

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-383>

Перспективные фармацевтические разработки вакцин для профилактики менингококковой инфекции

Савкина М.В.✉, Саяпина Л.В., Кривых М.А., Обухов Ю.И.

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

Аннотация

Менингококковая инфекция (МИ) относится к антропонозам; представляет собой острое инфекционное заболевание с аэрозольным механизмом передачи, характеризующееся различными формами инфекционного процесса: от локальной (назофарингит) и бессимптомной до генерализованных форм в виде инвазивной инфекции с развитием менингококцемии и менингита. Возбудителем МИ является менингококк (*Neisseria meningitidis*), относящийся к III группе патогенности. Профилактические прививки против МИ включены в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Проблема МИ имеет важное медико-социальное значение для российского здравоохранения в связи с сохраняющимися высокими показателями летальности, инвалидизацией, высокими затратами на лечение и реабилитацию. В мире зарегистрированы вакцины против 5 из 6 основных серогрупп *N. meningitidis*. Вакцина против серогруппы X находится на стадии разработки. В последнее время отмечается увеличение гетерогенности популяции менингококка, обусловленное серогруппами W, Y и X. Разработанные в России полисахаридные вакцины имеют ограничения по применению, а производство по полному циклу на территории России конъюгированных менингококковых вакцин отсутствует. Учитывая вышеизложенное, разработка и регистрация новых вакцин против МИ является актуальной задачей.

Цель работы — анализ современного состояния в области разработок вакцин для профилактики МИ.

В зависимости от технологии получения имеются следующие виды менингококковых вакцин: полисахаридные, конъюгированные, на основе везикул наружной мембраны (ВНМ), белковые и на основе синтетических полисахаридов. Менингококковые вакцины, направленные к отдельным серогруппам, являются эффективными в снижении бремени инвазивной МИ для общественного здравоохранения. Полисахаридные конъюгированные и белковые/ВНМ вакцины относятся к наиболее перспективным вакцинам и нацелены на борьбу с большинством инвазивных серогрупп менингококка. В современных условиях с развитием технологий в области создания полисахаридных конъюгированных вакцин будущего открываются новые возможности использования таких подходов, как химический/химико-ферментный синтез, улучшенная характеристика белка-носителя и сайт-специфическая конъюгация. Не теряет своей актуальности разработка единой вакцины против основных инвазивных серогрупп менингококка, а не его отдельных антигенных вариантов. Своевременной является разработка вакцины против *N. meningitidis* серогруппы X, являющейся редкой причиной возникновения спорадического менингита и вызвавшей вспышки в 2006–2010 гг. в различных странах Африки.

Ключевые слова: менингококковая инфекция, *Neisseria meningitidis*, полисахаридные и конъюгированные вакцины, вакцины на основе везикул наружной мембраны, обзор

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (№ гос. учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Савкина М.В., Саяпина Л.В., Кривых М.А., Обухов Ю.И. Перспективные фармацевтические разработки вакцин для профилактики менингококковой инфекции. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2023;100(4):354–363.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-383>

EDN: <https://www.elibrary.ru/ryvxxkq>

Promising pharmaceutical development of vaccines for the prevention of meningococcal infection

Maria V. Savkina[✉], Lidiya V. Sayapina, Maxim A. Krivykh, Yury I. Obukhov

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia

Abstract

Meningococcal infection (MI) refers to anthroponoses; is an acute infectious disease with an aerosol transmission mechanism, characterized by various forms of the infectious process: from local (nasopharyngitis) and asymptomatic infections to generalized forms of invasive infection with the development of meningococemia and meningitis. The causative agent of MI is meningococcus (*Neisseria meningitidis*) that belongs to the pathogen risk group 2. Preventive vaccination against MI is included in the calendar of preventive vaccinations according to epidemic indications. The problem of MI retains a great medical and social significance for Russian health care due to the continuing high rates of associated mortality, disability, high costs of treatment and rehabilitation. Vaccines against five of the six main *N. meningitidis* serogroups have been registered worldwide. Serogroup X vaccine is under development. Recently, there has been an increase in the heterogeneity of the meningococcal population due to serogroups W, Y, and X. The polysaccharide vaccines developed in Russia have restrictions on their use, and there is no full-cycle production of meningococcal conjugate vaccines in the Russian Federation. Given the above, the development and registration of new vaccines against MI is an urgent task.

The **purpose** of this work is to analyze the current state of development of vaccines for MI prevention. Currently, depending on the production technology, the following types of meningococcal vaccines are available: polysaccharide, conjugated, based on outer membrane vesicles (OMV), protein and based on synthetic polysaccharides. Serogroup-targeted meningococcal vaccines are effective in reducing the public health burden of invasive MI. Polysaccharide conjugate and protein/OMV vaccines are among the most promising vaccines for most invasive meningococcal serogroups. In modern conditions, with the progress in technologies for future polysaccharide conjugate vaccines, new opportunities are opening up for the use of such approaches as chemical/enzymatic synthesis, improved characteristics of the carrier protein, and site-specific conjugation. The development of a single vaccine against the main invasive meningococcal serogroups, rather than its individual antigenic variants, does not lose its relevance. It is timely to develop in the near future a vaccine against *N. meningitidis* serogroup X, which was previously a rare cause of sporadic meningitis, but has caused outbreaks in various African countries in 2006–2010 and in recent years.

Keywords: meningococcal infection, *Neisseria meningitidis*, polysaccharide and conjugate vaccines, vaccines based on outer membrane vesicles, review

Funding source. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products No. 056-00052-23-00 for applied scientific research (state registration number NIR 121022000147-4).

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Savkina M.V., Sayapina L.V., Krivykh M.A., Obukhov Yu.I. Promising pharmaceutical development of vaccines for the prevention of meningococcal infection. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2023;100(4):354–363. DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-383>. EDN: <https://www.elibrary.ru/ryvxkq>

Менингококковая инфекция (МИ) относится к антропонозам¹; представляет собой острое инфекционное заболевание с аэрозольным механизмом передачи, характеризующееся различными формами инфекционного процесса: от локальной (назофарингит) и бессимптомной (бактерионосительство) до ге-

нерализованных форм в виде инвазивной инфекции с развитием менингококцемии и менингита.

Возбудителем МИ является менингококк (*Neisseria meningitidis*), относящийся к III группе патогенности. По структуре полисахаридной капсулы менингококки подразделяются на 12 серогрупп: А, В, С, X, Y, Z, W, E, K, H, L, I. Для МИ свойственна периодичность (подъёмы заболеваемости в среднем возникают через длительные межэпидемические периоды от 10 до 30 лет). Спорадическая заболеваемость межэпидемического периода формируется

¹ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

разными серогруппами, из которых основными являются А, В, С, W, Y, X² [1].

Самая высокая заболеваемость МИ в мире с частыми эпидемиями зарегистрирована в Африке (более 25 стран). Заболевание, вызванное возбудителем *N. meningitidis* серогруппы А, наблюдается в «поясе менингита» в Африке к югу от Сахары (включает 22 страны и простирается от Эфиопии до Сенегала), а также в Юго-Восточной Азии. Заболевание, вызываемое *N. meningitidis* серогруппы W, распространено в некоторых частях Африки и Южной Америки. Данная серогруппа ответственна за эпидемию, которая произошла во время хаджа в Мекку почти 20 лет назад. Заболеваемость МИ серогруппы Y растёт в Северной Америке и Европе. Серогруппа X всё чаще встречается в регионах Африки [2]. Серогруппа В является ведущей при невысокой заболеваемости в США и в странах Западной Европы, особенно после подавления эпидемического подъёма, вызванного серогруппой С. В конце XX в. в Новой Зеландии регистрировалась повышенная заболеваемость МИ также за счёт серогруппы В [3]. Возникали эпидемии в Норвегии, странах Латинской Америки [4].

В России характеристика штаммов менингококка, выделенных от лиц с диагнозом «генерализованная форма МИ», представлена преимущественно серогруппами А, В, С в равных долях, отмечается также увеличение гетерогенности популяции менингококка, обусловленное ростом штаммов редких серогрупп (W, Y)².

Вакцинация против МИ включена в Календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям³. Для обеспечения максимальной эффективности иммунизации и формирования популяционного иммунитета при проведении вакцинации используются вакцины с наибольшим набором серогрупп возбудителя [4]. Исторические аспекты создания менингококковых вакцин (МВ) и история их применения изложены в статье М.В. Абрамцевой [5].

Проблема МИ имеет медико-социальную значимость для российского здравоохранения в связи с сохраняющимися высокими показателями летальности и инвалидизацией, высокими затратами на лечение и реабилитацию. В мире зарегистрированы МВ против 5 (А, В, С, W, Y) из 6 (А, В, С, W, Y, X) основных серогрупп *N. meningitidis*. В последнее время отмечается увеличение гетерогенности попу-

ляции менингококка, обусловленное серогруппами W, Y и X. Разработанные в России полисахаридные вакцины против серогруппы А и серогрупп А + С имеют ограничения по применению, а производство по полному циклу на территории России конъюгированных МВ отсутствует. Таким образом, разработка и регистрация новых МВ является актуальной задачей.

Цель данной работы — анализ современного состояния в области разработок вакцин для профилактики МИ.

В России зарегистрированы 6 наименований МВ: 2 МВ отечественного производства («Микроген») и 4 МВ зарубежных производителей («Sanofi Pasteur Inc.» и «GlaxoSmithKline» (таблица). В мире разработаны и зарегистрированы эффективные МВ против серогрупп *N. meningitidis* А, С, W и Y на основе полисахаридов и конъюгированные. Для профилактики инфекции, вызванной *N. meningitidis* серогруппы В, зарегистрированы белковые вакцины.

Полисахаридные вакцины

Полисахаридные МВ стали доступны для использования с 1970-х гг. Четырехвалентные полисахаридные вакцины серогрупп А, С, W и Y (Mencevax, «GSK Vaccines»; Menomune, «Sanofi Pasteur») были лицензированы в 1980-х гг. Применяемые в настоящее время полисахаридные МВ содержат капсульные полисахариды штаммов соответствующих серогрупп (А, С, W и Y). В результате иммунизации класса вакцин в организме привитого индуцируется кратковременный, независимый от Т-клеток иммунный ответ [1].

В России применяются две полисахаридные вакцины отечественного производства (АО НПО «Микроген»), содержащие полисахариды менингококка серогруппы А и серогрупп А+С (таблица).

Вместе с тем ограничения по применению четырехвалентных вакцин, включая низкую иммуногенность у детей в возрасте до 2 лет, отсутствие иммунологической памяти и высокую реактогенность, явились основанием для разработки конъюгированных МВ, в которых капсульные полисахариды ковалентно связаны с белком-носителем [1].

Конъюгированные вакцины

Конъюгированные полисахаридные вакцины вызывают более продолжительный иммунный ответ и являются основным классом вакцин, применяемых для активной профилактики инфекции, вызываемой *N. meningitidis* серогрупп А, С, W и Y [2]. В вакцинах против МИ используются три основных типа белков-носителей: дифтерийный анатоксин, его рекомбинантный фрагмент с заменой аминокислоты 197, которая делает его неактивным (CRM₁₉₇), и столбнячный анатоксин, представляющие собой инактивированные формы бактериальных экзоток-

² Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 4 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней».

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям».

ОБЗОРЫ

Зарегистрированные в России МВ
 Meningococcal vaccines registered in Russia

| Торговое наименование Trade name | Состав Composition | Показания к применению Indications for use |
|--|---|--|
| МВ основе полисахаридов Meningococcal polysaccharide vaccines | | |
| Вакцина менингококковая группы А полисахаридная Group A meningococcal vaccine, polysaccharide | Полисахариды менингококка серогруппы А Polysaccharides of serogroup A meningococcus | Профилактика генерализованных форм МИ, вызванной менингококком серогруппы А, у детей от 1 года, подростков и взрослых Prevention of generalized forms of meningococcal infection caused by serogroup A meningococcus in children from 1 year old, adolescents and adults |
| МенингоВак А+С Вакцина менингококковая групп А и С полисахаридная MeningoVac A+C Meningococcal group A and C polysaccharide vaccine | Полисахариды менингококка серогрупп А, С Meningococcal serogroup A, C polysaccharides | Вакцинация взрослых от 18 до 60 лет: в очагах МИ, вызванной менингококками серогрупп А или С; в эндемичных регионах, а также в случае эпидемии, вызванной менингококками серогрупп А или С; вакцинация лиц, подлежащих призыву на военную службу Vaccination of adults from 18 to 60 years of age: in foci of meningococcal infection caused by meningococci of serogroups A or C; in endemic regions, as well as in the case of an epidemic caused by meningococci of serogroups A or C; vaccination of persons subject to conscription for military service |
| Менингококковые конъюгированные вакцины Meningococcal conjugate vaccines | | |
| МЕНАКТРА MENAKTRA | Полисахариды менингококка серогрупп А, С, W ₁₃₅ , Y, конъюгированные с дифтерийным анатоксином Polysaccharides of meningococcal serogroups A, C, W ₁₃₅ , Y conjugated with diphtheria toxoid | Профилактика инвазивной МИ, вызванной <i>N. meningitidis</i> серогрупп А, С, Y и W ₁₃₅ , у лиц в возрасте от 9 мес до 55 лет Prevention of invasive meningococcal infection caused by <i>N. meningitidis</i> serogroups A, C, Y and W ₁₃₅ in persons aged 9 months and older up to 55 years |
| Менвео Menveo | Олигосахариды менингококка серогруппы А, С, W ₁₃₅ , Y, конъюгированные с белком CRM ₁₉₇ Oligosaccharides of meningococcal serogroups A, C, W ₁₃₅ , Y conjugated with CRM ₁₉₇ protein | Профилактика инвазивных форм МИ, вызванных <i>N. meningitidis</i> серогрупп А, С, W ₁₃₅ и Y, у детей с 2 мес, подростков и взрослых Prevention of invasive forms of meningococcal infection caused by <i>N. meningitidis</i> serogroups A, C, W ₁₃₅ and Y in children from 2 months, adolescents and adults |
| МенКвадфи MenQuadfi | Полисахариды менингококка серогрупп А, С, W ₁₃₅ , Y, конъюгированные со столбнячным анатоксином Polysaccharides of meningococcal serogroups A, C, W ₁₃₅ , Y conjugated with tetanus toxoid | Профилактика МИ, вызванной <i>N. meningitidis</i> серогрупп А, С, W ₁₃₅ и Y, у детей с 12 мес, подростков, взрослых и пожилых Prevention of meningococcal infection caused by <i>N. meningitidis</i> serogroups A, C, W ₁₃₅ and Y in children from 12 months, adolescents, adults and the elderly |
| Белковые вакцины Protein vaccines | | |
| Бексеро Bexhero | Рекомбинантные гибридные белки <i>N. meningitidis</i> серогруппы В и везикулы наружной мембраны (ВМ) <i>N. meningitidis</i> серогруппы В <i>N. meningitidis</i> serogroup B recombinant fusion proteins and <i>N. meningitidis</i> serogroup B outer membrane vesicles | Профилактика МИ, вызванной <i>N. meningitidis</i> серогруппы В, для лиц в возрасте 2 мес и старше Prevention of <i>N. meningitidis</i> serogroup B meningococcal disease in persons 2 months of age and older |

Источник: Государственный реестр лекарственных средств. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>
 Source: State Register of Medicines. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>

синов и обладающие высокой иммуногенностью. Белки-носители имеют решающее значение для индукции В-клеток и Т-клеточнозависимых иммунных ответов, формирующих иммунологическую память.

Современные конъюгированные МВ доступны к использованию в моновалентной, четырехвалентной и комбинированной формах с капсульным антигеном *Haemophilus influenzae b* (Hib) [3]. Применение МВ, содержащих полисахариды одной или нескольких серогрупп, осуществляется

в соответствии с эпидемиологическими данными о заболеваемости и циркулирующих серогруппах *N. meningitidis* и эффективности, подтвержденной клиническими испытаниями [2].

В исследовании, проведенном М. Tontini и соавт. в 2016 г., изучены 28 потенциальных белков-носителей из различных серотипов бактерий [6]. При этом белки были конъюгированы с модельным полисахаридом и 8 из них были выбраны в качестве потенциальных носителей различных серогрупп

N. meningitidis. Полученные результаты показали, что 4 конъюгата вырабатывают антитела у мышей, которые были иммунореактивны к серогруппе С, а один вызывал образование антител против серогрупп А, С, W, Y и X. Учёные пришли к выводу, что из всех используемых конъюгатов белок-носитель, полученный из *Streptococcus pneumoniae*, может быть дополнительно оптимизирован как белок-носитель нового поколения менингококковых капсульных полисахаридов для серогрупп А, С, W, Y и X и использоваться при разработке МВ [6].

Моновалентные конъюгированные вакцины

В мире лицензированы 3 моновалентные конъюгированные вакцины против *N. meningitidis* серогруппы С и 1 моновалентная вакцина против серогруппы А. Две вакцины серогруппы С: Meningitec («Pfizer») и Menjugate («GlaxoSmithKline») в качестве носителя используют CRM₁₉₇, в то время как другая вакцина, NeisVac-C («Pfizer»), использует белок-носитель, производный столбнячного токсина. Все три вакцины эффективны у детей в возрасте 2 мес и старше [7]. Недорогая моновалентная конъюгированная вакцина серогруппы А с применением белка-носителя столбнячного токсина (MenAfriVac от Института сыворотки Индии) была разработана для менингитного пояса в Африке к югу от Сахары. Данная конъюгированная вакцина предназначена для применения в более широкой возрастной группе (от 1 года до 29 лет) [8].

Четырёхвалентные конъюгированные вакцины

В последние десятилетия были разработаны и зарегистрированы в нескольких странах три конъюгированные четырёхвалентные вакцины серогрупп АСWY: Menactra (MenACWY-DT, «Sanofi Pasteur») лицензирована в 2005 г., Menveo (MenACWY-CRM₁₉₇, «GSK Vaccines») — в 2010 г., Nimenrix (MenACWY-TT, «Pfizer») — в 2012 г. [2]. MenACWY-DT и MenACWY-CRM₁₉₇ лицензированы в США для людей в возрасте от 9 мес до 55 лет и от 2 мес до 55 лет соответственно [2]. MenACWY-CRM₁₉₇ также лицензирована для людей в возрасте старше 2 мес⁴. MenACWY-TT («Nimenrix») была впервые лицензирована в Европе в 2016 г. для детей в возрасте старше 6 нед [9]. Вакцина MenQuadfi (MenACWY-TT; «Sanofi Pasteur») была одобрена в США для детей старше 12 мес и в ЕС⁴ [1], в России данная вакцина зарегистрирована в декабре 2022 г.⁵

В России производство по полному циклу конъюгированных МВ не осуществляется. Сло-

жившаяся ситуация не может не вызывать беспокойства с учётом непродолжительной длительности межэпидемического периода в стране и прогресса в разработке МВ в других странах [4].

Комбинированные конъюгированные вакцины

MenHibrix (Hib-MenCY-TT) и Menitorix (Hib-MenC-TT) представляют собой комбинированные конъюгированные вакцины, содержащие капсульные полисахариды *N. meningitidis* определённых серогрупп и Hib, которая вызывает пневмонию и менингит у детей в возрасте до 5 лет [2, 10]. В качестве антигена MenHibrix и Menitorix содержат полирибозилрибитолфосфат, являющийся основным компонентом капсулы Hib. MenHibrix применяется у детей в возрасте от 6 нед до 18 мес. Menitorix используют для профилактики инвазивной инфекции, вызванной *N. meningitidis* или Hib, у детей в возрасте от 6 нед до 2 лет. Первичная вакцинация состоит из 3 доз вакцины, вводимых с интервалом 1 мес. Ревакцинация проводится в возрасте от 12 мес до 2 лет введением одной дозы вакцины [2].

Вакцины на основе везикул наружной мембраны

Разработка конъюгированных МВ, содержащих полисахариды серогруппы В, в отличие от других серогрупп, была ограничена низкой иммуногенностью и риском развития аутоиммунных реакций, связанных с высокой степенью гомологии углеводных фрагментов *N. meningitidis* серогруппы В с углеводами, широко распространёнными в организме человека [2]. Гликоконъюгаты с применением модифицированной сиаловой кислоты, N-пропионирированной сиаловой кислоты, использовались в некоторых клинических исследованиях, но ещё не достигли стадии лицензирования [2, 11].

Первая вакцина против *N. meningitidis* серогруппы В, не содержащая гликаны, разработана на основе ВНМ и лицензирована на Кубе [12]. ВНМ представляют собой везикулы естественного происхождения, выделяемые грамотрицательными бактериями, которые содержат фосфолипиды, липоолигосахариды и мембранные белки. Все эти компоненты сами по себе могут быть антигенами, которые распознаются антителами хозяина и могут действовать как самоадьюванты.

В качестве перспективных протективных антигенов менингококка, входящих в состав «пузырьковых» вакцин, рассматриваются порины PorA и PorB [4].

Установлено, что вакцины на основе ВНМ обладают относительно невысокой эффективностью, т.к. иммунный ответ направлен только на введённые антигены и из-за гетерогенности антигенной структуры, особенно по порину PorA и белкам наружной мембраны Орс, перекрёстная защита против всей

⁴ URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/menquadfi>

⁵ Государственный реестр лекарственных средств URL: <http://grls.rosminzdrav.ru>

популяции менингококка серогруппы В отсутствует [4]. Кроме того, «пузырьковые» вакцины могут применяться только при узких локальных эпидемиях, вызванных однородной антигенной разновидностью менингококка серогруппы В, и являются недостаточными иммуногенными для детей первых лет жизни [4].

Примером поливалентной (по PоrА) МВ против менингококка серогруппы В является вакцина НехаМен, разработанная в Нидерландах. Данная «пузырьковая» вакцина содержит ВНМ из двух рекомбинантных сконструированных штаммов, каждый из которых экспрессирует три различных подтипа PоrА [13]. В результате проведённых исследований установлено, что НехаМен является безопасной и иммуногенной вакциной [14].

Более успешным примером вакцины на основе ВНМ является четырёхкомпонентная вакцина 4СМенВ (Вехсеро) против менингококка серогруппы В, содержащая, помимо ВНМ, ещё и три белка: NadA, fHbp и NHBA [2, 10, 15]. Эти белки отличаются не только высокой протективной активностью, но и являются высоко консервативными. Проведённый анализ варибельности последовательности белка, связывающего фактор Н (fHbp), гепаринсвязывающего антигена *Neisseria* (NHBA) и адгезина *A Neisseria* (NadA) с использованием панели инвазивных изолятов, собранных в Нидерландах в течение 50 лет, показал, что описанные субварианты антигенов сохраняются с течением времени и стимулируются отбором [16].

Вакцина 4СМенВ⁶ одобрена в Европе для трехкратной иммунизации младенцев с 2-месячного возраста с 2 последующими ревакцинациями [17], зарегистрирована в России в апреле 2022 г.

Организован выпуск ещё одной удачно сконструированной вакцины на основе подхода «обратной вакцинологии», содержащей только варианты белка, связывающего фактор Н комплемента — fHbp (Trumenba) [4]. В предварительных исследованиях бивалентной рекомбинантной липопротеиновой вакцины показано, что она является моногенной и индуцирует устойчивую активность комплемента в отношении различных инвазивных штаммов менингококка серогруппы В. Помимо этого вакцина хорошо переносится и не вызывает нежелательных явлений при введении. На основании полученных данных S. Nadel сделал заключение о том, что рекомбинантная липопротеиновая МВ может рассматриваться как вакцина-кандидат, предназначенная для защиты от инвазивного менингококка серогруппы В широкого спектра [18].

Вакцина Trumenba (вакцина менингококковая группы В рекомбинантная, адсорбированная)⁷,

предназначенная для профилактики лиц от 10 лет до 25 лет, подверженных повышенному риску инвазивной МИ, вызываемой *N. meningitidis* серогруппы В, лицензирована в США (2014 г.) и в ЕС (2017 г.) [19].

Вакцины на основе синтетических полисахаридных антигенов *N. meningitidis*

Основными проблемами использования в МВ капсульных полисахаридов, выделенных из культур *N. meningitidis*, являются сложность их выделения, очистки и стандартизации, а также низкие коэффициенты конъюгации с белками-носителями [20]. В связи с этим разработана технология производства получения менингококковых углеводных антигенов путём химического или химико-ферментативного синтеза, позволяющего контролировать качество олигосахаридов. Полученные химическими или химико-ферментативными методами олигосахариды конъюгируют с белками-носителями и достаточно широко используют для получения конъюгированных вакцин-кандидатов [21].

Исследовали менингококковые капсульные олигосахариды серогруппы W с различной длиной цепи (степенью полимеризации DP), полученные в ходе химического синтеза и конъюгированные с белком-носителем [22]. Сконструированные конъюгаты использовали для иммунизации мышей. Установлено, что бактерицидные антитела в сыворотке крови животных вырабатывались при иммунизации вакцинами-кандидатами, содержащими DP4–DP10, в то время как содержание DP2 не вызывало выработку бактерицидных антител. Полученные результаты позволили предположить, что две повторяющиеся единицы являются минимальной единицей, необходимой для получения иммуногенности. Имеются данные исследований, проведённых группой учёных под руководством А.К. Misra, которые синтезировали тетрамерную повторяющуюся единицу капсульного полисахарида *N. meningitidis* А [23]. После иммунизации мышей конъюгированным менингококковым капсульным олигосахаридом с белком-носителем СА в сыворотке крови обнаруживались антитела, способные уничтожать *N. meningitidis* серогруппы А [23].

Последние исследования были сосредоточены в области химико-ферментативного синтеза олигосахаридов *N. meningitidis* [24]. На данный момент все гликозилтрансферазы, ответственные за синтез капсульных полисахаридов инвазивных сергрупп менингококка, экспрессируются в рекомбинантной форме [2]. Группа учёных под руководством W.F. Vann использовала модифицированные акцепторы для получения олигосахаридов из *N. meningitidis* серогруппы С, которые были конъю-

⁶ URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bexsero>

⁷ URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trumenba>

trumenba

югированы с фрагментом белка-носителя ТТ [25]. В эксперименте у мышей, иммунизированных полученными вакцинами-кандидатами, авторам удалось обнаружить антитела в сыворотке крови животных к полисахариду серогруппы С. Кроме того, химико-ферментативный синтез потенциальных компонентов вакцины был выполнен с использованием серогрупп А, Х, W и Y [2]. Группа исследователей под руководством R. Gerardy-Schann создала конъюгированную рекомбинантную форму капсульной полимеразы серогруппы Х [2]. Олигосахариды, полученные ферментативным путём, были конъюгированы с CRM197. Установлено, что антитела, полученные в результате иммунизации, активны в бактерицидном анализе сыворотки [2]. В работе T. Fiebig и соавт. описан подход оптимизации твердофазного метода с использованием иммобилизованных гликозилтрансфераз для получения олигосахаридов серогрупп А и Х [26]. С использованием генной инженерии ферменты были оптимизированы для производства продуктов с определённой олигосахаридной цепью [26].

Вакцины с системой доставки на основе наночастиц

Наночастицы представляют собой небольшие сферические соединения нанометрового размера, которые имеют антигены, ковалентно прикреплённые или нековалентно встроенные в поверхность или полностью инкапсулированные частицами [2]. Типы наночастиц, которые были исследованы для общего использования в вакцинах, включают вирусоподобные частицы, липосомы, иммуностимулирующие комплексы, полимерные наночастицы, неразлагаемые наночастицы. Большинство исследований для *N. meningitidis* было сосредоточено на липосомах [2].

Группа исследователей под руководством J.J. Mekalanos провела работу с компонентами системы секреции бактерий IV типа (Т6SS), ответственных за перемещение белков между клетками [27]. Для этого цитоплазматические оболочки, содержащие гетеродимеры белков VipA–VipB из Т6SS, были экспрессированы и соединены с белковым антигеном fHbp *N. meningitidis* серогруппы В. Выявлено, что у мышей, иммунизированных цитоплазматическими оболочками, объединёнными с белковым антигеном fHbp, формируется высокий иммунный ответ. Кроме того, выявлялись антигенспецифические антитела, вырабатываемые против оболочек, представляющих антиген, связывающий белок фактора Н *N. meningitidis* (fHbp), которые имели высокую функциональную активность. Таким образом, полученные результаты показывают, что мультивалентные наночастицы на основе оболочки Т6SS представляют собой универсальный каркас для применения в вакцинах [27].

Исследования «GlaxoSmithKline» были направлены на разработку нового состава вакцины MenC-CRM197 с использованием эмульсии иммуностимулирующего комплекса, предназначенной для внутрикожного введения взамен внутримышечного [28]. Одним из преимуществ этого пути введения является то, что в коже больше антигенпрезентирующих клеток, которые обеспечивают более высокий иммунный ответ, в отличие от сопоставимой вакцины для внутримышечных инъекций. В дальнейшей работе те же методы будут применены к другим серогруппам, чтобы дополнительно оценить, является ли этот способ доставки жизнеспособным вариантом.

Заключение

Разработка профилактических МВ затруднена из-за разнообразия антигенных вариантов *N. meningitidis* даже внутри серогруппы. Применение вакцин против одной или нескольких серогрупп или антигенных вариантов *N. meningitidis* может стимулировать замещение циркулирующего новым вариантом возбудителя, не входящим в состав вакцины. Такая смена разновидностей возбудителя менингита наблюдается и при естественном течении эпидемического процесса в случаях, когда в популяцию людей заносится новый вариант, не циркулирующий в данном регионе. Возникновение новых серогрупп менингококка наблюдалось, например, в «менингитном поясе», где после успешной вакцинации конъюгированной вакциной А возросла заболеваемость за счёт редко встречавшихся ранее серогрупп Х и С [4]. Существует и другой механизм замещения, известный как переключение капсул [29]. Это происходит между близкородственными вирулентными менингококковыми клонами в результате трансформации и горизонтального обмена генов [29]. Более 10 лет назад в Бразилии сообщалось о случаях переключения капсульного варианта В на вариант С [30]. В исследованиях штаммов *N. meningitidis* ST11CC, несущих серогруппы С или W₁₃₅ в Бразилии и серогруппы С и В в Испании, также была обнаружена картина сохранённой гиперинвазивности в появившихся штаммах W₁₃₅ и В [30].

Интересно отметить, что массовая иммунизация против менингококка серогруппы С в Англии, Испании, Италии не вызвала существенных изменений в серогрупповой структуре циркулирующей менингококковой популяции [4]. В связи с этим исследователи пришли к выводу о том, что появление новых серогрупп на основе циркулирующих инвазивных клонов после массовой вакцинации не имеет существенного значения, т.к. процесс изменения структуры популяции микроорганизмов происходит постоянно на одном и том же уровне, независимо от применяемых вакцин [4].

МВ, направленные к отдельным серогруппам, оказались эффективными в снижении бремени инвазивной МИ для общественного здравоохранения во многих регионах мира. Полисахаридные конъюгированные вакцины, а теперь и белковые/ВНМ вакцины направлены на большинство инвазивных серогрупп менингококка.

Разработка новых, в том числе современных белковых МВ, особенно актуальна для серогруппы В, т.к. из-за риска развития аутоиммунных реакций невозможно применение полисахаридных вакцин. Дальнейшая работа по совершенствованию белковых вакцин связана с использованием современного технологического подхода «обратной вакцинации» и направлена на обнаружение целевых белков с широким охватом клинически значимых штаммов. В качестве новых мишеней для МВ широкого профиля исследуются также липоолигосахариды и ВНМ [2].

Перспективным направлением является получение химически синтезированных полисахаридных антигенов, для которых можно лучше определить взаимосвязь между структурой полисахаридного антигена и иммуногенностью. Однако в настоящее время в обращении имеется только одна вакцина — для профилактики гемофильной инфекции, содержащая полностью синтетический углеводный антиген [2].

Создание синтетических МВ затрудняется из-за особенностей структуры капсульных полисахаридов и сложности их химического или химико-ферментативного воспроизведения. Ферментативные методы получения О-ацетилированных полисахаридов требуют рекомбинантного производства соответствующих О-ацетилтрансфераз и ферментов, продуцирующих капсулы [2]. Получение синтетических полисахаридных антигенов представляет собой трудоёмкий процесс, включающий синтез олигомеров различной длины, прикрепление их к белку-носителю и оценку генерируемого иммунного ответа. Определённые успехи были достигнуты в применении для синтеза полисахаридов технологии углеводных микроматриц [2]. Микроматрицы могут значительно упростить процесс, поскольку дают возможность тестировать специфическую активность полученных полисахаридов в высокопроизводительном формате на планшете с микрочипами с использованием панели клинически значимых серогрупп-специфических антигенов [2].

Белки-носители также являются важными компонентами вакцин. В недавних исследованиях изучались новые белки-носители для производства вакцин-кандидатов: адгезивный белок АСР, усечённый вариант адгезина NhhA, нейссерияльный поверхностный протеин NspA, связывающий фактор Н и индуцирующий бактерицидные антитела, встречающийся у большинства штаммов [2, 4]. Вместе с тем новые белки потребуют значи-

тельного количества лабораторных и клинических исследований для установления их безопасности и эффективности перед использованием в конъюгированных вакцинах. Наиболее актуальной является разработка вакцины против *N. meningitidis* серогруппы X, поскольку распространённость этой серогруппы увеличивается [2].

Не теряет своей актуальности и разработка единой вакцины против всех серогрупп менингококка, а не его отдельных разновидностей. Одной из попыток решения этого вопроса явилось создание полигрупповой вакцины против серогрупп А, В, С, Y, W₁₃₅ с использованием имеющихся монопрепаратов. Проведение II фазы слепого рандомизированного контролируемого исследования выявило высокую иммунологическую эффективность, низкую реактогенность и безопасность этого смешанного препарата [4].

Таким образом, стратегии вакцинации против МИ включают полисахаридные, конъюгированные, комбинированные конъюгированные вакцины и вакцины на основе рекомбинантного белка/ВНМ. В многочисленных исследованиях убедительно доказано, что эти вакцины безопасны и эффективны против *N. meningitidis* серогрупп А, В, С, W и Y.

Подводя итог вышеизложенному, можно сделать заключение о том, что в современных условиях с развитием технологий в области создания полисахаридных конъюгированных вакцин будущего открываются новые возможности использования таких подходов, как химический/химико-ферментный синтез, улучшенная характеристика белка-носителя и сайт-специфическая конъюгация. Данные подходы уже реализуются при разработке конъюгированной вакцины против *N. meningitidis* серогруппы X, для которой в настоящее время нет защитной вакцины.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

1. Berti F., Romano M.R., Micoli F., Adamo R. Carbohydrate based meningococcal vaccines: past and present overview. *Glycoconj. J.* 2021;38(4):401–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10719-021-09990-y>
2. McCarthy P.C., Sharyan A., Sheikhi Moghaddam L. Meningococcal vaccines: current status and emerging strategies. *Vaccines (Basel)*. 2018;6(1):12. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines6010012>
3. Borrow R., Alarcón P., Carlos J., et al. The Global Meningococcal Initiative: global epidemiology, the impact of vaccines on meningococcal disease and the importance of herd protection. *Expert Rev. Vaccines*. 2017;16(4):313–28. DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1258308>
4. Костюкова Н.Н., Бехало В.А. Современные менингококковые вакцины: сильные и слабые стороны, ближайшие перспективы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016; 15(4):64–73. Kostyukova N.N., Bekhalo V.A. Current meningococcal vaccines: advantages and disadvantages and new challenges. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2016;15(4):64–73. EDN: <https://elibrary.ru/wirhwd>
5. Абрамцева М.В., Тарасов А.П., Немировская Т.И. Менингококковая инфекция. Полисахаридные менингококковые

- вакцины. Исторические аспекты и современное состояние разработок. Сообщение 2. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2015;(3):25–33. Abramtseva M.V., Tarasov A.P., Nemirovskaya T.I. Meningococcal disease. Polysaccharide meningococcal vaccines. The historical aspects and the current state of vaccine development. Report 2. *Biopreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(3):25–33. EDN: <https://elibrary.ru/sivkha>
6. Tontini M., Romano M.R., Proietti D., et al. Preclinical studies on new proteins as carrier for glycoconjugate vaccines. *Vaccine*. 2016;34(35):4235–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.039>
 7. Gasparini R., Panatto D. Meningococcal glycoconjugate vaccines. *Hum. Vaccin*. 2011;7(2):170–82. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.7.2.13717>
 8. LaForce F.M., Djingarey M., Viviani S., Preziosi M.P. Lessons from the Meningitis Vaccine Project. *Virallmmunol*. 2018;31(2):109–13. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2017.0120>
 9. Dhillon S., Pace D. Meningococcal quadrivalent tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT; Nimenrix®): a review. *Drugs*. 2017;77(17):1881–96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0828-8>
 10. Miller J.M., Mesaros N., Van Der Wielen M., Baine Y. Conjugate meningococcal vaccines development: GSK biologicals experience. *Adv. Prev. Med*. 2011;2011:846756. DOI: <https://doi.org/10.4061/2011/846756>
 11. Kulkarni H.M., Jagannadham M.V. Biogenesis and multifaceted roles of outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria. *Microbiology (Reading)*. 2014;160(Pt. 10):2109–21. DOI: <https://doi.org/10.1099/mic.0.079400-0>
 12. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. *Arch. Dis. Child*. 2012;97(11):993–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302036>
 13. Gasparini R., Panatto D., Bragazzi N.L., et al. How the knowledge of interactions between meningococcus and the human immune system has been used to prepare effective *Neisseria meningitidis* vaccines. *J. Immunol. Res*. 2015;2015:189153. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/189153>
 14. de Kleijn E.D., de Groot R., Labadie J., et al. Immunogenicity and safety of a hexavalent meningococcal outer-membrane-vesicle vaccine in children of 2–3 and 7–8 years of age. *Vaccine*. 2000;18(15):1456–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(99\)00423-5](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(99)00423-5)
 15. Tan L.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against *Neisseria meningitidis*. *N. Engl. J. Med*. 2010;362(16):1511–20. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmra0906357>
 16. Bambini S., Piet J., Muzzi A., et al. An analysis of the sequence variability of meningococcal fHbp, NadA and NHBA over a 50-year period in the Netherlands. *PLoS One*. 2013;8(5):e65043. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065043>
 17. McIntosh E.D., Carey V., Toneatto D., et al. Prevention of rare diseases: how revolutionary techniques can help vulnerable individuals — the example of serogroup B meningococcal infection. *Ther. Adv. Vaccines*. 2015;3(1):13–23. DOI: <https://doi.org/10.1177/2051013614557477>
 18. Richmond P.C., Marshall H.S., Nissen M.D., et al. Safety, immunogenicity, and tolerability of meningococcal serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis*. 2012;12(8):597–607. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(12\)70087-7](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(12)70087-7)
 19. Folaranmi T., Rubin L., Martin S.W., et al. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2015. *MMWR Morb. Mortal Wkly Rep*. 2015;64(22):608–12.
 20. Frasch C.E. Preparation of bacterial polysaccharide-protein conjugates: analytical and manufacturing challenges. *Vaccine*. 2009;27(46):6468–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.06.013>
 21. Gao Q., Zaccaria C., Tontini M., et al. Synthesis and preliminary biological evaluation of carba analogues from *Neisseria meningitidis* A capsular polysaccharide. *Org. Biomol. Chem*. 2012;10(33):6673–81. DOI: <https://doi.org/10.1039/c2ob25222h>
 22. Wang C.H., Li S.T., Lin T.L., et al. Synthesis of *Neisseria meningitidis* serogroup W135 capsular oligosaccharides for immunogenicity comparison and vaccine development. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*. 2013;52(35):9157–61. DOI: <https://doi.org/10.1002/anie.201302540>
 23. Harale K.R., Rout J.K., Chhikara M.K., et al. Synthesis and immunochemical evaluation of a novel *Neisseria meningitidis* serogroup A tetrasaccharide and its conjugate. *Org. Chem. Front*. 2017;4(12):2348–57. DOI: <https://doi.org/10.1039/C7QO00468K>
 24. Mosley S.L., Rancy P.C., Peterson D.C., et al. Chemoenzymatic synthesis of conjugatable oligosialic acids. *Biocatal. Biotransformation*. 2010;28(1):41–50. DOI: <https://doi.org/10.3109/10242420903388694>
 25. McCarthy P.C., Saksena R., Peterson D.C., et al. Chemoenzymatic synthesis of immunogenic meningococcal group C polysialic acid-tetanus Hc fragment glycoconjugates. *Glycoconj. J*. 2013;30(9):857–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10719-013-9490-x>
 26. Fiebig T., Litschko C., Freiberger F., et al. Efficient solid-phase synthesis of meningococcal capsular oligosaccharides enables simple and fast chemoenzymatic vaccine production. *J. Biol. Chem*. 2018;293(3):953–62. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.ra117.000488>
 27. Del Tordello E., Danilchanka O., McCluskey A.J., Mekalanos J.J. Type VI secretion system sheaths as nanoparticles for antigen display. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2016;113(11):3042–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1524290113>
 28. Donadei A., Balocchi C., Romano M.R., et al. Optimizing adjuvants for intradermal delivery of MenC glycoconjugate vaccine. *Vaccine*. 2017;35(32):3930–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.018>
 29. Swartley J.S., Marfin A.A., Edupuganti S., et al. Capsule switching of *Neisseria meningitidis*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1997;94(1):271–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.1.271>
 30. Castiñeiras T.M., Barroso D.E., Marsh J.W., et al. Capsular switching in invasive *Neisseria meningitidis*, Brazil(1). *Emerg. Infect. Dis*. 2012;18(8):1336–8. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1808.111344>

Информация об авторах

Савкина Мария Владимировна[✉] — к.б.н., главный эксперт Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия, savkina@expmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

Саяпина Лидия Васильевна — д.м.н., главный эксперт Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0003-2272-2621>

Кривых Максим Андреевич — к.фарм.н., зам. начальника управления по экспертизе противобактериальных медицинских иммунобиологических препаратов Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-2003-1264>

Обухов Юрий Иванович — начальник управления по экспертизе противобактериальных медицинских иммунобиологических препаратов Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 23.05.2023;
принята к публикации 25.07.2023;
опубликована 28.08.2023

Information about the authors

Maria V. Savkina[✉] — Cand. Sci. (Biol.), chief expert, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia, savkina@expmed.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

Lidiya V. Sayapina — D. Sci. (Med.), chief expert, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0003-2272-2621>

Maxim A. Krivykh — Cand. Sci. (Pharm.), Deputy Head, Department for expertise of antibacterial medical immunobiological preparations, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-2003-1264>

Yury I. Obukhov — Head, Department for expertise of antibacterial medical immunobiological preparations, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

Author contribution. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published.

The article was submitted 23.05.2023;
accepted for publication 25.07.2023;
published 28.08.2023