

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ АНТИТОКСИЧЕСКАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В МЕДИЦИНСКОЙ ПРАКТИКЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Козлов В.К.

ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Обобщены результаты использования в медицинской практике подходов и средств антитоксической иммунотерапии: пассивного переноса различных вариантов специфических к токсичным соединениям антител, вакцинации – специфической активной иммунизации вакцинами, несущими детерминанты иммунохимической специфичности целевых токсичных соединений. Практическая эффективность известных подходов пассивного переноса и вакцинации связана со способностью специфических антител, связывая обладающие выраженной токсичностью целевые биоактивные соединения, изменять доступность в организме соответствующих структур-мишеней и при наличии достаточного количества специфичных антител, обладающих высокой связывающей способностью к целевым соединениям, нейтрализовать их токсичность. В медицинской практике широко используют для пассивного переноса полиспецифичные гетерологичные антисыворотки или гамма-глобулиновую фракцию антисывороток (крайне редко моноклональные антитела узкой специфичности) в качестве противоядий при лечении пострадавших с целью предотвращения летальных исходов и обширных некрозов мягких тканей в месте укуса ядовитых змей и насекомых. Активная иммунизация – вакцинация соответствующими антигенными препаратами должна создавать у иммунизированных лиц состояние гуморального иммунитета с соответствующими характеристиками специфичного к целевому соединению антителообразования. При попадании в проиммунизированный организм целевого токсичного соединения также возможна нейтрализация его токсичности. Наиболее успешный опыт использования принципов активной иммунизации в качестве технологии специфической антитоксической терапии связан с практикой использования анатоксинов к токсинемическим инфекциям. Рассмотрены конкретные практические приемы, использованные для достижения эффективности возможных подходов специфической антитоксической иммунотерапии в форме пассивного переноса специфических антител или их фрагментов: для борьбы с летальными инфекциями, в патогенезе которых значимы токсические эффекты бактериальных экзотоксинов; при лечении пострадавших от укусов змей и насекомых, от воздействия ядов морских организмов, токсинов водорослей и растений; при лечении тяжелых интоксикаций некоторыми низкомолекулярными ядовитыми веществами – дигоксином, колхицином, трициклическими антидепрессантами. Рассмотрены также наиболее успешные опыты использования принципов активной иммунизации в качестве технологии специфической антитоксической терапии, основанные на применении в качестве вакцин анатоксинов со специфичностью к дифтерии, столбняку, ботулизму, холере, брюшно-

Адрес для переписки:

*Козлов Виктор Константинович
ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии
имени академика С.Н. Голикова Федерального
медико-биологического агентства»
192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 1.
Тел.: 8 (911) 775-98-39.
E-mail: kvk52@mail.ru*

Address for correspondence:

*Viktor K. Kozlov
S. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology,
Federal Medical and Biological Agency
1 Bekhterev St
St. Petersburg
192019 Russian Federation
Phone: +7 (911) 775-98-39.
E-mail: kvk52@mail.ru*

Образец цитирования:

*В.К. Козлов «Специфическая антитоксическая иммунотерапия: использование в медицинской практике и перспективы» // Российский иммунологический журнал, 2024. Т. 27, № 4. С. 987-994.
doi: 10.46235/1028-7221-16946-SAT*

© Козлов В.К., 2024

*Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*V.K. Kozlov “Specific anti-toxic immunotherapy: use in medical practice and perspectives”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 4, pp. 987-994.
doi: 10.46235/1028-7221-16946-SAT*

© Kozlov V.K., 2024

*The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License*

DOI: 10.46235/1028-7221-16946-SAT

му тифу, дизентерии, газовой гангрене и другим токсинемическим инфекциям. Достаточно высокая иммуногенность анатоксинов с возможностью активации как конституционного, так и адаптивного иммунитета стала основанием для их использования в качестве макромолекулярных носителей гаптен-аналогов наркотических веществ — перспективного направления в наркологии, при реализации которого создан ряд экспериментальных молекулярных и комбинированных вакцин опиатов, метамфетамина, кокаина, никотина. Этот вариант практических усилий в медицине может расцениваться как новое направление специфической антитоксической иммунотерапии — вариант борьбы с наркотической зависимостью путем вакцинации наркозависимых лиц.

Ключевые слова: антитоксическая иммунотерапия, современные актуальные подходы, пассивный перенос специфических сывороток, пассивный перенос иммуноглобулинов, пассивный перенос фрагментов специфических антител, анатоксины токсинемических инфекций как вариант борьбы путем вакцинации с летальными интоксикациями, вакцины с гаптенами-аналогами низкомолекулярных психоактивных соединений как путь специфической антитоксической иммунотерапии, перспективы борьбы с наркозависимостью от опиатов, перспективы борьбы с наркозависимостью от амфетаминов, перспективы борьбы с наркозависимостью от кокаина, перспективы борьбы с наркозависимостью от никотина, перспективы борьбы с наркозависимостью от холинэргических соединений

SPECIFIC ANTI-TOXIC IMMUNOTHERAPY: USE IN MEDICAL PRACTICE AND PERSPECTIVES

Kozlov V.K.

S. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. The results of use of approaches and means of antitoxic immunotherapy in medical practice are summarized: passive transfer of various variants of antibodies specific to toxic compounds, vaccination — specific active immunization with vaccines carrying determinants of the immunochemical specificity of target toxic compounds. The practical effectiveness of the known approaches of passive transfer and vaccination is associated with the ability of specific antibodies, by binding target bioactive compounds with pronounced toxicity, to change the availability of corresponding structures in the body-targets and, in the presence of a sufficient number of specific antibodies with high binding ability to the target compounds, neutralize their toxicity. In medical practice, polyspecific heterologous antisera or the gamma globulin fraction of antisera (extremely rare monoclonal antibodies of narrow specificity) are widely used for passive transfer as antidotes in the treatment of victims in order to prevent deaths and extensive necrosis of soft tissues at the site of the bite of poisonous snakes and insects. Active immunization — vaccination with appropriate antigenic drugs should create in immunized individuals a state of humoral immunity with the corresponding characteristics of antibody formation specific to the target compound. When a target toxic compound enters an immunized organism, it is also possible to neutralize its toxicity. The most successful experience in using the principles of active immunization as a technology for specific antitoxic therapy is associated with the practice of using toxoids for toxinemic infections. Specific practical techniques used to achieve the effectiveness of possible approaches to specific antitoxic immunotherapy in the form of passive transfer of specific antibodies or their fragments are considered: to combat lethal infections in the pathogenesis of which the toxic effects of bacterial exotoxins are significant; when treating victims of snake and insect bites, exposure to poisons of marine organisms, algae and plant toxins; in the treatment of severe intoxication with certain low molecular weight toxic substances: digoxin, colchicine, tricyclic antidepressants. The most successful experiences of using the principles of active immunization as a technology for specific antitoxic therapy, based on the use of toxoids with specificity for diphtheria, tetanus, botulism, cholera, typhoid fever, dysentery, gas gangrene and other toxinemic infections, are also considered. The fairly high immunogenicity of toxoids with the possibility of activating both constitutional and adaptive immunity has become the basis for their use as macromolecular carriers of hapten analogues of narcotic substances — a promising direction in drug addiction, in the implementation of which a number of experimental molecular and combined vaccines of opiates, methamphetamine, cocaine, and nicotine. This variant of practical efforts in medicine can be regarded as a new direction of specific antitoxic immunotherapy — an option to combat drug addiction by vaccinating drug addicts.

Keywords: antitoxic immunotherapy, modern current approaches, passive transfer of specific sera, immunoglobulins, fragments of specific antibodies, toxoids of toxinemic infections as an option to combat lethal intoxications by vaccination, vaccines with hapten analogues of low molecular weight psychoactive compounds as a way of specific antitoxic immunotherapy, prospects for combating drug addiction to opiates, amphetamines, cocaine, nicotine, cholinergic compounds

Известно, что при определенных условиях специфические антитела способны участвовать в нейтрализации высокомолекулярных биологически активных соединений. Эти факты являются смыслом проведения специфической антитоксической иммунотерапии, основанной на реализации на практике двух принципиальных возможностей — пассивной иммунотерапии, предусматривающей введение в том или ином виде специфических к целевому токсиканту антител, и активной иммунотерапии, предусматривающей использование соответствующих вакцинных препаратов со специфичностью к целевому токсиканту.

Антитоксические эффекты антител при пассивном переносе (как технология специфической антитоксической иммунотерапии) впервые были установлены лауреатами Нобелевской премии (впервые присужденной за открытия в области физиологии и медицины) Е. Bering и S. Kitasato (1890) [1]. Полученные от животных-доноров содержащие антитела к дифтерийному и столбнячному токсинам антисыворотки были использованы данными клиническими специалистами для лечения тяжелых клинических случаев столбняка и дифтерии у людей. Пассивная иммунизация антисыворотками оказалась успешной, и до сих пор очищенные различными методами специфические гетерологичные иммуноглобулины широко применяют при лечении инфекционных болезней (в особенности у детей с кишечными инфекциями), в патогенезе которых значимы токсические эффекты продуцируемых токсогенными штаммами возбудителей бактериальных экзотоксинов, а также для специфической иммунопрофилактики столбняка при загрязненных ранах. Обсуждаются (более того, в этом направлении проводятся углубленные научные исследования) возможности пассивной иммунизации (введение пациентам гетерологичных антисывороток, человеческих иммуноглобулиновых препаратов) в нейтрализации самого опасного токсина белковой природы — ботулинического токсина при отравлениях этим ядом потерпевших [2]. Случаи отравления токсином ботулизма редки, однако протекают крайне тяжело и до сих пор встречаются в медицинской практике. Причинами являются: пищевые отравления загрязненными спорами грамположительных анаэробных спорообразующих микроорганизмов — *Clostridium botulinum*, атипичных штаммов других видов рода *Clostridium* (например, таких как *Clostridium butyricum* и *Clostridium baratii*) [3], случаи младенческого ботулизма из-за кишечной колонизации спорами этих грампозитивных микроорганизмов, случаи ятрогенного ботулизма, в основном связанных с учащающейся прак-

тикой использования в косметике поддельных и плохо откалиброванных ботулотоксинов, случаев ингаляционного ботулизма у работников лабораторий в результате случайных выбросов спор с ботулиническим токсином в виде аэрозоля и у наркоманов после интраназального употребления загрязненного спорами кокаина и раневом ботулизме после инъекций наркотиков [2].

Сегодня в медицинской практике также широко используют полиспецифичные гетерологичные антисыворотки или гамма-глобулиновую фракцию антисывороток (крайне редко — моноклональные антитела узкой специфичности) в качестве противоядий при лечении пострадавших от укусов ядовитых змей и насекомых, а также пострадавших от воздействия ядов морских кишечно-полостных и моллюсков, токсинов водорослей и растений. При лечении пострадавших с целью предотвращения летальных исходов и обширных некрозов мягких тканей в месте укуса или локального воздействия токсиканта многократно и в достаточных количествах вводят парентерально (чаще внутривенно) антисыворотки и иммуноглобулиновые препараты (в основном гетерологичные поли-, а не моноспецифические) против ядов змей (гадюковые змеи, аспиды) и насекомых (ядовитые пауки родов *Latrodectus* [семейство *Theridiidae*, в частности различные виды каракуртов], *Ctenus*, *Dendryphantes* и отдельные виды ядовитых пауков [например коричневый паук-отшельник]).

Яды всех перечисленных биообъектов, как правило, имеют сложный состав, а их токсичность обусловлена относительно высокомолекулярными белками или пептидами со свойствами нейро-, кардио-, гемо- и цитотоксинов, а также ферментов [4]. Вклад в токсичность вносят и другие, содержащиеся в этих биотоксинах субстанции — кининоподобные вещества, гистаминолибераторы, ингибиторы ферментов, коагулянты и антикоагулянты.

В настоящее время известно более 100 иммунных противоядий подобного типа, и эти биопрепараты активно совершенствуются с использованием современных биотехнологий для уменьшения побочных явлений их применения. Отсутствие существенного прогресса этого направления иммунотерапии связано с крайне высокой ценой современных биотехнологий и их продуктов. Поэтому наиболее широко в качестве противоядий против змей используются имеющие побочные эффекты, но более дешевые гетерологичные антисыворотки от крупных животных — доноров антител.

Комментируя эффективность этого направления антитоксической иммунотерапии, необходимо заметить, что яды змей являются слож-

носоставными и многокомпонентными ядами. Ядовитым началом секретируемых змеями веществ являются высокоактивные ферменты и токсичные белки, обладающие относительно большой молекулярной массой и высокой иммуногенностью, что имеет следствием возможность получения от животных-доноров (обычно лошадей или коз) специфических антисывороток или препаратов иммуноглобулинов. Очевидно, что возможность использования антител со специфичностью к ядам определенного типа с задачей нейтрализации их активности при острых (в том числе летальных) отравлениях путем пассивной иммунизации пострадавших гетерологичными антисыворотками или гамма-глобулинами сыворотки — объективно установленный факт.

Попытки реализации аналогичного подхода применительно к другим биологически активным и лекарственным соединениям (в большинстве своем низкомолекулярным) для нейтрализации их токсических эффектов не оказались столь успешными. При изучении возможности их реализации установлено, что предварительно полученные от животных доноров специфические (поликлональные) или же от линий иммунных клеток-продуцентов (моноклональные) антитела при их использовании путем пассивной иммунизации в качестве иммуноглобулиновых препаратов или очищенных антител могут изменять биологические эффекты и распределение в организме целевых соединений: морфина и барбитуратов, производных фенотиазина, фентанила, фенциклидина, дигоксина, колхицина, атропиноподобных холиноблокаторов, ингибиторов холинэстеразы [5, 6, 7, 8]. При этом нейтрализующие активность низкомолекулярных токсикантов эффекты специфических антител являются лишь одним из вариантов их активности, возможны и другие эффекты использования антител, в частности увеличение продолжительности токсических или фармакологических эффектов низкомолекулярных лигандов и изменение спектра их биологической активности [7, 8].

Для некоторых низкомолекулярных лекарственных соединений проводимые разработки вышли за рамки экспериментальных исследований и сегодня иммунные противоядия применяются в клинической практике для борьбы с тяжелыми интоксикациями дигоксином, дигитоксином, колхицином и трициклическими антидепрессантами [10, 11, 12]. Например, гетерологичные Fab-фрагменты антител, специфичные к сердечному гликозиду дигоксину, успешно использованы для лечения летальных отравлений людей, включая детей, дигоксином, а также дигитоксином [12, 13, 14, 15] и рядом других структурно родственных соединений (например, летальных отравле-

ний кардиотоксинами олеандра и ядовитой жабы *Bufo spallanzani*). Эффективность технологии лечения летальных интоксикаций препаратами наперстянки подтверждена результатами многоцентровых клинических исследований [13].

Таким образом, сегодня специфическая анти-токсическая иммунотерапия — это одно из перспективных направлений иммунотоксикологии, в котором применяют иммунные молекулы, прежде всего, препараты специфических иммуноглобулинов и их фрагментов в качестве противоядий.

Принципиальная возможность использования принципов вакцинации — активная иммунизация как технология специфической анти-токсической иммунотерапии для борьбы с интоксикациями высоко- и низкомолекулярными ядами, лекарствами, наркотиками и возможность модификации их биологической (фармакологической) активности при использовании данного подхода установлена достаточно давно. Наиболее успешный опыт использования принципов активной иммунизации в качестве технологии специфической анти-токсической терапии связан с практикой использования анатоксинов.

Анатоксины — это биопрепараты, содержащие экзотоксины бактерий, которые лишены токсических свойств экзотоксинов, но сохранили их специфическую антигенность и иммуногенность. Фактически анатоксины являются молекулярными вакцинами, используемыми для профилактики риска заболеваемости и лечения хронических форм инфекций (столбняк, ботулизм, дифтерия, холера, брюшной тиф, дизентерия, токсинемическая стафилококковая инфекция), возбудители которых секретируют высокоактивные экзотоксины — столбнячный нейротоксин (тетаноспазмин), ботулинический нейротоксин (ботулотоксин), дифтерийный экзотоксин, экзотоксин *Cl. perfringens* и экзотоксины других спорообразующих бактерий рода *Clostridium*, холерный экзотоксин (холероген — СТ), экзотоксин сибиреязвенной палочки (*Bacillus anthracis*), цитотоксины бактерий рода *Shigella* (токсин Шига, другие Шига-подобные токсины), мембранно- и цитотоксические (стафилолизины, эксфолиативные токсины, лейкоцидин Пантона–Валентина, относящийся к экзотоксинам *S. aureus*). При этих токсинемических инфекциях для профилактики и в процессе лечения используют активную иммунизацию соответствующими анатоксинами или же активную иммунизацию комплексными вакцинами, в состав которых входят анатоксины [16, 17, 18]. Для иммунизации против токсинемических инфекций с целью увеличения их иммуногенности обычно применяют анатоксины, адсорбированные на гидрате окиси алюми-

ния и фосфате алюминия в качестве адъювантов (например, в российскую комбинированную вакцину «Пентаксим» входят адсорбированные дифтерийный, столбнячный и коклюшный анатоксины).

В медицинской практике нашли также применение: очищенный адсорбированный дифтерийный анатоксин, очищенный адсорбированный столбнячный анатоксин, очищенный адсорбированный стафилококковый анатоксин, адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС и АДС-М). Столбнячный и дифтерийный анатоксины входят в состав ассоциированной вакцины АКДС, холероген-анатоксин входит в состав холерной вакцины. Концентрированный адсорбированный анаэробный полианатоксин, включающий столбнячный анатоксин, несколько типов гангренозного и ботулинического анатоксинов (всего 7 антигенов) и обладающий хорошими иммуногенными свойствами, был разработан в СССР и внедрен в медицинскую практику в далеком 1959 году. Применяется также брюшнотифозная вакцина с секста(тетра)анатоксином. Эта вакцина содержит О- и Vi-антигены брюшнотифозных бактерий и очищенные анатоксины возбудителей столбняка, газовой гангрены и ботулизма.

Достаточно высокая иммуногенность анатоксинов с возможностью активации как конституционного, так и адаптивного иммунитета стала основанием для их использования в качестве макромолекулярных носителей гаптен-аналогов наркотических веществ — перспективного направления в наркологии, при реализации которого создан ряд экспериментальных молекулярных и комбинированных вакцин опиатов, метамfetамин, кокаина, никотина [19], которые в настоящее время могут быть расценены как новое направление специфической антитоксической иммунотерапии — вариант борьбы с наркотической зависимостью путем вакцинации наркозависимых лиц.

Практически все наркотические вещества в той или иной степени способны вызывать болезненное пристрастие к их использованию — наркотическую зависимость. Расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, существенно, а в ряде случаев критично влияют на центральную нервную систему (ЦНС) наркозависимых лиц. Постоянный прием наркотических веществ вызывает патологические изменения в ЦНС, которые при их прогрессии приводят к летальному исходу, суициду или же к смерти в результате передозировки наркотиков [20]. Как наркотики наиболее опасны психоактивные соединения группы опиатов (природный опий, морфин и его производные, например, метил-

морфин — кодеин, героин), кокаин, амфетамины (амфетамин, метамфетамин), LSD, некоторые синтетические психотропные вещества (дизайнерские наркотики) и никотин.

Так как частота рецидивов наркомании достаточно высока, поиск новых подходов к лечению и профилактике страдающих болезненной зависимостью от наркотиков в настоящее время особенно актуален. Перспективы разработки новых подходов видят в возможностях активной иммунизации — вакцинации соответствующими конъюгированными антигенами и пассивной иммунизации — введении специфических сывороток или препаратов специфических антител различным контингентам наркозависимых лиц. Иммунопрофилактика наркоманий, или вакцинация от наркотической зависимости расценивается как перспективное направление в наркологии, имеющее важное практическое значение и до сих пор не потерявшее актуальность [21, 22, 23, 24, 25, 26, 27].

Практическим смыслом этого методологического подхода является предупреждение дальнейших рецидивов зависимости (вторичная профилактика наркомании) путем вакцинации. В принципе вакцинация может обеспечить долговременный эффект, эффективна в отсутствии мотивации пациента на лечение, не имеет тех побочных эффектов в отношении ЦНС, которые характерны для общепринятых фармакотерапевтических методов лечения наркоманий [25]. Дополнительные перспективы имеет введение препаратов антител (например, гуманизированных моноклональных антител) — пассивная иммунизация для борьбы с летальными передозировками наркотиков [25, 28].

Как активная, так и пассивная иммунизации возможны, и их эффективность испытывается в отношении наркотиков различной структуры и разной биологической активности (опиаты, в частности героин; кокаин, метамфетамин, никотин и фенциклидин) [24, 25, 26, 27], но данные методологические подходы являются строго специфичными, т. е. их необходимо реализовывать к каждой группе наркотических препаратов. Следует особо подчеркнуть, что разные наркотические вещества имеют различную химическую структуру биоактивной молекулы, а следовательно, различаются иммунодоминантностью и иммунохимической специфичностью гаптен-аналогов в составе конъюгированных антигенов — молекулярных вакцин наркотиков [19]. Различной будет и специфичность образующихся при иммунизации подобными вакцинами антител.

Вероятно, профилактика путем активной иммунизации вакцинами наркотиков имеет

перспективы стать самым эффективным медицинским способом искоренения наркотической зависимости. Однако реализация данного способа профилактики представляет собой достаточно сложную техническую задачу. Данное направление исследований сформировалось на основе изучения способности специфических антител при активной и пассивной иммунизации модифицировать фармакологические эффекты биоактивных лигандов, изменяя пути и скорость их биораспределения в организме, а также метаболизм [5, 6, 7, 8, 22, 23, 24, 29, 30, 31, 32, 33, 34]. Продемонстрированные в экспериментах на животных при активной иммунизации конъюгатами опиатов возможность существенной модификации биораспределения опиатов в организме животных и изменение периода их полувыведения послужили основанием для предположения об эффективном связывании наркотиков *in vivo* специфичными антителами с изменением характера их фармакологической активности, что и было частично подтверждено экспериментально [35]. Изменение концентрации лиганда в плазме активно иммунизированных соответствующими конъюгатами крыс и уменьшение накопления действующего лиганда в ткани головного мозга было экспериментально показано для другого вызывающего зависимость психоактивного вещества – никотина [30].

Результаты этих исследований позднее вылились в значительные практические усилия по созданию вакцин к наркотическим веществам: опиатам, метамфетамину, кокаину, никотину [29, 33, 34, 35]. На основе обладающих достаточной иммуногенностью конъюгированных антигенов с доминантными эпитопами гаптенов-аналогов наркотических веществ удалось создать экспериментальные образцы вакцин, пригодные для иммунизации людей с целью вторичной профилактики и борьбы с наркотической зависимостью [36, 37].

Очевидно, что при активной иммунизации (вакцинации) конъюгатами с гаптенами-аналогами наркотиков отобранных в исследование контингентов наркозависимых лиц будет активироваться система иммунитета с развитием гуморального иммунного ответа и продукцией специфичных к гаптенам-аналогам антител. При образовании по ходу развития гуморального иммунного ответа достаточного количества специфических антител и достижении их высокого сродства к целевому наркотику может быть обеспечена достаточно высокая связывающая способность этих антител, что приведет к связыванию циркулирующего в кровотоке наркоти-

ческого вещества. Наркотик не достигнет локализованных в ЦНС структур-мишеней, эффект активации которых и является основой формирования наркотической зависимости.

Успех иммунологического подхода к инактивации наркотика путем активной иммунизации зависит от многих параметров. Например, возможность обеспечения *in vivo* достаточной концентрации образующихся при гуморальном иммунном ответе специфичных антител определяется иммуногенностью используемой вакцины. В то время как высокое сродство антител к целевому соединению – аффинность антител и сила связывания наркотика в иммунном комплексе в большей степени будет определяться структурой гаптена-аналога в составе используемого для иммунизации конъюгированного антигена. Следовательно, возрастания сродства (специфичности) к целевому лиганду образующихся в процессе вакцинации сывороточных иммуноглобулинов можно добиться, моделируя структуру применяемых для вакцинации конъюгированных антигенов, в частности путем использования в образцах вакцин различных по строению гаптенов-аналогов. Возможна модификация структуры не только гаптенной детерминанты, но и строения всей молекулы конъюгированного антигена – дизайна конъюгата: молекулярная масса носителя, эпитопная плотность гаптена, длина и тип химической связи между гаптеном и носителем. Наконец, возможно управлять характеристиками гуморального иммунного ответа (например, продолжительностью и интенсивностью ответа к различным частям комплексной антигенной молекулы), используя различные схемы иммунизации животных конъюгированными антигенами [19].

После получения обнадеживающих экспериментальных данных по эффективности активной иммунизации на следующем этапе независимыми группами исследователей в клинических условиях была изучена эффективность вакцин различных наркотиков с привлечением для проведения клинических испытаний (I, II, III фазы) суммарно внушительного числа наркоманов-добровольцев [25, 26, 38]. Наилучшие результаты вакцинации были достигнуты при клинических испытаниях вакцин, предполагаемых к использованию в отношении никотиновой зависимости (III фаза клинических испытаний) [25]. Испытанные образцы вакцин продемонстрировали ограниченную эффективность. Явный позитивный эффект иммунизации отмечен максимум у трети испытуемых, и ни одна из испытанных вак-

цин до сих пор не одобрена к использованию по назначению [22, 25, 26].

Пригодные для реального клинического использования и эффективные образцы вакцин опиатов, кокаина или метамфетамина до сих пор

не созданы, а полученные образцы экспериментальных вакцин находятся в процессе предклинических и одиночных клинических исследований (II фаза клинических испытаний) [25].

Список литературы / References

1. Гамалея Н.Б., Берзина А.Г. Вакцины от наркотиков – новое перспективное направление профилактики злоупотребления психоактивными веществами // Наркология, 2011. Т. 10. С. 70-83. [Gamaley N.B., Berzina A.G. Drug vaccines – a new promising direction for the prevention of psychoactive substance abuse. *Narkologiya = Narcology*, 2011, Vol. 10, pp. 70-83. (In Russ.)]
2. Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. Специфические антитела – модуляторы эффектов физиологически активных веществ и ксенобиотиков. Основные феномены // Успехи современной биологии, 1986. Т. 102, № 25. С. 193-206. [Golikov S.N., Guryanov G.A., Kozlov V.K. Specific antibodies are modulators of the effects of physiologically active substances and xenobiotics. Basic phenomena. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in Modern Biology*, 1986, Vol. 102, no. 25, pp. 193-206. (In Russ.)]
3. Голиков С.Н., Гурьянов Г.А., Козлов В.К. Специфические антитела – модуляторы эффектов физиологически активных веществ и ксенобиотиков: механизмы осуществления антителами функции модуляторов // Вестник АМН СССР, 1988. Т. 3. С. 86-93. [Golikov S.N., Guryanov G.A., Kozlov V.K. Specific antibodies are modulators of the effects of physiologically active substances and xenobiotics: mechanisms for the implementation of modulator functions by antibodies. *Vestnik AMN SSSR = Bulletin of the Academy of Medical Sciences of the USSR*, 1988, Vol. 3, pp. 86-93. (In Russ.)]
4. Головки А.И., Ивницкий Ю.Ю., Иванов М.Б., Рейнюк В.Л., Козлов В.К. О биологической активности дизайнерских наркотиков из группы синтетических опиоидов // Успехи современной биологии, 2020. Т. 140, № 5. С. 464-477. [Golovko A.I., Ivnitsky Yu.Yu., Ivanov M.B., Reinyuk V.L., Kozlov V.K. On the biological activity of designer drugs from the group of synthetic opioids. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in Modern Biology*, 2020, Vol. 140, no. 5, pp. 464-477. (In Russ.)]
5. Козлов В.К., Беспалов А.Я., Кашуро В.А. Искусственные конъюгированные антигены с гаптенами-аналогами психоактивных веществ и токсикантов: алгоритмы моделирования молекулярной структуры гаптенных эпитопов алкалоидов при конструировании иммуногенных антигенов // Medline.ru (Российский биомедицинский журнал), 2023. Т. 24, № 1. С. 870-920. [Kozlov V.K., Bepalov A.Ya., Kashuro V.A. Artificial conjugated antigens with hapten analogues of psychoactive substances and toxicants: algorithms for modeling the molecular structure of hapten epitopes of alkaloids in the design of immunogenic antigens. *Medline.ru (Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal) = Medline.ru (Russian Biomedical Journal)*, 2023, Vol. 24, no. 1, pp. 870-920. (In Russ.)]
6. Медуницын Н.В. Вакцинология. М.: Триада Х, 1999. 272 с. [Medunitsyn N.V. *Vaccinology*]. Moscow: Triada X, 1999. 272 p.
7. Abd El-Aziz T.M., Soares A.G., Stockand J.D. Snake venoms in drug discovery: valuable therapeutic tools for life saving. *Toxins (Basel)*, 2019, Vol. 11, no. 10, 564. doi: 10.3390/toxins11100564.
8. Antman E.M., Wenger T.L., Butler V.P. Jr., Haber E., Smith T.W. Treatment of 150 cases of life-threatening digitalis intoxication with digoxin-specific Fab antibody fragments. Final report of multicenter study. *Circulation*, 1990, Vol. 81, no. 6, pp. 1744-1752.
9. Bering E., Kitasato S. Uber das zustandekommen der diphterie immunitet und der tetanus-immunitet bei thieren. *Dtsch. Med. Wochenshr.*, 1890, Vol. 16, pp. 113-114.
10. Bloom B.T., Bushell M.J. Vaccines against drug abuse – Are we there yet? *Vaccines*, 2022, Vol. 10, no. 6, 860. doi: 10.3390/vaccines10060860.
11. Bonese K.F., Wainer B.H., Fitch F.W., Rothberg R.M., Schuster C.R. Changes in heroin self-administration by a rhesus monkey after morphine immunization. *Nature*, 1974, Vol. 252, no. 5485, pp. 708-710.
12. Carrera M.R., Ashley J.A., Parsons I.H., Wirsching P., Koob G.F., Janda K.D. Suppression of psychoactive effects of cocaine by active immunization. *Nature*, 1995, Vol. 378, no. 6558, pp. 727-730.
13. Carrera M.R., Ashley J.A., Zhou B., Wirsching P., Koob G.F., Janda K.D. Cocaine vaccines: antibodies protection against relapse in a rat model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, Vol. 97, no. 11, pp. 6202-6206.
14. Chan B.S., Buckley N.A. Digoxin-specific antibody fragments in the treatment of digoxin toxicity. *Clin. Toxicol.*, 2014, Vol. 52, no. 8, pp. 824-836.
15. Flanagan R.J., Jones A.L. Fab antibody fragments: some applications in clinical toxicology. *Drug Saf.*, 2004, Vol. 27, no. 14, pp. 1115-1133.
16. Hicks M.J., De P.B., Rosenberg J.B., Davidson J.T., Moreno A.Y., Janda K.D., Wee S., Koob G.F., Hackett N.R., Kaminsky S.M., Worgall S., Toth M., Mezey J.G., Crystal R.G. Cocaine analog coupled to disrupted adenovirus: a vaccine strategy to evoke high-titer immunity against addictive drugs. *Mol. Ther.*, 2011, Vol. 19, no. 3, pp. 612-619.
17. Hieda Y., Keyler D.E., Ennifar S., Fattom A., Pentel P.R. Vaccination against nicotine during continued nicotine administration in rats: immunogenicity of the vaccine and effects on nicotine distribution to brain. *Int. J. Immunopharmacol.*, 2000, Vol. 22, no. 10, pp. 809-819.

18. Hieda Y., Keyler D.E., Vandevort J.T., Kane J.K., Ross C.A., Raphael D.E., Niedbalas R.S., Pentel P.R. Active immunization alters the plasma nicotine concentration in rats. *J. Pharm. Exper. Ther.*, 1997, Vol. 283, no. 3, pp. 1076-1081.
19. Hossain M.K., Davidson M., Kypreos E., Feehan J., Muir J.A., Nurgali K., Apostolopoulos V. Immunotherapies for the treatment of drug addiction. *Vaccines*, 2022, Vol. 10, no. 11, 1778. doi: 10.3390/vaccines10111778.
20. Jia P., Wang Y., Yu M., Wu J., Yang R., Zhao Y., Zhou L. An organophosphorus hapten used in the preparation of monoclonal antibody and as an active immunization vaccine in the detoxication of soman poisoning. *Toxicol Lett.*, 2009, Vol. 187, no. 1, pp. 45-51.
21. Johnson J.K., Cerasoli D.M., Lenz D.E. Role of immunogen design in induction of soman-specific monoclonal antibodies. *Immunol Lett.*, 2005, Vol. 96, no. 1, pp. 121-127.
22. Kinsey B.M., Jackson D.C., Orson F.M. Anti-drug vaccines to treat substance abuse. *Immunol. Cell Biol.*, 2009, Vol. 87, no. 4, pp. 309-314.
23. Kovac M., Kostanyan L., Mesaros N., Kuriyakose S., Varman M. Immunogenicity and safety of a second booster dose of an acellular pertussis vaccine combined with reduced antigen content diphtheria-tetanus toxoids 10 years after a first booster in adolescence: An open, phase III, non-randomized, multi-center study. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2018, Vol. 14, no. 8, pp. 1977-1986.
24. Lee J.C., Janda K.D. Immunopharmacotherapeutic advancements in addressing methamphetamine abuse. *RSC Chem Biol.*, 2020, Vol. 2, no. 1, pp. 77-93.
25. Li Q-Q., Sun C-Y., Luo Y-X., Xue Y-X., Zhu W.-L., Shi H.-S., Zhai H.-F., Shi J., Lu L. A morphine/heroin vaccine with new hapten design attenuates behavioral effects in rats. *J. Neurochem.*, 2011, Vol. 119, pp. 1271-1281.
26. Martell B.A., Orson F.M., Poling J.T., Mitchell E., Rossen R.D., Gardner T., Kosten T.R. Cocaine vaccine for the treatment of cocaine dependence: a randomized double-blind placebo controlled efficacy trial. *Arch. Gen Psychiatry*, 2009, Vol. 66, no. 10, pp. 1116-1123.
27. Paula S., Tabet M.R., Farr C.D., Norman A.B., Ball W.J. Jr. Three-dimensional quantitative structure-activity relationship modeling of cocaine binding by a novel human monoclonal antibody. *J. Med. Chem.*, 2004, Vol. 47, pp. 133-142.
28. Peck M.W., Smith T.J., Anniballi F., Austin J.W., Bano L., Bradshaw M., Cuervo P., Cheng L.W., Derman Y., Dorner B.G., Fisher A., Hill K.K., Kalb S.R., Korkeala H., Lindström M., Lista F., Lúquez C., Mazuet C., Pirazzini M., Popoff M.R., Rossetto O., Rummel A., Sesardic D., Singh B.R., Stringer S.C. Historical perspectives and guidelines for botulinum neurotoxin subtype nomenclature. *Toxins (Basel)*, 2017, Vol. 9, no. 1, 38. doi: 10.3390/toxins9010038.
29. Pentel P.R., Malin D.H., Ennifar S., Hieda Y., Keyler D.E., Lake J.R., Milstein J.R., Basham L.E., Coy R.T., Moon J.W., Naso R., Fattom A. A nicotine conjugate vaccine reduces nicotine distribution to brain and attenuates its behavioral and cardiovascular effects in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 2000, Vol. 65, no. 1, pp. 191-198.
30. Pichichero M.E. Protein carriers of conjugate vaccines: characteristics, development, and clinical trials. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2013, Vol. 9, no. 12, pp. 2505-2523.
31. Rasetti-Escargueil C., Popoff M.R. Antibodies and vaccines against botulinum toxins: Available measures and novel approaches. *Toxins (Basel)*, 2019, Vol. 11, no. 9, 528. doi: 10.3390/toxins11090528.
32. Roberts D.M., Gallapathy G., Dunuwille A., Chan B.S. Pharmacological treatment of cardiac glycoside poisoning. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2016, Vol. 81, no. 3, pp. 488-495.
33. Stowe G.N., Vendruscolo L.F., Edwards S., Schlosburg J.E., Misra K.K., Schulteis G., Mayorov A.V., Zakhari J.S., Koob G.F., Janda K.D. A vaccine strategy that induced protective immunity against heroin. *J. Med. Chem.*, 2011, Vol. 54, no. 14, pp. 5195-5204.
34. Sullivan J.B. Immunotherapy in the poisoned patient. Overview of present applications and future trends. *Med. Toxicol.*, 1986, Vol. 1, no. 1, pp. 47-60.
35. Wee S., Hicks M.J., De P.B., Rosenberg J.B., Moreno A.Y., Kaminsky S.M., Janda K.D., Crystal R.G., Koob G.F. Novel cocaine vaccine linked to a disrupted adenovirus gene transfer vector blocks cocaine psychostimulant and reinforcing effects. *Neuropsychopharmacology*, 2012, Vol. 37, no. 5, pp. 1083-1091.
36. Wenger T.L., Butler V.P. Jr., Haber E., Smith T.W. Treatment of 63 severely digitalis-toxic patients with digoxin-specific antibody fragments. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1985, Vol. 5, no. 5, Suppl. A, pp. 118A-123A.
37. Woolf A.D., Wenger T., Smith T.W., Lovejoy F.H. The use of digoxin-specific Fab fragments for severe digitalis intoxication in children. *N. Engl. J. Med.*, 1992, Vol. 326, no. 26, pp. 1739-1744.
38. Zalewska-Kaszubska J. Is immunotherapy an opportunity for effective treatment of drug addiction? *Vaccine*, 2015, Vol. 33, no. 48, pp. 6545-6551.

Автор:

Козлов В.К. — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории биохимической токсикологии и фармакологии ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Author:

Kozlov V.K., PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Biochemical Toxicology and Pharmacology, S. Golikov Scientific and Clinical Center of Toxicology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 08.04.2024

Отправлена на доработку 10.04.2024

Принята к печати 12.04.2024

Received 08.04.2024

Revision received 10.04.2024

Accepted 12.04.2024