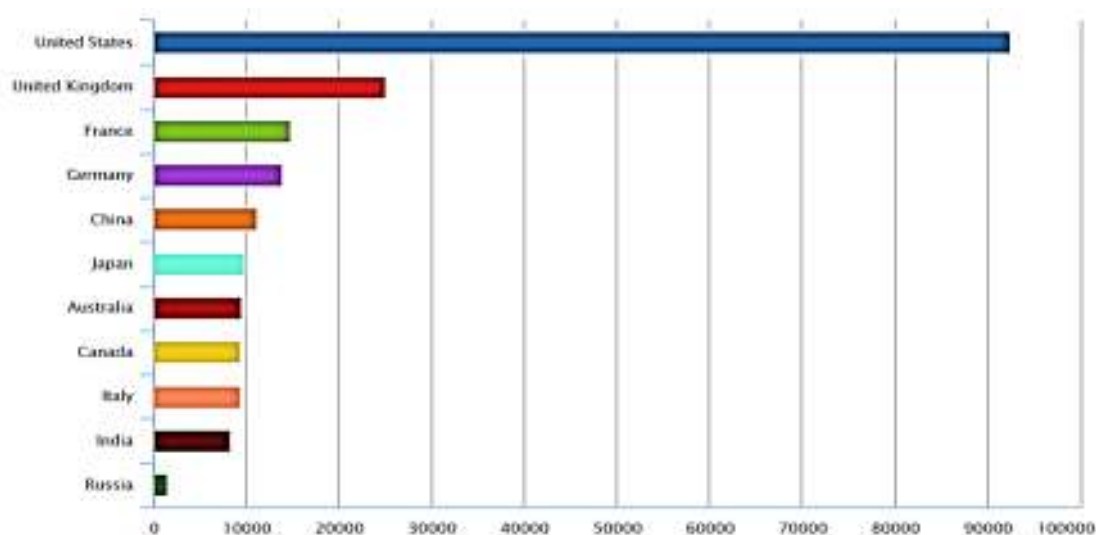


Рисунок 5 - Количество публикаций по странам по ключевому слову «вакцина» (vaccine). База данных Scopus.

Абсолютное количество российских публикаций, индексируемых международной базой данных Scopus, растёт. При этом доля российских публикаций от общего числа статей, посвященных вакцинам, колеблется около 0,5%, но имеет небольшую тенденцию к увеличению (Рис. 6).

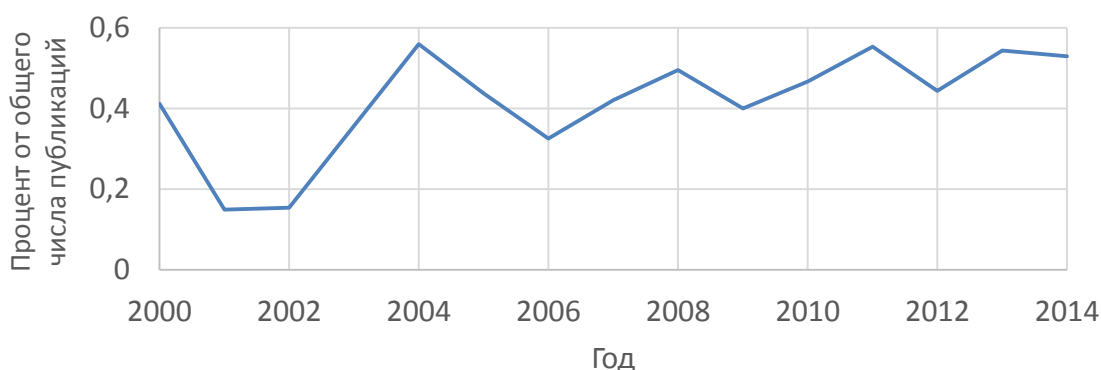


Рисунок 6 – Доля российских публикаций в общемировом количестве публикаций, посвященных вакцинам (база данных Scopus).

Патентный анализ

Резкий рост патентной активности по технологиям, связанным с вакцинами, наблюдался в 1999-2004 гг. В настоящее время патентная активность в данной области остается на стабильном уровне, порядка 500 заявок в год во всем мире. Учитывая постоянный рост совокупной патентной активности в мире, можно говорить о снижении относительного количества

патентов в отрасли за последние 10 лет. Большая часть заявок подается изобретателями из США, стран ЕС и Китая (37%, 30% и 8%, соответственно) (Рис. 7) [5].

Более половины патентов в области вакцинологии подаются фармакологическими компаниями. Лидерами по количеству патентов (более 200 заявок) являются следующие компании-производители вакцин (вместе с дочерними компаниями): Glaxosmithkline, Pfizer, Novartis, Merck, Sanofi-Avensis.

Количество патентов из РФ составляет порядка 3% от мировых заявок (Рис. 7). Данный показатель можно считать высоким, учитывая, что только 0,5% научных публикаций в данной области происходят из РФ. Следует отметить, однако, что если для патентов по вакцинам дополнительные заявки (расширение семейства патентов) подаются в среднем в 5 странах (патентных офисах), то для патентов из РФ расширение семейства практически не практикуется.

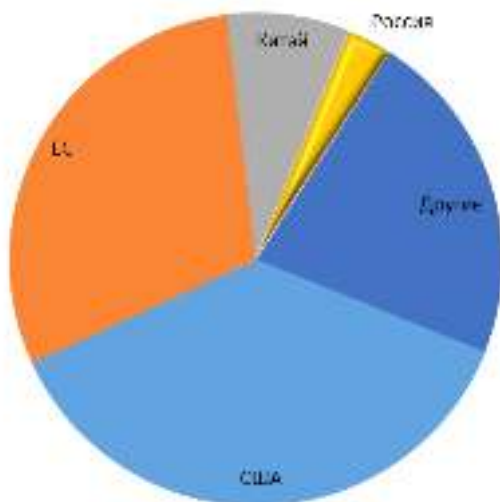


Рисунок 7 – Патентная активность в области вакцинологии в разных странах [5].

Следует полагать, что патенты из РФ подаются либо для реализации только в РФ, либо для генерации отчетности, а не для коммерциализации.

Состояние вакцинологии в России

К сожалению, надо отметить, что в настоящее время в РФ практически утрачены фундаментальные научные школы по многим направлениям микробиологии. В результате подготовка кадров для развития микробиологического производства не соответствует требованиям индустрии. Отставание РФ в области вакцинологии (условно 20-30 лет) намного значительнее, чем, например, в молекулярной диагностике (условно 5-10 лет) или даже в фармакологии. Кроме того, в вакцинологии коррупция и лоббизм более выражены, чем в других отраслях биотехнологии. Отсутствует связующее звено между разработчиками технологий и производителями вакцин, поскольку и те, и другие не всегда заинтересованы в освоении производства новых продуктов как по объективным (длительный цикл разработки, неясные рыночные перспективы), так и по субъективным причинам. Отсутствует ниша для малого предпринимательства. Самые современные вакцины, производимые в РФ, например, вакцина от гепатита В, по технологическому уровню соответствуют 1980-м гг. Вакцин и разработок на основании современных технологий практически нет. Ряд производимых вакцин не соответствует международным стандартам (в частности, GMP), из чего следует невозможность экспорта и, соответственно, узкий рынок для отечественных вакцин. При этом зачастую экономически нецелесообразно разрабатывать вакцины только для рынка РФ, поскольку объем внутреннего рынка не всегда оправдывает стоимость разработки и клинических испытаний. Весь рынок вакцин в РФ - 350 млн. долл. в год, срок окупаемости коммерчески привлекательных проектов в условиях РФ - не более 5-7 лет, стоимость полного цикла разработки и лицензирования новой вакцины - 50-100 млн. долл., длительность полного цикла разработки - 7-10 лет.

Ресурсы для проведения исследований и разработок по вакцинологии в РФ крайне ограниченные. Как было отмечено выше, количество активно работающих и публикующихся групп невелико, и, как правило, наиболее

успешные группы являются международными. Научная инфраструктура в России развита очень слабо. Доставка реактивов из Европы и США занимает от 1 до 3 месяцев, цены на расходные материалы и оборудование для биотехнологии в РФ в среднем в 1,5-2 раза выше, чем в США. Отсутствуют виварии, одновременно соответствующие требованиям биотехнологии (SPF - specific pathogen free) и биобезопасности для доклинического испытания вакцин.

Однако следует отметить, что ряд групп отечественных ученых имеют перспективные наработки по вакцинологии, которые могут быть использованы для разработки новых вакцин. В отдельных вузах уровень подготовки кадров приближается к мировому. Так во ФГУП Государственный НИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России разработан и создан активный агент кандидатной вакцины против ротавируса А — гибридные белки VP6VP8 и FliCVP6VP8. На основе белков вируса натуральной оспы создаются препараты для коррекции тяжелых патологических состояний неинфекционной, в том числе аутоиммунной, природы (ГНЦ ВБ «Вектор»). Патент «Вакцина против гриппа и способ её получения», подтверждающий авторство коллектива ученых филиала НПО «Микроген» в Уфе на технологию получения новой расщепленной (сплит) гриппозной сезонной вакцины, был выдан июле 2014 года. После проведения всех необходимых медицинских испытаний новой сплит-вакцины в НПО «Микроген» планируют уже в 2016 году вывести на рынок современную высокоочищенную и иммунологически активную вакцину против гриппа, защищенную патентом и выпускаемую без использования адъювантов (усилители иммунного ответа). На том же предприятии были разработаны первые пентавакцины российского производства (две ассоциированные пентавалентные вакцины АКДС Геп В Hib, содержащие цельноклеточную коклюшную вакцину (ЦКВ) и бесклеточную коклюшную вакцину (БКВ), которые уже готовы к клиническим испытаниям. Ведется разработка вакцины нового поколения против клещевого энцефалита с репродукцией

вируса на линии перевиваемых клеток [6]. В ЧНИУ «Биомедицинский центр» и ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА России стартовала 2-я фаза клинических испытаний отечественной терапевтической ДНК-вакцины нового поколения против СПИДа [7]. Можно перечислить и другие центры компетенции в области вакцинологии: ФГБУ "НИИ гриппа" МЗ РФ, ФГБУ «Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова» РАМН, ФГБУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ.

В прогнозных исследованиях ВШЭ уровень исследований и разработок в области создания новых вакцин был определен как «заделы», что предполагает наличие базовых знаний, компетенций и инфраструктуры, которые могут быть использованы для форсированного развития соответствующих направлений исследований. В то же время, уровень развития иммунобиотехнологии в области разработки новых средств иммунопрофилактики на основе технологий биоинженерии и методов коррекции иммунного ответа и исследований адаптивного иммунитета, был оценен ещё выше. Он обозначен как «возможность альянсов», что подразумевает наличие отдельных конкурентоспособных коллективов, осуществляющих исследования на высоком уровне и способных на равных сотрудничать с мировыми лидерами [8, 9].

Мероприятия по созданию вакцин нового поколения предусмотрены в ФЦП "Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу", в рамках направления "Биофармацевтика" (постановление Правительства РФ от 17.02. 2011 г. № 91). В соответствии с индикаторами программы к 2020 намечено 100% импортозамещение по вакцинам, диагностическим наборам и лечебным препаратам. Проведение исследований по разработке вакцин нового поколения предусматривается в следующих документах:

«Комплексной программе развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года»;

«Стратегии развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года»;

Проекте Стратегической программы исследований Технологической платформы «Медицина будущего»;

ФЦП "Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2014 - 2020 годы", которая, в соответствии с постановлением Правительства от 15.04.2014, №301, входит в Государственную программу Российской Федерации "Развитие науки и технологий".

Социально-экономические барьеры и рынок

Реализация теоретических наработок в вакцинологии требует значительно больше времени и ресурсов, чем в других областях медицины. Во-первых, число производителей вакцин ограничено, и конкуренция ниже, чем в фармакологии. Во-вторых, оценка социально-экономического эффекта и целесообразности внедрения новых вакцин недостаточно точная и зависит от методики подсчета. В большинстве случаев покупателем вакцин выступает государство, и принятие решений может занимать продолжительное время. Наконец, клинические испытания истинной эффективности вакцин (т.е. снижения заболеваемости и социально-экономического ущерба) требуют больших выборок и занимают больше времени, чем испытания лекарственных средств.

Мировой рынок биофармацевтических препаратов в 2010 году составил около 161 млрд долларов США. Общий объем биофармацевтического рынка к 2015 году оценивается в 264 млрд долларов США. Наиболее быстрая динамика роста продаж ожидается для препаратов моноклональных антител, их продажи должны вырасти с 37 млрд долларов США в 2010 году до 60 млрд долларов США в 2015 году.

Объем продаж вакцин в мире в 2010 году составил 20 млрд долларов США. В 2010 году была зарегистрирована первая терапевтическая, а не профилактическая онковакцина Провендж (Provenge) компании Дендерон

(Denderon). Всего в клинических исследованиях находится 140 противораковых вакцин. Общий объем продаж онковакцин к 2015 году составит более 25 млрд долларов США [3].

Сектор биотехнологических фармацевтических продуктов в России составляет в настоящее время более 750 млн. долл. США при доле отечественных препаратов на Российском рынке только 11,87%. Из них доля вакцин составляет 13,44% [10].

Наиболее важными продуктами российского рынка являются вакцины, входящие в Национальный календарь прививок. В денежном выражении самая большая доля рынка (около 3-5 млрд руб. в год) приходится на новые вакцины Национального календаря прививок, которые не производятся в РФ или для которых в РФ нет полного цикла производства: инактивированная вакцина от полиомиелита, вакцина от пневмококковой инфекции. Живые вакцины (БЦЖ, полиомиелит, корь) стоят дешевле и занимают меньшую долю рынка в денежном выражении. Не входящие в Национальный календарь вакцины (например, папилломавирусная, менингококковая) имеют значительно меньшую рыночную долю.

В перспективе рынок вакцин имеет потенциал для кратного роста, в том числе за счет расширения списка инфекций, входящих в Национальный календарь прививок. В развитых странах он шире, чем в РФ, и обычно в него входят 14-16 прививок. В России в 2010 году в список входили вакцины от десяти инфекций (вирусного гепатита В, туберкулеза, дифтерии, столбняка, коклюша, кори, краснухи, свинки, полиомиелита и гриппа). В 2011 году была добавлена вакцинация от гемофильной инфекции, а в 2014 – против пневмококковой. Планируется и дальше расширять календарь, и внести в него вакцину от ветряной оспы в 2015 г. и ротавирусной инфекции - в 2016 г. [11,12].

В перспективе 10-20 лет возможно создание и внедрение «супер-поливалентных» вакцин от вирусов-возбудителей ОРВИ, которые позволят ликвидировать экономический урон от ОРВИ. Объем рынка таких вакцин,

обоснованный их экономической эффективностью, может быть более 1 млрд долл. в год.

Рост затрат на здравоохранение и повышение цены жизни в страховой медицине позволят разработку вакцин для пожилых лиц, беременных, лиц с иммунодефицитом и т.п., а также вакцин для снижения заболеваемости неопасными заболеваниями, вызывающими снижение трудоспособности (например, ОРВИ). Для России данное направление на сегодняшний день не является приоритетным, т.к. продолжительность жизни низкая (в 2014 году – 66,05 лет, 129 место в мире), а финансирование здравоохранения ограниченное [13]. В случае благоприятного развития демографической обстановки актуальность этого направления будет возрастать.

Перспективные направления развития в сфере вакцинологии в России

По мнению экспертов Федерального реестра экспертов научно-технической сферы Минобрнауки России (ФРЭ) в настоящее время для Российской Федерации приоритетное значение имеют:

- разработка живых аттенуированных вакцин от гриппа;
- производство папилломавирусной вакцины;
- разработка новых ветеринарных вакцин (африканская чума свиней, гепатит E);
- разработка вакцины от российских штаммов - возбудителей геморрагической лихорадки с почечным синдромом (Пуумала);
- разработка современной инактивированной вакцины от полиомиелита (единственная вакцина Национального календаря, которая не производится в РФ);
- разработка вакцины от менингококка типов А, В и С;
- разработка "конвейера" для разработки и производства высокотехнологичных вакцин на основе обратной генетики, в том числе системы быстрого реагирования на возникающие инфекции.

На основе анализа материалов, предоставленных экспертами ФРЭ, были сформулированы **предложения по актуальным направлениям развития в сфере разработки вакцин и вакцинопрофилактики** с учетом региональных и локальных факторов.

1. Разработка комплексной профилактики гриппа с использованием живых рекомбинантных вакцин. Создание системы экстренной разработки вакцин, включающей создание вакцинного вируса, его промышленную наработку и алгоритмы принятия решений на применение с целью обеспечения экстренного ответа на возникающие эпидемии.

Система для вакцинопрофилактики гриппа может включать в себя:

- основу (backbone) для быстрого создания аттенуированных штаммов, где устойчивая аттенуация достигается за счет сегментов вирусного генома, не связанных с антигенными свойствами (т. е. с белками гемагглютинина и нейраминидазы), а требуемые поверхностные белки вводятся в вектор путем реассортации;
- систему контроля качества и безопасности, которая обеспечит разрешение использования новых антигенных вариантов вакцины без дополнительных клинических исследований;
- систему надзора за гриппом;
- производственную систему для быстрой наработки вакцинного вируса;
- стандартизованную и научно обоснованную систему принятия решений о смене вакцинного вируса, проведении экстренной вакцинации и т.д. без необходимости дополнительного согласования отдельных мероприятий.

Рынок – все население РФ, как минимум - дети и пожилые лица, у которых грипп протекает наиболее тяжело. Объем рынка для вакцины можно приблизительно оценить в 1 млрд руб. в год. Экономический ущерб от гриппа в России в среднем составляет примерно 10,2 млрд руб., что

соответствует 75% всех экономических потерь от инфекционных заболеваний [14].

2. Разработка синтетических штаммов вируса полиомиелита для производства инактивированной вакцины.

В настоящее время в РФ применяется схема вакцинации от полиомиелита, которая предусматривает последовательное применение сначала инактивированной, а потом живой аттенуированной вакцины. Инактивированная вакцина в РФ не производится, закупается за рубежом. Необходимо создание новых штаммов, аттенуированных (т.е. со сниженной вирулентностью), но с хорошими техническими характеристиками и с новыми антигенными свойствами с учетом изменчивости вируса полиомиелита за последние 60 лет.

Объем рынка для вакцины можно приблизительно оценить в 2 млрд руб. в год. В дальнейшем целесообразно введение новой инактивированной вакцины от полиомиелита в состав поливалентных вакцин (например, АКДС).

3. Разработка вакцины от онкогенных вирусов папилломы человека.

Эта вакцина необходима для предупреждения заболеваемости онкологическими заболеваниями (в первую очередь, раком шейки матки). Важнейшим продуктом должна стать инактивированная поливалентная вакцина, которая будет предотвращать инфицирование 4-6 наиболее онкогенными типами вируса папилломы человека. Введение вакцины от ВПЧ в Национальный календарь прививок позволит в перспективе 20 лет практически полностью ликвидировать заболеваемость рядом опухолей. Объем рынка для вакцины можно приблизительно оценить в 1 млрд руб. в год. В дальнейшем, возможно, будет расширить спектр серотипов вируса в вакцине.

4. Производство хантавирусной вакцины для предупреждения геморрагической лихорадки с почечным синдромом.

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) является самым распространенным зоонозом в РФ. Регионами с наибольшей заболеваемостью ГЛПС являются Башкирия, Татарстан, Удмуртия, Самарская область и Ульяновская область. В Китае была разработана вакцина от ГЛПС и показана ее эффективность для снижения заболеваемости. Однако, эта вакцина не вызывает иммунитета к хантавирусам, преобладающим в РФ (в первую очередь, Пуумала). Организация производства вакцины от ГЛПС на основе российских штаммов позволит снизить заболеваемость ГЛПС в эндемичных регионах. В настоящее время в РФ регистрируется около 10 тысяч случаев ГЛПС в год. Вакцинация населения в эндемичных областях позволит ликвидировать большую часть заболеваемости. Экономический эффект от снижения заболеваемости может составить до 1 млрд руб. в год, объем рынка для вакцины - порядка 200 млн руб. в год.

5. Создание платформы для экстренного создания вакцин от возникающих инфекций на основе рекомбинантных микроорганизмов.

Возникающие вирусы являются одной из наиболее **значимых проблем здравоохранения**. Разработка вакцин от возникающих вирусов занимает длительный срок, значительно превышающий скорость развития эпидемий. Для оперативной разработки таких вакцин необходимо создать технологическую платформу, способную быстро производить трансгенные вирусные конструкции на основе детально охарактеризованных вирусных векторов, развернуть их промышленное производство, обосновать безопасность применения при условии невозможности полноценных клинических испытаний конкретной вакцины. Платформа для экстренного создания вакцин от возникающих инфекций должна включать в себя:

– основу вакцин - детально охарактеризованные векторные системы на основе ряда вирусов, например, поксвирусов, вируса

везикулярного стоматита, альфавирусов. Безопасность иммунизации человека и животных вакцинами на основе таких рекомбинантных вирусов должна быть доказана с использованием ряда антигенов микроорганизмов, имеющих значение в здравоохранении и ветеринарии. Разрешительная документация должна допускать смену антигена без необходимости новых клинических испытаний;

- систему контроля качества и безопасности, которая обеспечит разрешение использования новых антигенных вариантов вакцины без дополнительных клинических исследований;

- систему надзора за возникающими инфекциями;

- производственную систему для быстрой наработки вакцинного вируса;

- стандартизованную и научно обоснованную систему принятия решений о разработке и применении экстренных вакцин в случае возникновения новых микроорганизмов, представляющих угрозу.

Создание такой платформы будет иметь ключевое значение для развития биотехнологии, поскольку полученные наработки могут быть применены для решения широкого диапазона задач в области генной терапии, для создания персонализированных (узконишевых) вакцин, фундаментальной вирусологии и т.д.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на данный момент перед вакцинологией стоят разнообразные задачи, как не решенные за предыдущие годы, например, несостоятельность иммунного ответа при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, малярия, СПИД), так и определяемые новыми вызовами, такими как старение населения, изменение окружающей среды и климата, появление «супер-патогенов». Для решения этих задач в вакцинологии XXI века создаются новые технологии создания вакцин, основанные на современных достижениях молекулярной биологии, клеточной биологии и иммунологии. Технологии рекомбинантных ДНК,

гликоконъюгирования и обратной вакцинологии уже позволяют создавать вакцины, ранее считавшиеся невозможными. Использование в вакцинологии разработок в области структурной и синтетической биологии позволят продвинуться по этому пути ещё дальше, преодолеть ограничения современных методов и значительно сократить цикл производства вакцин.

Российская вакцинология в области исследований и в производстве современных вакцин значительно отстает от таковой в развитых странах. Однако, несмотря на многочисленные препятствия, в нашей стране существуют как научные коллективы, активно работающие на мировом уровне, так и заделы в производстве. В связи с этим, были предложены актуальные для России направления развития в области вакцинологии, необходимые для здравоохранения и биологической безопасности.

Список литературы

1. Интернет ресурс «Общая иммунология и иммунизация» allimmunology.org, URL: <http://allimmunology.org/immunologicheskij-slovar/v/vakcinaciya-vakcinologiya>
2. Актуальность разработки новых вакцин. Интернет ресурс. URL: <http://gen-inj.narod.ru/621.htm>
3. Комплексная программа развития биотехнологий в Российской Федерации на период до 2020 года (утв. Правительством РФ от 24 апреля 2012 г. № 1853п-П8).
4. Finco O., Rappuoli R. Designing Vaccines for the Twenty-First Century Society // Front Immunol. 2014. №5. Article 12.
5. Аналитический документ «Выявление ведущих тенденций и основных факторов, определяющих развитие сферы исследований и разработок в тематической области «Медицина и здравоохранение», с учётом планов стратегического развития и инновационного потенциала отраслей промышленности Российской Федерации в части «Создание новых высокоэффективных вакцин», составленный А.Н. Лукашевым. ФГБНУ НИИ РИНКЦЭ, База данных Федерального реестра экспертов научно-технической сферы, 2014.
6. Информационное агентство Мангазея. URL: <http://www.mngz.ru/medicine/>, <http://www.mngz.ru/medicine/449604-pervye-pentavakciny-rossiyskogo-proizvodstva-gotovy-k-klinicheskim-ispytaniyam.html>
7. Публичный доклад по биомедицине/Материалы МАЦ, 2014.
8. Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Биотехнологии / под. ред. Л.М. Гохберга, М.П. Кирпичникова. – Москва: Министерство образования и науки Российской Федерации, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 2014.
9. Прогноз научно-технологического развития России: 2030. Медицина и здравоохранение / под. ред. Л.М. Гохберга, Л.М. Огородовой. – Москва:

Министерство образования и науки Российской Федерации, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 2014.

10. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года. Утв. приказом Минпромторга России от 23.10.2009 г., №956.

11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации (Минздрав России) от 21 марта 2014 г. N 125н г. Москва "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям".

12. Медицинский портал для эпидемиологов, врачей других специальностей и всех интересующихся своим здоровьем «Эпидемиолог.ру». Каталог вакцин, зарегистрированных в России. URL: http://www.epidemiolog.ru/catalog_vac/.

13. Средняя продолжительность жизни в России и странах мира в 2014 году сайт «Деловая жизнь». URL: bs-life.ru

14. Денисов Л.А., Иванов Р.А., Морозов Д.В. Разработка рекомбинантной противогриппозной вакцины с повышенной иммуногенностью/ Биотехнологическая компания ЗАО «Биокад»/ разработка и создание вакцин нового поколения, проблемы обеспечения региональных и локальных потребностей сб. трудов (Минобрнауки, семинар Россия - АСЕАН, Москва, 2008).