

РОЛЬ МЕДИЦИНСКОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ В БОРЬБЕ С СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Быстрые многочисленные изменения, происходящие в современном мире, приводят к тому, что системы здравоохранения как развитых, так и развивающихся государств постоянно сталкиваются с новыми проблемами. Глобализация и урбанизация, увеличение миграции и старение населения, изменения климата приводят к росту заболеваемости хроническими и неинфекционными болезнями, увеличению темпов распространения инфекций, расширению ареалов распространения инфекционных агентов.

По данным Всемирной организации здравоохранения, десять ведущих причин смерти в мире сегодня – это ишемическая болезнь сердца, инсульт и другие цереброваскулярные болезни, инфекции нижних дыхательных путей, осложнения перинатального периода, хроническая обструктивная болезнь легких, диарейные заболевания, ВИЧ/СПИД, туберкулез, раковые заболевания трахеи, бронхов и легких, дорожно-транспортные аварии.

Таким образом, почти четверть (23,4%) всех смертей в мире напрямую связана с инфекционными болезнями.

В то же время согласно научным данным инфекционные агенты являются причиной возникновения многих хронических соматических заболеваний.

Предположения, что злокачественные опухоли могут иметь вирусную этиологию, появились еще в начале прошлого века. В 1946 году Л.А. Зильбером сформулирована вирусогенетическая теория онкогенеза. В настоящее время известно, что представители нескольких семейств вирусов могут быть причиной возникновения злокачественных образований (вирус папилломы человека, вирус герпеса, вирус гепатита, вирус Т-клеточной лейкемии и др.).

В последнее время появились публикации о связи вируса Эпштейна-Барра с развитием рассеянного склероза, перенесенной стрептококковой инфекции – с развитием ревматической болезни сердца и т.п.

Роль бактерии *Helicobacter pylori* в развитии язвы желудка известна давно, однако имеются данные и о ее связи с риском возникновения рака желудка.

Известна роль инфекционных агентов в формировании бронхолегочной патологии у детей, в частности бронхиальной астмы, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета, аутоиммунных заболеваний.

Таким образом, профилактика и борьба с инфекционными заболеваниями остается приоритетным направлением современной медицины.

Вакцинопрофилактика является наиболее надежным методом предотвращения инфекционных болезней. К сожалению, перечень контролируемых инфекций не широк и расширяется крайне медленно.

Так, например, FDA в настоящее время зарегистрированы вакцины против двадцати шести инфекционных болезней. Это дифтерия, столбняк, коклюш, полиомиелит, корь, паротит, краснуха, ветряная оспа, гемофильная инфекция, туберкулез, менингококковая инфекция, пневмококковая инфекция, вирусные гепатиты А и В, ротавирусная инфекция, брюшной тиф, опоясывающий лишай, папиллома-вирусная инфекция, желтая лихорадка, японский энцефалит, грипп, птичий грипп, бешенство, сибирская язва, чума, натуральная оспа.

Развитые страны постоянно расширяют свои национальные планы иммунизации за счет появления новых вакцин против опасных массовых заболеваний. Так, в большинстве развитых стран дети, помимо профилактики «классических» контролируемых детских инфекций, получают прививки против пневмококковой инфекции, гемофильной инфекции, ветряной оспы, папиллома-вирусной инфекции, ротавирусной инфекции.

В Российской Федерации перечень инфекционных болезней, профилактические прививки против которых проводят всему детскому населению за счет средств федерального бюджета в определенные сроки после рождения (Национальный календарь профилактических прививок), установлен Федеральным законом от

17 сентября 1998 года №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней».

В данный перечень входят прививки против следующих заболеваний: корь, эпидемический паротит, краснуха, полиомиелит, дифтерия, столбняк, коклюш, гепатит В, туберкулез, грипп.

Крупнейшим производителем вакцин и других иммунобиологических препаратов в Российской Федерации является ФГУП «НПО «Микроген». Предприятие было создано в 2003 году путем объединения тринадцати государственных унитарных предприятий по производству медицинских иммунобиологических препаратов. Данный шаг был продиктован необходимостью сохранения и развития отечественного производства медицинских иммунобиологических препаратов, в том числе для профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями, необходимых для обеспечения биологической безопасности Российской Федерации.

Подразделения предприятия имеют давнюю историю и создавались в советскую эпоху на базе пастеровских станций, проводивших научные исследования в области иммунобиологии.

За 5 лет существования предприятия в производство внедрены новые вакцины, разработанные специалистами предприятия в сотрудничестве с ведущими научными учреждениями, – вакцина против краснухи, вакцина клещевого энцефалита «ЭнцеВир», вакцина оспенная инактивированная «ОспаВир», комплексная вакцина против дифтерии, коклюша, столбняка, вирусного гепатита. Идет активная работа по созданию и внедрению в производство инновационных вакцин для решения таких важных эпидемических задач, как профилактика сезонного гриппа и высокопатогенного птичьего гриппа.

Несмотря на достигнутые успехи, известно множество опасных инфекционных заболеваний, против которых не разработаны эффективные безопасные вакцины. Поэтому во всем мире научные коллективы и производители вакцин постоянно ведут работу над созданием новых вакцин и расширением списка контролируемых инфекций. В перспективе все известные человеку инфекции должны стать контролируемыми.

В настоящее время клинические исследования в США проходят более трехсот перспективных вакцин, в том числе кандидатные вакцины против ВИЧ, SARS, малярии, птичьего гриппа, а также лихорадки Денге, стрептококковой инфекции, стафилококковой инфекции, парагриппа, респираторного синцитиального вируса, цитомегаловируса, шигеллеза и других инфекций, представляющих опасность для здоровья людей или могущих быть использованными в качестве биотеррористических агентов.

Важным направлением являются исследования, направленные на повышение безопасности вакцин, снижение их реактогенности, совершенствование методов очистки. В перспективе создание рекомбинантных вакцин против большинства контролируемых инфекций позволит полностью отказаться от введения в организм микробных тел или их компонентов, при условии, что развитие иммунологии позволит преодолеть проблему,

связанную с низкой иммуногенностью рекомбинантных вакцин. Идут работы по поиску новых адъювантов, позволяющих повысить иммуногенность вакцин и снизить антигенную нагрузку на организм.

В настоящее время, согласно Национальному календарю профилактических прививок, ребенок первого года жизни в России получает до четырнадцати инъекций. Не меньшее количество инъекций получают дети и в других развитых странах. Поэтому во всем мире активно ведется работа над созданием комбинированных вакцин различных составов, применение которых позволяет сократить число получаемых ребенком инъекций.

Одной из основных тенденций развития вакцин является отказ от использования игл и инъекционных методов введения. Простота и удобство введения являются приоритетом номер один для детских вакцин по всему миру. Ведется работа над множеством лекарственных форм и устройств для введения вакцин: трансдермальные, оральные, ингаляционные лекарственные формы, микрочипы с контролируемым высвобождением препарата и др.

Необходимость соблюдения строгого температурного режима при транспортировке и хранении вакцин является значительной проблемой при проведении массовых иммунизаций и существенно увеличивает стоимость профилактических мероприятий. Поэтому в мире активно ведутся работы над созданием термостабильных вакцин.

Перспективным направлением является создание растительных вакцин (на основе трансгенных растений-продуцентов). В США уже одобрено использование растительной вакцины для кур против вируса Ньюкасла компании Dow AgroSciences LLC. Разработаны растительные вакцины против чумы, сибирской язвы, гепатита В. В России работы над созданием растительных вакцин проводит ГНЦ вирусологии и биотехнологии «Вектор» совместно с Сибирским институтом физиологии и биохимии растений СО РАН и Институтом химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

Массовая вакцинация населения является самым доступным и экономически эффективным способом профилактики инфекционных болезней. Благодаря развитию иммунобиологии и проведению массовых иммунизаций существенно увеличилась продолжительность жизни людей. Удалось добиться значительного снижения детской смертности, риска инвалидизации и потери трудоспособности. Повысилась качество жизни. ВОЗ рассматривает вакцинацию как один из способов борьбы с бедностью.

На сайте ВОЗ опубликован глобальный отчет «WHO Vaccine – Preventable Diseases: Monitoring System. 2006 Global Summary», в котором приводятся интересные данные о влиянии расширения охвата населения иммунизацией на динамику инфекционных заболеваний в мире. Так, за период с 1980 по 2005 год охват детей в возрасте до 1 года вакцинацией против дифтерии, коклюша и столбняка в мире вырос с 20 до 78%. За это время число случаев заболевания дифтерией (о которых страны уведомили ВОЗ) уменьшилось почти в 12 раз, коклюша – в 16 раз,



столбняка – в 7 раз. Охват детей до 1 года иммунизацией против кори с 1980 по 2005 год вырос с 16 до 77%, число случаев заболевания данной инфекцией сократилось при этом в 7 раз.

Иммунобиология – одно из старейших направлений медицинской биотехнологии. Термин «биотехнология» впервые появился в 1917 году, его автор – венгерский инженер Карл Эреки. Однако широкое распространение он получил в семидесятые годы прошлого века, после создания в 1973 году Г. Бойером и С. Коэном технологии рекомбинантных ДНК.

В 1975 году Г. Келером и С. Мильштейном была разработана рекомбинантная технология получения моноклональных антител. В 1978 году американская компания Genentech выпустила человеческий инсулин, полученный с помощью модифицированной *E.coli* (патент на эту технологию был куплен компанией Eli Lilly).

В 1982 году разрешена к применению в Европе первая вакцина для животных, полученная по технологии рекомбинантных ДНК (вакцина против колибациллеза крупного рогатого скота), а в 1986 году в США М. Хиллеманом созданы рекомбинантная вакцина против гепатита В (Chiron Corporation), а У. Гилбертом – рекомбинантный интерферон (F. Hoffmann – La Roche).

Лекарства, созданные с помощью биотехнологии, позволили добиться прорыва в борьбе с такими социально значимыми заболеваниями, как сахарный диабет (генно-инженерные инсулины), гипопаратиреоидизм (рекомбинантный гормон роста), гемофилия (рекомбинантные факторы свертывания крови). До этого для лечения данных заболеваний использовались био-препараты, получаемые из тканей животных и донорской крови, применение которых приводило к тяжелым осложнениям, заражению опасными инфекциями, ранней инвалидизации и гибели больных.

Благодаря развитию биотехнологии медицина получила рекомбинантные эритропоэтин, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, моноклональные антитела, терапевтический потенциал которых еще окончательно не изучен.

Лидером современной биотехнологии являются США. Активно ведутся исследования в Европе, Японии, Австралии.

Исследования в области создания биотехнологических препаратов развиваются по нескольким направлениям. Основные направления – это замена биологических лекарственных средств природного происхождения на вещества, полученные биотехнологическими методами, конструирование препаратов с заданными свойствами, создание препаратов, действующих на генном и молекулярном уровне, создание лекарственных средств векторного типа (например, вакцины для лечения онкологических заболеваний), конструирование лекарственных средств для лечения ранее неизлечимых заболеваний.

В настоящее время FDA зарегистрированы тринадцать препаратов интерферона, двадцать шесть препаратов на основе моноклональных антител, тринадцать препаратов на основе цитокинов, восемь препаратов на основе рекомбинантных энзимов, а также четыре химерных про-

теина (fusion protein). Среди них – «сиротские» препараты для лечения редких тяжелых заболеваний.

Сотни новых препаратов, полученных биотехнологическими методами, для лечения различных заболеваний (злокачественные опухоли различной локализации, лейкозы, рассеянный склероз, сахарный диабет, астма, ревматоидные заболевания, болезнь Альцгеймера, редкие наследственные заболевания, никотиновая зависимость и т.д.) находятся на разных стадиях клинических исследований.

Усилия многих ученых во всем мире направлены на создание противоопухолевых вакцин. Вообще, онкологические заболевания – одна из основных мишеней при разработке биотехнологических препаратов. Подобные исследования ведутся и в нашей стране, например в Институте биологии гена РАН и Институте экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН.

В США зарегистрированы клинические исследования вакцин против рака простаты, рака молочной железы, рака яичников, рака шейки матки, рака легких, рака мочевого пузыря, рака почки, рака носоглотки, рака пищевода, рака желудка, рака поджелудочной железы, рака печени, колоректального рака, меланомы, множественной миеломы, рака мозга, различных форм лейкемии и лимфомы, других форм рака.

Благодаря развитию иммунологии, биохимии, биоинформатики, геномики и протеомики роль лекарственных средств, полученных с помощью биотехнологических методов, в лечении социально значимых заболеваний постоянно возрастает.

Так, согласно прогнозу The National Association of Pharmaceutical Representatives (США) в 2009 году рост продаж лекарственных средств на мировом фармацевтическом рынке составит 4,5–5,5%, при этом продажи препаратов биологического происхождения вырастут на 11–12%.

При этом первые биотехнологические препараты уже выходят из-под патентной защиты. К 2010 году закончатся сроки действия патентов на препараты, объем продаж которых достигает 15 млрд. долларов в год. По расчетам экспертов, биодженерики позволят системам здравоохранения в течение 10 лет сэкономить около 71 млрд. долларов.

В то же время биодженерики активно распространяются преимущественно в развивающихся странах. Вопросы биоэквивалентности биодженериков, возможность рассматривать воспроизведенные биологические препараты как аналогичные оригинальным и применять упрощенные подходы при их допуске на рынок долгое время являются предметом дискуссии в США и ЕС.

В настоящее время в ЕС принят термин similar biological medicines products и с 2005 года соответствующими директивами введен в действие механизм получения разрешения на маркетинг таких препаратов.

В 2006 году были зарегистрированы первые аналогичные биологические препараты – Omnitrope компании Sandoz CmbH (соматотропин) и Valtropin компании BioPartners CmbH (также соматотропин).



В США, несмотря на то что подход к регистрации аналогичных биологических препаратов еще не выработан, разрешения на маркетинг отдельных био-дженериков были выданы по сокращенной процедуре (Omnitrope, GlucaGen (рекомбинантный глюкагон) и др.). Однако связано это было с особенностями регистрации соответствующих оригинальных препаратов, которые были зарегистрированы подразделением FDA, осуществляющим контроль лекарственных средств (CDER), тогда как большинство биологических лекарственных средств – подразделением, осуществляющим контроль биологических продуктов (CBER). Деятельность этих подразделений осуществляется на основании разных законодательных актов.

В 2007 году конгрессмен Генри Ваксман предложил на рассмотрение конгресса законопроект, предусматривающий, в частности, упрощенную процедуру регистрации аналогичных биологических препаратов, который был отправлен на доработку. В марте 2009 года законодатели вновь внесли законопроект на рассмотрение.

Согласно предлагаемому законопроекту производить биоаналогичные препараты будет разрешено пос-

ле того, как оригинальный препарат находился на рынке в течение 5 лет. Объем исследований, необходимых для установления соответствия безопасности и эффективности био-дженерика оригинальному препарату, будет определять FDA.

Против принятия законопроекта выступает Biotechnology Industry Organization, утверждающая, что невозможно получить два достоверно эквивалентных биологических препарата.

Согласно прогнозам аналитиков в случае принятия законопроекта продажи биоаналогичных препаратов в США возрастут к 2015 году с 4,9 до 12,6 млрд. долларов.

При этом эксперты считают, что цена аналогичных биологических препаратов будет отличаться от цены оригинальных препаратов не более чем на 20–25%. Однако и это позволит добиться существенной экономии бюджетов здравоохранения.

Развитие медицинской биотехнологии помогло найти принципиально новые подходы к лечению многих тяжелых социально значимых заболеваний и является ответом на вызовы, стоящие сегодня перед общественным здравоохранением.

ПЕРВЫЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬ
ГЕНЕРАЛЬНОГО ДИРЕКТОРА
ФГУП «НПО «МИКРОГЕН»
А.В. Семченко