



**ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи»
Минздрава России**

ВАКЦИНЫ И ВАКЦИНАЦИЯ

Должикова Инна Вадимовна

Государственная коллекция вирусов

1. История вакцинации
2. Особенности вакцинации в РФ
3. Разработка вакцин
4. Мифы и правда о вакцинации



История вакцинации



Иммунопрофилактика сегодня значится первой в списке **10 величайших достижений здравоохранения XX века** и является фактором экономического роста в мировом масштабе.

Ежегодно
ВАКЦИНАЦИЯ
ПРЕДОТВРАЩАЕТ
(по данным ВОЗ):

180 млн

случаев заболеваний
коклюшем,
дифтерией,
столбняком, корью



3,2 млн

смертельных
исходов этих
инфекций



400 тыс.

паралитических
форм
полиомиелита

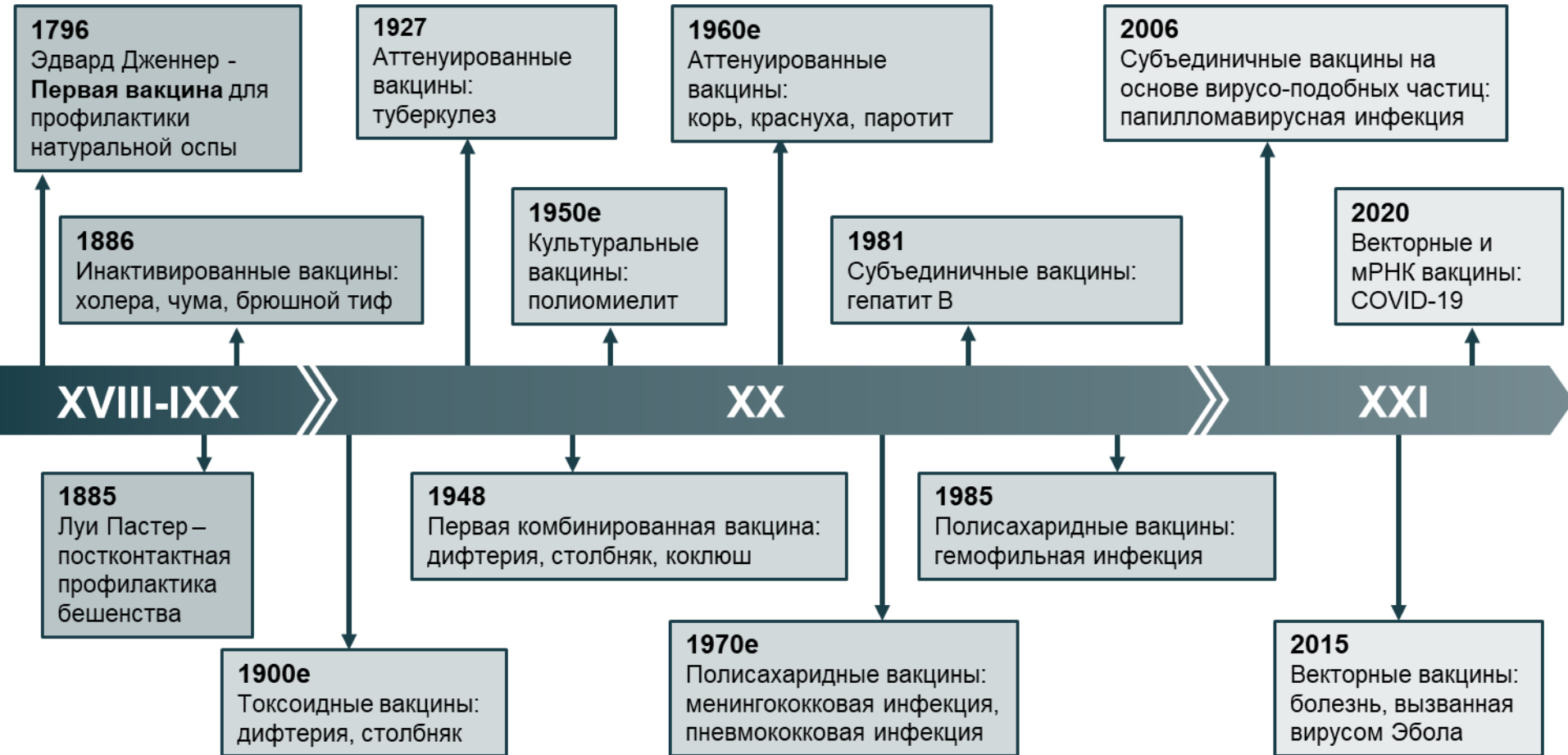


2,4 млн

случаев
хронического
гепатита В

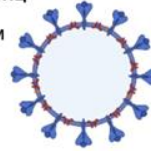


История вакцинации



Вакцины

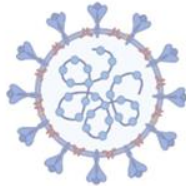
Вакцины на основе вирусоподобных частиц
Содержат комплекс белков, имитирующих живой вирус, но не содержат вирусный геном



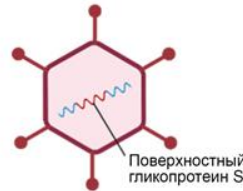
Инактивированные вакцины
Основаны на химически и/или физически инактивированном вирусе, полученном в культуре клеток



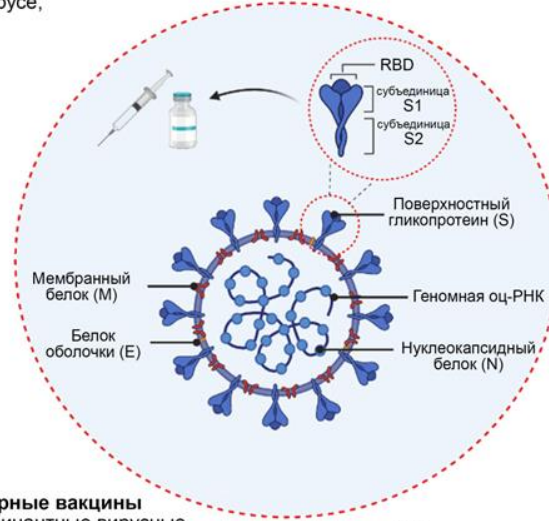
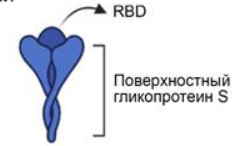
Живые аттенуированные вакцины
Содержат ослабленную версию живого вируса (с ограниченным репликативным циклом)



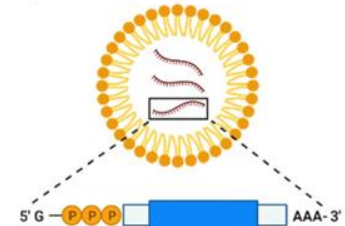
Вирусные векторные вакцины
Содержат рекомбинантные вирусные векторы, несущие гены вирусных белков



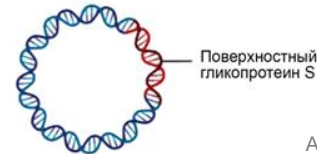
Рекомбинантные субъединичные вакцины
Содержат синтетические наночастицы, покрытые очищенными вирусными антигенами



РНК-вакцины
Содержат матричную РНК, упакованную в липидные частицы



ДНК-вакцины
Содержат кольцевую ДНК, кодирующую белок интереса



Особенности вакцинации в РФ

НКПП

Вакцинация	Первые дни	1 мес.	2 мес.	3 мес.	4,5 мес.	6 мес.	12 мес.	15 мес.	18 мес.	20 мес.	6 лет	7 лет	14 лет	от 18 лет
Вирусный гепатит В	V1	V2	V3 ^Г			V3	V4 ^Г							
Туберкулёз	V										R			
Пневмококковая инфекция			V1		V2			R						
Дифтерия				V1	V2	V3			R1		R2		R3	Каждые 10 лет
Коклюш				V1	V2	V3			R1					
Столбняк				V1	V2	V3			R1		R2		R3	Каждые 10 лет
Полиомиелит				V1 ^И	V2 ^И	V3 ^И			R1 ^И	R2 ^Ж	R3 ^Ж			
Гемофильная инфекция				V1	V2	V3			R					
Корь							V				R			
Краснуха							V				R			
Эпидемический паротит							V				R			
Грипп														С 6 месяцев, ежегодно



V — вакцинация.

R — ревакцинация.

Г — для групп риска.

И — инактивированная вакцина против полиомиелита.

Ж — Живая вакцина против полиомиелита. За исключением детей, рождённых от матерей с ВИЧ-инфекцией, детей с ВИЧ-инфекцией и детей, которые находятся в домах ребёнка. Им показана только инактивированная вакцина от полиомиелита.

Жирным шрифтом выделены живые вакцины.

Приказ Минздрава № 1122н. «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Официальный интернет-портал правовой информации (6 декабря 2021).

КППЭП

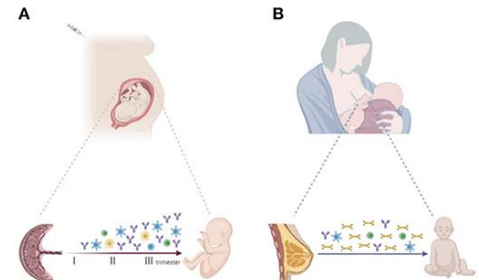
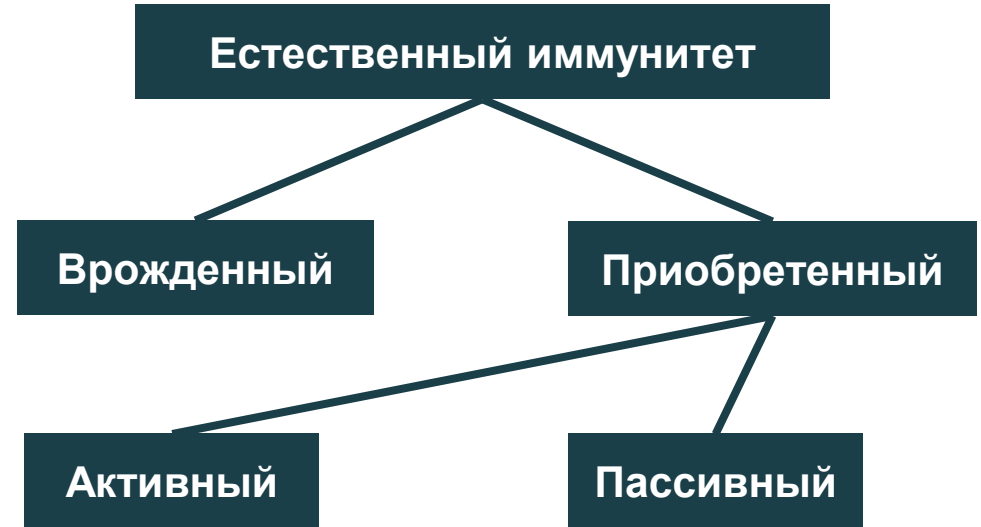
Туляремия
Чума
Бруцеллез
Сибирская язва
Бешенство
Лептоспироз
Клещевой энцефалит
Лихорадка Ку
Желтая лихорадка
Холера
Брюшной тиф
Гепатит А

Шигеллез
Менингококковая инфекция
Корь
Гепатит В
Дифтерия
Эпидемический паротит
Полиомиелит
Пневмококковая инфекция
Ротавирусная инфекция
Ветряная оспа
Гемофильная инфекция
COVID-19

Папилломавирусная инфекция

Разработка вакцин

Как работает наша иммунная система



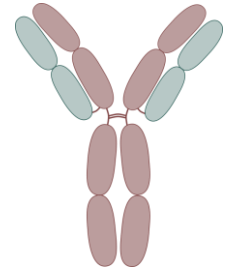
Как работает наша иммунная система



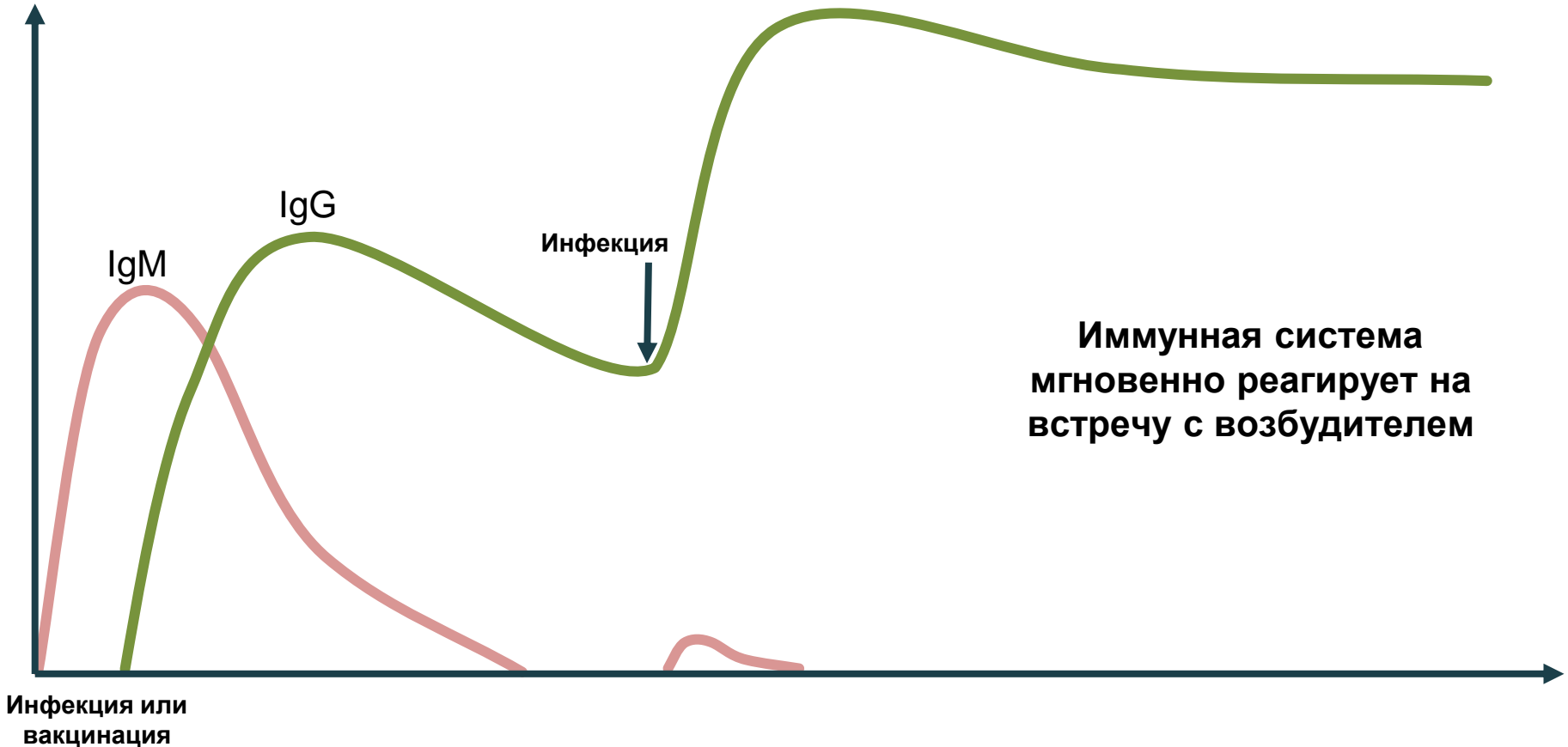
Искусственный иммунитет

Активный

Пассивный



Как работает наша иммунная система



Разработка вакцин

1. Базовые исследования:

Базовые лабораторные исследования возбудителя.
Выбор первоначальной конструкции препарата.
Разработка и характеристика модели заболевания.

2. ДКИ:

Оценка безопасности и специфичности (иммуногенность и протективность).
Выявление побочных эффектов.
Определение максимально переносимой дозы.

3. КИ:

1 фаза. До 100 человек. Оценка безопасности и переносимости. Выявление НЯ. Изучение иммунного ответа.
2 фаза. 100-1000 человек. Оценка эффективности. Анализ НЯ. Определение оптимальной дозы и способа введения.
3 фаза. 1000+ человек. Оценка эффективности. Сравнение с плацебо.
Фазы могут быть объединены.

4. Госконтроль и регистрация:

Проведение независимых госиспытаний.
Регистрация препарата.

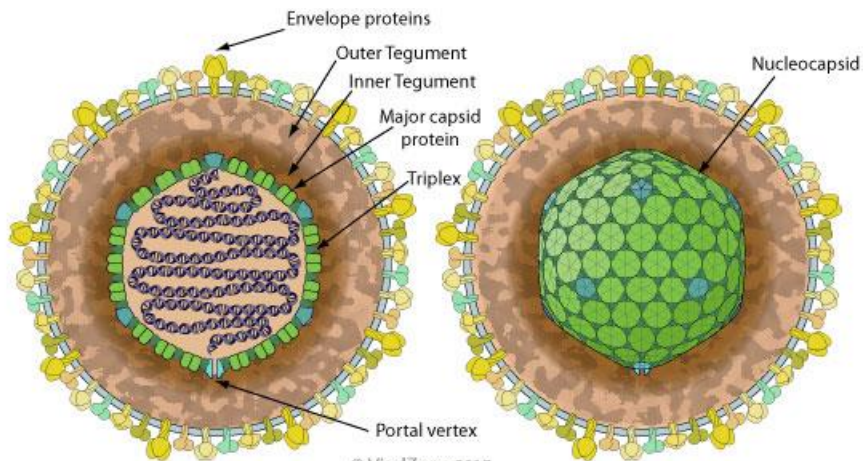
5. Дальнейшие исследования:

Пострег. Оценка безопасности и эффективности препарата. Выявление редких НЯ.

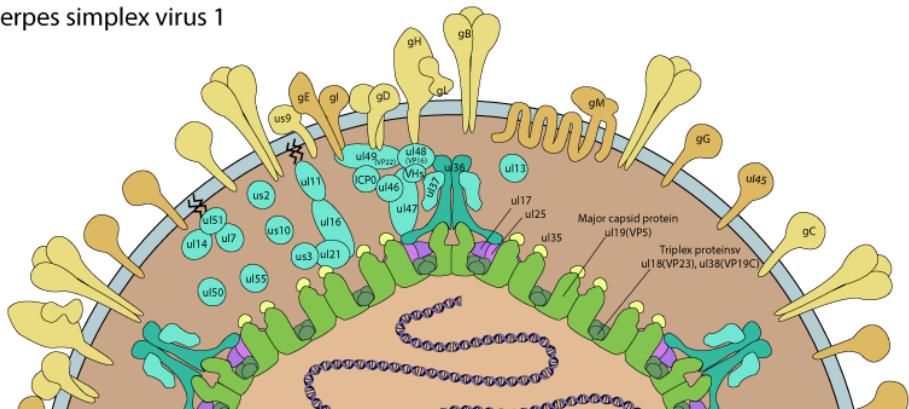


Разработка вакцин: выбор антигена и платформы

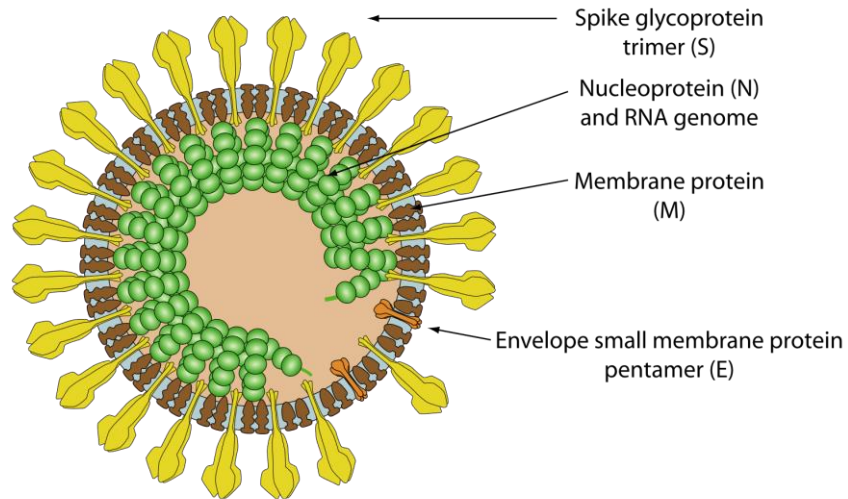
Герпесвирусы



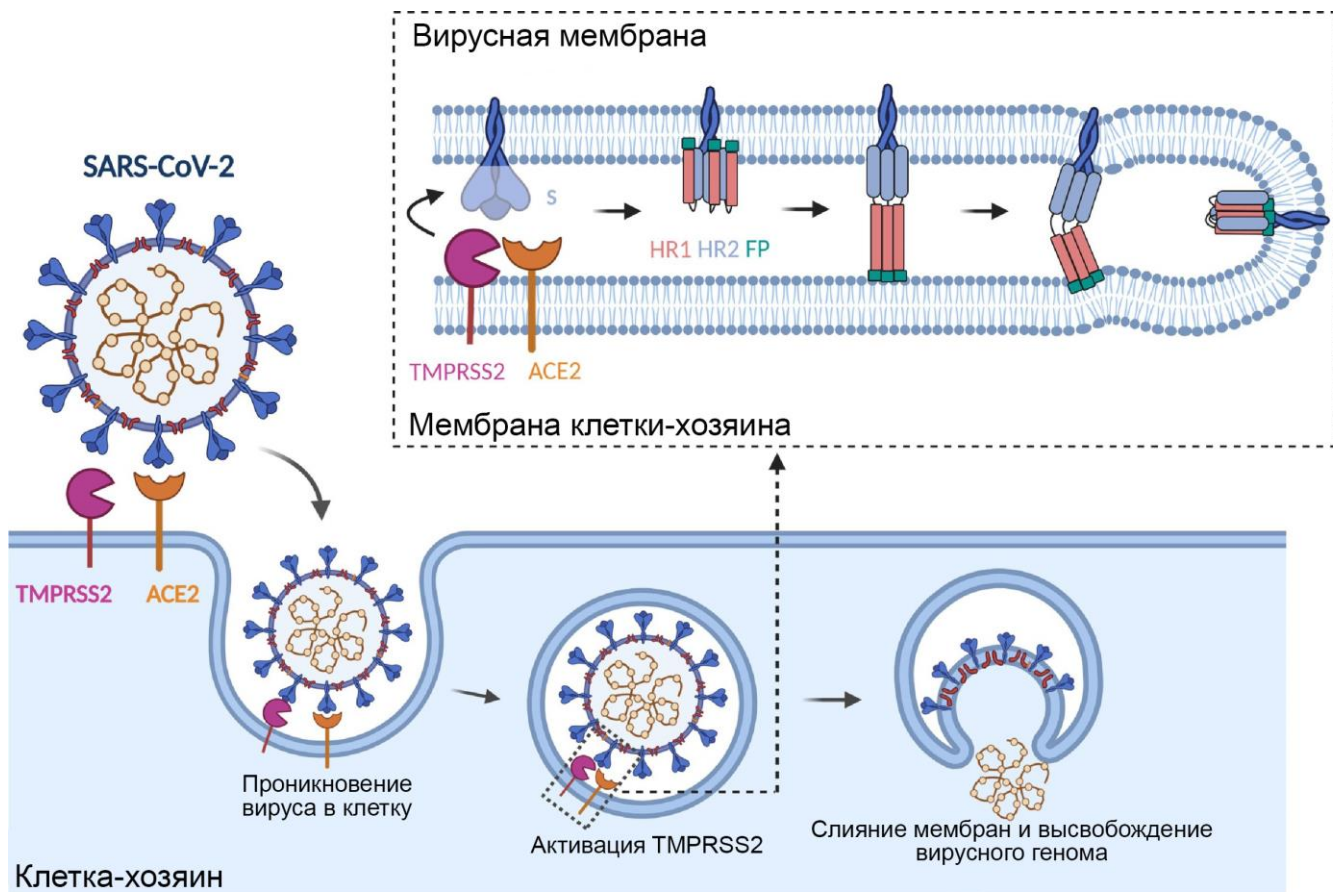
herpes simplex virus 1



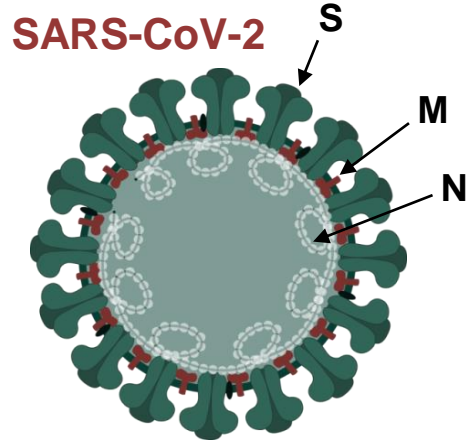
Коронавирусы



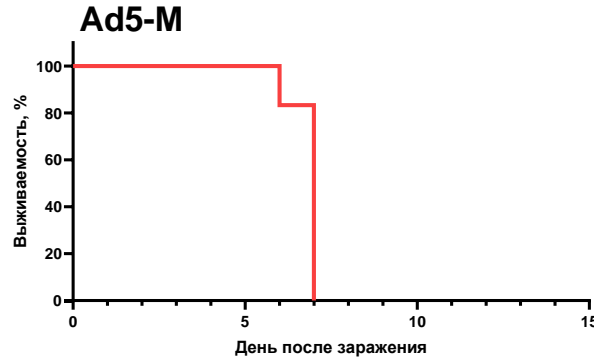
Разработка вакцин: выбор антигена и платформы



Разработка вакцин: выбор антигена

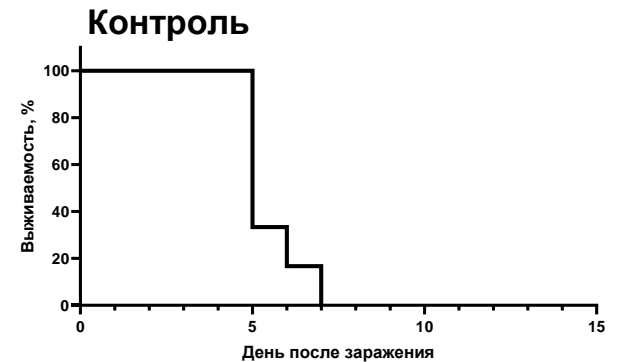
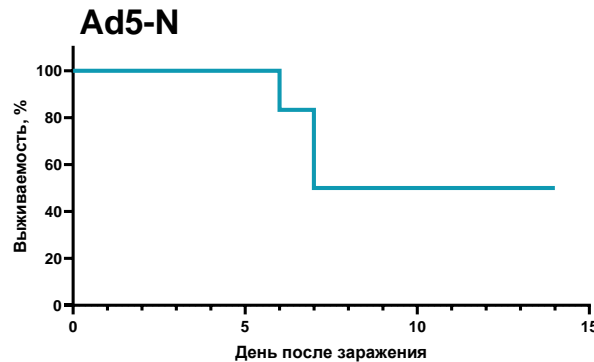


Выживаемость животных после заражения SARS-CoV-2



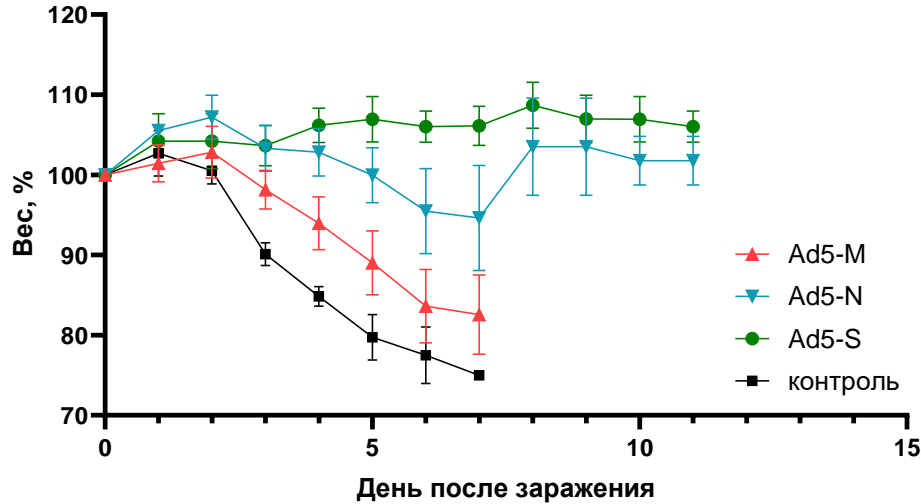
Получено 3 вектора:

- Ad5-S
- Ad5-M
- Ad5-N

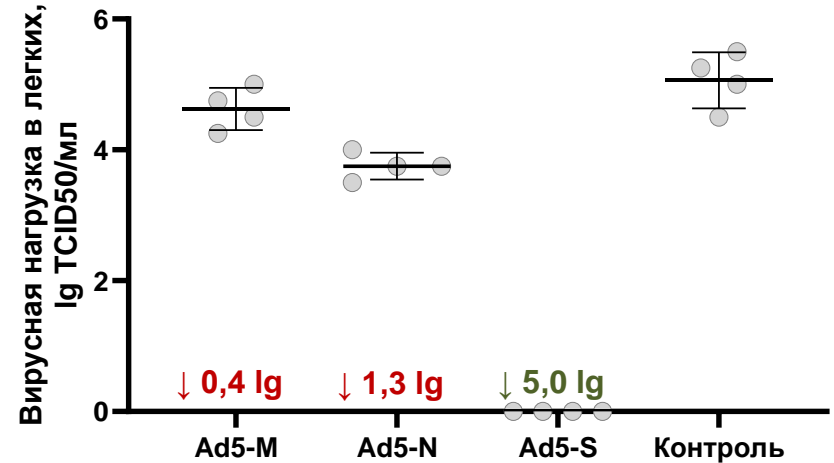


Разработка вакцин: выбор антигена

Вес животных после заражения SARS-CoV-2



Вирусная нагрузка в легких животных на 4 день после заражения SARS-CoV-2

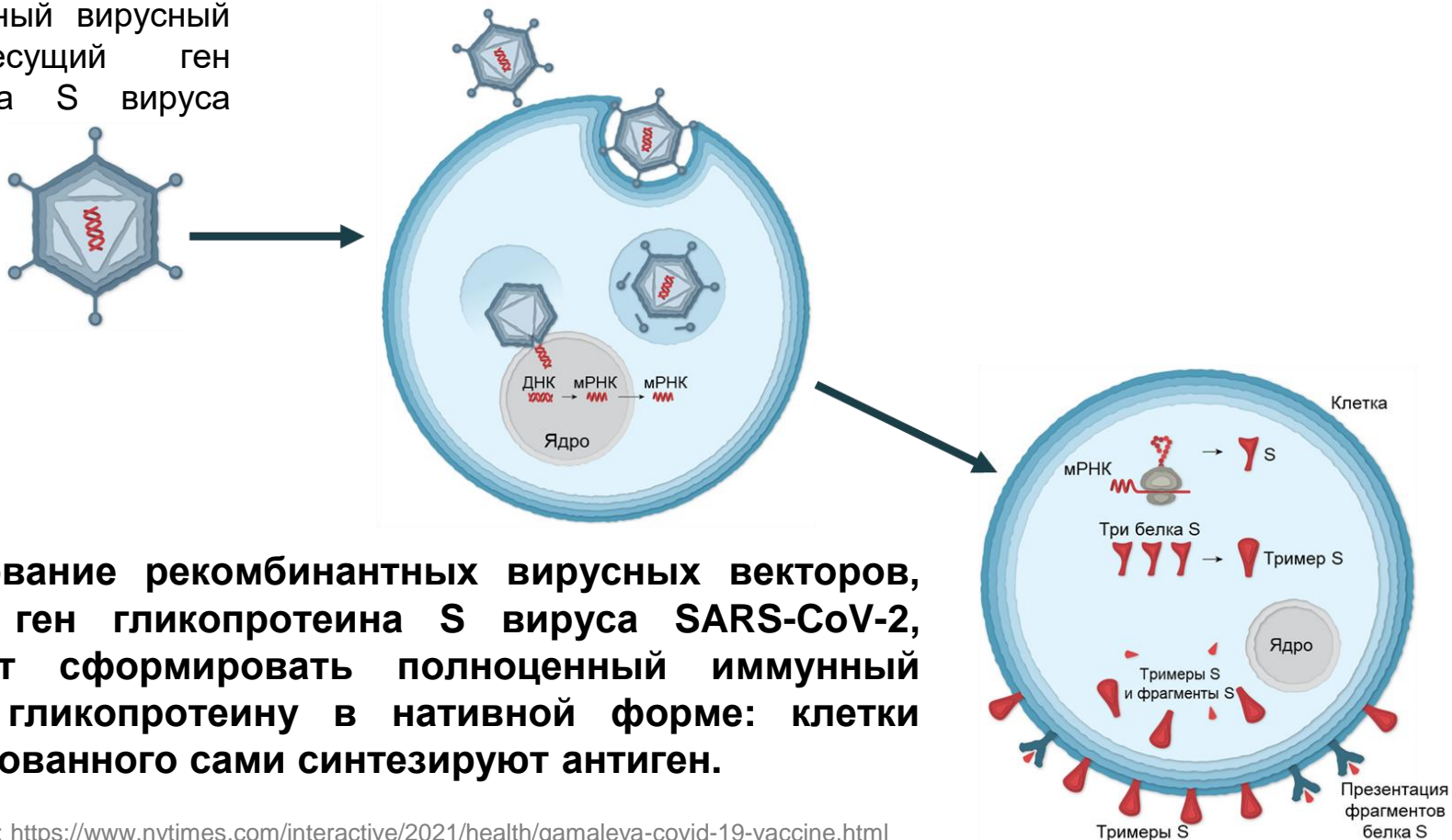


Только использование гликопротеина S в качестве антигена позволяет защитить 100% животных от летальной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2



Разработка вакцин: выбор платформы

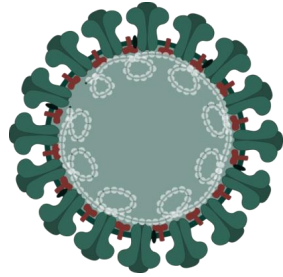
Рекомбинантный вирусный вектор, несущий ген гликопротеина S вируса SARS-CoV-2



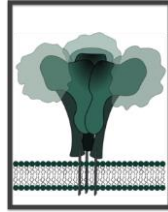
Использование рекомбинантных вирусных векторов, несущих ген гликопротеина S вируса SARS-CoV-2, позволяет сформировать полноценный иммунный ответ к гликопротеину в нативной форме: клетки вакцинированного сами синтезируют антиген.

Гам-КОВИД-Вак (Спутник V)

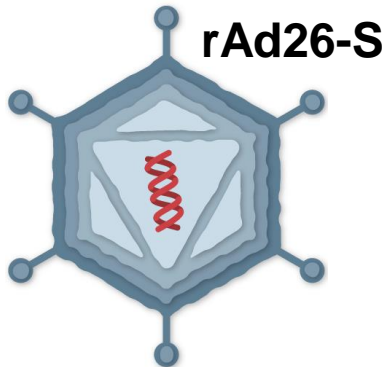
SARS-CoV-2



Гликопротеин S



Компонент 1



Компонент 2

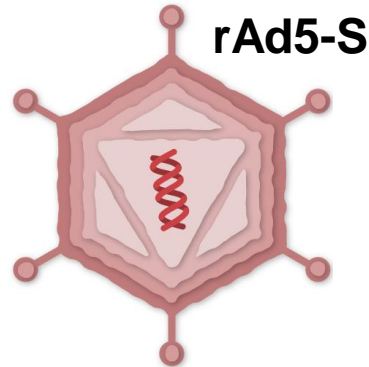


Схема вакцинации

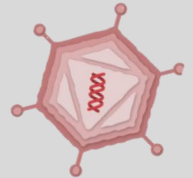
1

Компонент 1



21

Компонент 2



Дни

Разработка вакцин: доклинические исследования



Анализ
безопасности



Анализ
иммуногенности



Анализ
протективности

Безопасность:

- Острая токсичность
- Токсичность при повторном введении
- Аллергизирующие свойства
- Иммунотоксичность
- Репродуктивная токсичность

Разработка вакцин: доклинические исследования



Анализ
безопасности



Анализ
иммуногенности



Анализ
протективности

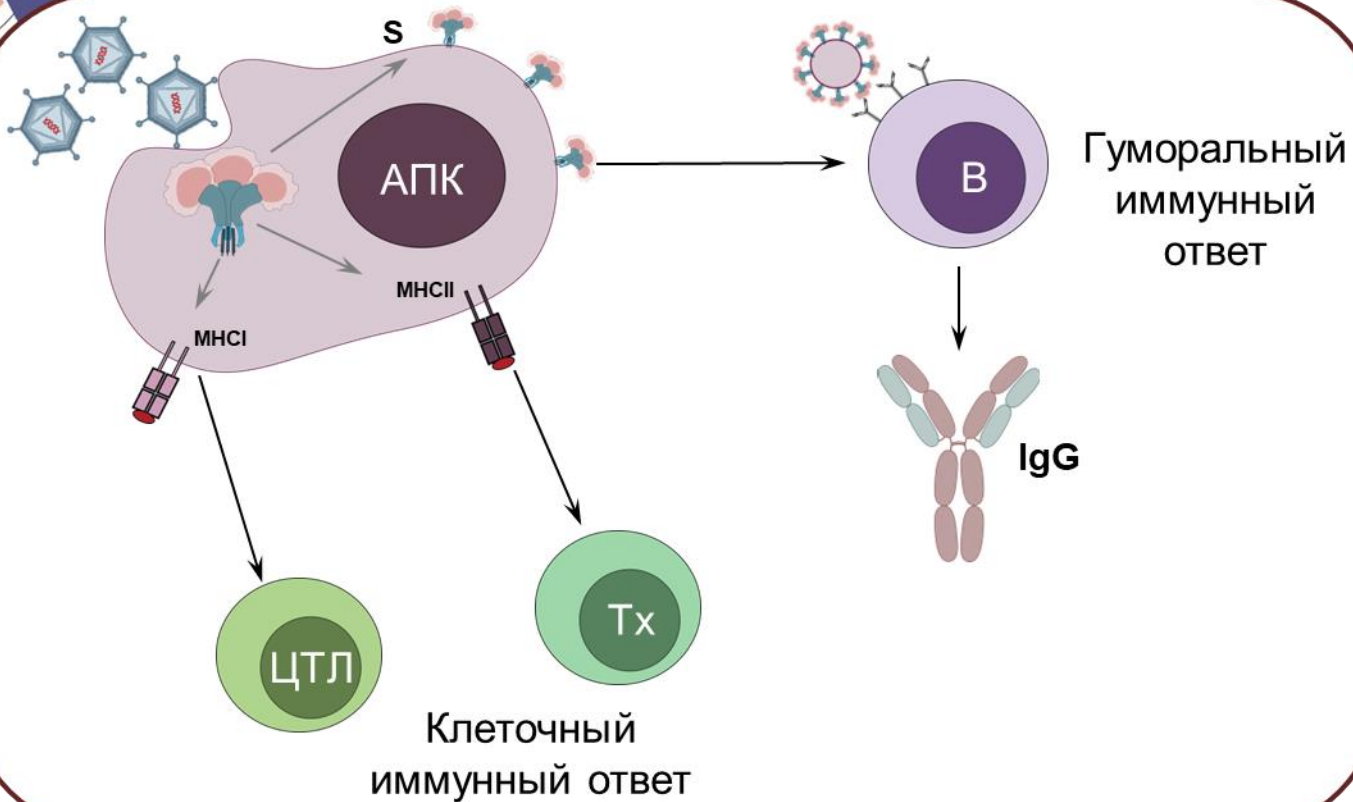
Иммуногенность:

- Гуморальный ответ (антиген-специфические IgG, IgA, вируснейтрализующие антитела)
- Клеточный ответ (антиген-специфическая пролиферация CD4+ и CD8+ клеток, продукция ИФН гамма, ФНО альфа, ИЛ-2)

Формирование поствакцинального иммунитета



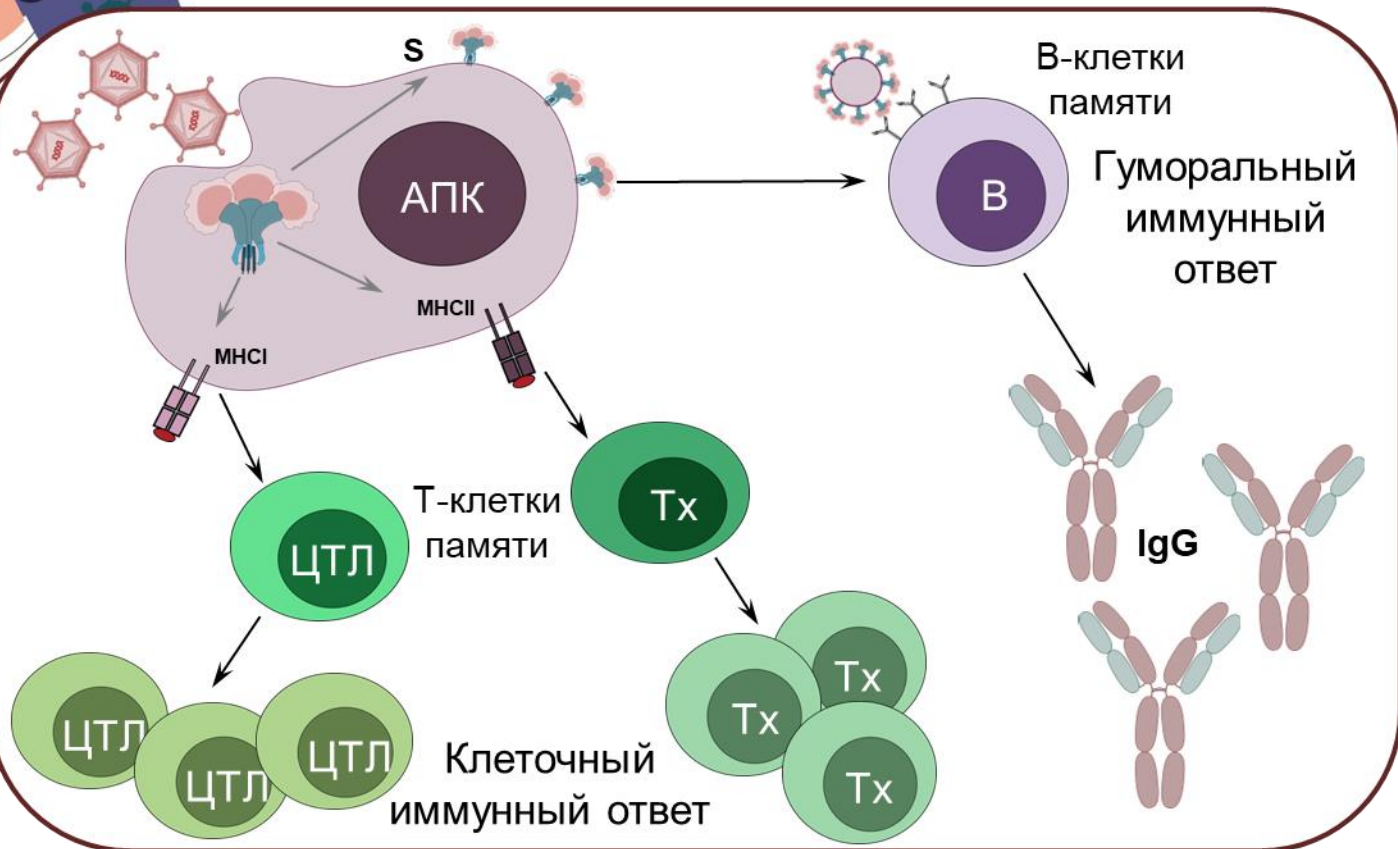
Праймирование rAd26-S



Формирование поствакцинального иммунитета

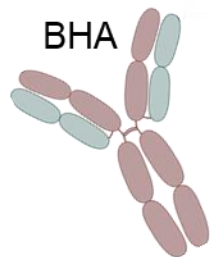
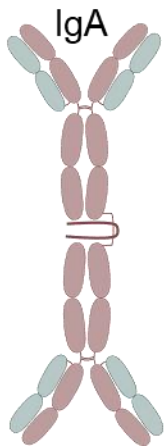


Бустирование rAd5-S



Ключевые параметры при анализе иммуногенности

Гуморальный ответ
(сыворотка крови,
назальные смывы)

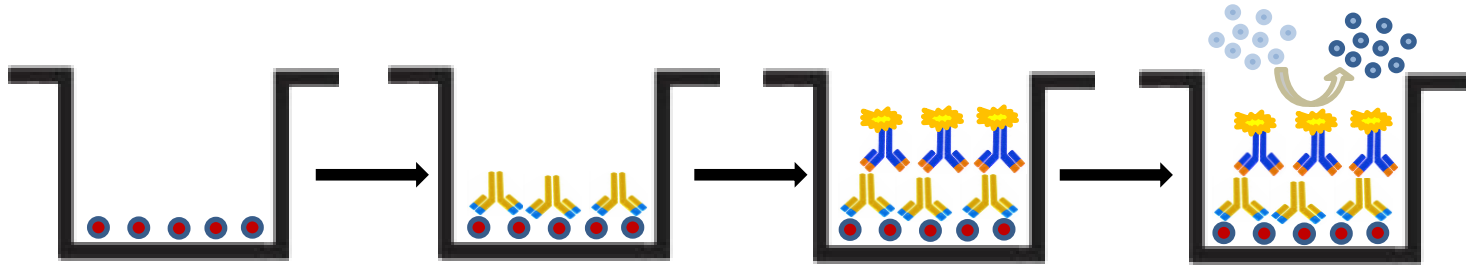
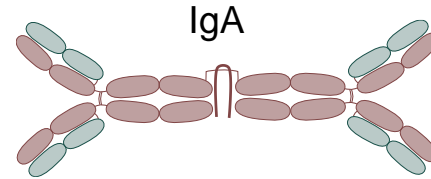


Клеточный ответ
(МКПК)

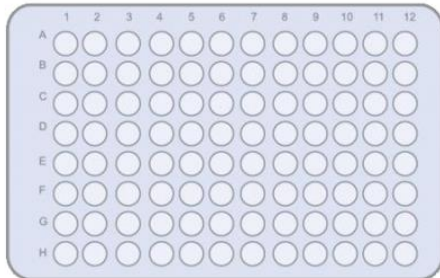


Методы анализа иммуногенности

Гуморальный ответ
(сыворотка крови,
назальные смывы)



ИФА



Антитела, специфичные к антигену (в сыворотке или смыве)



Антиген



Антитела, специфичные к IgG или IgA человека

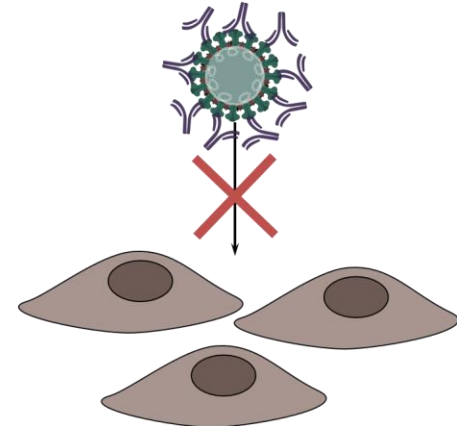
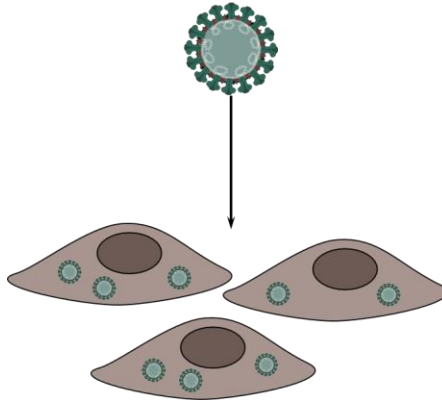
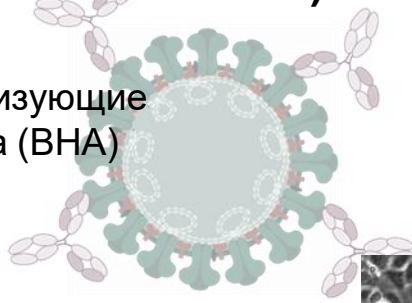


Субстрат пероксидазы хрена (ТМБ)

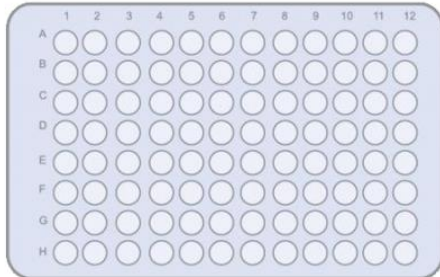
Методы анализа иммуногенности

Гуморальный ответ
(сыворотка крови,
назальные смывы)

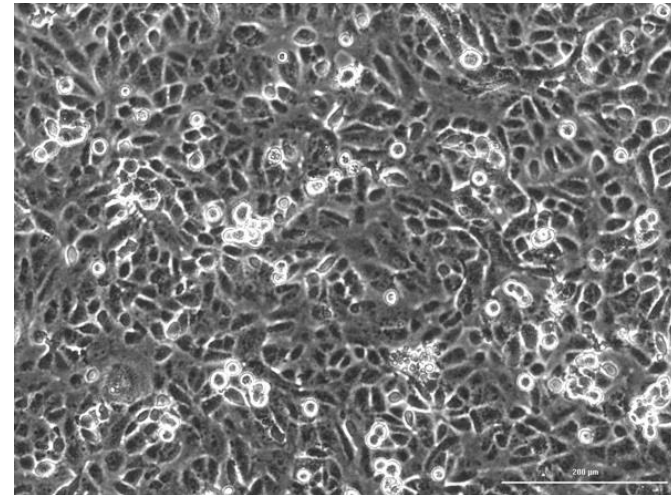
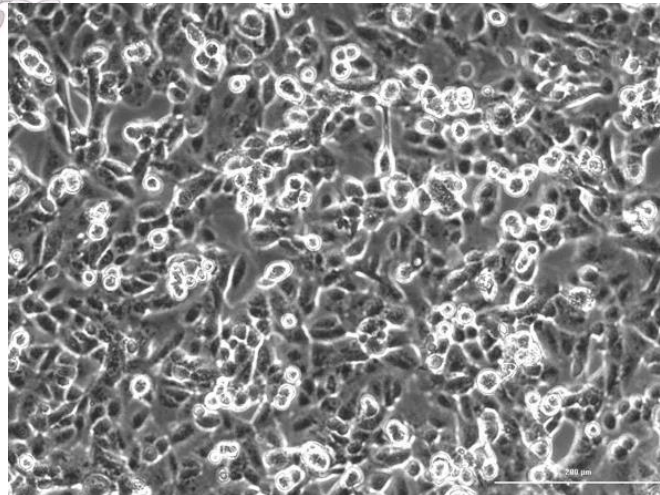
Вирус-
нейтрализующие
антитела (ВНА)



Реакция
микронеutralизации

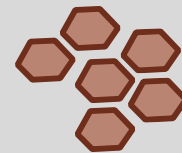
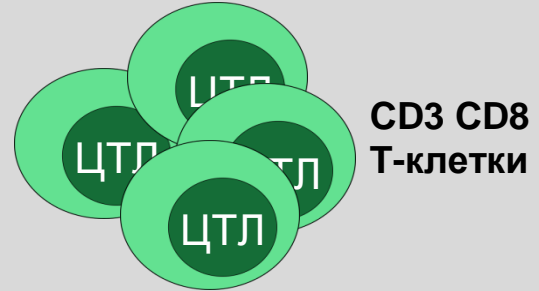
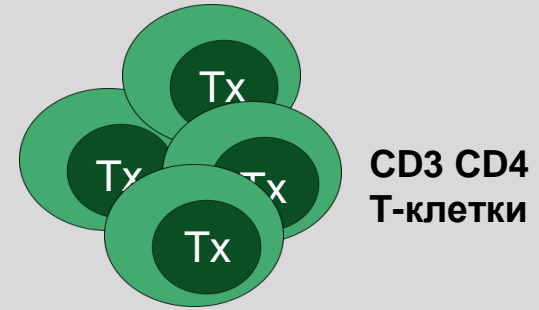
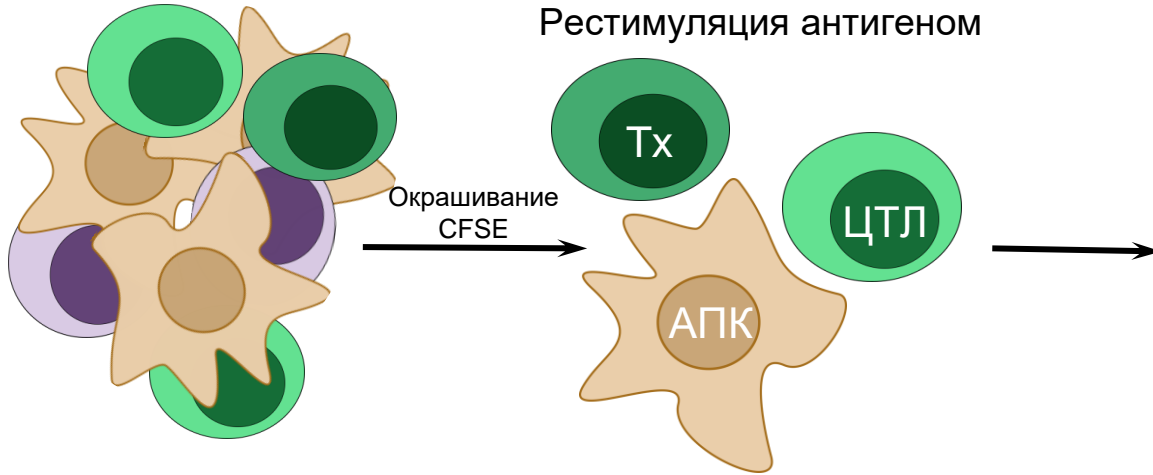


24-72 часа

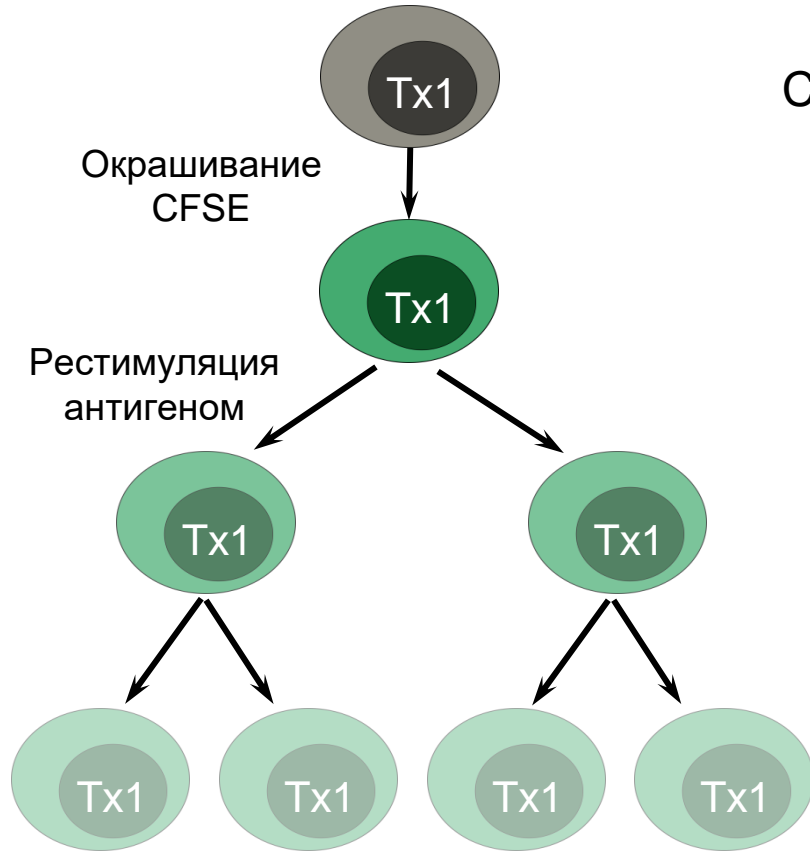


Методы анализа иммуногенности

Клеточный ответ (МКПК)

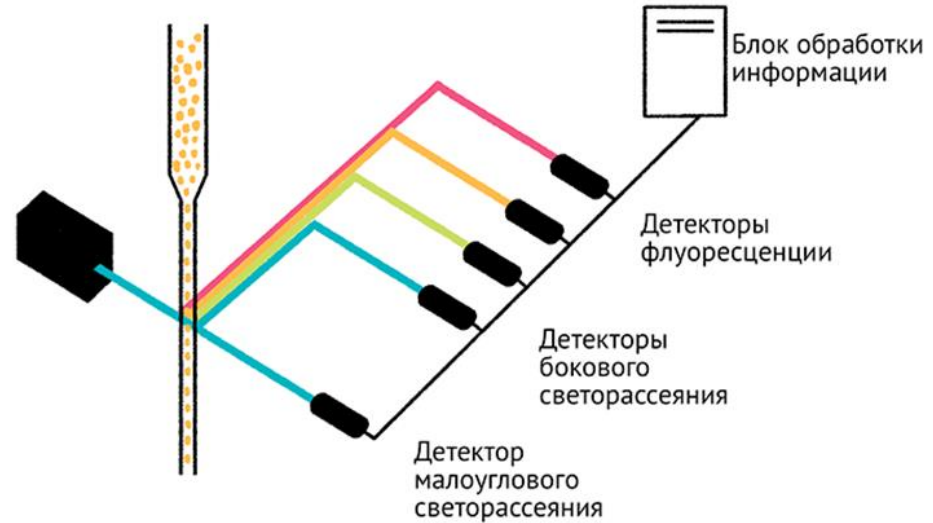


Методы анализа иммуногенности

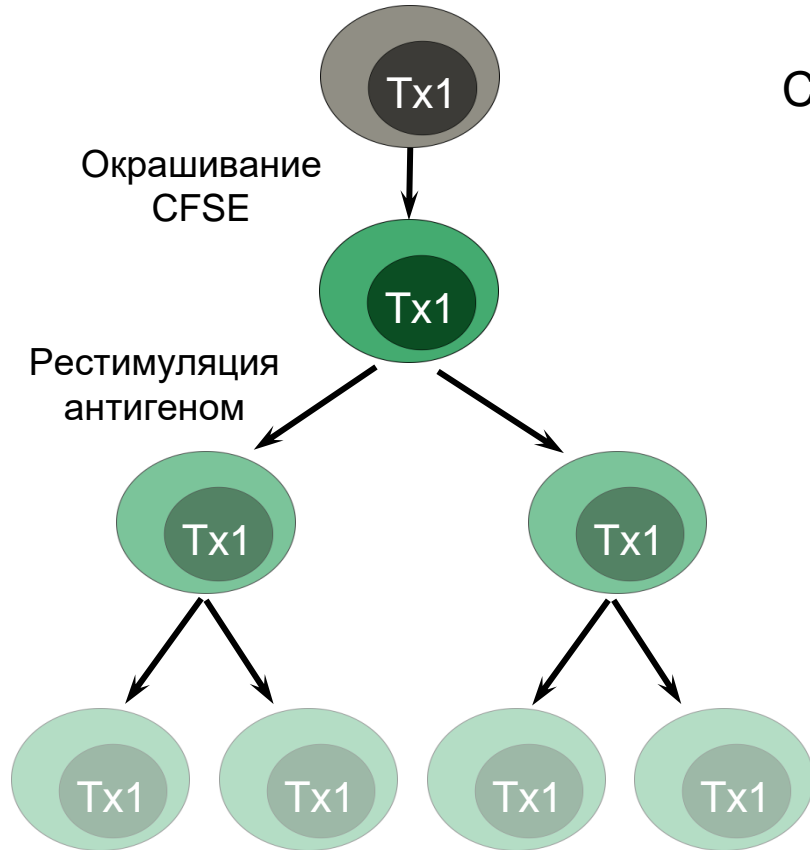


Клеточный ответ

Специфическая пролиферация Т-клеток
Проточная цитофлуориметрия

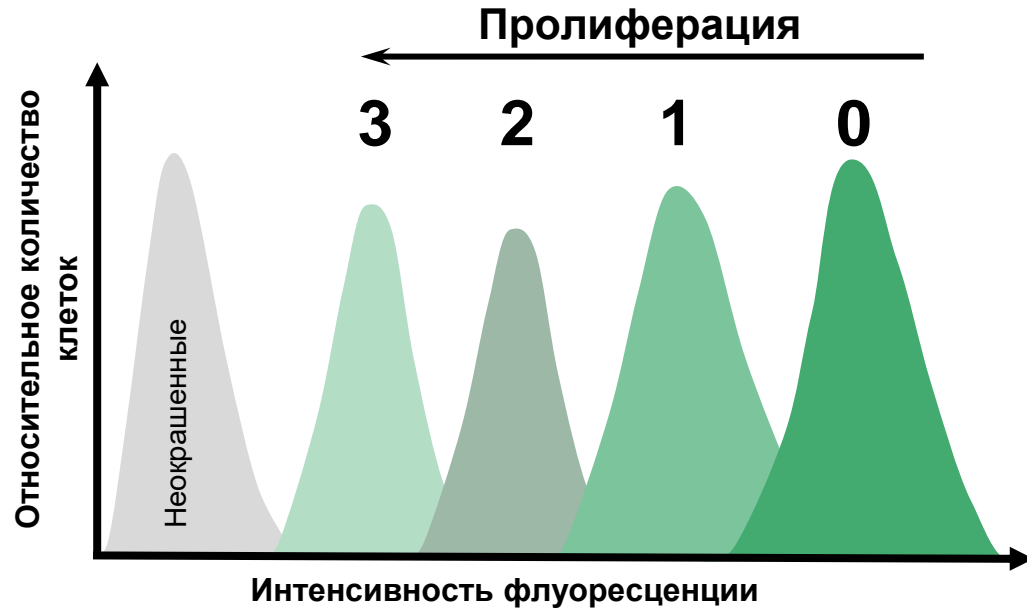


Методы анализа иммуногенности



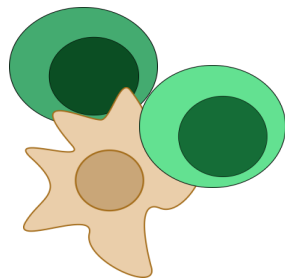
Клеточный ответ

Специфическая пролиферация Т-клеток
Проточная цитофлуориметрия

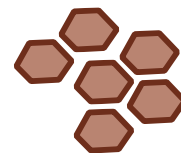


Методы анализа иммуногенности

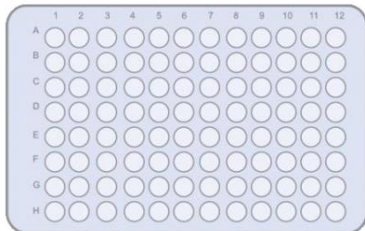
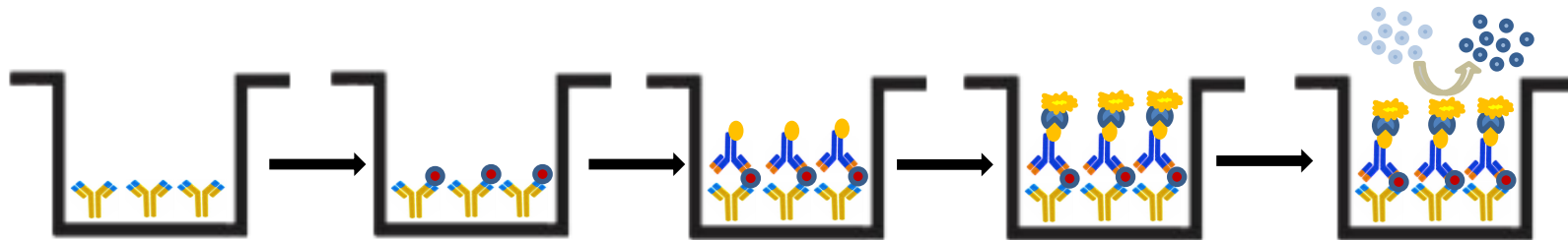
Клеточный ответ
Специфическая продукция
ИФН гамма



Рестимуляция
антигеном



**Продукция
ИФН гамма**



Антитела, специфичные к гамма-ИФН человека



Гамма-ИФН человека (в исследуемом образце или в стандарте)



Антитела, специфичные к гамма-ИФН человека, конъюгированные с биотином



Стрептавидин, конъюгированный с пероксидазой хрена



Субстрат пероксидазы хрена (ТМБ)

Разработка вакцин: доклинические исследования



Анализ
безопасности



Анализ
иммуногенности



Анализ
протективности

Протективность:

- **Снижение вирусной нагрузки в органах и тканях**
- **Снижение тяжести клинических признаков инфекции**
- **Снижение летальности**

Разработка вакцин: доклинические исследования

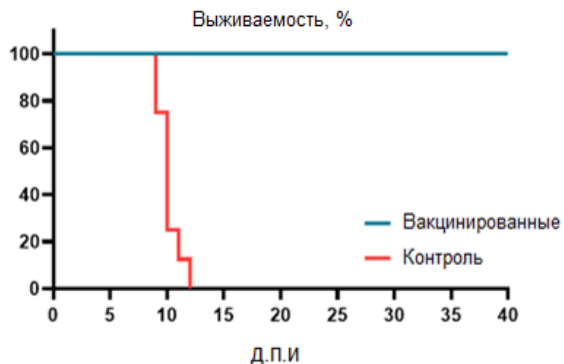
Анализ протективности на моделях летальной инфекции SARS-CoV-2:

- Сирийские хомяки
- hACE2-трансгенные мыши

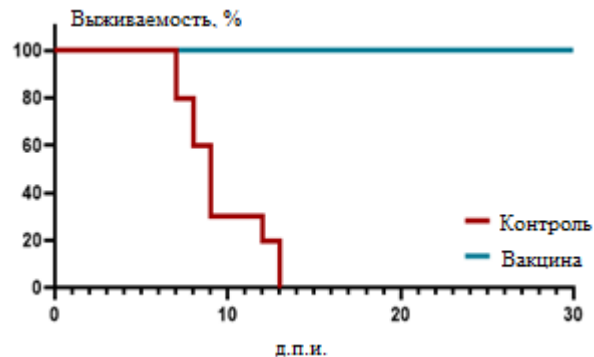
Результаты:

- Вакцина защищает 100% хомяков с индуцированным иммунодефицитом от летальной инфекции SARS-CoV-2 (10^6 TCID₅₀).
- Вакцина защищает 100% hACE2-трансгенных мышей от летальной инфекции SARS-CoV-2 (10^5 TCID₅₀).
- Во время исследования не было зафиксировано случаев антителизависимого усиления инфекции

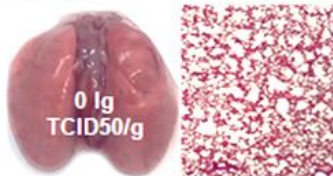
Сирийские хомяки
(летальная модель)



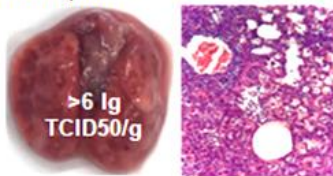
hACE2-трансгенные мыши
(летальная модель)



Вакцина 8 д.п.и.



Контроль



Вирусная нагрузка, геном-эквивалентов/мл



д.п.и. – дней после инфицирования

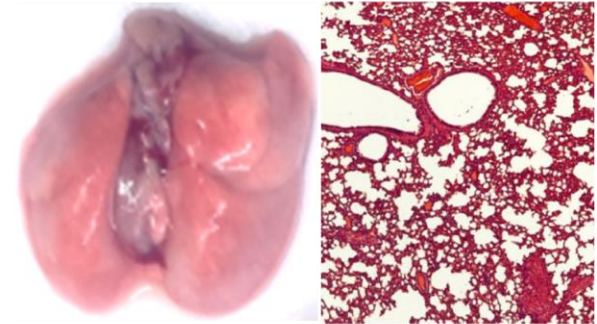
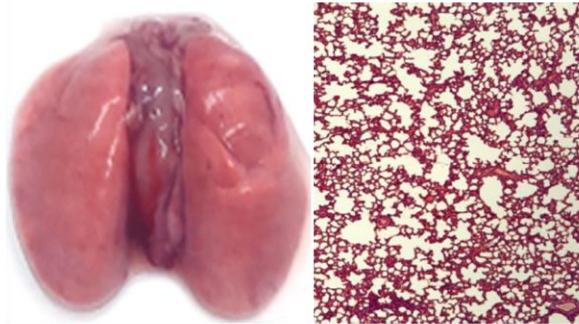
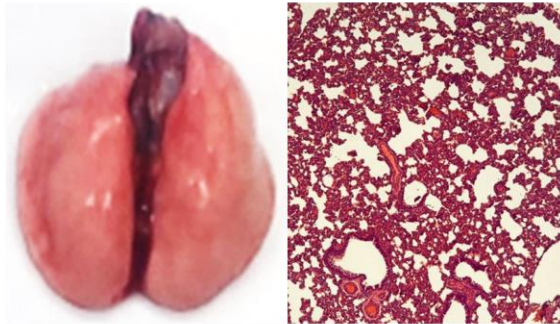
Разработка вакцин: доклинические исследования

6 дпз

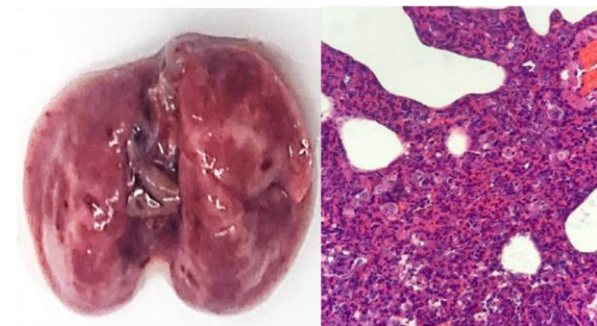
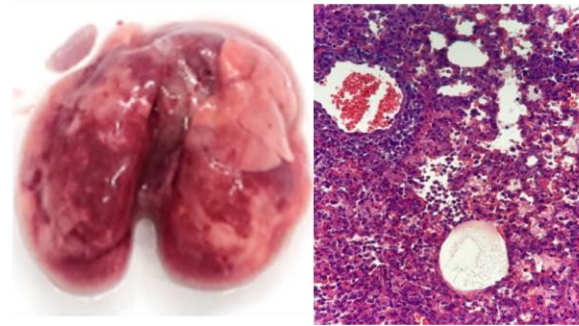
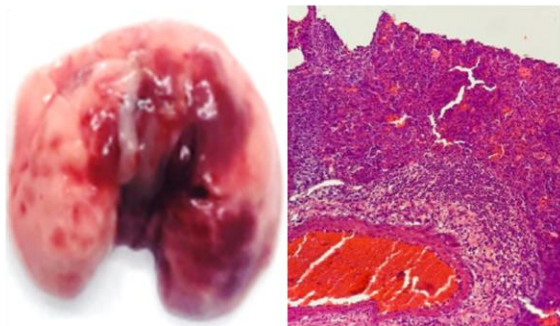
8 дпз

10 дпз

Вакцина

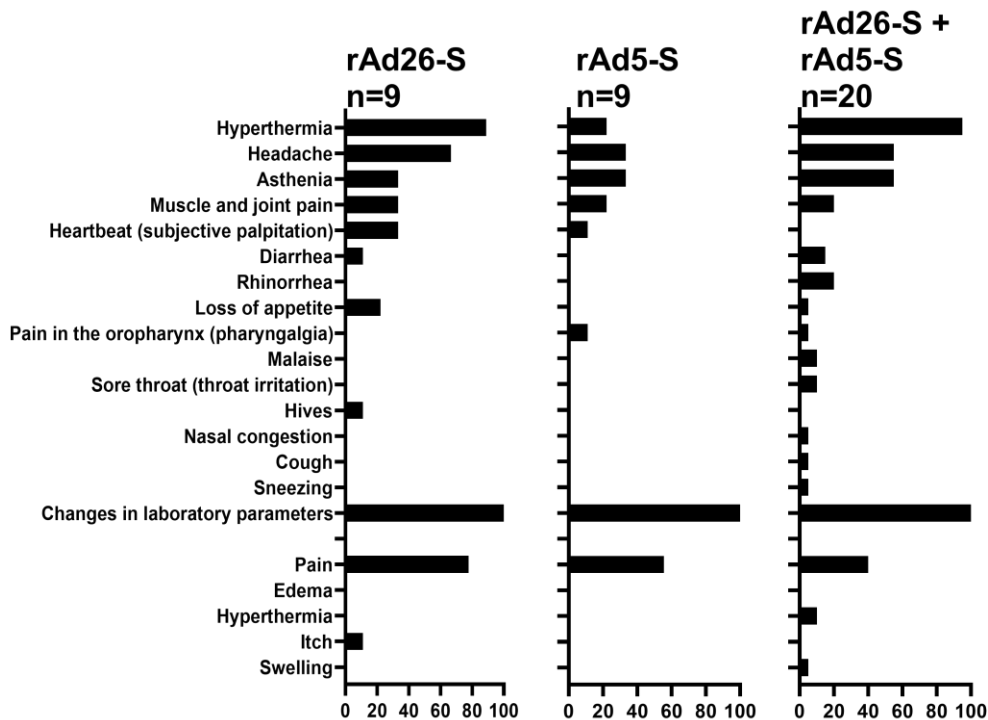


Контроль



Разработка вакцин: клинические исследования

1-2 фаза

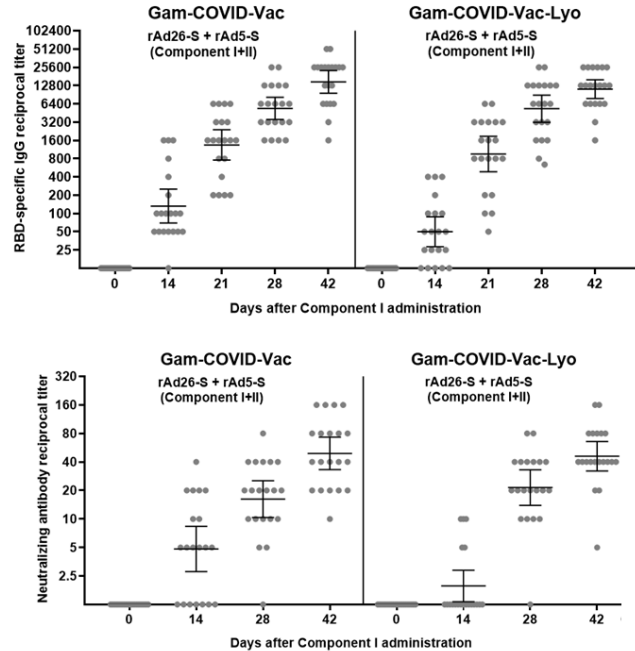


- Вакцина имеет хороший профиль безопасности, не вызывает серьезных нежелательных явлений (СНЯ).
- Большинство НЯ имели слабо выраженный характер. СНЯ не было зарегистрировано

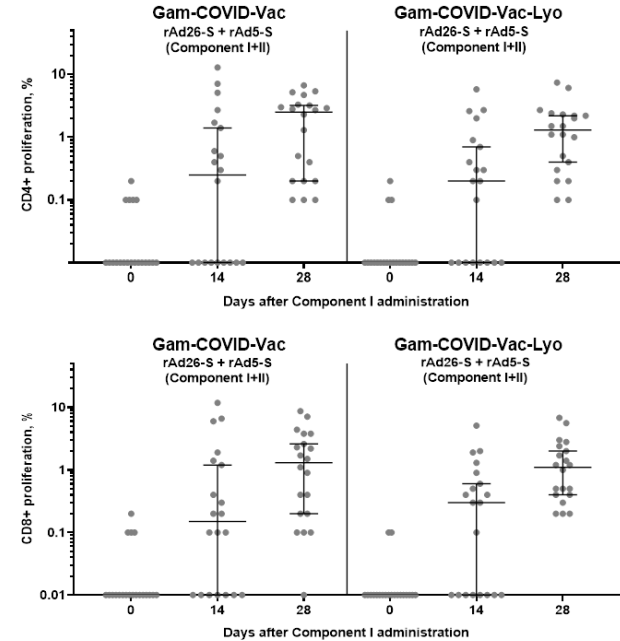
Разработка вакцин: клинические исследования

1-2 фаза

Гуморальный иммунный ответ



Клеточный иммунный ответ



Вакцина индуцирует формирование гликопротеин-специфических антител у добровольцев.

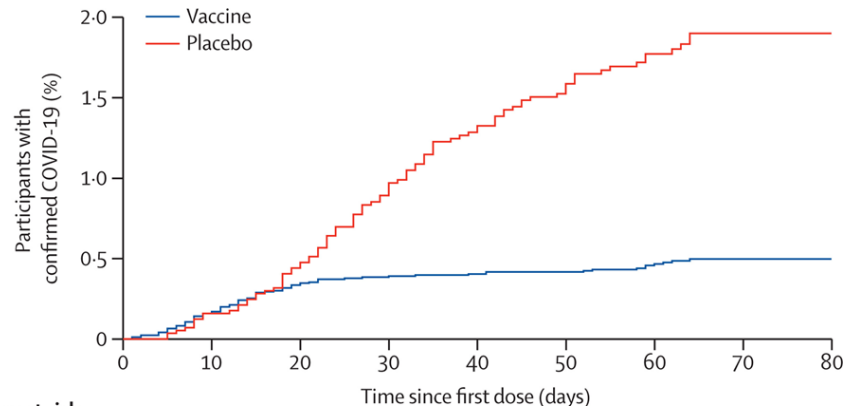
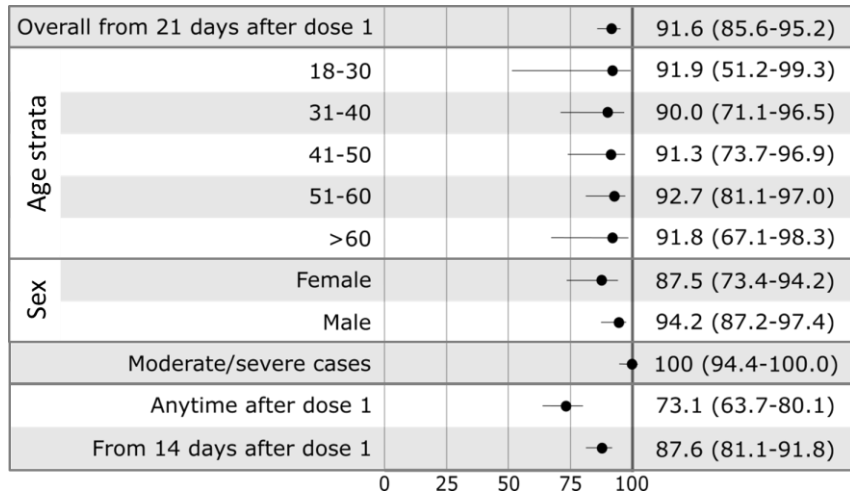
Сероконверсия специфических IgG составила 100% на 21 день после иммунизации.

Сероконверсия нейтрализующих антител составила 100% на 42 день.

Вакцина индуцирует формирование гликопротеин-специфического клеточного иммунного ответа.

Разработка вакцин: клинические исследования

3 фаза

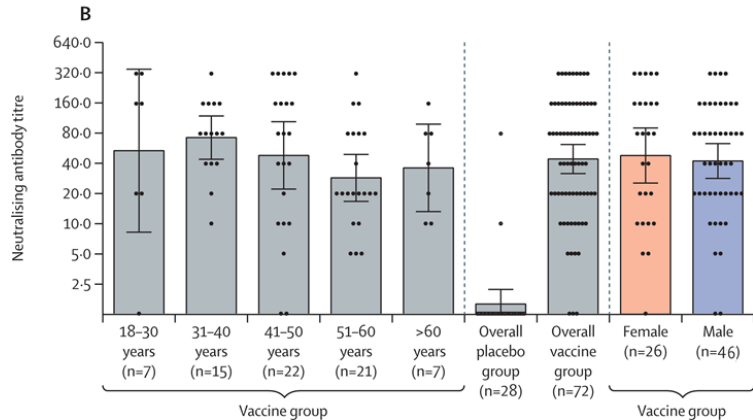
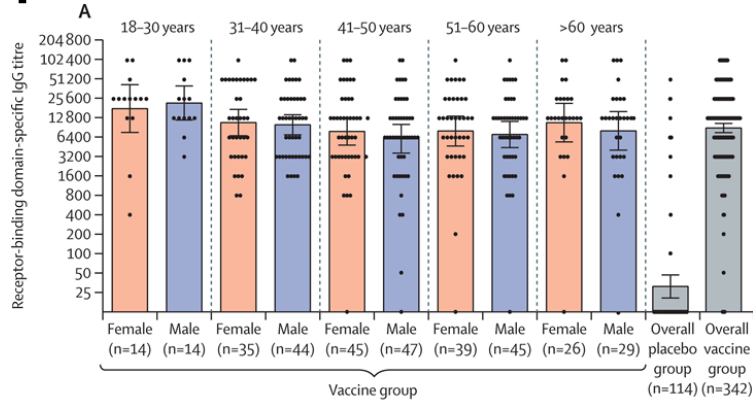


	Number at risk (number of COVID-19 cases)								
	0	10	20	30	40	50	60	70	80
Vaccine	16427 (0)	15338 (35)	15117 (61)	14683 (66)	10970 (70)	6686 (71)	3314 (77)	398 (79)	
Placebo	5435 (0)	5121 (10)	5046 (30)	4895 (54)	3662 (71)	2223 (87)	1106 (92)	133 (96)	

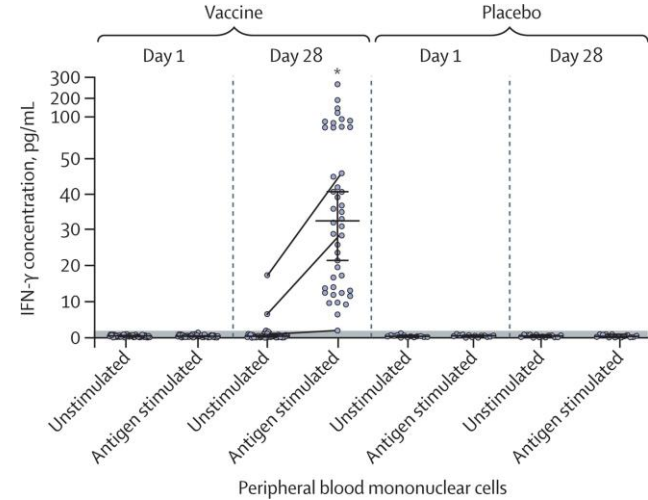
- Эффективность вакцины Спутник V составляла 91.6% (95%ДИ: 85.6-95.2).
- Эффективность вакцины Спутник V сравнительно одинаковая в различных половозрастных группах.

Разработка вакцин: клинические исследования

3 фаза Гуморальный иммунный ответ








Клеточный иммунный ответ

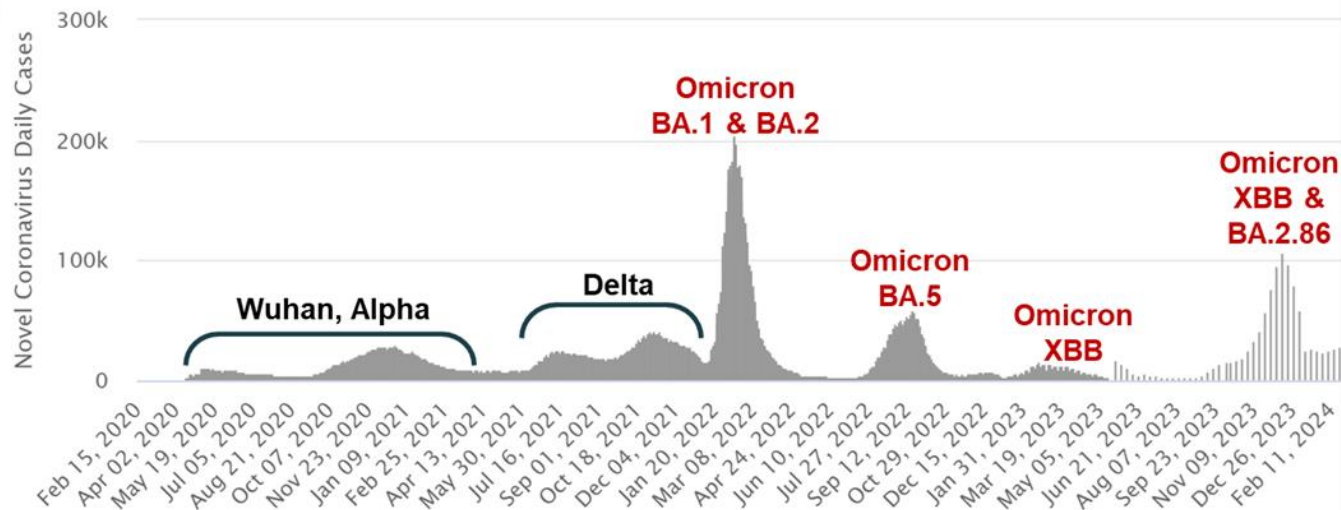


- RBD-специфические IgG были детектированы у 98,25% добровольцев, нейтрализующие антитела – у 95,83% добровольцев из группы вакцинированных.

- гликопротеин-специфическая секреция ИФН-гамма МКПК была детектирована у 100 % добровольцев из группы вакцинированных.

Линейка вакцин для профилактики COVID-19

Гам-КОВИД-Вак	Гам-КОВИД-Вак М	Гам-КОВИД-Вак Д	Гам-КОВИД-Вак назальная	Спутник Лайт
внутримышечно	внутримышечно	внутримышечно	интраназально	внутримышечно
Компонент 1 rAd26-S Компонент 2 rAd5-S	Компонент 1 rAd26-S Компонент 2 rAd5-S	Компонент 1 rAd26-S Компонент 2 rAd5-S	Компонент 1 rAd26-S Компонент 2 rAd5-S	Компонент 1 rAd26-S
10^{11} в.ч. на дозу в обоих компонентах	2×10^{10} в.ч. на дозу в обоих компонентах	10^{10} в.ч. на дозу в обоих компонентах	10^{11} в.ч. на дозу в обоих компонентах	10^{11} в.ч. на дозу
18+ лет	12-17 лет	6-11 лет	18+ лет	18+ лет
				



Вакцинация разных возрастных групп



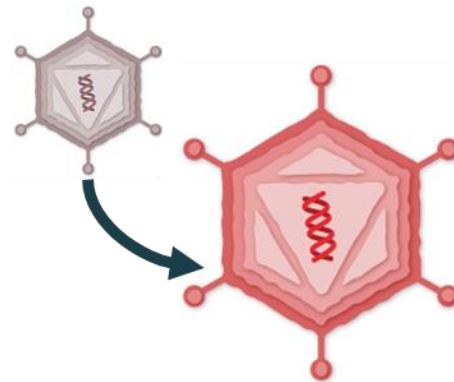
Различные пути введения вакцин

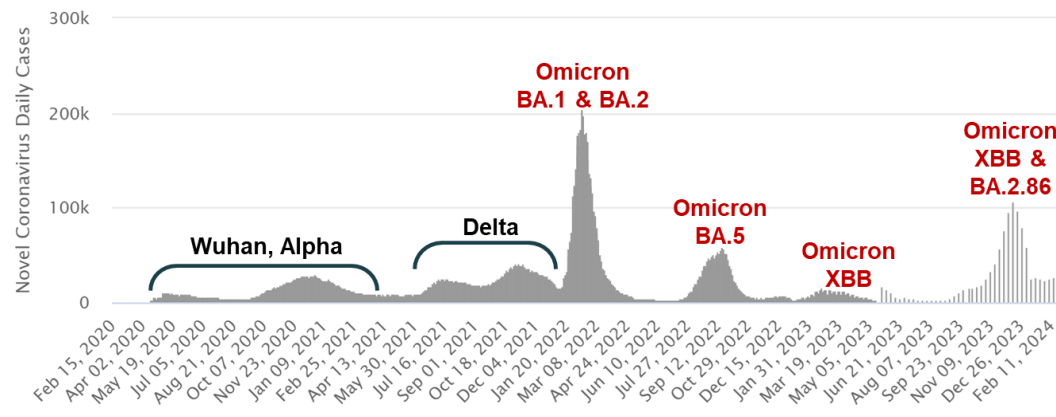
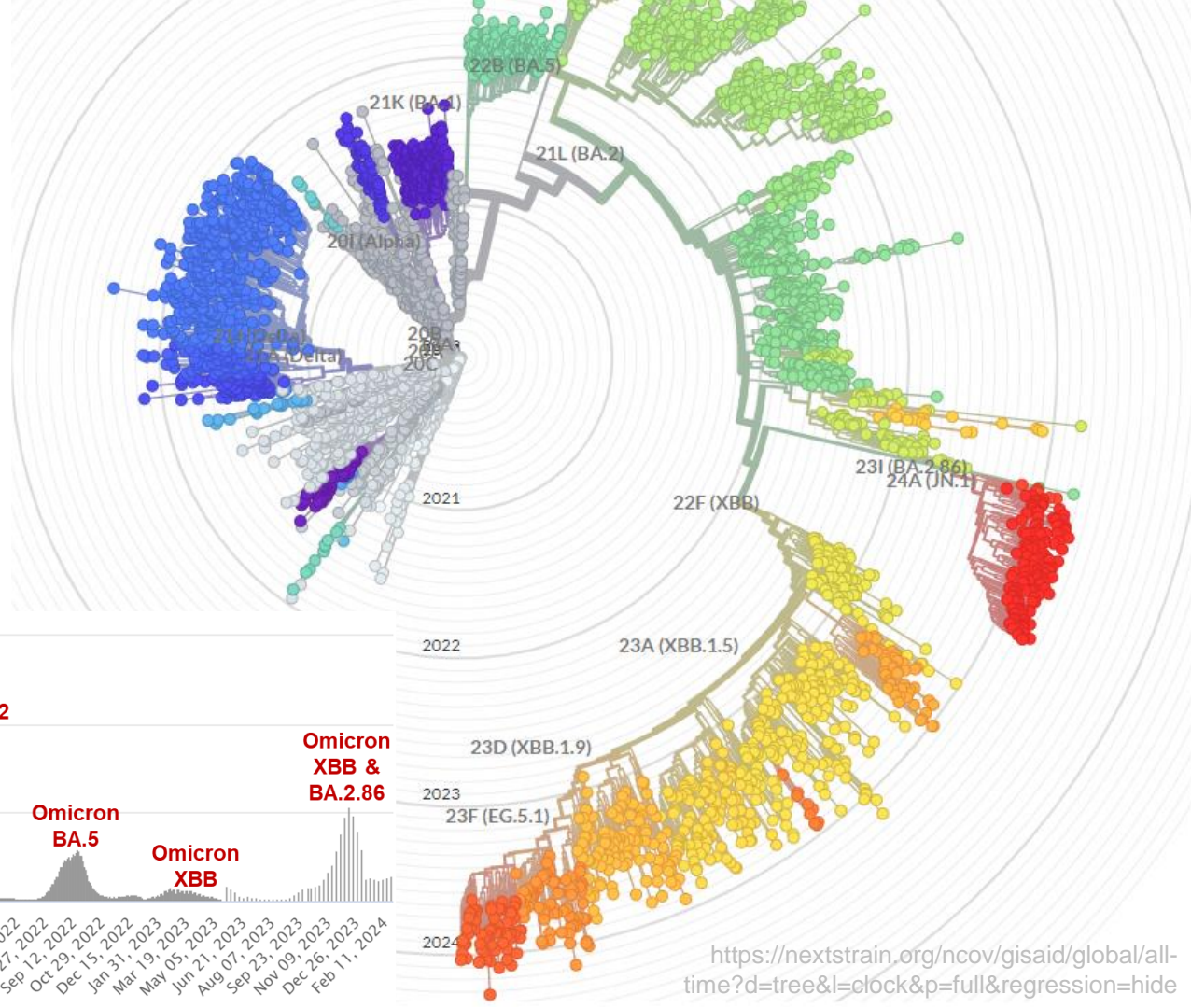


Мониторинг эффективности

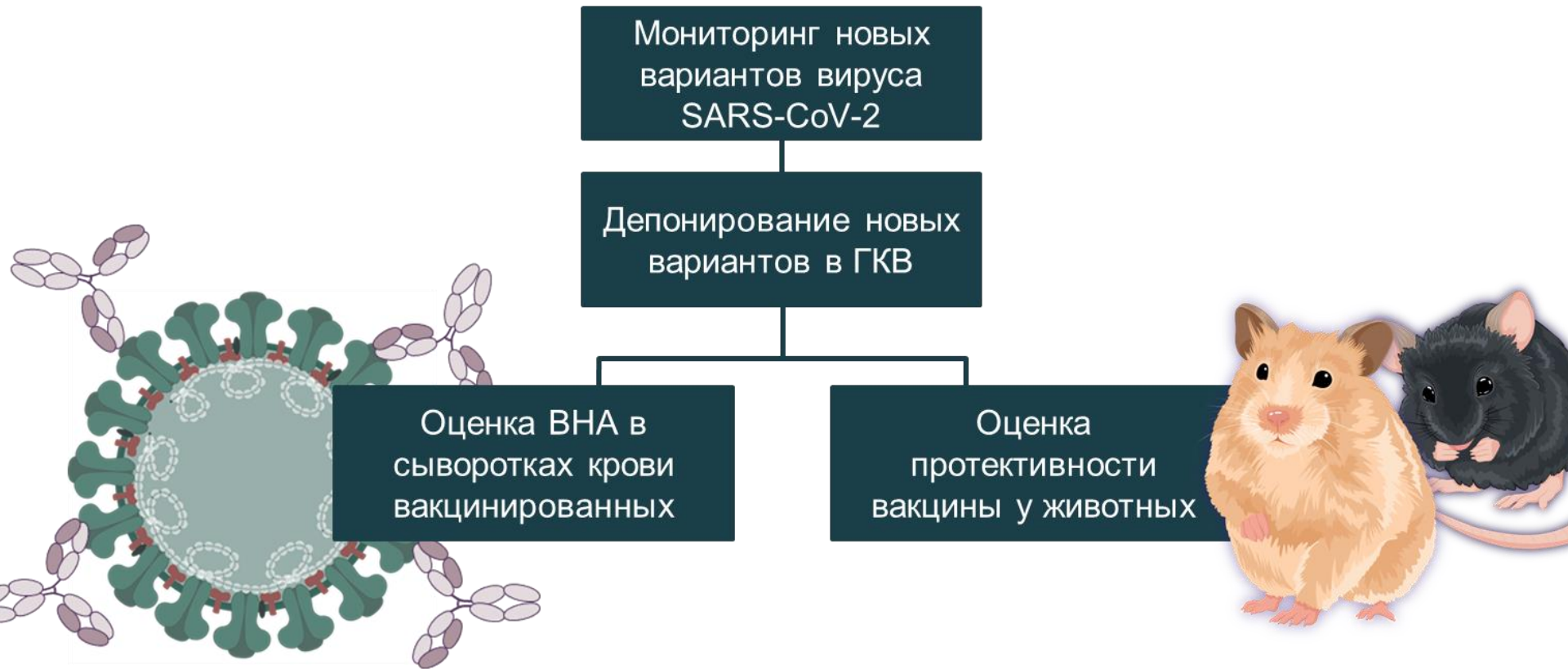


Актуализация антигенного состава





Система мониторинга эффективности вакцины



Эффективность Гам-КОВИД-Вак

Вариант SARS-CoV-2	Лабораторный мониторинг*		Эпидемиологическая эффективность	
	Снижение вирусной нагрузки в легких вакцинированных животных, Ig TCID ₅₀	Снижение ВНА в сыворотке крови вакцинированных добровольцев, разы	Защита от заболевания, %	Защита от госпитализации, %
Ухань	5,3	1	91,6 ¹	100 ¹
Альфа	5,6	1,1		
Бета	4,1	3,1	85 ⁴	89 ⁴
Гамма	5,6	2,8		
Дельта	4,4	2,5		
Омикрон ВА.1	3,3	8	54 ²	86-97 ³
Омикрон ВА.2	3,9	8	-	-
Омикрон ВА.5	1,8	16,2	44 ⁴	67 ⁴
Омикрон ХВВ	0,5	>40	-	-
Омикрон JN.1	0,4	>40	-	-

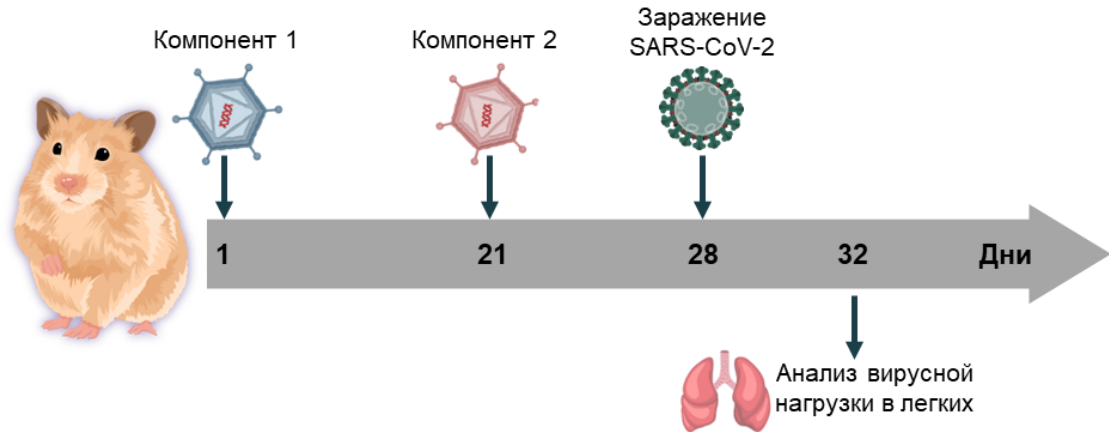
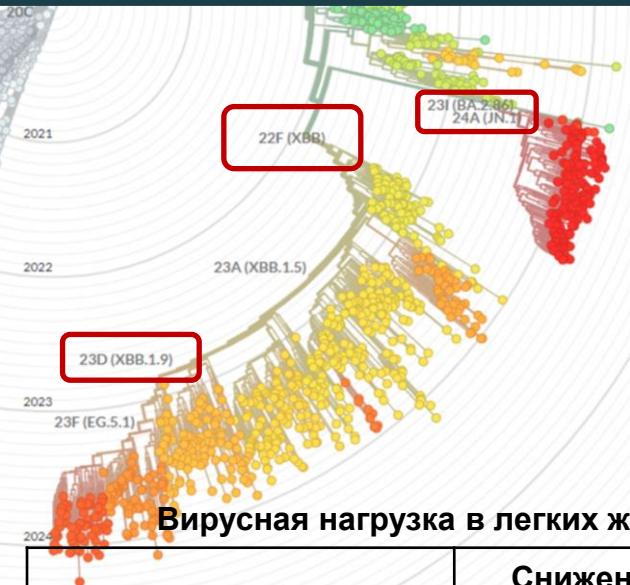
Снижение ВНА к ХВВ в сыворотках крови переболевших в период распространения ВА.1 и ВА.2 – более 30 раз.

¹ Logunov DY, et al. Lancet. 2021;397(10275):671-681 ² Гуцин В.А. Дис. докт. биол. наук. –2023. ³ Shkoda AS, et al. Vaccines (Basel). 2022;10(6):938.

⁴ Effectiveness of COVID-19 vaccines against infection, severe disease declined with new variants; here's how <https://www.downtoearth.org.in/news/health/amp/effectiveness-of-covid-19-vaccines-against-infection-severe-disease-declined-with-new-variants-here-s-how-86937>

* Кандидатская диссертация Гроусовой Д.М.

Актуализация Гам-КОВИД-Вак: ДКИ



Вирусная нагрузка в легких животных после заражения

Группа животных	Снижение вирусной нагрузки в легких вакцинированных животных			
	XBB.1.9.1		JN.1	
	Ig	разы	Ig	разы
Гам-КОВИД-Вак. Исходный состав.	0,92	8,3	0,41	2,6
Гам-КОВИД-Вак. Обновленный состав (XBB).	5,08	~ 120 000	5,10	~ 125 000

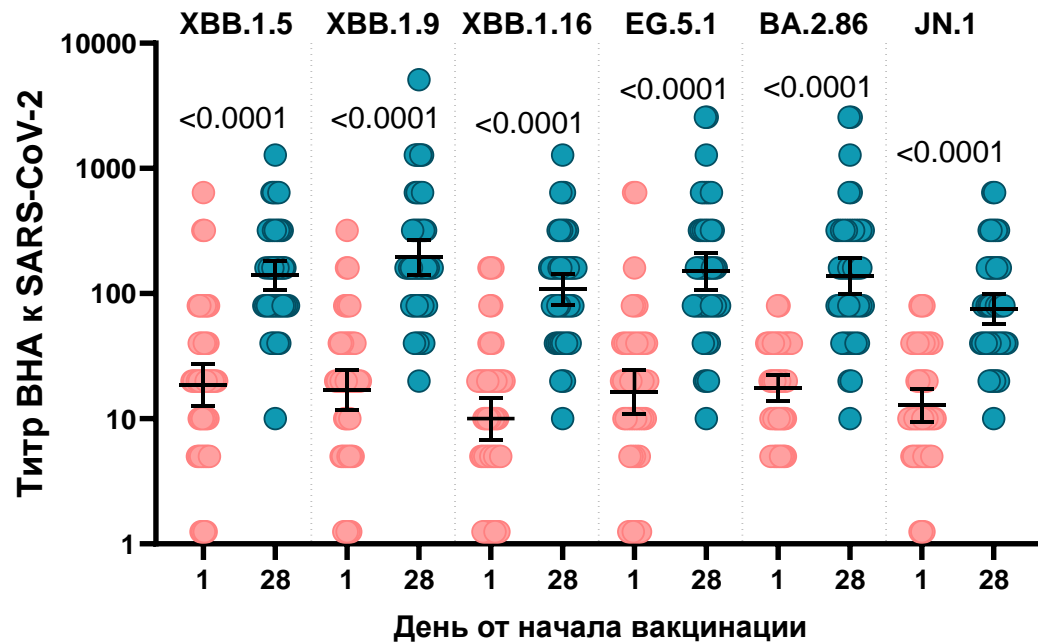
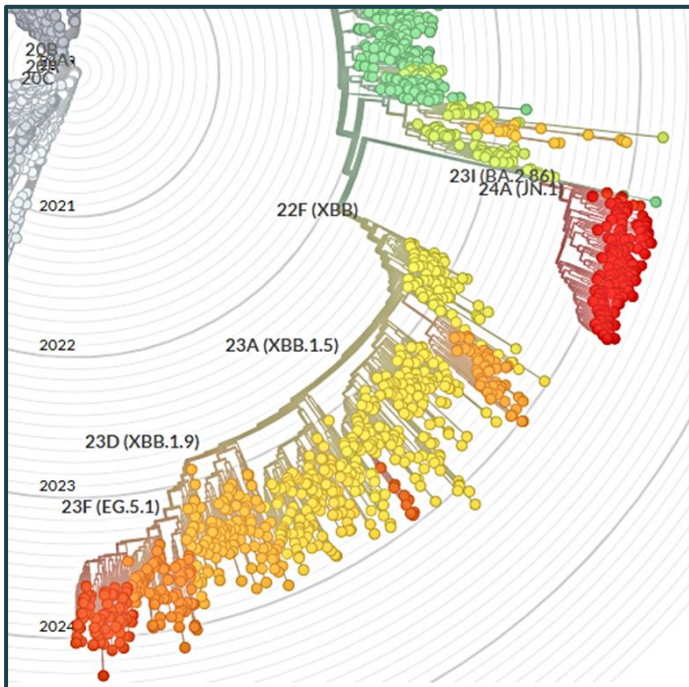
Гам-КОВИД-Вак с обновленным антигенным составом (XBB) защищает животных от инфекции, вызванной вариантами XBB.1.9.1 и JN.1 вируса SARS-CoV-2. В легких вакцинированных животных жизнеспособный вирус не обнаружен.

Актуализация Гам-КОВИД-Вак: КИ

КИ вакцины Гам-КОВИД-Вак с обновленным антигенным составом

Старт: 10/10/2023

ClinicalTrials.gov ID: NCT06068569

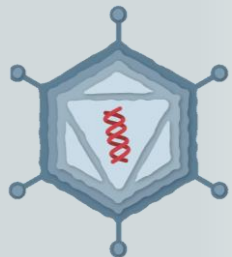


Вакцинация добровольцев приводит к формированию специфических нейтрализующих антител к циркулирующим (2023 – начало 2024 гг) сублиниям вируса SARS-CoV-2.

Актуализация Гам-КОВИД-Вак

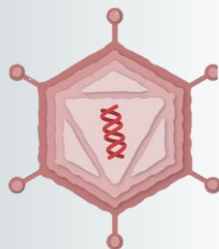
**Гам-КОВИД-Вак
с обновленным
антигенным составом**

Компонент 1



**rAd26-S-
XBB**

Компонент 2



**rAd5-S-
XBB**

ДКИ: вакцина иммуногенна,
защищает 100% животных от
инфекции, вызванной
циркулирующими сублиниями
варианта Омикрон



КИ: благоприятный профиль
безопасности, формирование
специфического иммунного
ответа к циркулирующим
сублиниям варианта Омикрон



**Внедрение вакцин в
гражданский оборот**



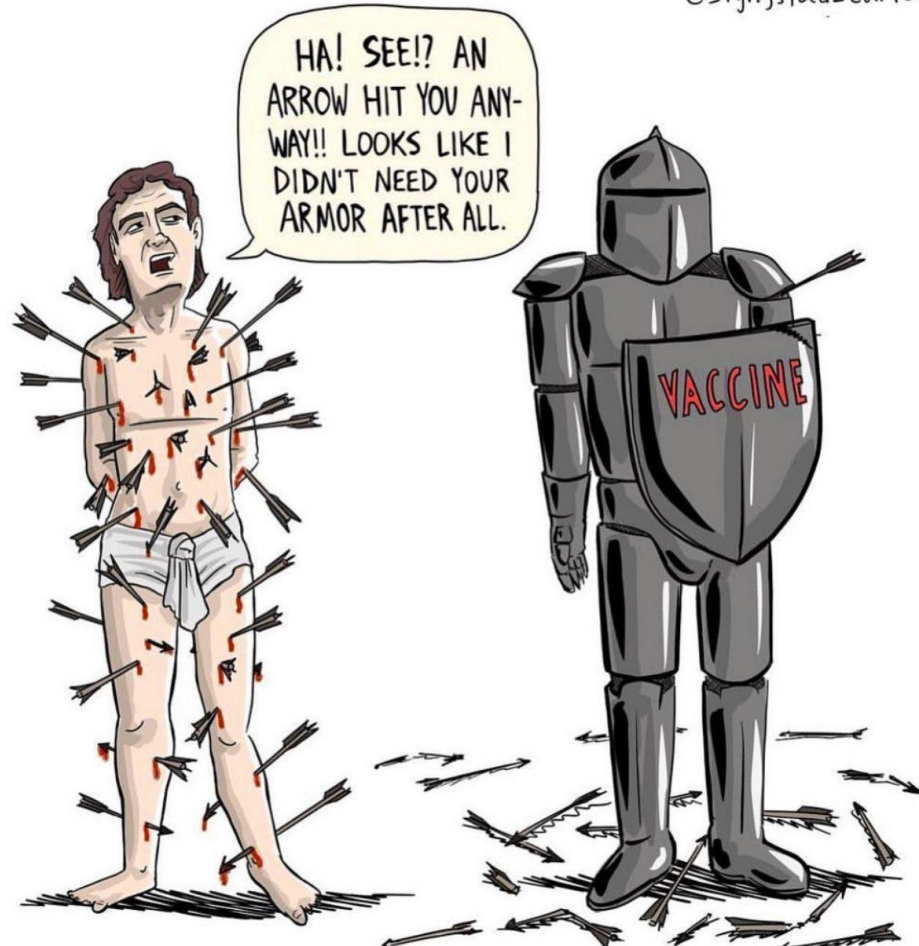
Мифы и правда о вакцинации

Мифы о вакцинации

@slyngstad_cartoon

ВОЗ: «антипрививочники» — одна из главных проблем здравоохранения.

Последователи этого движения ставят под угрозу как собственное здоровье, так и здоровье окружающих: чем больше в обществе непривитых людей, тем сложнее сформировать коллективный иммунитет.



Мифы о вакцинации

это моё
личное дело

вакцина
заражает мой
организм

вакцины
вызывают
аутизм

вакцины
вызывают
аллергию

лучше
переболеть

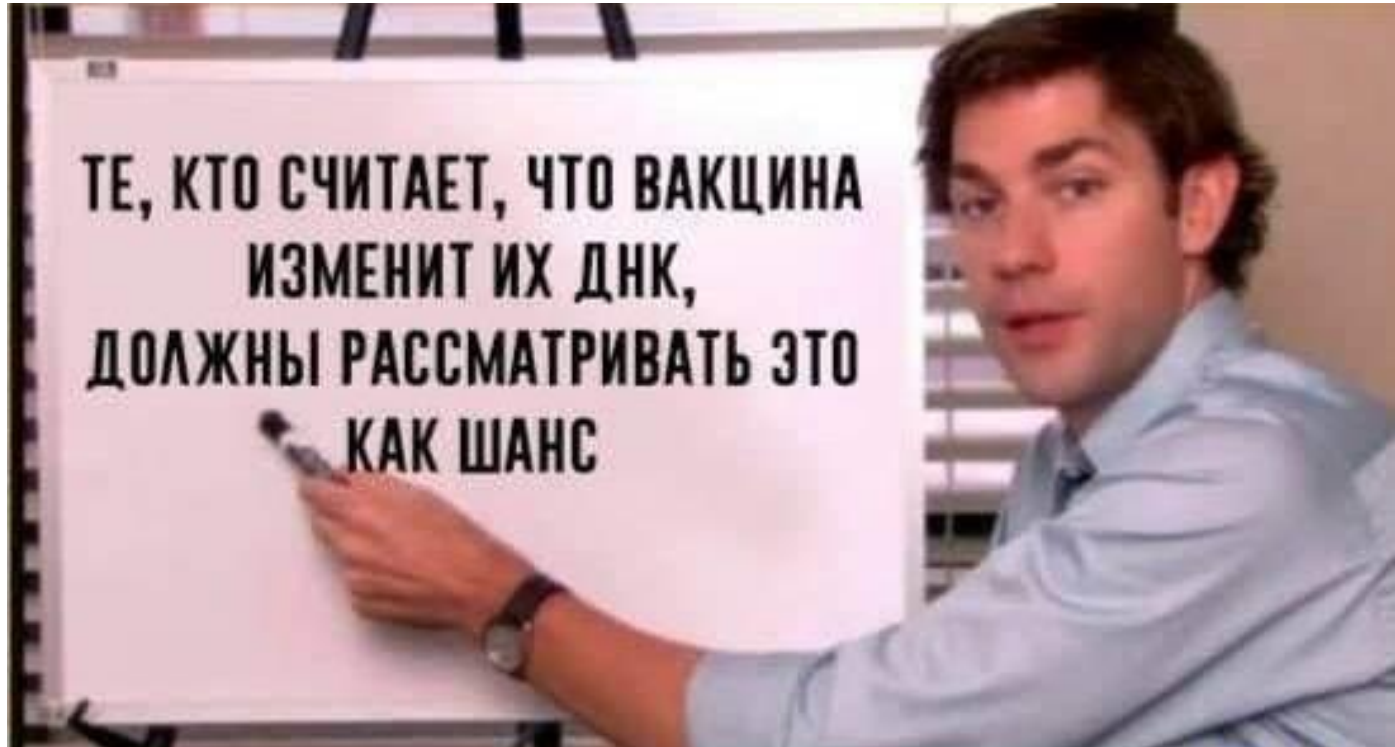
прививка
ослабляет
иммунитет

вакцины
вызывают рак

многие не
прививаются
и не болеют

вакцина
встроится в
мою ДНК

Мифы о вакцинации



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

