

### РОЛЛЕРНАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ПРОИЗВОДСТВА КУЛЬТУРАЛЬНОЙ (МДСК) ГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАСТИТЕЛЬНЫХ КОМПОНЕНТОВ

<sup>1</sup>Мазуркова Н.А., <sup>2</sup>Дешева Ю.А.,  
<sup>1</sup>Шишкина Л.Н., <sup>2</sup>Руденко Л.Г.

<sup>1</sup>Государственный научный центр вирусологии и  
биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора,  
п. Кольцово Новосибирской области,  
e-mail: mazurkova@vector.nsc.ru;

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт  
экспериментальной медицины СЗО РАМН,  
Санкт-Петербург, e-mail: vaccine@mail.ru

Грипп – острая вирусная инфекция, которая в период сезонных эпидемий поражает от 10 до 20% населения планеты. Кроме ежегодных эпидемий вирус гриппа А может вызывать и пандемии. В настоящее время в связи с продолжающейся циркуляцией высокопатогенного гриппа H5N1 у птиц и случаями высоколетального заболевания у людей угроза пандемии гриппа сохраняется. По мнению экспертов ВОЗ при начале пандемии первой линией защиты должна стать вакцинопрофилактика. Важным направлением международной стратегии подготовки к пандемии является создание культуральных технологий гриппозных вакцин, позволяющих быстро нарабатывать препарат в экстремальной пандемической ситуации.

Предлагаемая нами роллерная технология создания живой культуральной (МДСК) гриппозной вакцины подтипа А/Н5N2 с использованием питательной среды на основе соевого гидролизата, полученного с помощью бромелаина, а также протеазы и стабилизатора растительного происхождения, позволит сделать эту вакцину более экономичной и безопасной. Вакцинный штамм вируса гриппа А/17/утка/Потсдам/86/92 (H5N2) выращивали в присутствии 20 мкг/мл бромелаина на клетках МДСК, полученных в результате культивирования в роллерах на среде, содержащей гидролизат соевой муки, приготовленный с помощью бромелаина, и 2% сыворотки крови плода коровы. В качестве стабилизатора для культуральной вакцины был использован 10%-й раствор сахарозы, содержащий 5% полученного с использованием бромелаина гидролизата сои. В исследованиях на лабораторных животных экспериментально доказана безопасность и иммунологическая эффективность живой культуральной холодадаптированной реассортантной H5N2-вакцины, полученной с использованием растительных компонентов. Титры вирусов достигали высоких значений в присутствии 2 мкг/мл трипсина и 20 мкг/мл бромелаина и зависели от множественности инфекции, предварительной адаптации штаммов к клеткам и времени сбора урожая.

### МЕСТО МУТАГЕНЕЗА В ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ

Парахонский А.П.

Кубанский медицинский институт, Краснодар,  
e-mail: para.path@mail.ru

В последнее время изучение хромосомных aberrаций находит применение при изучении ряда патологических процессов: ранние стадии неоплазий, аутоиммунные состояния, острые и хронические инфекционно-воспалительные процессы. Несомненна роль в нестабильности генома инфекционного мутагенеза.

Выявлено, что многие вирусные инфекции индуцируют значительные изменения митотического режима, вызывая неверное расхождение хромосом при делении клеток и т.д. Установлено, что у больных с вирусными инфекциями увеличивается число лимфоцитов с цитогенетическими нарушениями (ЦН). Зависимость их уровня от показателей иммунореактивности показывает, что поражение хромосом лимфоцитов под влиянием вирусов ведёт к снижению, как числа, так и функциональных свойств Т-лимфоцитов. Судя по типу возникающих в лимфоцитах хромосомных aberrаций, наиболее уязвим для вирусов конец S-периода и ранний G2-период клеточного цикла. С позиций мутагенной опасности, большое внимание привлекают бактериальные инфекции, которые широко распространены среди человеческой популяции и оказывают на организм длительное воздействие. При них выявлен повышенный уровень ЦН, особенно в начальный период инфекции.

Отмечено, что иммунизация здоровых доноров БЦЖ приводит уже через двое суток к увеличению числа клеток с ЦН. При этом само заболевание сопровождается значительным ростом количества клеток с нарушениями в числе и структуре хромосом, с преобладанием гипоплоидных и клеток с хроматидными разрывами. На фоне этого снижается способность Т-лимфоцитов претерпевать бласттрансформацию, что совпадает по времени с максимальным подъёмом частоты нарушений в хромосомном аппарате. Процесс выздоровления сопровождается уменьшением числа клеток с ЦН. Инфекционные агенты, индуцируя ЦН в Т-лимфоцитах, вызывают в период после заражения Т-иммунодепрессию, тем самым усугубляются последствия инфекционного мутагенеза, поскольку снижение уровня Т-лимфоцитов значительно уменьшает возможности противомутационной защиты организма.

Одной из важнейших функций иммунологического механизма является распознавание и элиминация чужеродных субстанций, возникающих в результате соматических мутаций. Концепция иммунного надзора предполагает,

что ряд иммунокомпетентных клеток способен определять и уничтожать мутантно изменённые клетки организма. Параллельно с нарушениями в хромосомном аппарате иммунокомпетентных клеток наблюдается значительное изменение иммунореактивности организма. Установлено, что угнетение Т- и В-систем иммунитета происходит параллельно с нарастанием в лимфоцитах хромосомных aberrаций, и наоборот, поражение хромосом под влиянием инфекционного агента ведёт к снижению, как числа, так и функциональных свойств Т-лимфоцитов.

Таким образом, можно полагать, что при поражениях иммунной системы повышенный уровень цитогенетических aberrаций обусловлен персистенцией вирусов. Зависимость уровня ЦН в лимфоцитах от показателей их иммунореактивности свидетельствует о том, что поражение их хромосом ведёт к развитию иммунной дисфункции и ослаблению иммунного ответа. Функциональное состояние иммунной системы модифицирует цитогенетические последствия инфекционного мутагенеза. Отмечено наличие связи между хромосомными aberrациями и иммунореактивностью. Длительное сохранение повышенного уровня ЦН вне заболевания может являться маркером неэффективного иммунного ответа.

#### **РОЛЬ МОЛЕКУЛ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ФУНКЦИЯХ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ**

Парахонский А.П.

*Кубанский медицинский институт, Краснодар,  
e-mail: para.path@mail.ru*

Обширное семейство белков, известное для клеток человека как HLA (лейкоцитарный антиген человека), а для животных – как MHC (главный комплекс гистосовместимости) находится на поверхности мембран большинства клеток. Эти белковые фрагменты служат сигналами узнавания для клеток иммунной системы – Т-лимфоцитов. Благодаря работе MHC Т-лимфоциты различают здоровые клетки организма, злокачественные и инфицированные патогенами. Долгое время считалось, что молекулы MHC обнаруживаются на поверхности клеток мозга только тогда, когда мозг травмирован, либо когда в нём происходит инфекционный процесс.

Известно, что иммунная система обеспечивает нормальную работу зрительного анализатора посредством сохранения антигенного постоянства микроструктур органа зрения, его функциональных компонентов, а зрительный анализатор через специализированные нервные афферентные окончания сетчатки глаза с последующим включением структур мозга и эффекторных звеньев нервной системы участвует

в иммунорегуляции. Обнаружено, что один из генов, активирующийся в ответ на поступление визуальных стимулов, кодирует молекулу MHC. В литературе имеются сведения, характеризующие влияние HLA-системы на взаимосвязь развития патологии иммунной системы и зрительного анализатора.

Установлено, что некоторые молекулы MHC играют важную роль в мозге, в частности в процессах запоминания и обучения. Отсутствие одного из типов MHC на нервных клетках способствует улучшению моторной памяти, но при этом тормозит другие способности. Показано, что блокирование экспрессии большинства молекул MHC вызывает нарушения в формировании системы анализа визуальной информации в мозге экспериментальных животных. Молекулы MHC экспрессируются нейронами мозжечка, структуры, которая ответственна за моторное обучение и формирование мышечной памяти. Ключевым элементом в нейронных сетях мозжечка являются клетки Пуркинье. Моторные навыки закрепляются благодаря динамическим усилениям и ослаблениям синаптических связей клеток Пуркинье и других нейронов мозжечка, головного и спинного мозга.

Выяснено, что синаптические контакты между клетками Пуркинье и нейронами, с которых на клетки Пуркинье приходят входящие сигналы, у мышей без молекул MHC-K и -D гораздо более пластичны. Отсутствие молекул MHC достаточно для изменения характера формирования связей в мозге – однако, как в сторону их усиления, так и в сторону ослабления. Старые контакты быстрее разрушались, новые – активнее образовывались. Белки MHC служили своеобразным тормозом для ремоделирования синаптических связей. Моторные навыки очень важны для выживания в дикой природе. Однако помимо моторного обучения существуют ещё и другие формы обучения – это когнитивное обучение, способность к узнаванию и так далее, центры которых не локализованы в мозжечке. Если животное сумело убежать от хищника за счёт моторных навыков, но при этом не способно ориентироваться в окружающей среде, то вряд ли это можно назвать преимуществом. К тому же, лабильные связи в головном мозге резко увеличивают риск развития эпилепсии.

Идентифицированы и другие молекулы MHC, присутствующие на других типах нейронов в головном мозге. Возможно, они также отвечают за состояние синаптических контактов между клетками и могут играть роль в самых разных расстройствах нервной деятельности. Это знание может помочь раскрытию уже давно обсуждаемой связи патологий иммунной системы и нарушений развития мозга, приводящих к аутизму и шизофрении.