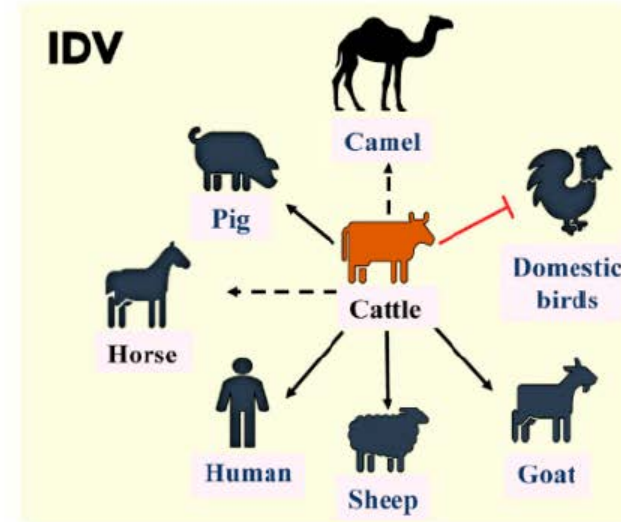
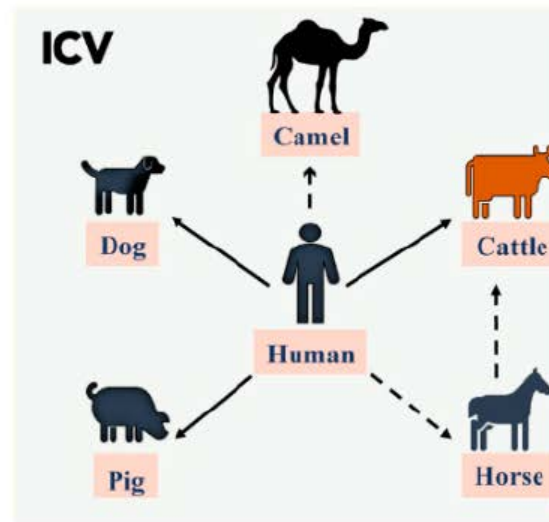
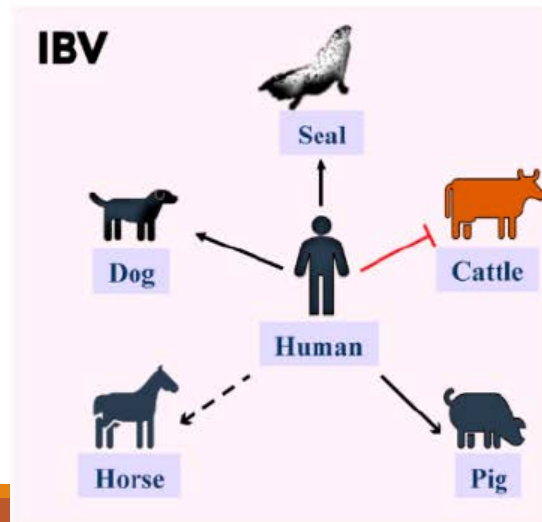
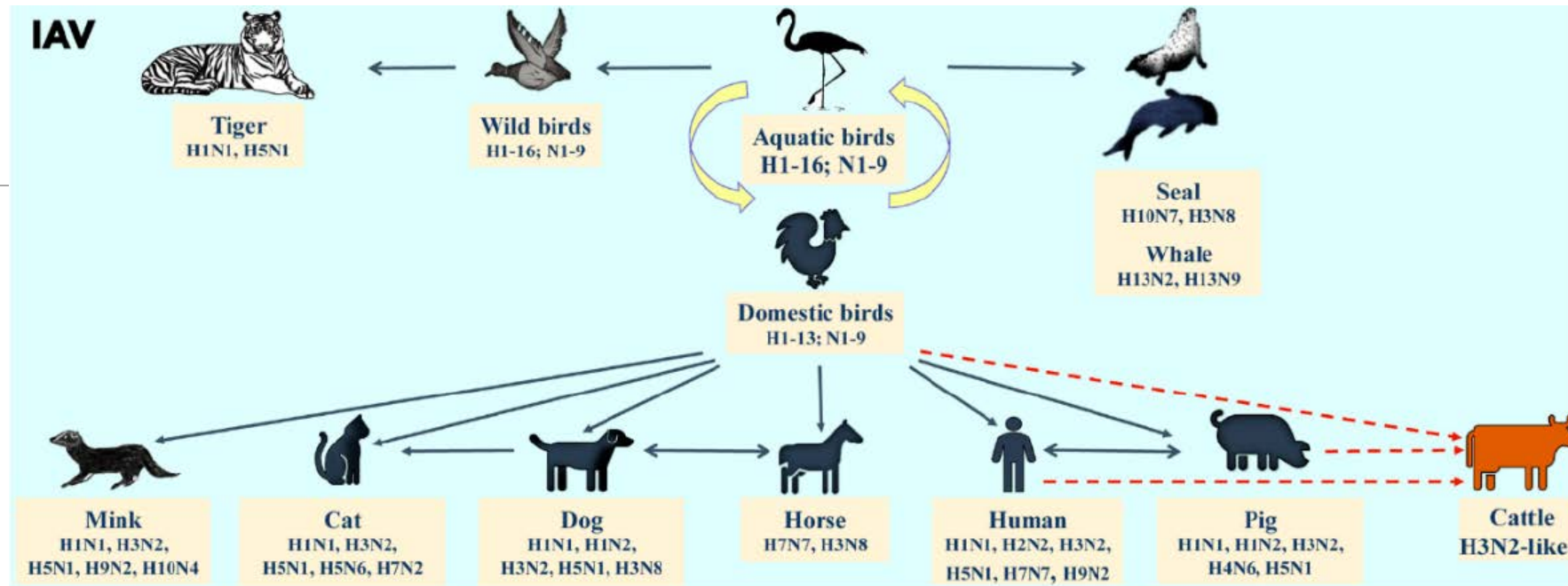


Обоснование безвредности и эффективности гриппозных вакцин в доклинических исследованиях

ИСАКОВА-СИВАК И.Н., Д.Б.Н.

ЗАВ.ЛАБ. ИММУНОЛОГИИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ
ФГБНУ «ИЭМ»

Экология вирусов гриппа А



Характеристика пандемий XX-XXI веков

| Пандемия | Год | Тип вируса | Количество заболевших | Количество смертельных исходов | Летальность |
|------------------------|------------|-------------------|--|---------------------------------------|--------------------|
| «Испанский» грипп | 1918–1919 | A(H1N1) | 33% (500 млн) | 20–50 млн | > 2,5% |
| «Азиатский» грипп | 1957–1958 | A(H2N2) | н/д | 2 млн | < 0,2% |
| «Гонконгский» грипп | 1968–1969 | A(H3N2) | н/д | 1 млн | < 0,1% |
| «Свиной» грипп | 2009–2010 | A(H1N1) pdm09 | > 622 482 лабораторно подтвержденн ых случаев | Около 20 000* | 0,03% |

* *Лабораторно подтвержденных случаев*

Потенциально-пандемические вирусы гриппа

H2N2: могут инфицировать людей, но отсутствовали в циркуляции 50 лет.

H7N9: >1400 случаев заражения людей в Китае с 2013 года (**>30% летальность**).
Найдены маркеры адаптации к млекопитающим, устойчивости к химиопрепаратам. Обнаружены высокопатогенные варианты.

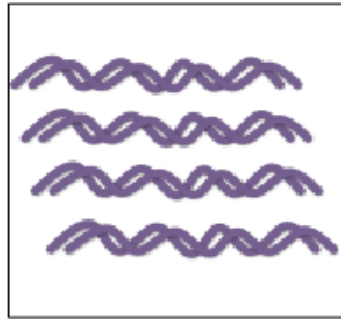
H5N1: ~900 случаев заражения людей в разных странах мира.
Высокопатогенные вирусы, **смертность >50%**. Пока нет устойчивой передачи от человека к человеку воздушно-капельным путем.



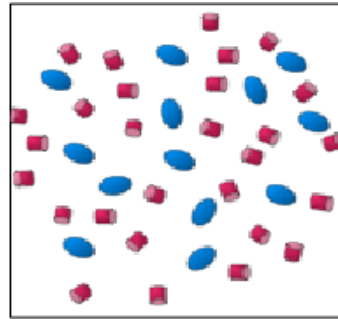
Вакцинация – самое эффективное и экономичное средство для защиты от гриппа

- Значительно снижает риск заболевания гриппом;
- Предупреждает развитие осложнений на 50%, смертельных исходов – на 60-70%;
- У заболевших значительно «смягчает» клиническое течение болезни, уменьшает ее длительность.

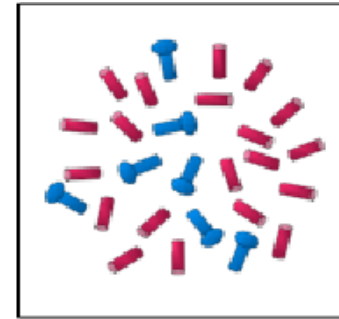
Виды гриппозных вакцин



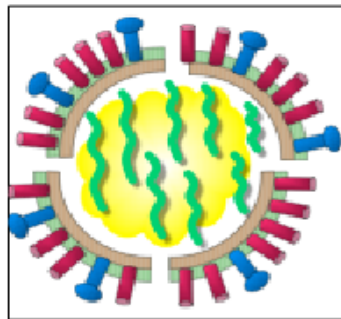
ДНК вакцины



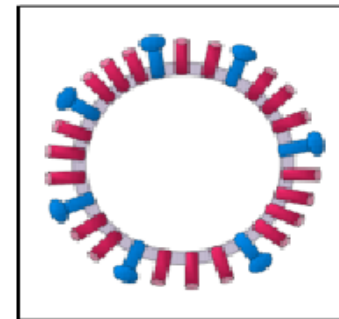
Синтетические пептиды



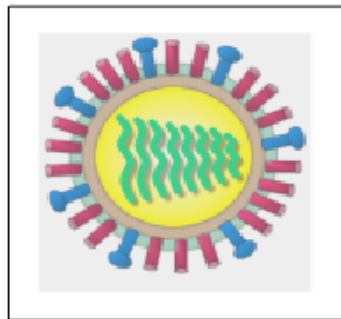
субъединичные



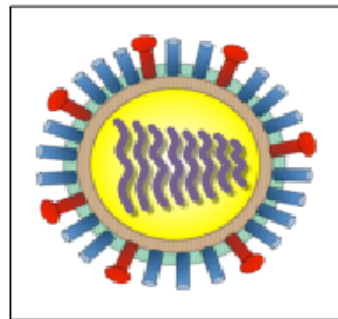
расщепленные (сплит)



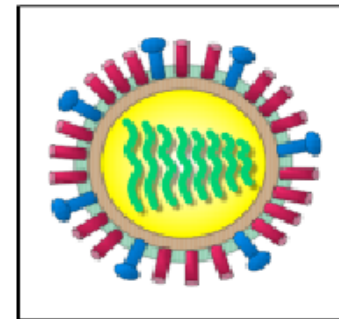
вирусоподобные частицы



цельновирионные



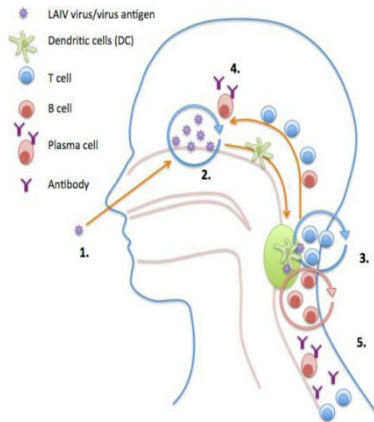
живая
аттенуированная



вирус гриппа

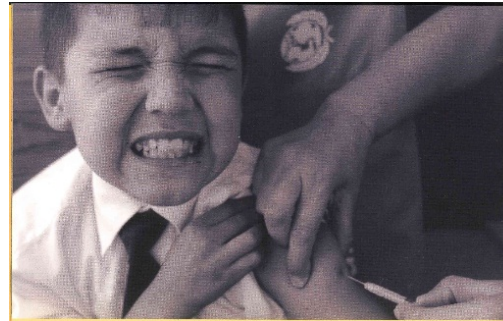
Особенности живых гриппозных вакцин

1. Иммунитет

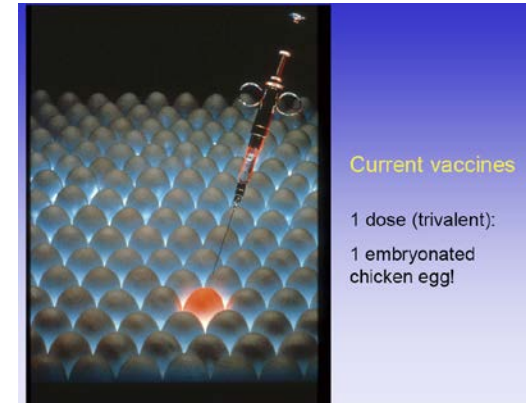


- Имитирует естественный путь заражения
- Широкий спектр мукозального и системного иммунного ответа
- Клеточный иммунный ответ
- Специфические локальные IgA антитела

2. Способ введения



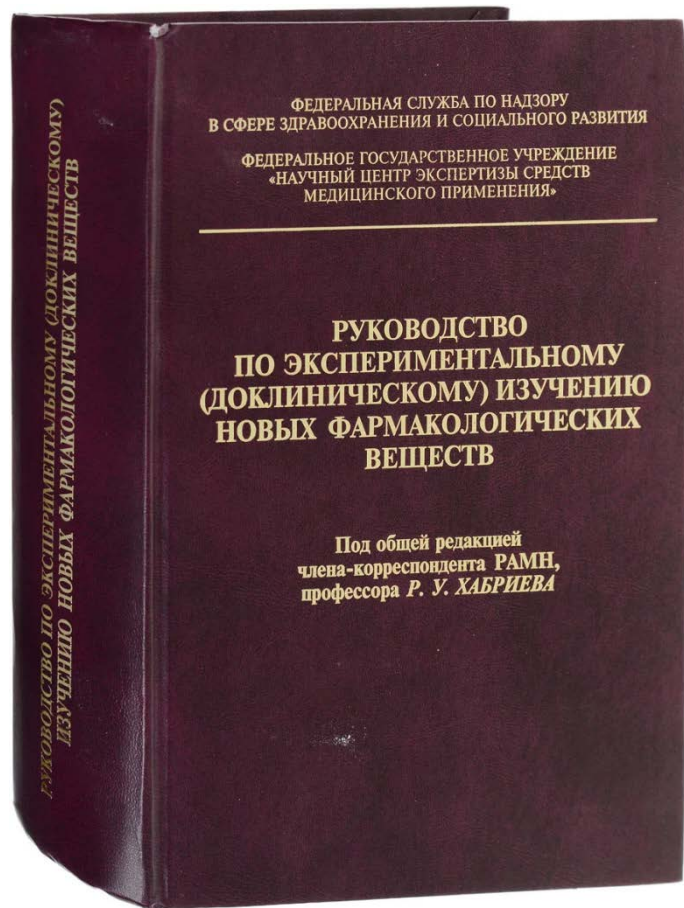
3. Производственные возможности



1 эмбрион = 1 доза ИГВ

1 эмбрион >= 10 доз ЖГВ

Руководства по проведению доклинических исследований новых вакцин



Перечень доклинических исследований живых гриппозных вакцин

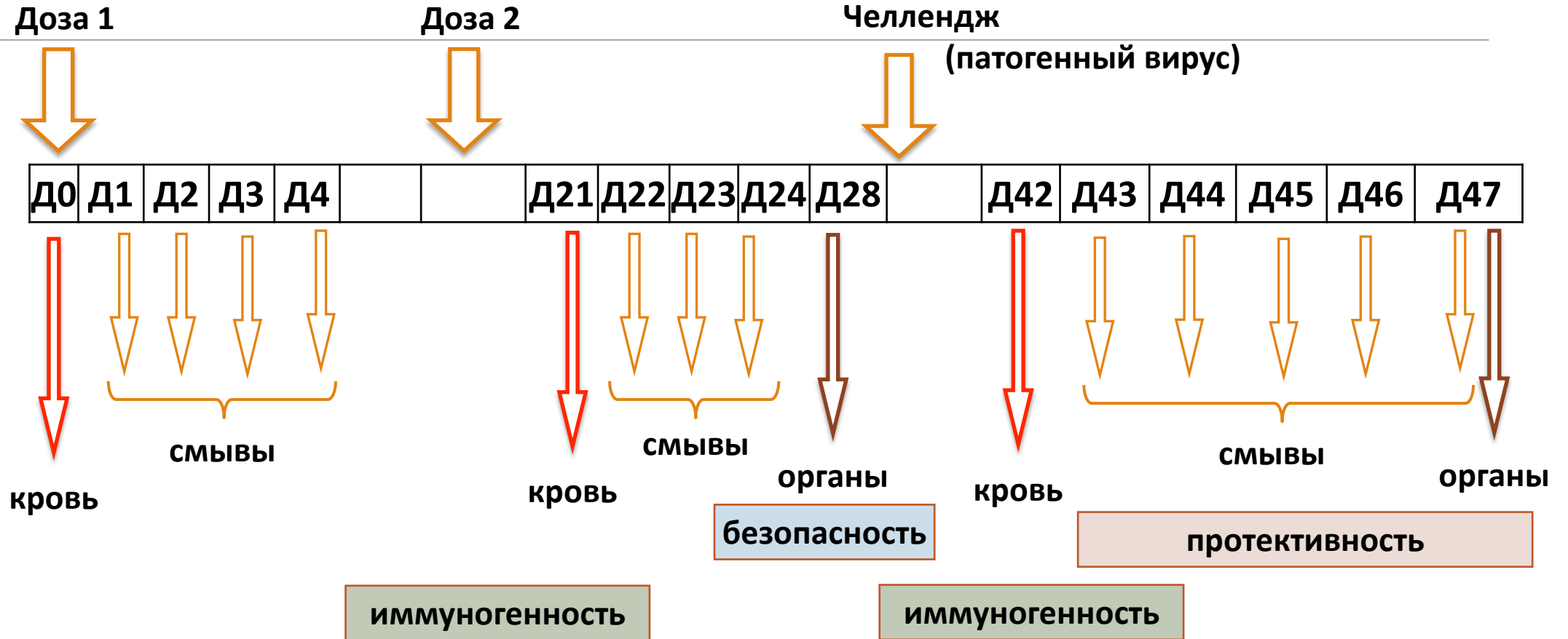
1. Острая токсичность для мышей и морских свинок.
2. Подострая токсичность в экспериментах на мышах и морских свинках.
3. Остаточная вирулентность и аттенуированный фенотип в экспериментах на хорьках.
4. Иммуногенность и протективная активность в экспериментах на мышах.
5. Иммуногенность и протективная активность в экспериментах на хорьках.
6. Патоморфологическое исследование в экспериментах на мышах и хорьках.
7. Оценка аллергизирующих свойств на морских свинках.

Хорьки – наилучшая модель для изучения гриппозных вакцин



1. Картина течения заболевания – как у людей
2. Выраженные симптомы гриппозной инфекции: лихорадка, потеря веса, летаргия, диарея, паралич, респираторный дистресс синдром
3. Высокая чувствительность к вирусам гриппа людей, птиц, свиней
4. Анатомия дыхательных путей – как у людей
5. Удобная модель для оценки трансмиссивности вирусов
6. Возможность многократного сбора образцов
7. Наличие специфических реагентов для оценки иммунного ответа

Стандартная схема изучения живых гриппозных вакцин на хорьках

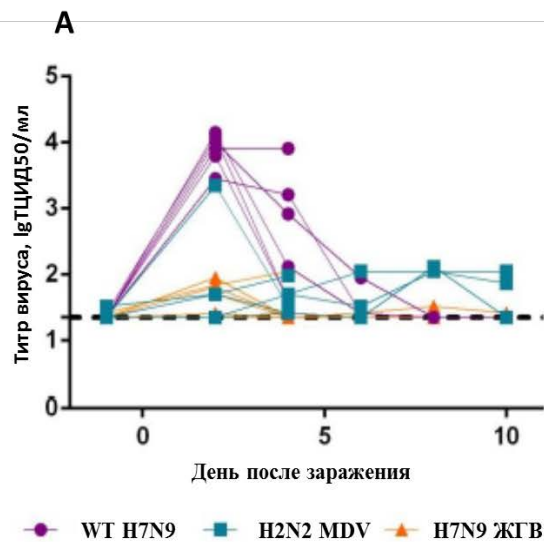


Температура, масса тела и регистрация клинических признаков инфекции – на протяжении всего эксперимента

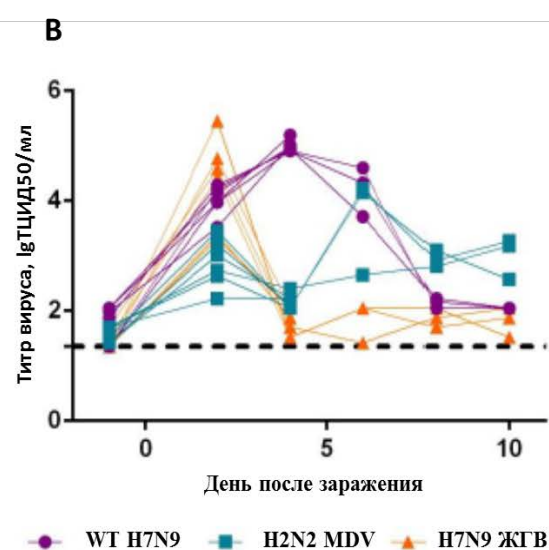
Оценка безопасности ЖГВ H7N9 на хорьках (RIVM, Bilthoven, Netherlands)

Титры вирусов в ВДП

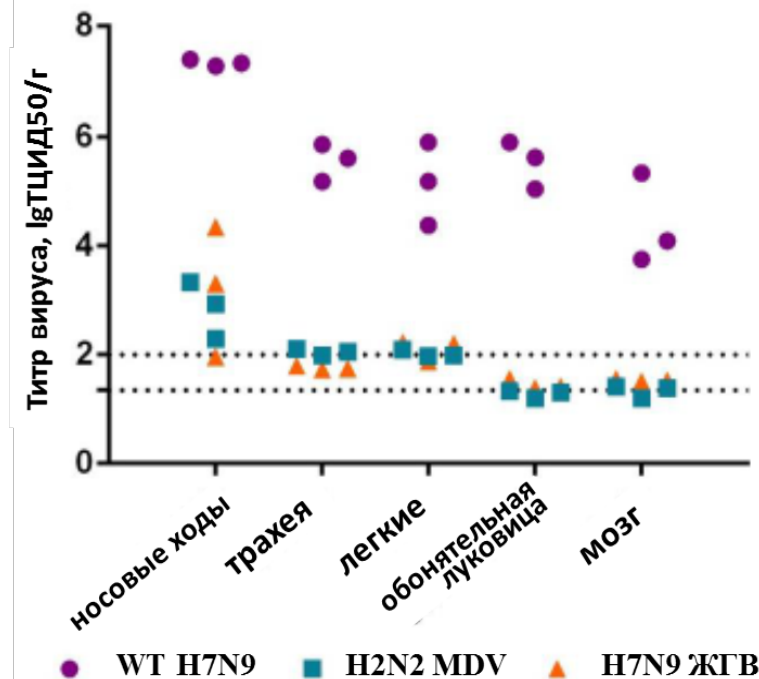
СМЫВЫ



мазок из зева



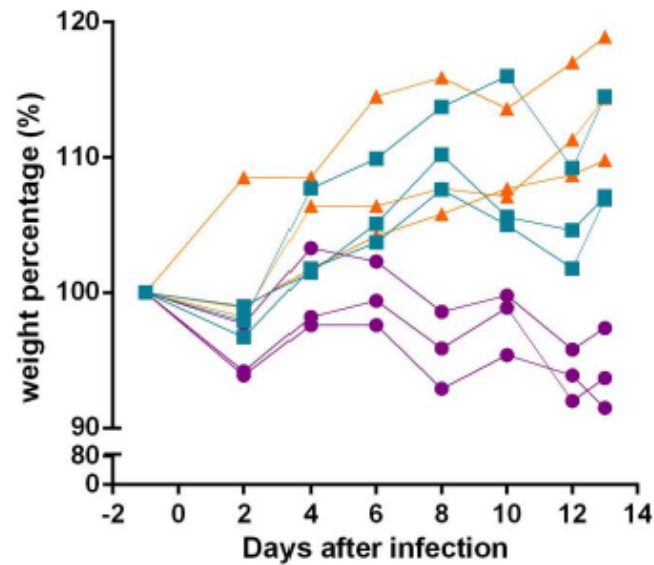
Титры вирусов в органах (4 сутки)



- WT H7N9 – патогенный потенциально пандемический вирус
- H2N2 MDV – безвредный донор аттенуации для ЖГВ
- H7N9 ЖГВ – исследуемый вакцинный кандидат

Оценка безопасности ЖГВ H7N9 на хорьках (RIVM, Bilthoven, Netherlands)

Масса тела

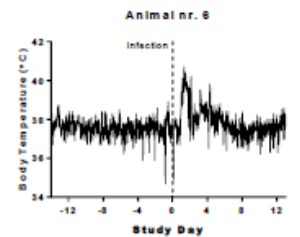
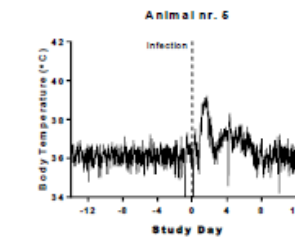
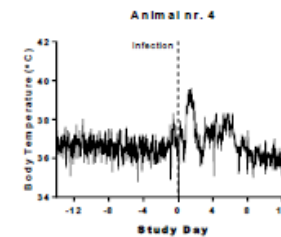


● WT H7N9 ■ H2N2 MDV ▲ H7N9 LAIV

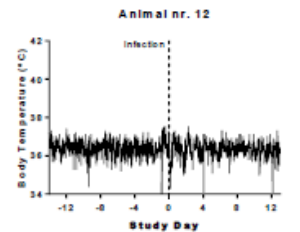
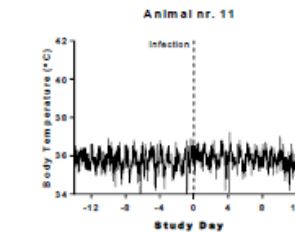
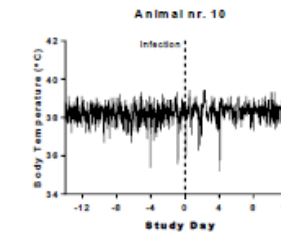
- WT H7N9 – патогенный потенциально пандемический вирус
- H2N2 MDV – безвредный донор аттенуации для ЖГВ
- H7N9 ЖГВ – исследуемый вакцинный кандидат

Температура тела

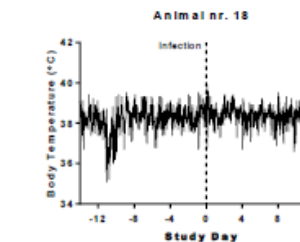
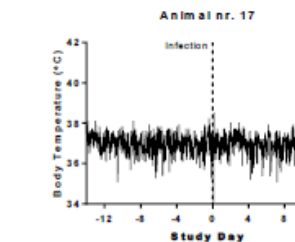
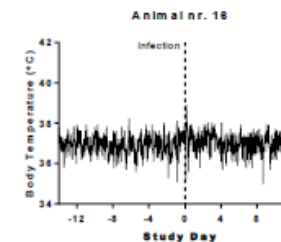
WT H7N9



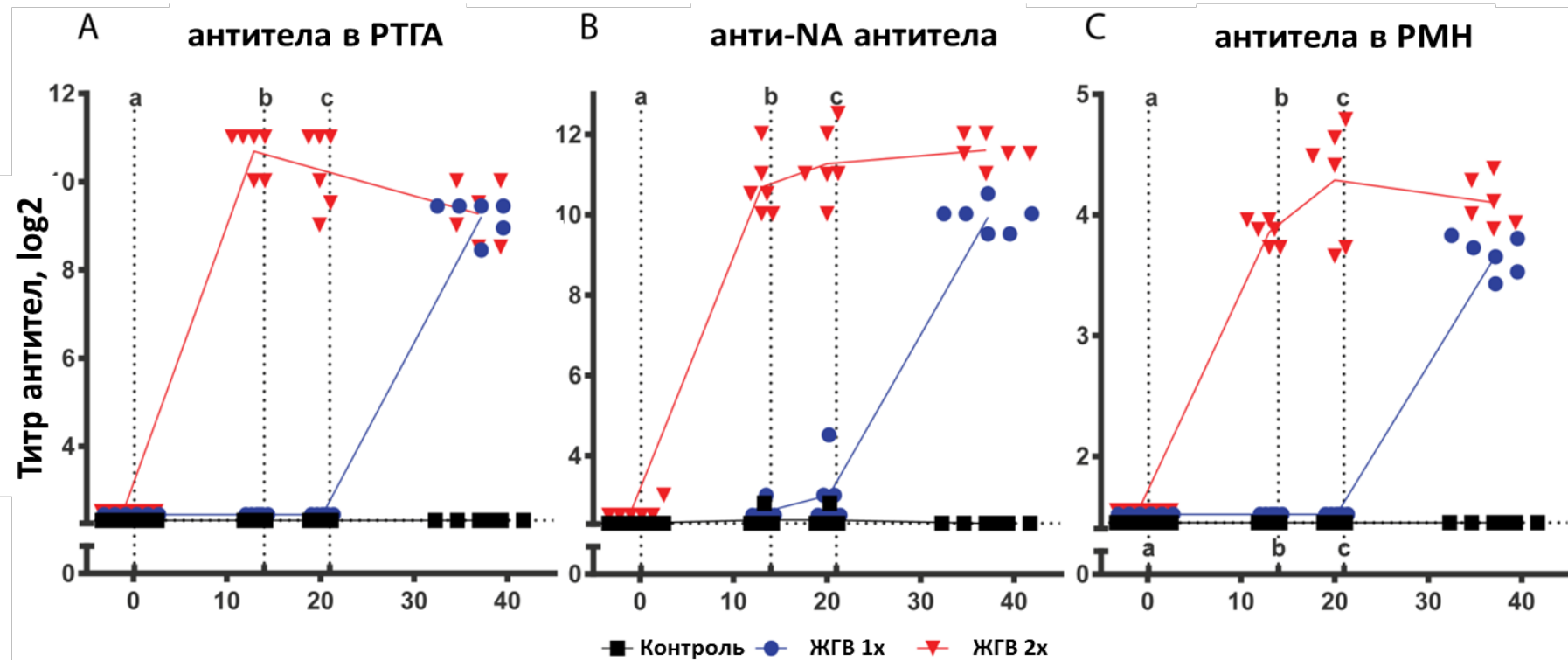
H2N2 MDV



H7N9 ЖГВ



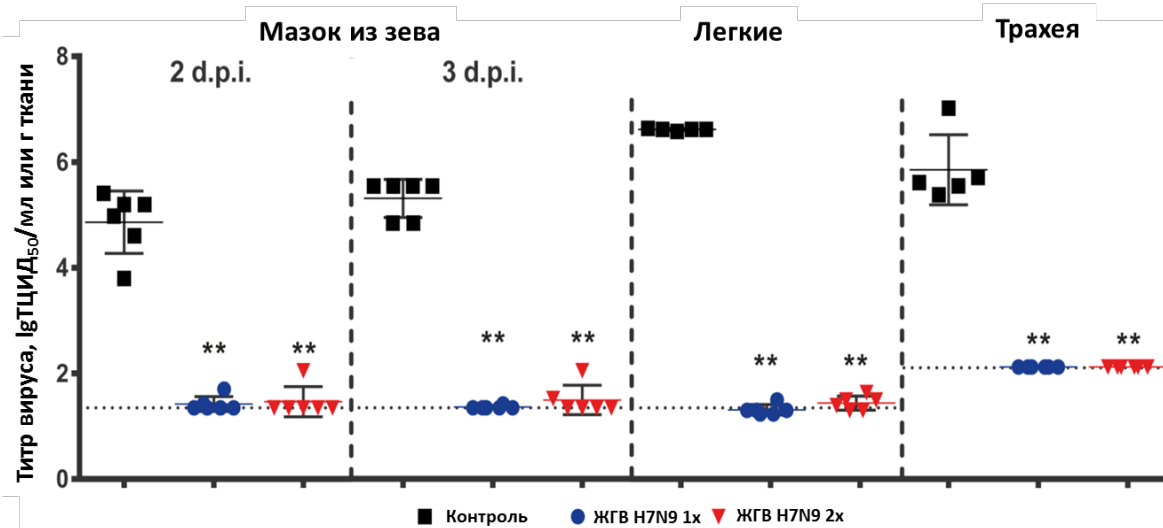
Оценка иммуногенности ЖГВ H7N9 на хорьках (RIVM, Bilthoven, Netherlands)



- Контроль – группа плацебо
- ЖГВ 1x – однократное введение H7N9 ЖГВ
- ЖГВ 2x – двукратное введение H7N9 ЖГВ

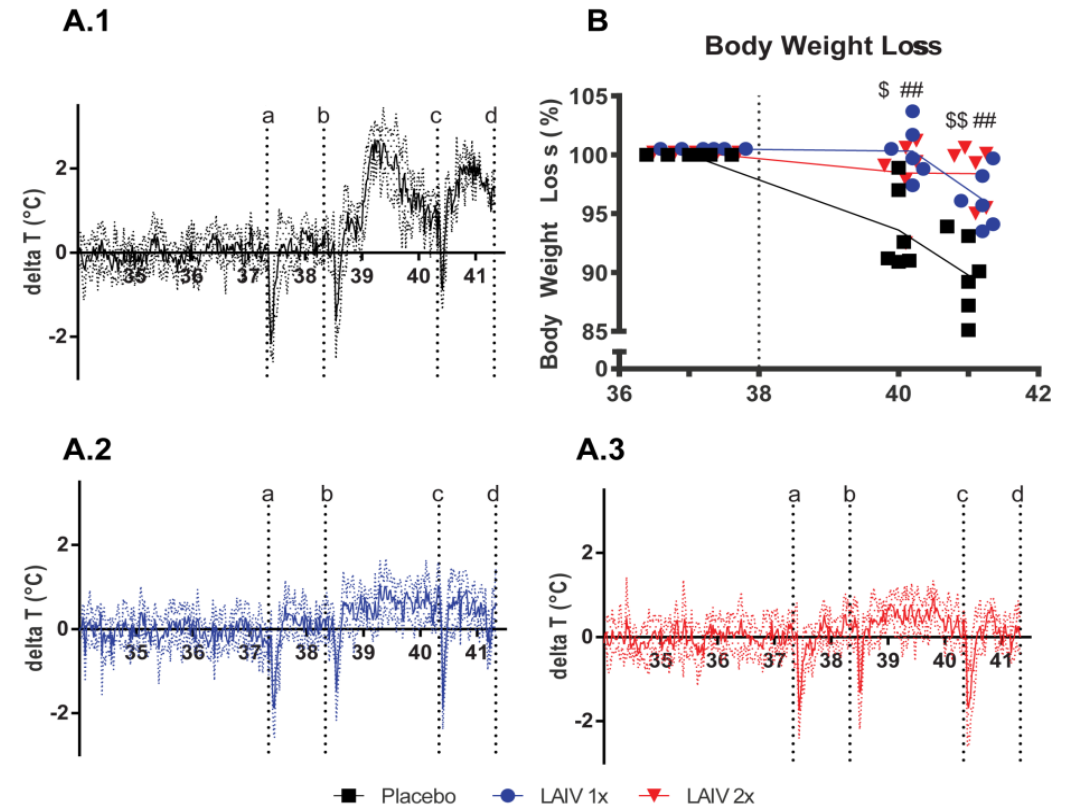
Оценка протективной активности ЖГВ H7N9 на хорьках (RIVM, Bilthoven, Netherlands)

Титры вируса в мазке из зева и органах



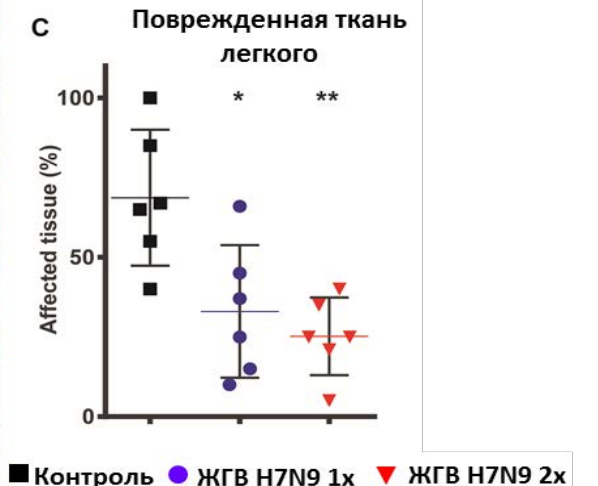
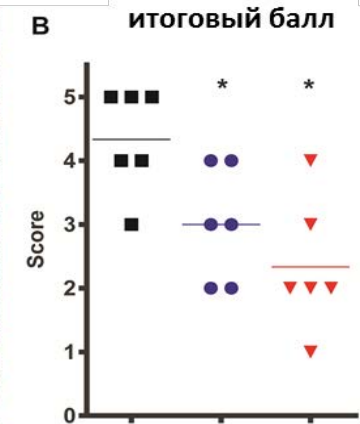
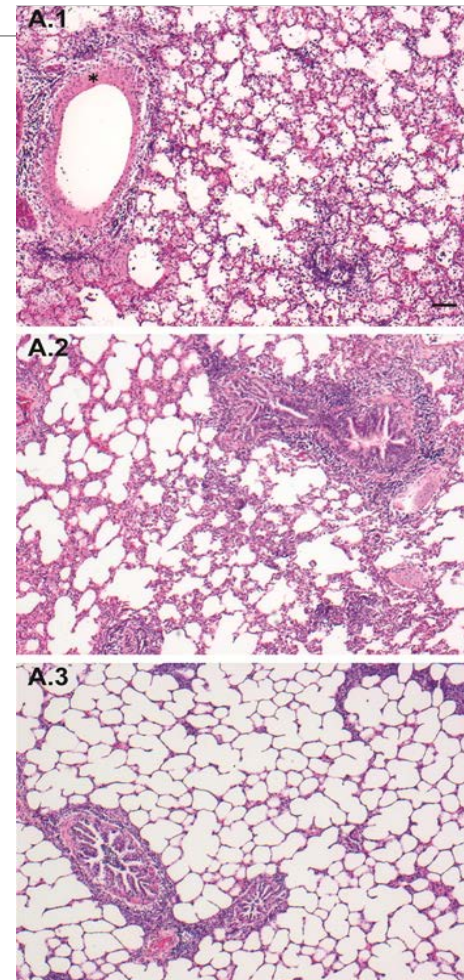
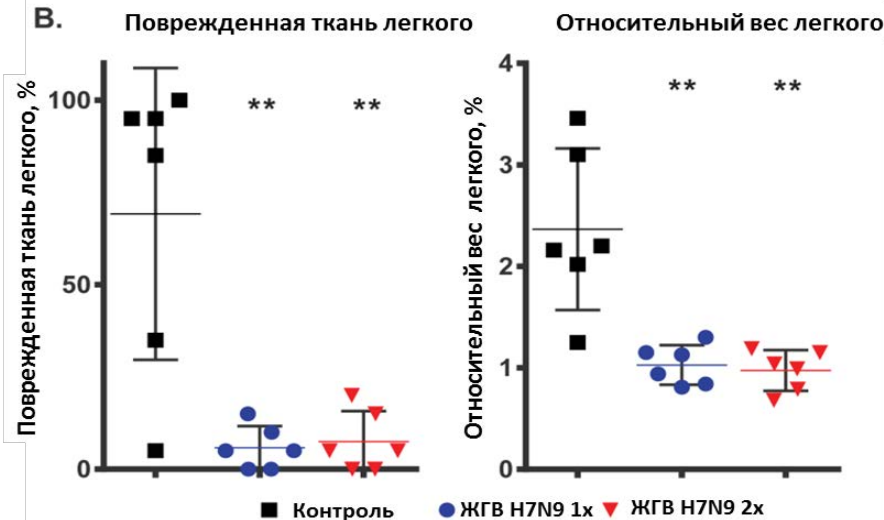
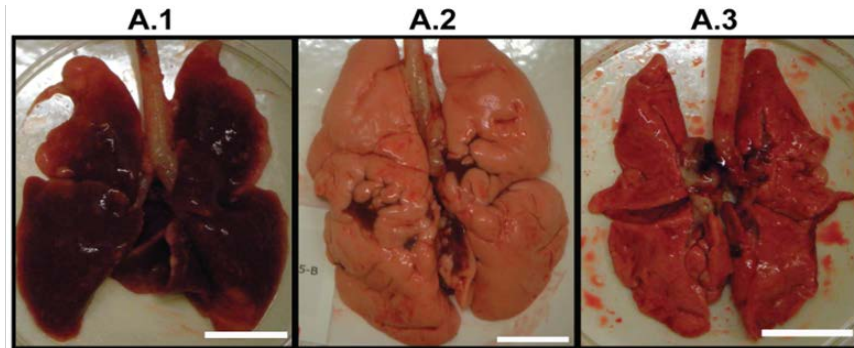
- Контроль – группа плацебо
- ЖГВ 1x – однократное введение H7N9 ЖГВ
- ЖГВ 2x – двукратное введение H7N9 ЖГВ

Температура тела



Оценка протективной активности ЖГВ H7N9 на хорьках (RIVM, Bilthoven, Netherlands)

Патоморфология



H7N9 Live Attenuated Influenza Vaccine Is Highly Immunogenic, Prevents Virus Replication, and Protects Against Severe Bronchopneumonia in Ferrets

Jørgen de Jonge¹, Irina Isakova-Sivak², Harry van Dijken¹, Sanne Spijkers^{1,5}, Justin Mouthaan^{1,6}, Rineke de Jong³, Tatiana Smolonogina², Paul Roholl⁴ and Larisa Rudenko²

¹Centre for Infectious Disease Control, National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands; ²Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ³the Netherlands; ⁴Microscope Consultancy, Weesp, the Netherlands; ⁵Utrecht, the Netherlands

H7N9 live attenuated influenza vaccine in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial



Larisa Rudenko, Irina Isakova-Sivak, Anatoly Naykhin, Irina Kiseleva, Marina Stukova, Mariana Erofeeva, Daniil Korenkov, Victoria Matyushenko, Erin Sparrow, Marie-Paule Kieny

Summary

Background H7N9 avian influenza viruses characterised by high virulence and presence of mammalian adaptation markers have pandemic potential. Specific influenza vaccines remain the main defence. We assessed the safety and immunogenicity of an H7N9 live attenuated influenza vaccine (LAIV) candidate in healthy adult volunteers.

Methods We did a phase 1, double-blind, randomised, placebo-controlled trial in Saint Petersburg, Russia. Eligible participants were healthy adults aged 18–49 years. The participants were randomised 3:1 to receive live vaccine or placebo, according to a computer-generated randomisation scheme. Two doses of vaccine or placebo were administered

Lancet Infect Dis 2016;
16: 303–10
Published Online
December 7, 2015
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00378-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00378-3)
See Comment page 266

Исследования вакцинных кандидатов совместно с ООО «Институт доклинических исследований»

Соответствие принципам надлежащей лабораторной практики

Исследования проводятся в соответствии с принципами GLP OECD (ГОСТ 33044-2014) «Принципы надлежащей лабораторной практики»; Решение Совета ЕЭК №81 «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств» от 03.11.2016 г.).

Процедуры выполняются в соответствии со стандартными операционными процедурами организации и Планом проведения исследования, взаимно согласованным между сторонами.

Соответствие нормам этического обращения с животными

Исследования рассматриваются на биоэтической комиссии Организации на соответствие проекта исследования принципам «Трех R» и Директиве 2010/63/EU.

Исследования вакцинных кандидатов совместно с ООО «Институт доклинических исследований»



vaccines



Article

Two Live Attenuated Low- and Highly Pathogenic Viruses Are Safe

Larisa Rudenko ^{1,†}, Irina Kiseleva
Irina Isakova-Sivak ¹ , Svetlana
Ekaterina Bazhenova ¹, Tatiana
Valery Makarov ², Erin Grace



vaccines



Article

Sequential Immunization with Attenuated Influenza Vaccine Protects Ferrets against a High-Dose Virus Challenge

Irina Isakova-Sivak ^{1,*} , Victoria Matyushenko
Elena Krutikova ¹, Svetlana Donina ¹, Andrey
Daria Mezhenkaya ¹, Konstantin Sivak ² , A
Larisa Rudenko ¹

- ¹ Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg 188663, Russia
- ² Department of Preclinical Trials, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg 197376, Russia
- ³ Department of Toxicology and Microbiology, Institute of Preclinical Research Ltd., St Petersburg 188663, Russia



viruses



Article

Universal live-attenuated influenza vaccine candidates expressing multiple M2e epitopes protect ferrets against a high-dose heterologous virus challenge

Daria Mezhenkaya ¹, Irina Isakova-Sivak ^{1,*}, Victoria Matyushenko ¹, Svetlana Donina ¹, Andrey Rekstin ¹, Konstantin Sivak ², Kirill Yakovlev ², Anastasia Katelnikova ³, Kirill Kryshen ³, Valery Makarov ³, and Larisa Rudenko ¹

- ¹ Department of Virology, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, 197376 Russia; isakova.sivak@iemspb.ru
- ² Department of Preclinical Trials, Smorodintsev Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, 197376 Russia;
- ³ Department of Toxicology and Microbiology, Institute of Preclinical Research Ltd., St Petersburg 188663, Russia

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

