АУТОВАКЦИНАЦИЯ: ЭФФЕКТИВНОЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ (КОГДА АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ БЕССИЛЬНА)

МИНУХИН В.В.¹, ГАРЕЕВ А.Л.², СКЛЯР Н.И.², КРАВЕЦ Т.В.²,
КОЛОТОВА Т.Ю.¹, ЛОБАНОВА Е.И.², НЕЩЕРЕТ Л.С.², ДАВИДЕНКО М.Б.¹

¹Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

²ООО «Производственное предприятие СИМЕСТА», г. Одесса

История создания аутовакцин. Аутовакцина (греч. Autos – сам + vaccinum – вакцина) – препарат бактериального происхождения, изготовленный из патогенных или условно-патогенных микроорганизмов, выделенных из организма больного с целью его лечения. Действие аутовакцин специфическое, назначение и применение строго индивидуальное.

Аутовакцины применяют в медицинской практике с начала 20 столетия. Считается, что Алрмрот Райт является основоположником аутовакцинотерапии. Его идея заключалась в том, что убитые микроорганизмы можно использовать не только для профилактики, но и для лечения инфекций. Первая известная печатная работа по аутовакцинам появилась в 1902 году под названием: «Лечение фурункулеза, сикоза и угрей путем терапевтической инокуляции стафилококковой вакцины и, в целом, лечение локализованных бактериальных инвазий путем терапевтической инокуляции соответствующих бактериальных вакцин» [1]. Однако есть указания на попытки лечения брюшного тифа и чумы с помощью аутовакцин, которые имеют более древнее происхождение.

Термин аутовакцина был впервые использован К.Р. Форрестером в 1910 году в работе по травматическим инфекциям [2]. В то время, однако, термин «аутогенная вакцина» был более распространенным.

Расцвет аутовакцинации приходится на период между двумя мировыми войнами. Согласно сайту «List of references about autovaccines, autogenous vaccines, and vaccine-therapy (human medicine)», к концу Второй мировой войны было опубликовано около 360 работ по аутовакцинам из стран Западной Европы, Америки и Восточной Европы. Всего сайт содержит список, состоящий из 653 публикаций.

До применения антибиотиков аутовакцинацию широко использовали для лечения хронических и повторных инфекций [1, 3-5]. Согласно литературным данным, аутовакцинация использовалась для лечения заболеваний кожи и под-

кожной клетчатки, костей и суставов, органов пищеварения, половых органов и мочевыводящих путей, системы кровообращения, заболеваний глаз, ушей, респираторных заболеваний и заболеваний пародонта [6].

Аутовакцины готовятся из «индивидуальных» штаммов микроорганизмов, изолированных от конкретного больного [1, 7]. Штаммы культивируют, а затем бактерии и секретируемые белки инактивируют либо фиксацией формалином, либо нагреванием, либо лизисом [7, 8]. Приготовленные препараты вводят орально или подкожно. Таким образом, аутовакцины содержат очень вариативный набор поверхностных белков и секретируемых вирулентных факторов.

Александр Флеминг интенсивно разрабатывал аутовакцины в первые годы своей работы в качестве исследователя, пока он случайно не обнаружил пенициллин. От применения аутовакцин отказались после открытия антибиотиков, которые оказались эффективнее для лечения инфекций.

Аутовакцины должны иметь не профилактическое, а терапевтическое действие. Однако механизм терапевтического действия аутовакцин крайне плохо изучен. Райт и Дуглас для объяснения эффекта аутовакцинации выдвинули теорию опсонии, которая основана на том факте, что кровь способна «модифицировать» бактерии, чтобы в конечном итоге сделать их доступными для фагоцитоза [9]. Предполагается, что посредством иммуномодуляции аутовакцины укрепляют иммунный ответ к конкретному возбудителю. Остается вопросом, как именно аутовакцина должна повышать иммунную защиту с учетом того, что патоген уже простимулировал иммунную систему и вызвал образование иммунологической памяти. В то же время ряд данных, которые будут обсуждаться ниже, свидетельствует о том, что течение болезни облегчается, а симптомы в ряде случаев исчезают после применения аутовакцин.

Как отмечает Holtfreter, основным аргументом против применения аутовакцин в терапии

человека на данный момент является тот факт, что безопасность и эффективность использования аутовакцин не установлена в контролируемых клинических испытаниях, которые просто не были проведены [10]. Однако кризис современной антибиотикотерапии, особенно в случаях хронических затяжных инфекций, где вероятность формирования микроорганизмами устойчивости к химиотерапевтическим препаратам чрезвычайно высока, побуждает ученых рассматривать аутовакцинацию как эффективную и безопасную альтернативу.

Аутовакцинация применялась и применяется в таких странах как Польша и Чехия [7, 11]. В основном это аутовакцины к стафилококковой инфекции. В 1976 г. появилось сообщение о том, что оральное введение аутовакцины улучшило клиническое состояние у 11 из 18 больных с хроническим посттравматическим остеомиелитом [8]. В результате изучения 292 детей с параназальным синуситом было установлено, что антибиотикотерапия совместно с аутовакцинацией дает лучшие результаты по сравнению с одной антибиотикотерапией [12]. Причем результаты лечения были лучше, чем при применении поливакцины и достигали 88%.

Группой чешских ученых для лечения 33 пациентов с хроническими воспалениями верхних дыхательных путей была применена аутовакцина. У 77,7% больных наблюдалось выздоровление в течение 3 лет после окончания лечения. В то же время в исследовании, несмотря на то, что некоторые изменения иммунологических параметров удалось выявить, ни один из них не достиг статистически значимого уровня [11].

В 2007 году итальянские ученые сообщили о случае успешного лечения медиастенита с помощью аутовакцины против золотистого стафилококка у больного, у которого хирургическое вмешательство и консервативная терапия не дали результата [13].

Изучение влияния аутовакцин на иммунную систему. Какова же роль иммунной системы в аутовакциноtherпии? Немногочисленные исследования по этой теме в основном касаются стафилококковой аутовакцины. Основным компонентом неспецифической иммунной защиты от золотистого стафилококка у животных и человека являются нейтрофилы, что было установлено благодаря изучению людей с приобретенными и наследственными дисфункциями нейтрофилов [14]. Роль адаптивного иммунного ответа в защите от стафилококка пока точно не установлена. По крайней мере, нарушения адаптивного иммунного ответа не приводят к значительному повышению чувствительности к *S. aureus*. Вклад адаптивной иммунной системы зависит от контекста, места инфицирования и места поражения, и может быть как положи-

тельным, так и отрицательным [15].

Способность стафилококка вызывать хронические и повторные инфекции, как предполагается на данный момент, обусловлена двумя причинами. Во-первых, *S. aureus* обладает механизмами, которые позволяют ему модулировать развитие иммунного ответа, к которым относятся подавление хемотаксиса фагоцитов, активации комплемента, фагоцитоза и др. Помимо этого, стафилококковая инфекция влияет на адаптивный иммунный ответ, включая нарушения пролиферации и выживаемости В и Т клеток, в результате чего полноценный иммунный ответ не развивается [14]. Во-вторых, высокий генетический полиморфизм *S. aureus*. На протяжении последних 10 тыс. лет *S. aureus* эволюционировал как колонизатор и патоген человека, что привело к возникновению линий с уникальными генетическими свойствами. В том числе в течение эволюции появились линии, в которых потеряна адаптивная защитная система CRISPR-cas, которая защищает бактерии от бактериофагов и мобильных генетических элементов [14]. Поэтому *S. aureus* с помощью горизонтального переноса генов способен достаточно легко приобретать новые гены, в том числе и гены устойчивости к антибиотикам, гены, позволяющие модулировать иммунную систему организма хозяина, а также гены адгезии. Два штамма *S. aureus* могут в значительной степени различаться по содержанию генов вирулентности, что в свою очередь влияет на развитие иммунной защиты и на восприимчивость к лечению аутовакциной.

Такая генетическая изменчивость *S. aureus* делает патоген сходным с раковыми опухолями, в которых активированы механизмы генетической нестабильности. Поэтому разработка вакцин против инфекции является очень сложной задачей. У больных фурункулезом обычно нет видимых дефектов в гуморальном иммунном ответе против стафилококка. Они страдают от заболевания в течение многих лет, и на протяжении этого времени иммунная система распознает и борется с инфекцией. В том числе развивается иммунологическая память. Поэтому остается неясным, посредством какого механизма аутовакцина может стимулировать иммунную систему.

В литературе есть сообщение, согласно которому аутовакцинация вызывает увеличение образованию агглютинирующих антител и усиливает фагоцитоз бактерий гранулоцитами [7]. Клинические улучшения после аутовакцинации *Propionibacterium acnes* также сопровождается образованием специфических антител [16]. Однако изменения уровня антител в этих исследованиях небольшие и ими трудно объяснить улучшение клинического состояния. Причем в

исследовании Zaluga показано, что повторная иммунотерапия дает лучше результаты, чем одноразовая.

Группой немецких, польских и норвежских ученых было проведено исследование, целью которого являлось изучение влияния аутовакцины на выработку антител к широкому спектру секретируемых и поверхностных антигенов *S. aureus* [10]. Четырех пациентов с фурункулезом вакцинировали аутологичными, обработанными формалином клетками *S. aureus*. Вакцину вводили подкожно в течение нескольких месяцев в возрастающих дозах. Гуморальный ответ к секретируемым и связанным с поверхностью клеток бактериальным антигенам определяли с помощью двумерного иммуноблоттинга и точной цитометрии.

Уже перед началом лечения у пациентов был высокий уровень антител к большому спектру стафилококковых антигенов. У одного из пациентов, который обладал самым низким уровнем антител до аутовакцинации, увеличивалась интенсивность практически всех полос иммуноблоттинга (59/67) от двух до пяти раз, и появились новые многочисленные полосы. Еще у одного пациента интенсивность 22 из 83 полос увеличилась более чем в два раза. Паттерны антител двух других пациентов практически не изменились. Не удалось обнаружить и выработку антител с новой специфичностью в результате аутовакцинации у трех из четырех пациентов.

С помощью цитофлюорометрии у трех из четырех пациентов выявлено увеличение связывания IgG с поверхностными антигенами, такими как ClfA, ClfB, SdrD и SdrE. Кроме того, увеличилась выработка IgA к поверхностным антигенам.

Итак, в результате аутовакцинации умеренно увеличился IgG ответ на изучаемые антигены у двух из четырех пациентов и умеренно повысился уровень иммуноглобулинов против некоторых белков клеточной поверхности стафилококков у трех из четырех больных. В то же время у всех пациентов отмечалось значительное клиническое улучшение.

На основании этих данных авторы пришли к выводу, согласно которому аутовакцинация умеренно повышает предсуществующий иммунный ответ преимущественно к антигенам клеточной поверхности и оказывает свое клиническое действие не за счет активации образования антител. (Однако трудно согласиться с этими выводами, поскольку правильнее было бы поставить вопрос, почему в некоторых случаях эффект есть и эффект сильный, а в других случаях он слабый или его вовсе нет).

Такой вывод подтверждается и данными Szkaradkiewicz et al., которые проанализировали с помощью иммуноблоттинга IgG ответ у

больных, пролеченных аутовакциной. У таких больных также нет изменения паттерна связывания IgG с полипептидами *S. aureus* [17].

К аналогичным выводам приходит и группа немецких ученых, которые готовили аутовакцины из *E. coli* для лечения хронических воспалительных заболеваний [18]. Были исследованы иммуномодуляторные свойства аутовакцин у 78 больных с различными заболеваниями от рекуррентных респираторных заболеваний до диффузных желудочно-кишечных заболеваний. Аутовакцина больным вводилась парентерально в увеличивающихся дозах. До применения вакцины и от 4 до 6 недель после применения брались образцы крови для исследования различных иммунологических параметров: определялись белки острой фазы, сывороточные антитела и цитокины. Оказалось, что аутовакцина значительно модулировала секрецию в кровь трех иммунорегуляторных цитокинов: интерферона- γ , гранулоцит-макрофагального колониестимулирующего фактора и интерлейкина-1 β , но при этом она не индуцировала иммунную гуморальную защиту.

Известно, что поливалентные бактериальные лизаты (PBL) проявляют терапевтический и профилактический эффект при острых и хронических инфекциях верхних дыхательных путей, а также снижают частоту, силу и время протекания заболеваний. Сравнили эффективность PBL и аутовакцин в элиминации таких бактерий, колонизирующих носовую полость, как *Streptococcus pneumoniae*, β -гемолитические стрептококки, *Haemophilus influenzae* и резистентных к метициллину *S. aureus* (MRSA). Это наиболее часто изолируемые от взрослых людей бактерии, приводящие к хроническим вялотекущим гнойно-воспалительным процессам в верхних дыхательных путях [19-20]. Такие исследования проведены были впервые [21].

Аутовакцина оказалась более эффективной, чем PBL для снижения количества бактерий у пациентов с *Streptococcus pneumoniae* и β -гемолитическим стафилококком. В то время как PBL оказался более эффективен при колонизации *Haemophilus influenzae*, ни одна из вакцин не показала эффективность в лечении метициллинустойчивого стафилококка MRSA.

В исследовании не обнаружено увеличение уровня антител в результате PBL терапии. Однако удалось выявить статистически значимое снижение уровня IgA в крови и статистически значимое увеличение концентрации IgG через 16 недель после окончания лечения аутовакциной. На основании полученных результатов предложили лечение аутовакциной пациентов, у которых верхние дыхательные пути колонизированы *Streptococcus pneumoniae* и β -гемолитическими стрептококками. В то же

время ученые отмечают, что неясно, почему у некоторых больных с одинаковой колонизацией бактериями и в одном и том же анатомическом регионе аутовакцины и PVL-эффективны, а в других случаях нет. Наиболее вероятным объяснением является наличие различных штаммов бактерий и гетерогенность микрофлоры у различных больных.

Аутовакцина к дрожжеподобным грибам *Candida spp.* В настоящее время ведется поиск аутовакцин не только против бактерий, но и против патогенных одноклеточных эукариот, в частности грибов рода *Candida*. В своих исследованиях группа немецких ученых получила образцы от больных с диагнозом вульвовагинит, вызываемый *Candida spp.*, и приготовила аутовакцину [22]. Период вакцинации длился 8 недель. У девяти из десяти женщин улучшились клинические показатели и ослабели симптомы заболевания. У двух женщин после лечения удалось выделить *Candida spp.*, однако, симптомы сохранились только у одной из них.

Lanzafame в исследование задействовал 74 женщины, у каждой из которых вульвовагинит длился не менее двух лет и обострялся по крайней мере 4 раза в год. Симптомы исчезли у 62 больных, а у 6 наблюдалось ослабление симптомов. Лабораторные исследования показали отсутствие *Candida* в вагинальных выделениях 64 из 68 женщин, у которых симптомы исчезли или ослабели [23]. Однако в течение первого года после лечения повторно заболели 23 (31%) пациентки, хотя симптомы у них были выражены слабее, и у 17 из них инфекция прошла без противогрибкового лечения.

В исследовании у пациенток не зафиксировано каких-либо изменений уровней CD4+ и CD8+ Т клеток, IgG, IgA и IgM антител в сыворотке, C3 и C4 компонентов комплемента, вагинального неспецифического IgA, а также суммарного содержания специфических сывороточных и вагинальных иммуноглобулинов. В то же время кожная реакция на введение аутовакцины, которая полностью отсутствовала до введения вакцины, увеличилась до 1-2,5 см в диаметре через 15 дней после окончания лечения. И это был единственный показатель, свидетельствующий об усилении клеточного иммунитета, обнаруженный в исследовании. Тем не менее, на основании полученных данных Lanzafame приходит к выводу, согласно которому лечение *Candida* аутовакциной является отличной альтернативой фармакологической терапии.

Применение аутовакцин в ветеринарной практике. Бактериальные аутологичные вакцины широко применяются и в ветеринарной медицине [24, 25]. Интересно, что, как и у человека, антигенспецифический ответ у животных не

увеличивается, а в некоторых случаях даже понижается. Так, количество антител уменьшается при введении аутовакцины коровам с эндометритами, вызываемом *Actinomyces pyogenes* [25]. Однако клинический эффект лечения хороший. Это свидетельствует о том, что наблюдаемый эффект обусловлен не активацией гуморального и, следовательно, специфического иммунитета, а модуляцией иммунорегуляторных компонентов, таких как цитокины.

Интересные исследования проведены на коровах с субклиническим маститом. В этом исследовании изучили эффект аутовакцины на изменчивость штаммов *S. aureus*, выделенных из молока 16 коров с субклиническим маститом. Штаммы *S. aureus* выделялись от коров на 7, 21 и 35 день после аутовакцинации и анализировались фенотипически и генотипически. Появление новых биотипов отмечалось на 35 день терапии. Среди 48 реизолированных штаммов у 18,75% (9/48) выявлены одно и у 12,50% (6/48) множественные фенотипические изменения [26]. Это очень важно, поскольку микроорганизмы могут измениться за время аутовакцинации, более того нельзя исключить, что сама аутовакцинация может стимулировать генетическую изменчивость и «отбирать» новые варианты, подобно тому как антибиотики стимулируют генетическую нестабильность и появление устойчивых к антибиотикам вариантов.

Риски, связанные с применением аутовакцин. В доступной литературе удалось найти только два исследования, касающихся возможных рисков, связанных с аутовакцинацией. Описан случай развития у 17-летней пациентки симптомов воспалительного заболевания кишечника (IBD) после применения аутовакцины, содержащей *E. coli* [27]. На основании клинической картины и анализов предположили, что у больной развилась болезнь Крона. По всей вероятности, у пациентов с IBD после аутовакцинации нарушается толерантность к эндогенной микрофлоре не за счет развития специфического иммунного ответа, а в результате воспаления, индуцированного аутовакцинацией. Действительно, согласно ряду публикаций аутоиммунные реакции против резидентной микрофлоры могут играть роль в развитии IBD [28]. Также сообщается о случае сепсиса после применения аутовакцины [29], что вероятнее всего было связано с несовершенством технологии изготовления препарата.

Аутовакцинация в Украине. В Украине разработан способ приготовления аутовакцины против *Chlamydia trachomatis* [30]. Хламидии являются внутриклеточными патогенами, поэтому авторы для культивирования хламидий *in vitro* использовали эпителиальные клетки. Затем культивируемые эпителиальные клетки

вместе с находящимися внутри них хламидиями убивали нагреванием при 1000 С. Следовательно, полученный препарат содержал антигены не только хламидий, но и собственные антигены человека. Приготовленная таким образом аутовакцина может провоцировать аутоиммунные реакции и не является безопасной.

Помимо этого, авторы выделяли ДНК хламидий, амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции и использовали для аутовакцинации. Однако ДНК является сильным мутагеном. Поэтому использование приготовленной из выделенной ДНК хламидии аутовакцины также может иметь непредсказуемые последствия [31]. Более того, приготовленные таким способом вакцины, согласно мировой практике, являются очень слабыми [31].

Высокую эффективность в лечении больных с хроническими заболеваниями, вызванными антибиотикорезистентными штаммами *Niesseria gonorrhoeae* и *Trichomonas vaginalis*, показали аутовакцины, разработанные авторским коллективом ООО «Производственное предприятие СИМЕСТА», г. Одесса [32]. В состав данных иммунобиологических препаратов входят только очищенные специфические антигены бактерий, что выгодно отличает их от цельноклеточных аутовакцин. Персонально для каждого больного была получена аутовакцина со своим набором иммуноспецифических антигенов и отсутствием в них балластных белков, которые не принимают участия в создании протективного иммунитета. В результате применения аутовакцин, был достигнут выраженный положительный эффект, наступала клинко-лабораторная ремиссия с элиминацией возбудителя.

Заключение

В заключение можно отметить, что в своем письме к редактору журнала *Journal of Infection Prevention*, которое называется *Candida autovaccination: A new strategy to prevent antifungal resistance?* и опубликованном в 2018 году, группа итальянских ученых Gianmarco Troiano, Isabella Mercurio, Nicola Nante, Massimo Lanciа и Mauro Vacci призывают коллег проводить дальнейшие исследования с большим количеством участников и наличием контрольных групп для того, чтобы прояснить реальную эффективность лечения с помощью аутовакцинации [33].

В обзорной статье, напечатанной в журнале *Current Topic Microbiology Immunology*, Olaniyi R и др. отмечают, что клинические исследования, которые стартовали с начала 20 века, и новые подходы к получению аутовакцин предлагают альтернативную и эффективную стратегию для борьбы со стафилококком [34].

Перспективность применения аутовакцин обсуждается также в статье «*Staphylococcal manipulation of host immune responses*», опубликованной в *Nature Review Microbiology* [14].

Таким образом, в настоящее время интерес к аутовакцинам возвращается, и возможно скоро наступит ренессанс этого эффективного метода персонифицированной иммунотерапии для лечения больных с вялотекущими рецидивирующими инфекциями, а также заболеваниями, этиологическим фактором которых являются резистентные возбудители, т.е. в случаях, когда традиционная антибиотикотерапия бессильна.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wright A.E. Notes on the treatment of furunculosis, sycosis, and acne by the inoculation of a staphylococcus vaccine and generally on the treatment of localised bacterial invasions by therapeutic inoculations of the corresponding bacterial vaccines / Wright A. E. // *Lancet*. – 1902. – Vol. 159. – P.874-884.
2. Forrester C. R. G. Autovaccine in traumatic infections / Forrester C. R. G. // *Illinois Med. Journal*. – 1910. – Vol. XVII. – P.733-735.
3. Scott T. A record of the treatment of bacterial infections by autogenous vaccines / Scott T., Scott G. // *Lancet London*. – 1912. – Vol. 879.
4. Goodale R. L. Clinical observations on use of autogenous vaccine made from cultures of coagulase positive hemolytic *Staphylococcus aureus* / Goodale R. L., Mangiaracine A. // *Laryngoscope*. – 1952. – Vol. 62. – P.299-311.
5. Lewin J. Therapy of disseminated furunculosis with autogenous and heterogenous vaccines / Lewin J. // *T Dermat Ztschr*. – 1935. – Vol. 71. – P. 85-88.
6. Allen R. W. Die Vakzinetherapie. Verlag Theodor Steinkopff, Dresden und Leipzig, 1914.
7. Halasa J. Evaluation of certain immunological parameters in the course of autovaccine treatment in patients with chronic otitis and carbunculosis / Halasa J., Giedrys-Galant S., Podkowinska I. // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. – 1978. – Vol. 26 (1-6). – P. 589-593.
8. Ring J. Chronic posttraumatic osteomyelitis. Attempt at oral autovaccine therapy / Ring J., van Thiel D., Seifert J., Stickl H., Probst J., Brendel W. // *Fortschr Med*. – 1976. – Vol. 94(5). – P. 264-265.
9. Wright A. E. Experimentelle untersuchung über die Rolle der Blutflüssigkeiten bei Phagozytose. In Studien über Immunisierung und ihre Anwendung in der Diagnose und Behandlung von Bakterieninfektionen / Wright A. E., Douglas S. R. // Verlag Gustav Fischer. Jena. 1909.

10. *Holtfreter S.* Antibody responses in furunculosis patients vaccinated with autologous formalin-killed *Staphylococcus aureus* / Holtfreter S., Jursa-Kulesza J., Masiuk H., Verkaik N. J., de Vogel C, Kolata J., Nowosiad M., Steil L., van Wamel W., van Belkum A., Vliker U., Giedrys-Kalemba S., Brker B. M. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 30. – P. 707-717.
11. *Novotny Z.* Treatment with autovaccines and the immunologic profile of patients (in Czech) / Novotny Z, Krupicka J, Hanova I, Rys E., Cesk Otolaryngol. – 1990. – Vol. 39 (1). – P. 40-47.
12. *Okrasinska-Cholewa B.* Clinical evaluation of treating accessory nasal sinus diseases in children using autovaccine / Okrasinska-Cholewa B // *Med Dosw Mikrobiol.* – 1994. – Vol. 46 (1–2 Suppl). – P. 67-73.
13. *Rizzo C.* Efficacy of autovaccination therapy on post-coronary artery bypass grafting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* mediastinitis / Rizzo C., Brancaccio G., De Vito D., Rizzo G. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2007. – Apr. 6 (2). – P. 228-237.
14. *Thammavongsa V.* Staphylococcal manipulation of host immune responses. / Thammavongsa V., Kim H. K., Missiakas D., Schneewind O. // *Nat Rev Microbiol.* – 2015. – Sep. 13 (9). – P. 529-572.
15. *Karauzum H.* Adaptive Immunity Against *Staphylococcus aureus* / Karauzum H., Datta S. K. // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2017. – Vol. 409. – P. 419-439.
16. *Zaluga E.* Skin reactions to antigens of *propionibacterium acnes* in patients with acne vulgaris treated with autovaccine / Zaluga E. // *Ann Acad Med Stetin.* – 1998. – Vol. 44. – P. 65-85.
17. *Szkaradkiewicz A.* Humoral response to *Staphylococcus aureus* polypeptides in patients treated with autovaccine / Szkaradkiewicz A., Kuch A., Korzeniowska-Kowal A., Kuzma A., Gamian A. // *XXIst ISTH Congress. Clin Microbiol Infect Oxford.* – UK., 2005.
18. *Rusch V.* Results of an open, non-placebo controlled pilot study investigating the immunomodulatory potential of autovaccine / Rusch V., Ottendorfer D., Zimmermann K., Gebauer F., Schr dl W., Nowak P., Skarabis H., Kunze R. // *Arzneimittelforschung.* – 2001. – Vol. 51 (8). – P. 690-697.
19. *Bae S.* Nasal colonization by four potential respiratory bacteria in healthy children attending kindergarten or elementary school in Seoul, Korea / Bae S., Yu J. Y., Lee K. [et al] // *J. Med. Microbiol.* – 2012. – Vol. 61. – P. 678-763.
20. *Nadel D. M., Lanza D. C., Kennedy D. W.* Endoscopically guided sinus cultures in normal subjects // *Am. J. Rhinol.* – 1999. – Vol. 13. – P. 87-90.
21. Effectiveness of Polyvalent Bacterial Lysate and Autovaccines Against Upper Respiratory Tract Bacterial Colonization by Potential Pathogens : A Randomized / Zagólski O., Stręk P., Kasprowicz A., Białecka A. // *StudyMed Sci Monit.* – 2015. – Vol. 21. – P. 2997-3002.
22. *Rusch K., Schwiertz A.* Candida autovaccination in the treatment of vulvovaginal Candida infections / Rusch K., Schwiertz A. // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics.* – 2007. – Vol. 96. – P. 130.
23. *Lanzafame P.* Autovaccination therapy in recurrent vulvovaginal candidiasis / Lanzafame P. // *Trends in Medicine.* – 2011. – Vol. 11. – P. 81-84.
24. A study of edema disease in pigs in Vietnam with particular reference to the use of autovaccine for the prevention of disease / Cu H. P., Nguyen N. N., Do N. T., Nguyen X. H. [et al] // *Ann NY Acad Sci.* – 2006. – Vol. 1081. – P. 531-533.
25. *Nolte O.* Autovaccination of dairy cows to treat post partum metritis caused by *Actinomyces pyogenes* / Nolte O., Morscher J., Weiss H. E., Sonntag H. // *Vaccine.* – 2001. – Vol. 19 (23–24). – P. 3146-3153.
26. *Nawrotek P.* The effect of auto-vaccination therapy on the phenotypic variation of one clonal type of *Staphylococcus aureus* isolated from cows with mastitis / Nawrotek P., Czernomysy-Furowicz D., Borkowski J., Fijałkowski K., Pobuciewicz A. // *Vet Microbiol.* – 2012. – Vol. 155 (2-4). – P. 434-441.
27. *Raithel M.* Primary Manifestation of Inflammatory Bowel Disease Following Subcutaneous Autovaccination / Raithel M., Weidenhiller M., Hahn M., Hagel A., Bechthold C., Neurath M. F., Rieker R. J., Stein J. // *J Crohns Colitis.* – 2015. – Vol. 9 (9). – P. 802-807.
28. *Kamada N.* Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease / Kamada N., Seo S. U., Chen G. Y., Nunez G. // *Nat Rev Immunol.* – 2013. Vol. 13. – P. 321-356.
29. *Wojtacha A.* [et al.] Case Rep. In *Clin. Pract. Rev Bd.* 3. – 2002. – P. 28-30.
30. Спосіб приготування аутовакцини : патент № 39701 / Лебедюк М. М., Ніколаєвський В. В., Бажора Ю. І., Федчук В. П. ; опубл. 15.06.2001.
31. *Zhang C.* Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases / Zhang C., Maruggi G., Shan H., Li J. // *Front Immunol.* – 2019. – Vol. 10. – P. 594.

32. *Кравец Т.В.* Использование аутовакцин как альтернатива антибиотикотерапии при инфекционных заболеваниях / Кравец Т.В., Лобанова Е.И., Нещерет Л.С., Гареев А.Л. // *Імунологія та алергологія: наука і практика.* – 2019. – №2. – С.60.
33. *Troiano G.* Candida autovaccination: A new strategy to prevent antifungal resistance? / Troiano G., Mercurio I., Nante N., Lancia M., Bacci M. // *J Infect Prev.* – 2018. – Vol. 19 (4). – P. 201-202.
34. *Olaniyi R.* Staphylococcus aureus-Associated Skin and Soft Tissue Infections: Anatomical Localization, Epidemiology, Therapy and Potential Prophylaxis / Olaniyi R., Pozzi C., Grimaldi L., Bagnoli F. // *Curr Top Microbiol Immunol.* – 2017. – Vol.409. – P. 199-227.

рий создание персонализированных вакцин является оптимальным решением для лечения пациентов с рецидивирующими или хроническими инфекциями. Поэтому интерес к аутовакцинам вспыхнул с новой силой.

Механизм действия аутовакцин до сих пор неизвестен. Недавно были опубликованы результаты нескольких исследований, в которых изучалось влияние аутовакцин на иммунную систему. Но полученные данные довольно противоречивы и неполны, поэтому необходимы дальнейшие исследования в этой области.

Таким образом, клинические исследования, стартовавшие с начала XX века, а также новые подходы к созданию и изучению механизмов действия аутовакцин, могут привести к возникновению альтернативной антибиотикотерапии стратегии лечения хронических заболеваний.

Ключевые слова: аутовакцина, хронические инфекции, персонифицированное лечение, полирезистентные штаммы, адаптивный иммунный ответ.

РЕЗЮМЕ

АУТОВАКЦИНАЦИЯ: ЭФФЕКТИВНОЕ ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИЙ (КОГДА АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ БЕССИЛЬНА)

Минухин В.В.¹, Гареев А.Л.², Скляр Н.И.², Кравец Т.В.², Колотова Т.Ю.¹, Лобанова Е.И.², Нещерет Л.С.², Давиденко М.Б.¹

¹Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии им. И. И. Мечникова Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

²ООО «Производственное предприятие СИМЕСТА», г. Одесса

Целью обзора является систематизация и анализ данных о применении и механизмах действия аутовакцин. Идея аутовакцинации заключается в том, что убитые микроорганизмы могут быть использованы не только для профилактики, но и для лечения инфекций. Аутовакцины готовятся индивидуально из штаммов микроорганизмов, изолированных от пациента. Патогены культивируются, инактивируются и затем вводятся в увеличивающихся дозах. Аутовакцины позволяют лечить инфекции, вызванные бактериями, против которых классической профилактической вакцины нет.

Терапия с помощью аутовакцин использовалась с начала 20-го века для лечения хронических инфекций. Из литературы известно, что аутовакцины использовались для лечения заболеваний кожи, костей, суставов, органов пищеварения, половых органов, пародонта, глаз, ушей, носа и дыхательной системы. Результаты полувекковой практики показали, что аутовакцины могут успешно применяться для лечения хронических инфекций.

С середины 20-го века от применения аутовакцин отказались из-за открытия антибиотиков. Однако в настоящее время быстрое распространение мультирезистентных бактериальных и грибковых штаммов требует формирования новых подходов к борьбе с хроническими инфекциями. Помимо этого, из-за генетического полиморфизма и изменчивости бакте-

РЕЗЮМЕ

АУТОВАКЦИНАЦИЯ: ЕФЕКТИВНЕ ПЕРСОНІФІКОВАНЕ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНИХ ІНФЕКЦІЙ (КОЛИ АНТИБІОТИКОТЕРАПІЯ БЕЗСИЛА)

Мінухін В.В.¹, Гареев О.Л.², Скляр Н.І.², Кравець Т.В.², Колотова Т.Ю.¹, Лобанова К.І.², Нещерет Л.С.², Давиденко М.Б.¹

¹Державна установа «Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова Національної академії медичних наук України», м. Харків

²ТОВ «Виробниче підприємство СИМЕСТА», м. Одеса

Метою огляду є систематизація та аналіз даних щодо застосування і механізмів дії аутовакцин. Ідея аутовакцинації полягає у тому, що вбиті мікроорганізми можуть бути використані не тільки для профілактики, але і для лікування інфекцій. Аутовакцини готуються індивідуально зі штамів мікроорганізмів, ізольованих від пацієнта. Патогени культивуються, інактивуються і вводяться у зростаючих дозах. Аутовакцини дозволяють лікувати інфекції, викликані бактеріями, проти яких класичної профілактичної вакцини не існує.

Терапія за допомогою аутовакцин використовувалася з початку XX-го століття для лікування хронічних інфекцій. З літератури відомо, що аутовакцини використовувалися для лікування захворювань шкіри, кісток, суглобів, органів травлення, статевих органів, пародонту, очей, вух, носа і дихальної системи. Результати півстолітньої практики показали, що аутовакцини можуть успішно застосовуватися для лікування хронічних інфекцій.

З середини 20-го століття від застосування аутовакцин відмовилися через відкриття антибіотиків. Однак в даний час швидке поширення мультирезистентних бактеріальних і грибкових штамів вимагає формування нових підходів до боротьби з хронічними інфекціями. Крім цього, через генетичний поліморф-

фізм і мінливість бактерій створення персоналізованих вакцин є оптимальним рішенням для лікування пацієнтів з рецидивуючими або хронічними інфекціями. Тому інтерес до аутовакцин спалахнув з новою силою.

Механізм дії аутовакцин досі невідомий. Нещодавно були опубліковані результати декількох досліджень, в яких вивчався вплив аутовакцин на імунну систему. Але отримані дані досить суперечливі і неповні, тому необхідні подальші дослідження в цій області.

Таким чином, клінічні дослідження, що стартували з початку ХХ століття, а також нові підходи до створення та вивчення механізмів дії аутовакцин можуть привести до виникнення альтернативної антибіотикотерапії стратегії лікування хронічних захворювань.

Ключові слова: аутовакцина, хронічні інфекції, персоніфіковане лікування, полірезистентні штами, адаптивна імунна відповідь.

SUMMARY

AUTOVACCINATION: EFFECTIVE PERSONIFIED TREATMENT OF CHRONIC INFECTIONS (WHEN ANTIBIOTIC THERAPY IS POWERLESS)

Minukhin V.V.¹, Gareev O.L.², Sklyar N.I.², Kravets T.V.², Kolotova T.Yu.¹, Lobanova K.I.², Nescheret L.S.², Davydenko M.B.¹

¹ State Institution «I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv

² SIMESTA Production Enterprise LLC, Odesa

In this article we review and discuss data of the use and mechanisms of action of autovaccines. The idea of autovaccination is that killed microorganisms could be used not only in prevention, but also in the treatment of infections. Autovaccines are prepared individually from

strains of microorganisms isolated from the patient. The pathogens are inactivated and then administered in increasing concentrations. Autogenous vaccines permit treatment of infections caused by bacteria against which no preventive vaccine has been available.

Autovaccine therapy has a long history, it have been used since the beginning of the 20th century to treat chronic infections. From the literature is known, that autovaccines have been used for treatment diseases' of the skin, bones, joints, digestive organs, genitals, periodontal, eye, ears, nose and respiratory system the history of the half-century use of auto vaccines has shown that they may be a promising alternative in the treatment of chronic infections.

However from the middle of the 20th century autovaccines have been forgotten because of efficient antibiotic therapies. But now rapid spread of multiresistant bacterial and fungal strains enforces the development of new strategies to combat chronic infections. In view of the variability of the bacterial species, personalized approaches could hold promise for patients with recurrent or chronic infection. Therefore interest to autovaccines returns.

Autovaccines have been used to treat ongoing chronic infection but their mechanism of action is still unknown. Recently, the results of several studies have been published that examined the effects of autovaccines on the immune system. But published data are quite inconsistent and incomplete. Therefore further research is required in this area.

So clinical studies from the early 1900s and novel autovaccination approaches suggest an alternative strategy to antibiotic therapy.

Key words: autovaccine, chronic infection, personified treatment, polyresistant strains, adaptive immune response.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• **Минухін Валерій Володимирович**
ГУ «ІМІ НАМН», г. Харків, Україна
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: imidir@ukr.net

• **Мінухін Валерій Володимирович**
ДУ «ІМІ НАМН», м. Харків, Україна
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: imidir@ukr.net

• **Minuchin Valery**
SI «IMI NAMS», Kharkiv, Ukraine
Tel.: (057) 731-31-51
E-mail: imidir@ukr.net

• **Гарєєв Алексей Леонидович**
Директор ООО «ПП СИМЕСТА»,
65005 г. Одесса, ул. Мельницкая,
д. 20-А, Украина
Контактный тел.: 050-512-94-04
E-mail: alexeygareev@simesta.com

• **Гарєєв Олексій Леонідович**
Директор ТОВ «ВФ СИМЕСТА»,
65005 м. Одеса, вул. Мельницька,
б. 20-А Україна
Контактний тел.: 050-512-94-04
E-mail: alexeygareev@simesta.com

• **Gareev Oleksii**
Director of SIMESTA PE LLC,
65005 Odesa, st. Melnytska, 20-A Ukraine
Contact tel.: 050-512-94-04
E-mail: alexeygareev@simesta.com

• **Скляр Надежда Ивановна**
ГУ «ІМІ НАМН», г. Харків, Україна
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: sklyarimi@ukr.net

• **Скляр Надія Іванівна**
ДУ «ІМІ НАМН», м. Харків, Україна
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: sklyarimi@ukr.net

• **Sklyar Nadiia**
SI «IMI NAMS», Kharkiv, Ukraine
Tel.: (057) 731-31-51
E-mail: sklyarimi@ukr.net

• **Кравец Татьяна Васильевна**
Начальник производства
ООО «ПП СИМЕСТА»,
65005 г. Одесса, ул. Мельницкая,
д. 20- А, Украина
Контактный тел.: 095-200-54-66
E-mail: tatyanakravets@simesta.com

• **Кравець Тетяна Василівна**
Начальник виробництва
ТОВ «ВФ СИМЕСТА»,
65005 м. Одеса, вул. Мельницька,
б. 20-А, Україна
Контактний тел.: 095-200-54-66
E-mail: tatyanakravets@simesta.com

• **Kravets Tetiana**
Head of production SIMESTA PE LLC,
65005 Odesa, st. Melnytska, 20-A Ukraine
Contact tel.: 095-200-54-66
Email: tatyanakravets@simesta.com

• Колотова Татьяна Юрьевна
ГУ «ІМІ НАМН», г. Харків, Україна
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: iminamn@ukr.net	• Колотова Тетяна Юрїївна
ДУ «ІМІ НАМН», м. Харків, Україна
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: iminamn@ukr.net	• Kolotova Tetiana
SI «IMI NAMS», Kharkiv, Ukraine
Tel.: (057) 731-31-51
E-mail: iminamn@ukr.net
• Лобанова Екатерина Ивановна
Начальник отдела серологии
ООО «ПП СИМЕСТА»,
65005 г. Одесса, ул. Мельницкая,
д. 20-А, Украина
Контактный тел.: 067-558-02-15
E-mail: lobanovasimesta@ukr.net	• Лобанова Катерина Іванівна
Начальник серологічного відділу
ТОВ «ВФ СИМЕСТА»,
65005 м. Одеса, вул. Мельницька,
б. 20-А Україна
Контактний тел.: 067-558-02-15
E-mail: lobanovasimesta@ukr.net	• Lobanova Kateryna
Head of serology department
SIMESTA PE LLC,
65005 Odesa, st. Melnytska,
20-A Ukraine
Contact tel.: 067-558-02-15
E-mail: lobanovasimesta@ukr.net
• Нещерет Леся Сергеевна
Биотехнолог ООО «ПП СИМЕСТА»,
65005 г. Одесса, ул. Мельницкая,
д. 20-А, Украина
Контактный тел.: 095-583-24-88
E-mail: lesianeshcheret@ukr.net	• Нещерет Леся Сергїївна
Біотехнолог ТОВ «ВФ СИМЕСТА»,
65005 м. Одеса, вул. Мельницька,
б. 20-А Україна
Контактний тел.: 095-583-24-88
E-mail: lesianeshcheret@ukr.net	• Nescheret Lesya
Biotechnologist SIMESTA PE LLC,
65005 Odesa, st. Melnytska,
20-A Ukraine
Contact tel.: 095-583-24-88
Email: lesianeshcheret@ukr.net
• Давиденко Марина Борисовна
ГУ «ІМІ НАМН», г. Харьков, Украина
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: iminamn@ukr.net	• Давиденко Марина Борисівна
ДУ «ІМІ НАМН», м. Харків, Україна
Тел. роб.: (057) 731-31-51
E-mail: iminamn@ukr.net	• Davydenko Maryna
SI «IMI NAMS», Kharkiv, Ukraine
Tel.: (057) 731-31-51
E-mail: iminamn@ukr.net