

# РАЗВИТИЕ МЕДИЦИНСКОЙ БИОТЕХНОЛОГИИ – ПЕРСПЕКТИВНЫЙ ПУТЬ РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И БОРЬБЫ С СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

ГЕНЕРАЛЬНЫЙ ДИРЕКТОР  
ФГУП «НПО МИКРОГЕН»  
МЗСР РФ  
Антон Викентьевич  
Катлинский



Одним из важнейших факторов, оказавших влияние на развитие современной медицины, стало открытие биотехнологических методов получения лекарственных средств.

Термин «биотехнология» ввел в 1917 году венгерский инженер Карл Эреки. Он обозначал «все виды работ, при которых из сырьевых материалов с помощью живых организмов производятся те или иные продукты». Однако широкое распространение этот термин получил в семидесятые годы прошлого века. Современное понимание биотехнологии связано с «промышленным производством товаров и услуг при участии живых организмов, биологических систем и процессов».

В 1943 году в США впервые была освоена промышленная технология производства пенициллина. В 1969 году в лаборатории Б. Меррифилда осуществлен лабораторный синтез первого фермента – рибонуклеазы. Однако настоящим предвестником расцвета биотехнологии стало создание в 1973 году Г. Бойером и С. Коэном технологии рекомбинантных ДНК.

Уже в 1975 году Г. Келер и С. Мильштейн разработали рекомбинантную технологию 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 создана рекомбинантная вакцина против гепатита В (Chiron Corporation), а У. Гилбертом – рекомбинантный интерферон (F. Hoffmann – La Roche).

Лекарственные средства, полученные биотехнологическими методами, позволили добиться существенных успехов в борьбе с такими социально значимыми заболеваниями, как сахарный диабет (генно-инженерные инсулины), гипофизарная карликовость (рекомбинантный гормон роста), гемофилия (рекомбинантные факторы свертывания крови), тогда как до этого применение биопрепаратов, полученных из тканей сельскохозяйственных животных, приводило к тяжелым осложнениям и ранней инвалидизации и гибели больных.

С помощью биотехнологии удалось добиться прорыва в лечении таких заболеваний, как рассеянный склероз, системные заболевания соединительной ткани, онкологические, сердечно-сосудистые и гематологические заболевания, различные инфекции и др. Благодаря развитию биотехнологии медицина имеет такие препараты, как рекомбинантные эритропоэтин, интерфероны, интерлейкины, колониестимулирующие факторы, моноклональные антитела и т.д., потенциал которых для облегчения страданий пациентов еще не до конца исследован.

В 2006 году рынок генно-инженерных протеинов составил, по данным агентства Research and Markets, 67 млрд. долларов, или 10% от общего объема фармрынка. К 2010 году ожидается его увеличение до 118 млрд. долларов.

Биотехнология – наиболее перспективный путь создания новых лекарственных и иммунобиологических препаратов, что делает ее привлекательной для инвестиций. Именно биотехнологическим компаниям принадлежат 40% перспективных лекарственных средств-кандидатов. Сегодня большинство крупных фармацевтических

компаний диверсифицируют свой бизнес, участвуя в биотехнологических проектах, проводя слияния или заключая лицензионные соглашения с биотехнологическими компаниями. За 4 года (с 2002 по 2005 год) произошло около 35 слияний и поглощений между фармацевтическими и биотехнологическими компаниями, общая сумма сделок достигла 60 млрд. долларов. Предполагается, что в 2007 году 40% доходов двадцати крупнейших фармацевтических компаний будет получено благодаря действующим лицензионным соглашениям с биотехнологическими компаниями (в 2001 году эта доля не превышала 20%).

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, биоинженерики позволят системам здравоохранения в течение 10 лет сэкономить около 71 млрд. долларов.

Эти данные являются подтверждением того, что будущее медицины будут определять именно лекарственные средства биотехнологического происхождения.

Россия имеет собственный потенциал для производства и развития современных биотехнологических препаратов. Российские компании производят сегодня рекомбинантный эритропоэтин, вакцину против вирусного гепатита В и против краснухи, интерфероны, интерлейкины, диагностические системы, содержащие рекомбинантные антигены. В семидесятые–восьмидесятые годы двадцатого века в России была создана научно-техническая база, не уступающая по уровню исследований лучшим зарубежным научным центрам. В эти годы советскими учеными были проведены работы по созданию бактериальных клеток, продуцирующей аминокислоту треонин, инсулины, интерферон, соматотропин и др.

Однако в результате социально-экономических изменений, произошедших в стране в начале девяностых годов прошлого века, медицинская биотехнология оказалась в тяжелом положении. Прекращалось финансирование научных исследований, были утрачены ценные научные кадры, закрыты производственные мощности, разрушены связи между наукой и производством.

В результате за 10 лет после 1990 года производство антибиотиков в России сократилось более чем в 4 раза, витаминов – в 3,5 раза, онкологических препаратов – почти в 9 раз, многие научные разработки так и не получили практического воплощения. Россия перешагнула критическую отметку, зависимость от импорта лекарственных средств резко возросла. В 2006 году соотношение импортных и отечественных лекарственных средств на фармацевтическом рынке составило около 80 : 20. Несмотря на успехи, достигнутые в восьмидесятые годы двадцатого века советскими учеными, сегодня большинство зарегистрированных биотехнологических препаратов в России – зарубежного производства.

Ситуация в медицинской иммунобиологической промышленности носит пока еще иной характер. На сегодняшний день в России 94% из порядка полутора ты-

сяч зарегистрированных медицинских иммунобиологических препаратов – отечественного производства, в том числе 113 из 146 зарегистрированных вакцин.

Производство иммунобиологических препаратов является одной из самых ранних биологических технологий получения лекарственных средств. Первые опыты оспопрививания известны в Европе уже с начала XVIII века, однако они были довольно опасны для пациентов. Более чем через 100 лет, в 1852 году, итальянский врач А. Негри предложил получать вакцину от специально привитых телят. Только в восьмидесятых годах девятнадцатого века Пастером разработаны научные основы получения живых аттенуированных вакцин. Развитие микробиологии и учения об иммунитете дали мощный импульс для прогресса иммунобиологии.

В России в этой области традиционно существовала мощная научная школа, у основания которой стоят такие выдающиеся ученые, как И.И. Мечников, Г.Н. Габричевский, Д.К. Заболотный, Н.Ф. Гамалея, и другие. Еще в восьмидесятых годах девятнадцатого века русским ученым Л.С. Ценковским создана оригинальная сибирязевенная вакцина. В тридцатые годы двадцатого века в России работала уже сеть предприятий иммунобиологического профиля, преемником многих из которых является ФГУП «НПО «Микроген».

В двадцатом веке иммунобиология достигла значительных успехов. Развитие и совершенствование вакцин происходило по нескольким основным направлениям.

Расширился спектр контролируемых инфекций. Создаются терапевтические вакцины. Уже сегодня на разных стадиях исследований находятся вакцины против онкологических заболеваний, сахарного диабета, болезни Альцгеймера, онкологических заболеваний, рассеянного склероза, никотиновой зависимости и т.д.

Повышается безопасность вакцин, снижается их реактогенность, совершенствуются методы очистки. Для профилактики инфекций сегодня используются живые аттенуированные, инактивированные вакцины, сплит-вакцины, субъединичные вакцины. Появление рекомбинантных вакцин в принципе позволяет полностью отказаться от введения в организм микробных тел или их компонентов. Трудности развития данного направления связаны с низкой иммуногенностью рекомбинантных антигенов. Постоянно идет поиск новых адъювантов, позволяющих повысить иммуногенность вакцин и снизить антигенную нагрузку на организм.

С целью сокращения числа инъекций разрабатываются комбинированные вакцины (сейчас ребенок первого года жизни получает до 13 инъекций различных вакцин).

Одной из основных тенденций развития вакцин является отказ от использования игл и инъекционных методов введения. Разрабатываются новые лекарственные формы и устройства для введения вакцин: трансдермальные, оральные, ингаляционные лекарственные формы, микрочипы с контролируемым высвобождением препарата и др.

Серьезной проблемой при проведении массовых иммунизаций является необходимость соблюдения



строого температурного режима при транспортировке и хранении вакцин, поэтому в мире активно ведутся работы над созданием термостабильных вакцин.

Перспективным направлением является создание растительных вакцин (на основе трансгенных растений-продуцентов). Центр ветеринарных исследований Министерства сельского хозяйства США уже одобрил 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.

Благодаря развитию иммунобиологии человечеству удалось победить многие инфекционные болезни, уносившие раньше сотни тысяч жизней. Массовая вакцинация населения является самым доступным и экономически эффективным способом профилактики инфекционных болезней. В результате проведения массовой вакцинации снижается детская смертность, увеличивается ожидаемая продолжительность жизни, повышается качество жизни, снижается риск инвалидизации и потери трудоспособности. ВОЗ рассматривает вакцинацию как один из способов борьбы с бедностью.

С помощью массовой вакцинации в мире к 1980 году побеждена оспа, целые регионы мира, в том числе Россия, Европа, стали территориями, свободной от полиомиелита. Заблеваемость рядом управляемых средствами специфической профилактики инфекций, таких как коклюш, дифтерия, столбняк, корь, паротит, снизилась на 99,9% по сравнению с довакцинальным периодом. Детская смертность от кори в мире снизилась с 1999 года на 60% в результате кампании по массовой вакцинации.

Однако, несмотря на приумножение наших знаний о возбудителях инфекции, природе и механизмах инфекционного процесса, успехи медицины и фармакологии, инфекционные болезни продолжают оставаться одной из глобальных угроз для человечества. Не случайно усиление борьбы с инфекциями стало одной из тем саммита «Группы восьми», который прошел в 2006 году в г. Санкт-Петербурге под председательством Российской Федерации.

Развитие цивилизации, улучшив жизнь людей и расширив наши возможности, вместе с тем породило целый ряд факторов, которые усиливают опасность распространения инфекций.

В результате развития глобальных коммуникаций, транспорта, грузоперевозок, почтовой связи, международной торговли, миграции населения инфекции могут распространяться практически мгновенно, преодолевая моря и океаны. Показательным примером являются эпидемия тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) в 2002–2003 годах, который регистрировался в 30 странах мира, ежегодные эпидемии гриппа.

Открытие антибиотиков спасло миллионы жизней во всем мире, стала возможной борьба с ранее

неизлечимыми болезнями. Однако практически одновременно было обнаружено и явление антибиотикорезистентности. А. Флеминг открыл пенициллин в двадцатых годах двадцатого века, в 1938 году группе ученых под руководством Г. Флори и Э. Чейни удалось выделить препарат в чистом виде, и уже в 1940 году Э. Чейни заметил, что некоторые бактерии продуцируют фермент пенициллиназу, повышающий их устойчивость к пенициллину.

В настоящее время проблема антибиотикорезистентности приобрела глобальный характер. Устойчивость микроорганизмов растет быстрее, чем создаются новые антимикробные препараты. Согласно результатам исследований, проведенных различными микробиологическими и медицинскими центрами, и прогнозам ВОЗ, через 10–20 лет практически все существующие микроорганизмы приобретут резистентность к антибиотикам, и уже в настоящее время порядка 60% микроорганизмов нечувствительны к основным антибактериальным препаратам. Согласно данным Л.С. Страчунского, резистентность микроорганизмов регистрируется через 1–3 года после начала применения новых препаратов.

Большую тревогу ВОЗ вызывает распространение во всех регионах лекарственно устойчивых форм туберкулеза. Недавно германские ученые опубликовали данные о появлении устойчивых разновидностей возбудителя брюшного тифа. В некоторых регионах мира до 70% всех инфекций легких не поддаются лечению из-за резистентности болезнетворных организмов. Распространяются за пределы стационаров лекарственно устойчивые формы внутрибольничных инфекций. Пример – вспышка заболевания, вызванного метициллино-резистентными *Staphylococcus aureus*, в 2002–2003 годах.

В больницах США от инфекций, вызываемых резистентными микроорганизмами, ежегодно умирают около 14 тыс. человек, затраты на лечение инфекционных заболеваний, вызываемых резистентными микроорганизмами, составляют 5 млрд. долларов в год.

Политическая нестабильность в ряде регионов привела к появлению такого явления, как терроризм. Угроза биотерроризма стала реальной после рассылки по почте спор сибирской язвы в США в 2001 году, когда погибло 5 человек, а финансовый ущерб составил несколько миллионов долларов. Главной опасностью применения инфекционных террористических агентов является доступность и дешевизна их производства, отсутствие средств защиты, трудности идентификации, неподготовленность населения к действиям в условиях биотеррористической атаки.

Важным фактором, усиливающим опасность распространения инфекций, является недоступность вакцинации для большинства населения развивающихся стран, где нищета, перенаселенность, плохие санитарные условия, отсутствие доступа к чистой воде и канализации создают благоприятную почву для развития эпидемий и гибели людей. 17 млн. человек в мире ежегодно умирают от инфекционных болезней (более 30% всех смертей), 1,4 млн. детей до пяти лет – от болезней,



которые можно было предотвратить с помощью существующих вакцин, миллионы детей ослаблены и стали инвалидами. Однако в 2005 году около 28 млн. детей не были иммунизированы в течение первого года жизни.

Не случайно в 2005 году 58-й сессией Всемирной ассамблеи здравоохранения принят документ «Глобальное видение и стратегия иммунизации (стратегические рамки на 2006–2015 годы)».

Согласно видению ВОЗ, мир в 2015 году – мир, в котором иммунизации придаётся очень большое значение; каждый ребенок, подросток и взрослый имеет одинаковый доступ к иммунизации, предусмотренной их национальными планами; большее число людей защищены от большего числа болезней; иммунизация и связанные с ней мероприятия носят устойчивый характер в условиях различных социальных ценностей, изменений в демографии и экономике, а также в условиях развивающихся болезней; иммунизация рассматривается в качестве важнейшего фактора более широкого укрепления систем здравоохранения и важнейшего элемента работы по достижению Целей тысячелетия в области развития; вакцины оптимально используются для укрепления здоровья и повышения безопасности на глобальном уровне; сплоченность глобального сообщества гарантирует равный доступ всех людей к необходимым им вакцинам.

Мировой опыт, в том числе опыт России, свидетельствует, что для контролируемого снижения эпидемической напряженности за счет формирования коллективного иммунитета необходима вакцинация 95% от численности целевых групп, даже тогда, когда предупреждаемая инфекция не регистрируется или регистрируется в спорадических случаях. Современный мир является вакцинозависимым. Прекращение вакцинации, уменьшение ее объема, отказ от своевременной ревакцинации влечет за собой подъем заболеваемости контролируемые инфекциями. Так, произошли возврат коклюша в Японии, возврат дифтерии в России и других странах СНГ, полиомиелита – в Нидерландах, Югославии, Азербайджане, Грузии, Таджикистане, Украине, кори – в Колумбии, Венесуэле, Гаити.

За последние 30 лет в человеческую популяцию занесено около 40 ранее неизвестных патогенов, в том числе такие опасные, как вирус иммунодефицита человека, вирус гепатита В, вирус гепатита С, вирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS). Большинство новых инфекций – вирусные, в то же время вирусы до настоящего времени недостаточно изучены. Например, вирус гриппа значительно видоизменяется каждые 20–30 лет.

Негативную роль играет постепенное изменение климата. В результате расширяется ареал распространения многих заболеваний, например, лихорадка Западного Нила, малярии и т.п. Так, в семидесятые годы прошлого века лихорадка Денге, переносимая комарами, была практически побеждена, однако уже с 2001 года ею ежегодно заболевает около 600 тыс. человек в Южной, Центральной Америке и США. Случаи заболевания зарегистрированы на других континентах.

Отмечено видоизменение ряда возбудителей болезней животных, они становятся опасными для людей, например, оспа обезьян, грипп птиц.

С 1959 года было зарегистрировано 10 случаев инфицирования людей вирусами птичьего гриппа. Заболевание людей вызывали только 4 подтипа вируса из 24: H5N1, H7N3, H7N7 и H9N2, причем инфицирование людей приводило к появлению незначительных симптомов и нетяжелому течению болезни. Исключением стал высокопатогенный вирус H5N1, который инфицировал людей по меньшей мере три раза: в Гонконге в 1997 году (18 случаев заболевания, 6 смертельных исходов), в Гонконге в 2003 году (2 случая заболевания, 1 смертельный исход) и во время текущих вспышек, начавшихся в 2003 году. Всего, по данным ВОЗ, с декабря 2003 года в 12 странах мира было отмечено 288 случаев заражения людей птичьим гриппом. При этом более половины всех лабораторно-подтвержденных случаев заболевания закончились смертельным исходом (погибло 170 человек). Подавляющее большинство заразившихся – ранее здоровые дети и молодые люди.

Таким образом, контроль и управление инфекциями в современном мире опять превращается в серьезную проблему. Не только в развивающихся, но и в развитых странах правительства и системы здравоохранения оказываются бессильными перед лицом инфекций. Наибольшую тревогу мирового сообщества сегодня вызывает тяжелая эпидемическая ситуация по птичьему гриппу.

ВОЗ определяет шесть фаз возрастания риска развития пандемии, вызванной высокопатогенным штаммом вируса гриппа птиц H5N1. В настоящее время ситуация в мире находится на 3-й фазе – данный подтип вируса гриппа вызывает заболевание у человека, однако еще не способен легко и устойчиво распространяться среди людей. На данной фазе предусматривается продолжение работ по созданию прототипов пандемических вакцин. Прототипы вакцин изготавливаются на основе рекомендованных экспертами ВОЗ вакцинных штаммов. Эти рекомендации основываются на информации о реально циркулирующих разновидностях вируса, полученных от сотрудничающих исследовательских центров ВОЗ.

Работы по созданию вакцины против гриппа птиц ведутся в мире более 8 лет, после того как в 1997 году в Гонконге были зафиксированы первые случаи инфицирования людей высокопатогенным вирусом H5N1. Компаниями из Австралии, Австрии, Канады, Франции, Германии, Италии, Японии, Нидерландов, Швейцарии, Великобритании, США, Венгрии, Китая и других стран созданы различные прототипы вакцин, которые находятся на разных стадиях исследований.

Осенью 2006 года ВОЗ приняла Глобальный план действий по увеличению запасов вакцины для борьбы с пандемическим гриппом. Задачей плана является увеличение запасов пандемической вакцины и, таким образом, уменьшение разрыва между потенциальным спросом на вакцину, ожидаемым в период пандемии гриппа, и ее запасами. Массовая иммунизация населения против



птичьего гриппа будет осуществляться только при возникновении реальной угрозы пандемии. Однако ВОЗ серьезно озабочена тем, что мировые мощности по производству вакцин против гриппа ограничены и в случае развития пандемии вакцины не хватит для того, чтобы привить все население Земли. 90% производственных мощностей по производству вакцин против гриппа сосредоточены в Европе и Северной Америке, где проживает только 10% мирового населения. По оценкам ВОЗ, суммарные мировые мощности по производству сезонных вакцин против гриппа составляют около 350 млн. доз инактивированных вакцин в год.

ФГУП «НПО «Микроген» ведет активную работу над пандемической вакциной против гриппа птиц с сентября 2005 года. Предприятием созданы экспериментальные образцы вакцин против гриппа птиц различной конструкции. При этом были учтены результаты клинических исследований зарубежных вакцин, представленные на последних заседаниях ВОЗ, а также собственные результаты ФГУП «НПО «Микроген», полученные в процессе доклинического изучения.

Для проведения клинических исследований на ограниченных группах добровольцев были выбраны варианты вакцин, приготовленные по технологической схеме производства субъединичного препарата. Эта технология применяется ФГУП НПО «Микроген» для производства сезонной гриппозной вакцины.

В 2006 году завершена первая фаза клинических исследований вакцинных кандидатов на базе НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург) и НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН (г. Москва). Целью данной фазы было проведение сравнительного исследования по выбору оптимальных по показателям реактогенности, безопасности и специфической активности конструкций вакцинных кандидатов. Полученные результаты показали, что все испытанные вакцины обладают низкой реактогенностью, хорошей переносимостью и безопасностью.

Исходя из концепции создания вакцинных препаратов предпочтение отдается вакцине, которая при минимальном количестве антигена индуцирует достаточный уровень специфического иммунного ответа у привитых добровольцев и не оказывает неблагоприятного влияния на здоровье вакцинируемых. Этим требованиям соответствует вакцина субъединичная адсорбированная «ОрниФлю» с содержанием гемагглютинина 15 мкг и оптимальным содержанием алюминия гидроксида (0,5 мг). В настоящее время вакцина «ОрниФлю» находится на завершающем этапе клинических исследований.

У человечества нет иммунной памяти в отношении вируса гриппа серотипа H5N1, поскольку он до этого никогда не циркулировал в человеческой популяции. С точ-

ки зрения вакцинологии грипп птиц – новая для человека инфекция. При этом вирус гриппа серотипа H5N1 уже проявил способность к изменчивости. Поэтому создание длительного иммунитета (на несколько лет) против какого-то одного конкретного штамма серотипа H5N1 за счет проведения третьей иммунизации антигенами этого же штамма не целесообразно. Есть все основания предполагать, что уже после второй иммунизации у вакцинированных людей сформируется достаточный уровень протективного иммунитета против гриппа птиц, который будет сохраняться в течение года.

Поэтому для создания протективного иммунитета против гриппа птиц необходимо проводить две иммунизации, при этом в результате первой иммунизации будет сформирована иммунная память на антиген гемагглютинин, а в результате второй иммунизации будет формироваться достаточный уровень протективного иммунитета. Именно к таким выводам пришли эксперты ВОЗ на основании анализа последних результатов клинических исследований различных прототипов пандемической вакцины против гриппа. Проведенные ФГУП «НПО «Микроген» клинические исследования вакцинных кандидатов полностью подтверждают данные выводы.

Однако в случае возникновения реальной угрозы пандемии гриппа птиц времени для проведения двух иммунизаций не будет. Поэтому представляется целесообразным провести вакцинацию гемагглютинином серотипа H5 заблаговременно. В этом случае при начале пандемии для создания у населения России протективного иммунитета будет достаточно только одной дополнительной иммунизации.

Данная идея легла в основу концепции создания тетравакцины. Суть концепции состоит в том, что если заранее, не дожидаясь пандемии гриппа серотипа H5N1, вакцинировать население тетравакциной, содержащей антигены вирусов гриппа серотипов H3N2, H1N1, B и антиген серотипа H5, то можно создать иммунную память к антигенам вирусов гриппа серотипа H5N1. Тогда при возникновении реальной угрозы пандемии достаточно будет провести не две, а всего одну иммунизацию моновакциной против птичьего гриппа.

Таким образом, Россия сегодня благодаря своевременно предпринятым действиям по степени подготовки к возможной пандемии гриппа, вызванной вирусом H5N1, находится на одном уровне или опережает ведущие мировые державы.

НПО «Микроген» проводит активную и ответственную инновационную политику с целью повышения конкурентоспособности нашей продукции, обеспечения потребности Российской Федерации в современных эффективных и безопасных иммунобиологических препаратах надлежащего качества.