

Научный обзор

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-512>

Оценка современного состояния фармацевтической разработки противостафилококковых профилактических препаратов

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

Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия

Аннотация

Инфекция, вызванная *Staphylococcus aureus*, является самой распространённой, приводящей к развитию серьёзных осложнений у человека. *S. aureus* относится к высоколетальным патогенам при бактериемии со смертностью примерно 18% в благополучных странах и до 27% — в развивающихся.

Одним из самых поразительных и сложных аспектов клинических проявлений, вызванных *S. aureus*, считается способность бактерии вырабатывать устойчивость к антибиотикам. Своевременной необходимостью является разработка альтернативных способов лечения стафилококковой инфекции. Перспективным направлением следует рассматривать применение иммунотерапии и иммунопрофилактики для активации противоиного иммунного ответа у пациентов.

Цель обзора — анализ основных тенденций в разработке вакцин, направленных на профилактику инфекций, вызываемых *S. aureus*, и факторов вирулентности *S. aureus*.

В обзоре рассмотрены проводимые в последние годы разработки лекарственных препаратов, направленные на профилактику и лечение инфекций, вызываемых *S. aureus*. Особое внимание уделяется факторам патогенности (капсула, поверхностные белки и ферменты), которые могут быть полезны для создания новых вакцин-кандидатов или иммунных терапевтических средств. За последние годы проведение многочисленных клинических исследований кандидатов-вакцин, созданных на основе различных антигенов, с учётом особо значимых факторов патогенности стафилококка, оказывающих влияние на заболеваемость, не увенчались успехом из-за их низкой эффективности или недостаточно обоснованной безопасности (развитие нежелательных явлений). Одним из важнейших факторов, сдерживающих разработку вакцины, является отсутствие успешной трансляции протективности вакцины, которая наблюдается в доклинических исследованиях на экспериментальных моделях, но не подтверждается в клинических исследованиях.

Таким образом, по мнению многочисленных исследователей, необходимо рассматривать использование в составе вакцин несколько антигенов, сосредоточив внимание на различных механизмах патогенности *S. aureus*, включая использование адъювантов.

Ключевые слова: противостафилококковые вакцины, профилактика, стафилококковые инфекции

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России № 056-00026-24-00 на проведение прикладных научных исследований (№ гос. учёта НИР 124022200103-5).

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

Для цитирования: Буйлова И.А., Савкина М.В., Саяпина Л.В., Кривых М.А., Обухов Ю.И. Оценка современного состояния фармацевтической разработки противостафилококковых иммунопрофилактических и иммунотерапевтических лекарственных препаратов и совершенствование методологических подходов к их экспертизе. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2024;101(4):560–572.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-512>

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

Review

<https://doi.org/10.36233/0372-9311-512>

Assessment of the current state of pharmaceutical development of anti-staphylococcal prophylactic drugs

Irina A. Builova[✉], Maria V. Savkina, Lidiya V. Sayapina, Maxim A. Krivyykh, Yuri I. Obukhov

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

Abstract

Infection caused by *Staphylococcus aureus* is the most common infection leading to the development of serious complications in humans. *S. aureus* is among the highly lethal bacteremia-associated pathogens with a mortality rate of approximately 18% in industrial countries; in developing countries, the rate is even higher, up to 27%. One of the most striking and challenging aspects of clinical manifestations caused by *S. aureus* is the ability of the bacterium to develop resistance to antibiotics. The development of alternative treatment options for staphylococcal infection is urgently needed. The use of immunotherapy and immunoprophylaxis to activate the anti-infection immune response in patients should be considered as a promising direction.

Objective: to analyze the main trends in the development of vaccines aimed at the prevention of *S. aureus* infection and its virulence factors.

The present review discusses vaccine development in recent years aimed at preventing infection caused by *S. aureus*. Particular attention is paid to pathogenicity factors (such as capsule, surface proteins and enzymes) that may be useful for the development of new candidate vaccines or immune therapeutics. In recent years, numerous clinical trials of candidate vaccines based on different antigens, taking into account particularly relevant *S. aureus* pathogenicity factors that influence morbidity, have not been successful due to their low efficacy or insufficiently substantiated safety (development of adverse events). One of the most important factors constraining vaccine development is the lack of successful translation of vaccine protective activity, which is observed in preclinical studies in experimental models but not confirmed in clinical trials.

Therefore, according to numerous researchers, the use of multiple antigens in vaccine formulations should be considered with the focus on different mechanisms of *S. aureus* pathogenicity and the use of adjuvants.

Keywords: anti-staphylococcal vaccines, prophylaxis, staphylococcal infections

Funding source. The work was carried out within the framework of the state assignment of the Scientific Center expertise of Medicinal Products No. 056-00026-24-00 for applied scientific research (state registration number 124022200103-5).

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

For citation: Builova I.A., Savkina M.V., Sayapina L.V., Krivykh M.A., Obukhov Yu.I. Assessment of the current state of pharmaceutical development of antistaphylococcal immunoprophylactic and immunotherapeutic drugs and improvement of methodological approaches to their expertise. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2024;101(4):560–572.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-512>

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

Цель данного обзора — анализ основных тенденций по разработке вакцин, направленных на профилактику инфекций, вызываемых *Staphylococcus aureus*.

Задачи: оценка современных мировых исследований по разработке лекарственных препаратов, направленных на и лечение профилактику инфекций, вызываемых *S. aureus*, и перспективы их развития.

Инфекция, вызываемая *S. aureus*, является самой распространённой, приводит к развитию серьёзных осложнений у человека. При этом определённые группы людей, в том числе лица, получающие гемодиализ, пациенты с диабетом, имеющие сердечно-сосудистые или другие сопутствующие заболевания, подвержены более высокому риску развития осложнений при инфицировании бактериями или продукцией токсинов, например, при пищевом отравлении и синдроме токсического шока [1]. *S. aureus* принадлежит к семейству *Micrococcaceae* и представляет собой грамположительные кокки, расположенные в виноградоподобных кластерах. Методы дифференциации *S. aureus* от других видов стафилококков основаны на определении золотой пигментации колоний и положительных тестов на коагулазу, ферментацию маннита и дезоксирибонуклеазы [2].

S. aureus является комменсальной бактерией, при этом назальное носительство в популяции человека составляет более 30% [1]. *S. aureus* является вездесущим для человека патогеном, наиболее часто вызывающим инфекции кожи, мягких тканей, эндокардит, и становится основной причиной возникновения внутрибольничных инфекций, в том числе вентилятор-ассоциированной пневмонии, внутривенных катетер-ассоциированных инфекций, послеоперационных раневых инфекций, а также инвазивных инфекций у пациентов с иммуносупрессией [3–9].

S. aureus относится к высоколетальным патогенам при бактериемии со смертностью примерно 18% в благополучных странах и до 27% — в развивающихся [10, 11]. Инфекции, вызванные *S. aureus*, в настоящее время считаются наиболее частой причиной госпитализации для хирургического дренирования гноя у детей и бактериемии у лиц старше 65 лет, а также серьёзным осложнением инфицирования протезов и внутрисосудистых катетеров [1].

Одним из самых поразительных и сложных аспектов клинических проявлений, вызванных *S. aureus*, является способность бактерии вырабатывать устойчивость к антибиотикам. Этот эффект был продемонстрирован во время появления мети-

циллин-резистентного *S. aureus* (MRSA) в 1960-х гг. В последние годы выявляются штаммы, проявляющие умеренную, а в редких случаях полную устойчивость к ванкомицину (VRSA) — одному из основных препаратов, используемых для лечения инфекции, вызванной MRSA [10].

Средняя доля штаммов MRSA в Европейском союзе значительно различается между странами: от менее 1% в Дании, Исландии, Норвегии и Швеции до более 25% в других странах [1]. При этом MRSA часто вызывает развитие внутрибольничных инфекций во многих странах мира. Высокие показатели (> 50%) штаммов MRSA были зарегистрированы в Азии, на Мальте, в Северной и Южной Америке в начале 2010-х гг. [11]. В Азии наблюдается наибольшая распространённость внутрибольничного и внебольничного MRSA в мире.

Согласно докладу Всемирной организации здравоохранения по отчётам, представленным из 76 стран, медиана метициллин-резистентного *S. aureus*, вызывающего бактериемию и, как следствие, инфицирование различных органов человека, составляет 35% [13].

На основании вышеизложенного следует, что необходима разработка альтернативных способов лечения стафилококковой инфекции. Как перспективное следует рассматривать применение иммунотерапии и иммунопрофилактики для активации противоинфекционного иммунного ответа у пациентов. За последние два десятилетия научными сообществами была проделана значительная работа по созданию противостафилококковых вакцин, и тем не менее ни один кандидат на вакцину не доказал свою эффективность во время клинических испытаний [10].

В настоящее время в разработке вакцин против *S. aureus* широко используются современные инновационные подходы, направленные на совершенствование технологических процессов, улучшение параметров производимых продуктов, способных вызывать развитие гуморальных и клеточных реакций врождённого и приобретённого иммунитета [10].

S. aureus имеет несколько факторов патогенности, ориентированных на подавление ключевых компонентов иммунной системы. В многочисленных исследованиях показано, что *S. aureus* обладает способностью к колонизации, а именно: прикрепление к тканям хозяина и размножения, что, в свою очередь, приводит к включению неспецифических механизмов защиты [10].

В представленном обзоре рассматриваются проводимые в последние годы разработки вакцин, направленные на профилактику инфекций, вызываемых *S. aureus*. Особое внимание уделяется факторам патогенности, которые могут быть полезны для создания новых вакцин-кандидатов или иммунных терапевтических средств.

Факторы патогенности *S. aureus*, имеющие значение при разработке вакцин

Различные компоненты *S. aureus*, такие как капсула, поверхностные белки и ферменты, являются возможными мишенями для использования их в качестве основы для новых вакцин, способных обеспечить защиту людей от инфекций [14, 15]. Рассмотрим основные факторы патогенности *S. aureus* и приведём примеры их применения для разработки вакцин-кандидатов.

Капсулы

Обнаружение капсулы у *S. aureus* было впервые описано I. Gilbert в 1931 г. Роль капсулы заключается в защите бактерий от распознавания фагоцитирующими клетками, делая их устойчивыми к фагоцитозу [16, 17]. Примерно 90% выделенных клинических изолятов продуцируют капсульные полисахариды. Определены 11 серотипов инкапсулированных штаммов, из которых наиболее часто встречаются 5-й и 8-й серотипы. Капсульный полисахарид (CPS) представляет собой высокомолекулярные углеводные полимеры, состоящие из N-ацетил-D-фукозамина, N-ацетил-L-фукозамина и N-ацетил-D-манносаминауроной кислоты. При этом 5-й и 8-й серотипы различаются между собой только связями между сахарами и сайтами O-ацетилирования остатков манносаминауроной кислоты [17, 18].

Капсульные антигены являются одними из первых целевых антигенов, использующихся в качестве основы в исследованиях при разработке вакцин, предназначенных для защиты от стафилококковой инфекции. Механизмы защиты капсульными прототипами вакцин обусловлены содействием патогену посредством опсонофагоцитоза. При разработке вакцин нового поколения учитывались ранее полученные результаты, которые показали, что очищенные полисахариды, ковалентно связанные с молекулами белка-носителя, приводят к увеличению уровня антител и активации Т-клеток, способных выполнять эффекторную роль, участвовать в распознавании антигенов и индуцировать иммунные реакции, при этом уровень антител сохраняется и остаётся стабильным [1, 19–21].

Белок А

Стафилококковый белок А (SpA), находящийся в оболочке клеточной стенки *S. aureus*, связывает Fc γ -домен иммуноглобулина (Ig) и сшивает Fab-домен В-клеточных рецепторов VH3-типа (IgM), также был привлекательным в качестве протективного антигена для нового прототипа вакцины [1]. Известно, что SpA, блокируя опсонофагоцитоз, предотвращает активацию компонентов системы комплемента, других медиаторов и клеток

иммунной системы хозяина, защищает *S. aureus* от разрушения/гибели.

F. Falugi и соавт. провели исследования на мышах с использованием в качестве вакцины-кандидата SpA против инфекции, вызванной *S. aureus*. Полученные результаты показали, что секретируемые продукты не способствуют связыванию SpA с Ig для противодействия фагоцитозу и перекрестному связыванию рецепторов В-клеток, опосредованных SpA для блокировки выработки антител у мышей [22], и эти субъединичные вакцины не были рекомендованы для дальнейших исследований. Предполагается, что экспрессия SpA у *S. aureus* и его связывание с Ig препятствуют ответу В-клеток при инфекции, тем самым подавляя развитие специфического иммунитета. Однако нарушение вирулентности стафилококка посредством мутаций в SpA, иммунизации нетоксигенным SpA или введения моноклональных антител, нейтрализующих SpA, может вызывать у мышей защитные антитела против высоковирулентных штаммов MRSA [22].

Адгезины

Значительная роль в ряду факторов патогенности во взаимодействии между *S. aureus* и клетками-хозяина отводится адгезинам, которые обеспечивают способность *S. aureus* прикрепляться к различным клеткам и веществам макроорганизма, таким как внеклеточный матрикс и белки плазмы. Наиболее охарактеризованными поверхностными адгезинами, ковалентно связанными с пептидогликановой клеточной стенкой из семейства белков MSCRAMM, являются белки ClfA и B, Spa, IsdA, B и H, FnBPA и B, SdrC, D и E [23–25].

Одним из вариантов создания прототипов вакцин в качестве антигенов исследователи рассматривают белок ClfA, являющийся антифагоцитарным, защищающим бактерии от опсонофагоцитоза, что подтверждает фактор патогенности в некоторых моделях развития инфекций, включая эндокардит, сепсис и септический артрит [26, 27].

Проводились работы по созданию прототипов вакцин против *S. aureus* с использованием различных кандидатов в антигены, в том числе продуцирующих *S. aureus* двух близкородственных фибронектин-связывающих белков (FnBP): FnBPA и FnBPB, которые участвуют в патогенезе инфекции *S. aureus*, способствуя прикреплению бактерий к клеткам-хозяевам. В экспериментальных работах С. Neilmann и соавт. установили, что значительную роль в индукции эндокардита, вызванного *S. aureus*, играет белок FnBPA, обладающий способностью прикрепляться к тромбоцитам и вызывать их агрегацию [28, 29]. Коллагеновый адгезин (Spa) представляет собой белок, отвечающий за связывание с несколькими типами коллагена. Spa является фактором вирулентности при септическом артрите и остео-

миелите, который опосредует бактериальную колонизацию хрящей и костей. Проведёнными испытаниями установлено, что мыши, иммунизированные антигеном Spa-FnBP, выживали после заражения *S. aureus* значительно дольше, чем неиммунизированные мыши [30].

Как привлекательного кандидата в протективные антигены некоторые учёные рассматривают консервативный транспортный белок марганца С (MntC), являющийся высококонсервативным белком среди штаммов MRSA и VRSA, способный связывать каскад свертывания крови, в том числе плазминогена, посредством лизина, с различным внеклеточным матриксом. Полученные результаты при моделировании инфекции *S. aureus* у лабораторных животных показали, что введение белка MntC обеспечивает развитие иммунитета, защищающего мышей от инфекции *S. aureus*, за счёт значительного повышения уровня IgG в сыворотке крови при непосредственном участии Т-иммунокомпетентных клеток [1, 31, 32]. В настоящее время MntC является компонентом вакцины SA4Ag, проходящей II фазу клинических испытаний [32].

Токсины

При изучении влияния различных факторов патогенности, используемых в качестве перспективных кандидатов при разработке вакцин, установлено, что значительная роль в данном направлении отводится токсинам *S. aureus*, обладающим гемолитическими, цитотоксическими и цитолитическими свойствами, а также способствующим успешной инвазии и размножению бактерий в организме хозяина [33]. Среди токсинов следует выделить 2 семейства: порообразующие токсины и суперантигены, из которых наиболее значимыми представителями, являются суперантигены [34–38].

Суперантигены представляют собой разнообразную группу белковых экзотоксинов, относящихся к наиболее мощным митогенам Т-клеток. Они действуют путём перекрёстного связывания между MHC-II и β-цепью Т-клеточного рецептора, индуцируют активацию антигенпрезентирующих клеток и Т-лимфоцитов, что приводит к высвобождению большого количества провоспалительных цитокинов. К настоящему времени были идентифицированы различные типы стафилококковых энтеротоксинов, включая следующие варианты белков: А–Е, G–J и R–T (SEA-SEE, SEG-SEJ, SER-SET), tSE-подобные токсины K–Q и U–X (SEIK-SEIQ, SEIU-SEIX) и TSST-1 [1, 39, 40].

Особого внимания заслуживают эксфолиативные токсины *S. aureus* ETA, ETB и ETD способные расщеплять десмосомальный кадгерин десмоглеин I, опосредующий межклеточную адгезию в поверхностном слое кожи, приводя к стафилококковому синдрому обожжённой кожи. Данные суперанти-

гены обладают уникальными свойствами, которые активируют пролиферацию Т-клеток [1, 41].

Ферменты

Ферменты способны поставлять микробной клетке питательные субстраты и обеспечивать защиту от действия факторов иммунной системы. *S. aureus* может экспрессировать протеазы, липазу, дезоксирибонуклеазу и фермент, модифицирующий жирные кислоты. В нескольких исследованиях *in vitro* показано, что ферменты являются важными факторами патогенности *S. aureus*, который из-за диффузии различных факторов (фагоцитоз, цитокины, фактор некроза опухоли- α и др.) внутри организма хозяина изменяет свой фенотип с адгезивно-го на инвазивный [1].

Важным фактором патогенности при стафилококковых инфекциях является коагулаза (белок), наиболее известная своей способностью индуцировать свёртывание крови путём активации протромбина [42].

Разработка противостафилококковых вакцин-кандидатов

За последние годы проведение многочисленных клинических исследований кандидатов-вакцин, созданных на основе различных антигенов с учётом особо значимых факторов патогенности *S. aureus*, оказывающих влияние на заболеваемость, не увенчалось успехом из-за низкой их эффективности или недостаточно обоснованной безопасности (развитие нежелательных явлений). Как перспективные направления в разработке вакцин против *S. aureus*, по мнению исследователей, необходимо рассматривать использование нескольких антигенов, включая адьюванты, сосредоточив внимание на различных механизмах патогенности *S. aureus*.

В таблице приведены наименования созданных потенциальных кандидатов в вакцины, исследования которых к настоящему времени или проходят различные фазы клинических исследований или из-за недостаточности подтверждения эффективности и безопасности были прекращены.

Одним из наиболее перспективных кандидатов в вакцины является бивалентная полисахаридная вакцина **StaphVAX**, разработанная компанией «Nabi Biopharmaceuticals». Потенциальная вакцина включает два наиболее распространённых капсульных полисахарида — CP5 и CP8, способствующие развитию около 80% внутрибольничных инфекций, вызванных *S. aureus*, конъюгированных с детоксицированной формой экзотоксина А *Pseudomonas aeruginosa*. Клинические исследования фазы II вакцины-кандидата бивалентной полисахаридной StaphVAX проводили у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих амбулаторный перитонеальный диализ. Полученные ре-

зультаты свидетельствовали о её эффективности, т. к. введение StaphVAX обеспечивало развитие противостафилококкового иммунного ответа у пациентов после вакцинации и было безопасным [1]. Фазу III клинических исследований кандидата StaphVAX проводили у пациентов, которым предстояла операция через 3–54 нед после вакцинации. Однако во время фазы III (через 40 нед) клинических исследований наблюдали снижение уровня сывороточных антител у вакцинированных пациентов. В то же время в рамках исследования в определённые периоды были обнаружены и положительные явления, характеризующиеся частичным снижением бактериемии, вызванной *S. aureus*. Достоверных различий в количестве смертей в вакцинированных и контрольных группах не выявлено [17, 43, 44]. Несмотря на то, что при исследовании в фазе III были получены положительные результаты, для регистрации в США Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств рекомендовало проведение второго исследования фазы III. Результаты этого исследования показали, что StaphVAX снижает бактериемию, вызванную *S. aureus*, на 64% через 32 нед наблюдения, на 57% — через 40 нед, на 26% — через 54 нед. Таким образом, после анализа полученных результатов по эффективности и безопасности выявлено достаточно быстрое снижение титра антител, начиная с 32-й недели после вакцинации, что послужило основанием не рекомендовать кандидата в вакцину StaphVAX для регистрации и применения в медицинской практике [19, 45, 46].

Разработанная компаниями «Merck» и «Intercell» вакцина-кандидат **V710**, содержащая поверхностную детерминанту железа В (IsdB), представляет собой высококонсервативный поверхностный белок *S. aureus*. В доклинических исследованиях кандидата V710 показано развитие протективного иммунитета при моделировании заражения *S. aureus* у лабораторных животных. Положительные результаты доклинических исследований кандидата послужили основанием для проведения дальнейших исследований. Клинические исследования осуществлялись в 2007–2011 гг. В 2011 г. для оценки эффективности и безопасности препарата проводили клинические исследования фазы IIb/III у вакцинированных пациентов перед проведением кардиоторакальных операций. На основании полученных результатов установлено, что среди пациентов со срединной стернотомией введение препарата V710 не снижало частоту серьёзных послеоперационных инфекций, вызванных *S. aureus*, по сравнению с плацебо, что приводило к повышению риска смертности среди пациентов [47]. При этом установлено, что у вакцинированных пациентов, перенёвших хирургические операции, в сыворотке крови обнаруживали снижение уровня цитокинов —

Резюме клинических исследований различных антигенов вакцин-кандидатов против *S. aureus*

Summary of clinical studies of different candidate vaccine antigens against *S. aureus*

Вакцина кандидат Vaccine candidate	Антигены Antigens	Разработчик Developer	Клинические исследования Clinical trials	Адьювант Adjuvant	Ссылки References
StaphVAX	CP5 & CP8	«Nabi»	Провал фазы III Phase III failure	Отсутствует Absent	[19, 49, 50]
V710	IsdB	«Merck»	Провал фазы III Phase III Failure	Отсутствует Absent	[53]
SA75	Цельноклеточная вакцина Whole cell vaccine	«Vaccine Research International»	Фаза I Phase I	Отсутствует Absent	[20, 54]
SA4Ag	ClfA, MntC, CP5 & CP8	«Pfizer»	Фаза IIb Phase IIb	Отсутствует Absent	[19–21, 51, 52]
GSK2392103A	CP5, CP8, столбнячный анатоксин, мутантные формы α-гемолизина, ClfA CP5, CP8, tetanus anatoxin, mutant forms of alpha-hemolysin, ClfA	«GlaxoSmithKline»	Фаза I Phase I	AS03B	[53]
4C-Staph	Hla, FhuD2, Csa1A, EsxAB	«Novartis»	ДоКИ	TLR7-зависимый TLR7-dependent	[54–56]
1. STEBVAX 2. IBT-V02	1. SEB + Алюминий Aluminium 2. SEB, SEA, TSST-1, LukS, LukF, LukAB, Hla + Алюминий Aluminium	«Integrated BioTherapeutic»	Фаза I Phase I	Алгидрогель Alhydrogel	[1, 10, 57]
Pentastaph	StaphVax + тейхоевая кислота teichoic acid, PVL (rLukS-PV/rAT), Hla	«GlaxoSmithKline»	Фаза I/II Phase I/II	Отсутствует Absent	[20, 59]
rFSAV	Hla, SpA, SEB, IsdB, MntC + Алюминий Aluminium	«Olymvax»	Фаза II Phase II	Алюминий Aluminum	[60, 61]
<i>S. aureus</i> Toxoids	LukS-PV	Uniformed Services University of the Health Sciences	Фаза I Phase I	Алюминий Aluminum	[62, 63]

интерлейкина (ИЛ)-2 и ИЛ-17 и, как следствие, развитие осложнений, вызванных *S. aureus*, заканчивающиеся летальным исходом [19, 48]. Учитывая, что ИЛ-17 и ИЛ-2 играют решающую роль в задержке роста, размножении и гибели *S. aureus* в организме пациента, а введение препарата вызывает их снижение, приводящее к манифестации инфекционного заболевания, сделано заключение о прекращении проведения дальнейших клинических исследований препарата V710 из-за низкой эффективности и развития нежелательных реакций [49].

В 2006 г. компания «Vaccine Research International Plc» завершила I фазу клинических исследований вакцины-кандидата SA75, представляющей собой цельные клетки *S. aureus*, инактивированные хлороформом, предназначенной для профилактики внутрибольничных инфекций, вызванных *S. aureus*. По результатам исследований подтверждены эффективность и безопасность вакцины. Однако дальнейшие работы были приостановлены [1, 50].

Разработчиком кандидатной вакцины SA4Ag, состоящей из 4 антигенов: молекулы адгезии ClfA, переносчика марганца MntC и антифагоцитарных

капсулярных полисахаридов CP5 и CP8, конъюгированных с белком CRM197, выступала компания «Pfizer». Вакцина SA4Ag показала хорошую эффективность против прогрессирующего развития инфекции *S. aureus* в исследованиях на животных. Иммунизация мышей комплексом антигенов SA4Ag резко снизила развитие у них бактериальной популяции при инфекции глубоких тканей, бактериемии и модели пиелонефрита. Однако благоприятные результаты доклинических исследований, полученные при введении препарата SA4Ag, в достаточной мере не смогли продемонстрировать его использование для предотвращения инвазивной инфекции *S. aureus*, связанной с хирургическим вмешательством [51]. Несмотря на то что вакцина-кандидат SA4Ag индуцировала сильные функциональные иммунные ответы на каждый антиген по сравнению с плацебо, она не показала эффективности в предотвращении послеоперационной инфекции, вызванной *S. aureus* (14 случаев в каждой группе до 90-го дня после операции) [52].

Вакцина-кандидат GSK (GSK2392103A) представляет собой четырёхкомпонентную стафилококковую вакцину, содержащую полисахариды 5 и 8,

конъюгированные со столбнячным анатоксином (ТТ) (CPS5-ТТ, CPS8-ТТ), мутантную форму гемолизина-1 (α -токсин; АТ) и ClfA. Фаза I клинических исследований завершилась в 2012 г. Вакцина оказалась безопасной и вызывала гуморальные иммунные реакции после 1-й дозы вакцины¹. При введении 88 здоровым добровольцам в возрасте 18–40 лет кандидата-вакцины CPS5-ТТ/CPS8-ТТ/АТ/ClfA 5/5/10/10 мкг или 10/10/30/30 мкг дозы, через 0, 1, 6 мес концентрация антител у реципиентов резко возрастала к 14 сут после вакцинации [53].

Созданная компанией «Novartis» четырёхкомпонентная вакцина-кандидат **4C-Staph** включает 5 антигенов *S. aureus*: генетически детоксицированное производное секретируемого α -токсина или α -гемолизина (Hla), FhuD2 и Csa1A, а также EsxAВ (слитый белок, содержащий EsxA и EsxB). Предложенный состав антигенов при введении мышам защищал их от инфекции *S. aureus* за счёт индукции специфических антител. Данный препарат 4C-Staph находится на стадии доклинических исследований. При проведении экспериментальных работ А. Torre и соавт. обнаружили, что введение 4C-Staph может компенсировать дефицит нейтрофилов у мышей с нейтропенией, активируя макрофаги и моноциты в очаге инфекции. Полученные результаты могут иметь важное значение в последующих исследованиях, направленных на разработку новых противо-стафилококковых вакцин [54–56].

Разработанный компанией «Integrated BioTherapeutic» прототип вакцины **STEBVAX** представляет собой рекомбинантную форму стафилококкового энтеротоксина В (SEB), содержащую 3 точечные мутации (*L45R*, *Y89A* и *Y94A*), которые блокируют взаимодействие токсина с человеческими рецепторами МНС класса II. В экспериментах на лабораторных животных иммунизация SEB защищала мышей не только от заражения энтеротоксином, но и от SEA, SEC1 (направленные стафилококковые энтеротоксины типа А и С1) или TSST-1 (токсин синдрома токсического шока) [1]. В 2015 г. анализ результатов, полученных в фазе I клинических исследований², показал, что введение препарата индуцировало выработку специфических антител [57].

Компания «Integrated BioTherapeutics» в своё время также занималась разработкой 7-валентной вакцины-кандидата против *S. aureus*, состоящей из 7 анатоксинов *S. aureus*: Hla, F и S субъединицы лейкоцидина Пантона–Валентайна (PVL), лейкоцидина А/В, SEA, SEB и токсина синдрома токсического шока 1 [10]. Данные доклинических исследо-

ваний показали, что препарат **IBT-V02**, созданный на основе анатоксинов, обеспечивает защиту мышей и кроликов от кожной инфекции, вызванной *S. aureus*. При этом защита полностью опосредована специфическими антителами, индуцированными кандидатом IBT-V02 [58]. Предварительные эксперименты на мышинной модели предоставляют обнадеживающую информацию для проведения последующих клинических исследований [10].

После провала StaphVAX компания «Nabi» в 2006 г. возобновила разработку модифицированной вакцины-кандидата **PentaStaph**, которая состояла из исходного состава StaphVax, тейхоевой кислоты, α -токсина и лейкоцидина PVL. После завершения фазы I клинических исследований вакцина PentaStaph была продана компании «GlaxoSmithKline Biologicals». В настоящее время препарат PentaStaph находится в фазе I/II клинических исследований [20, 59].

Безопасность, иммуногенность и эффективность вакцины-кандидата GSK против *S. aureus* (**GSK3878858A**) при введении здоровым взрослым и взрослым в возрасте от 18 до 64 лет с недавно перенесённой инфекцией кожи и мягких тканей, вызванной *S. aureus*, изучается в клиническом исследовании фазы I/II³.

Компания «OlymVax» разработала противостафилококковый препарат **rFSAV**, в состав которого входят 5 рекомбинантных антигенов *S. aureus*: Hla, SEB, MntC, IsdB и SpA. При проведении клинических исследований в фазе II показана многообещающая эффективность, установленная в доклинических экспериментах на мышах [60]. В дополнение к стимулированию опсонофагоцитоза, сыворотки мышей, иммунизированных rFSAV, также нейтрализуют литическую активность Hla и предотвращают лёгкое истощение В-клеток селезёнки, наблюдаемое у мышей, опосредованных обработкой SpA [61]. Важно отметить, что вакцина представляет собой альтернативный аспект «иммуногенности» против *S. aureus*: стратегии ингибирования уклонения от иммунитета *S. aureus* (наличие Hla и SpA) [10].

Созданная Университетом здравоохранения унифицированных служб в сотрудничестве с «Nabi Biopharmaceutical» комбинация препарата **S. aureus Toxoids**, содержащая в составе α -гемолизин, LukS-PV и компонент лейкоцидина PVL, проходит клинические исследования фазы I. Антиген LukS-PV в сочетании с антигеном LukF-PV образуют порообразующий октамерный токсин, секретирующийся

¹ A Study to Evaluate the Safety, Reactogenicity and Immunogenicity of GSK Biologicals' Staphylococcal Investigational Vaccine in Healthy Adults. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01160172?term=GSK2392103A&rank=1>

² Phase I STEBVax in Healthy Adults. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00974935>

³ Safety, Immunogenicity and Efficacy of GSK S. Aureus Candidate Vaccine (GSK3878858A) When Administered to Healthy Adults (Dose-escalation) and to Adults 18 to 64 Years of Age With a Recent S. Aureus Skin and Soft Tissue Infection (SSTI). URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04420221>

бактерией отдельно в виде мономеров. Молекула LukS-PV, связываясь со своим рецептором на клетке-мишени, способствует связыванию 4 молекул LukF-PV с эквивалентным количеством LukS-PV, что приводит к образованию октамерного комплекса. Токсин нацелен на полиморфноядерные фагоциты и моноциты [62, 63].

Минздрав России одобрил проведение клинических исследований препарата GSK3878858A (Sa-5Ag с адьювантом), защищающего от *S. aureus*, представленного компанией «GlaxoSmithKline». Вместе с тем, несмотря на полученное от Минздрава России разрешение на проведение клинических исследований, фаза II исследования препарата GSK не будет проводиться, т. к. компания сообщила, что отказывается от новых клинических исследований в России⁴.

В России зарегистрирована **Вакцина стафилококковая лечебная** (Антифагин стафилококковый) для лечения стафилококковых инфекций (АО «Биомед»). Вакцина представляет собой комплекс пептидогликана и тейхоевых кислот, извлекаемый из микробных клеток водно-фенольной экстракцией.

В НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова была разработана стафилококковая вакцина на основе комбинации протективных антигенов (пептидогликан, тейхоевые кислоты, белковые антигены клеточной стенки) из иммуногенных штаммов *S. aureus*, обладающих внутривидовой перекрёстной протективной активностью, а использование щадящего метода выделения антигенов (ацетон, водная экстракция) обеспечило сохранение иммуногенности. Предложенная вакцина, названная авторами «**Стафиловак**», является активатором и стимулятором врождённого и адаптивного иммунитета. Показана защита от септической стафилококковой инфекции у мышей и кроликов. Вакцина в клинических исследованиях при включении в комплексную терапию хронических стафилококковых инфекций (пидермия, фурункулёз и др.) оказывала длительный терапевтический эффект: снижала тяжесть обострений, значительно увеличивала период ремиссии, сокращала потребность в антибиотикотерапии, способствовала индукции интерферона-γ и антител [64–66].

Компания «Медгамал» (филиал НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия) зарегистрировала **Анатоксин стафилококковый очищенный** адсорбированный для профилактики инфекций *S. aureus* у лиц с повышенным риском заболевания, а именно: промышленные и сельскохозяйственные рабочие,

подлежащие по роду своей деятельности частому травматизму, а также у больных, которым предстоят плановые операции⁵.

S. aureus является одним из наиболее значимых патогенов для человека. Высокий профиль устойчивости *S. aureus* к антибиотикам вызывает необходимость поиска новых способов борьбы, в том числе разработки вакцин, в дополнение к исследованиям, направленным на разработку новых антибиотиков. Вместе с тем многолетние попытки зарубежных исследователей создать комбинированные вакцины против инфекции *S. aureus* не увенчались успехом. Некоторые кандидаты в вакцины, разработанные на основе различных антигенов *S. aureus*, были забракованы уже на стадии доклинических исследований. При этом многие прототипы вакцин успешно проходили дальнейшие исследования, часть из них успешно прошли фазу II, но из-за низкой эффективности или недоказанной безопасности на фазе III завершали свой путь из-за ряда обстоятельств и выявленных несоответствий заявленному применению.

В настоящее время исследования сосредоточены на выявлении новых составов вакцин, способных вызывать мощные гуморальные и клеточные иммунные реакции. Трансляционные научные исследования пытаются обнаружить корреляты защиты с использованием животных моделей, а также моделей *in vitro* и *ex vivo*, оценивающих эффективность вакцин-кандидатов. Многими учёными показано, что развитие исследований, направленных на поиски протективных компонентов, в частности среди поверхностных и секретируемых *S. aureus* белков, требует использования экспериментальных моделей, позволяющих определить белки, играющие большую роль в патогенезе инфекции [30].

Одним из важнейших факторов, сдерживающих разработку вакцины, является отсутствие успешной трансляции протективности вакцины, которая наблюдается в доклинических исследованиях на экспериментальных моделях, но не подтверждается в клинических исследованиях [10].

В случае вакцины-кандидата SA4Ag было показано, что индуцированный вакциной гуморальный иммунитет является антигенспецифическим по природе и способен индуцировать бактериальный опсонофагоцитоз. Опсонофагоцитарные гуморальные ответы были также продемонстрированы для вакцин-кандидатов V710 и StaphVAX, которые оказались неэффективными на поздних стадиях клинических исследований [10].

Таким образом, возрастает понимание того, что использование опсонофагоцитоза в качестве индикатора антистафилококковой иммуногенности

⁴ GSK не будет проводить КИ вакцины от золотистого стафилококка // Фармацевтический вестник. 01.07.2022. URL: <https://pharmvestnik.ru/content/news/GSK-otkazalas-provodit-KI-vakciny-ot-zolotistogo-stafilokokka.html>

⁵ Анатоксин стафилококковый очищенный. URL: <https://medgamal.ru/products/anatoxin>

недостаточно для одного определения эффективности противостафилококковой вакцины. В связи с этим следует заключить, что ни одна из вакцин-кандидатов, прошедшая поздние стадии клинических испытаний эффективности, не подтвердила индуцированные прототипами вакцин Т-клеточные реакции у людей, являющиеся потенциально решающим аспектом в формировании иммунитета против инфекций, вызванных *S. aureus*.

Ещё одним фактором, который должен учитываться при разработке вакцины против *S. aureus*, является врождённый (естественный) иммунитет у человека. Система врождённого иммунитета способствует ранней защите от *S. aureus* с помощью рецепторов распознавания структуры: Toll-подобного рецептора 2 и нуклеотид-связывающего домена олигомеризации 2, а также стимулирует выработку противомикробных пептидов и специфических путей передачи цитокинов ИЛ-1 α и ИЛ-1 β , привлекающих нейтрофилы в инфицированные ткани и предотвращающие развитие инфекции [1].

Адаптивный (приобретённый) иммунный ответ, включающий гуморальный и клеточный иммунитет, также способствует защите хозяина. Развитие гуморального иммунитета является важным механизмом, участвующим в снижении инвазии *S. aureus*. Ранее сообщалось, что Т-клетки не являются необходимыми для защиты от *S. aureus* у мышей, но полученные в последнее время результаты показали, что Th1- и Th2-клетки могут играть как положительную, так и отрицательную роль при инфекции *S. aureus*. Активация Th1 приводит к секреции интерферона- γ , который может ускорить устранение системной инфекции, поражающей органы, с помощью усиления ответов макрофагов и повышения экспрессии молекул главного комплекса гистосовместимости. Кроме того, интерферон- γ считается стимулятором переключения изотипа иммуноглобулина на антитела классов IgG1 и IgG3 у человека или гомологичный IgG2A у мышей, который может действовать как опсонин, а Th2-клетки могут быть активированы компонентами клеточной стенки стафилококка, такими как пептидогликан и тейхоевая кислота. Цитокины Th2-клеток индуцируют и мобилизуют противомикробные пептиды, такие как человеческий β -дефенсин-3, являющийся заряженным катионным защитным пептидом, сохраняющим активность против *S. aureus* даже при повышенных концентрациях солей [1, 47, 67].

Учитывая, что цитокины ИЛ-17A и ИЛ-17F участвуют в продукции и привлечении нейтрофилов, Th17-клетки играют важную роль в первичной защите от инфекций, вызванных *S. aureus*. Ассоциированные Th17-лимфоцитами иммунные ответы могут быть направлены на стратегии смягчения развития удалённых инфекций, происходящих от

персистирующего носительства *S. aureus* у человека [68]. Принимая во внимание данные обстоятельства, можно предположить, что непризнание кандидата V710 в вакцины против *S. aureus*, а также наличие низких концентраций ИЛ-2 и ИЛ-17A в сыворотке у привитых, приводящих к летальному исходу, говорит о том, что цитокин ИЛ-17A имеет решающее значение для устранения *S. aureus* у пациента [1].

В данном обзоре представлены последние разработки в мире и в России кандидатов вакцин, направленные на профилактику инфекций, вызываемых *S. aureus*. Вместе с тем создание многокомпонентной вакцины, которая может предотвратить заражение *S. aureus*, оказалось достаточно сложной задачей.

Для успешного прохождения клинических исследований необходимо продемонстрировать валидацию на доклиническом уровне с использованием моделей, которые могут коррелировать с состоянием человека при развитии инфекции [69]. Вакцины, проходящие клинические исследования, используют определённые группы населения с риском заражения, направлены на снижение патогенных свойств и факторов уклонения *S. aureus* от действия как гуморальных, так и клеточных звеньев иммунной системы. Для лицензирования вакцины необходимо доказать её эффективность на клиническом уровне, что не было продемонстрировано ни для одной вакцины-кандидата против *S. aureus*.

Необходимо отметить, что параллельно с созданием вакцин идёт разработка новых терапевтических препаратов против *S. aureus*, например, бактериофагов, моноклональных антител, центриринов и новых классов антибиотиков. При этом обсуждаемые способы лечения представляются как альтернатива вакцинации, вместо того чтобы в данных направлениях проводить параллельные исследования, обмениваться информацией и возможностями для сотрудничества. Например, при предоставлении доказательства эффективности при лечении инфекции *S. aureus* краткосрочная иммунотерапия может определить и предопределить антигенные мишени вакцин против *S. aureus*. Кроме того, учитывая, что в клинических исследованиях в качестве основы для терапевтической эффективности будут использоваться стандартные способы лечения, понимание того, как иммунотерапия, антибиотики и вакцины могут синергизировать друг друга, может быть очень важным при планировании будущих клинических исследований.

Выводы

Проведение за последние годы клинических испытаний кандидатов-вакцин, созданных на основе различных антигенов, оказывающих влияние на заболеваемость, вызванную несколькими фак-

торами патогенности стафилококка, не увенчались успехом из-за их низкой эффективности или недостаточно обоснованной безопасности (развитие нежелательных явлений).

Научное сообщество, несмотря на трудности, продолжает разрабатывать различные варианты с использованием современных технологий, включая сложные конструкции вакцин, способные активировать различные звенья иммунной системы, оказывающие влияние на основные механизмы патогенности *S. aureus*: например, использование цитокинов Th2-клеток, протективных компонентов, в частности, поверхностных и секретируемых *S. aureus* белков, октамерных токсинов, а также дальнейшее изучение опсонофагоцитарных гуморальных ответов.

Перспективными исследованиями для создания вакцин против инфекции *S. aureus* с направленностью на многочисленные факторы патогенности *S. aureus* следует рассматривать использование в составе вакцин комбинации нескольких антигенов, в том числе рекомбинантных белков, а также подбор адъювантов, способствующих усилению иммуногенности очищенных бактериальных антигенов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Jahantigh H.R., Faezi S., Habibi M., et al. The candidate antigens to achieving an effective vaccine against *Staphylococcus aureus*. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(2):199. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines10020199>
- Lowy F.D. *Staphylococcus aureus* infections. *N. Engl. J. Med.* 1998;339(8):520–32. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm199808203390806>
- Brook I., Frazier E.H. Clinical features and aerobic and anaerobic microbiological characteristics of cellulitis. *Arch. Surg.* 1995;130(7):786–92. DOI: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1995.01430070108024>
- Diekema D.J., Pfaller M.A., Schmitz F.J., et al. Survey of infections due to *Staphylococcus* species: frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of isolates collected in the United States, Canada, Latin America, Europe, and the Western Pacific region for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997–1999. *Clin. Infect. Dis.* 2001;32(Suppl. 2):S114–32. DOI: <https://doi.org/10.1086/320184>
- Spellberg B., Daum R. Development of a vaccine against *Staphylococcus aureus*. *Semin. Immunopathol.* 2012;34(2):335–48. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-011-0293-5>
- Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S.M., et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin. Infect. Dis.* 2004;39(3):309–17. DOI: <https://doi.org/10.1086/421946>
- Scheuch M., Frein von Rheinbaben S., Kabisch A., et al. *Staphylococcus aureus* colonization in hemodialysis patients: a prospective 25 months observational study. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1332-z>
- Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin. Infect. Dis.* 2011;52(3):e18–55. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciq146>
- Wang S.Y., Bu R., Zhang Q., et al. Clinical, pathological, and prognostic characteristics of glomerulonephritis related to staphylococcal infection. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(15):e3386. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000003386>
- Clegg J., Soldaini E., McLoughlin R.M., et al. *Staphylococcus aureus* vaccine research and development: the past, present and future, including novel therapeutic strategies. *Front. Immunol.* 2021;12:705360. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.705360>
- Eshwara V.K., Munim F., Tellapragada C., et al. *Staphylococcus aureus* bacteremia in an Indian tertiary care hospital: observational study on clinical epidemiology, resistance characteristics, and carriage of the Panton-Valentine leukocidin gene. *Int. J. Infect. Dis.* 2013;17(11):e1051–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2013.06.002>
- Sit P.S., Teh C.S., Idris N., et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection and the molecular characteristics of MRSA bacteraemia over a two-year period in a tertiary teaching hospital in Malaysia. *BMC Infect. Dis.* 2017;17(1):274. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2384-y>
- Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022.
- Chen W. Current advances and challenges in the development of *Acinetobacter* vaccines. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015;11(10):2495–500. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1052354>
- Chiarella P., Massi E., De Robertis M., et al. Recent advances in epitope design for immunotherapy of cancer. *Recent. Pat. Anti-cancer. Drug Discov.* 2009;4(3):227–40. DOI: <https://doi.org/10.2174/157489209789206922>
- Gilbert I. Dissociation in an encapsulated *Staphylococcus*. *J. Bacteriol.* 1931;21(3):157–60. DOI: <https://doi.org/10.1128/jb.21.3.157-160.1931>
- O'Riordan K., Lee J.C. *Staphylococcus aureus* capsular polysaccharides. *Clin. Microbiol. Rev.* 2004;17(1):218–34. DOI: <https://doi.org/10.1128/cmr.17.1.218-234.2004>
- Crossley K.B., Jefferson K.K., Archer G.L., Fowler V.G. Jr. *Staphylococci in Human Disease*. Hoboken;2009:109–204.
- Jansen K.U., Girgenti D.Q., Scully I.L., Anderson A.S. Vaccine review: "Staphylococcus aureus vaccines: problems and prospects". *Vaccine*. 2013;31(25):2723–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.002>
- Giersing B.K., Dastgheyb S.S., Modjarrad K., Moorthy V. Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. *Vaccine*. 2016;34(26):2962–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.110>
- Scully I.L., Liberator P.A., Jansen K.U., Anderson A.S. Covering all the bases: preclinical development of an effective *Staphylococcus aureus* vaccine. *Front. Immunol.* 2014;5:109. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00109>
- Falugi F., Kim H.K., Missiakas D.M., Schneewind O. Role of protein A in the evasion of host adaptive immune responses by *Staphylococcus aureus*. *mBio*. 2013;4(5):e00575–13. DOI: <https://doi.org/10.1128/mbio.00575-13>
- Clarke S.R., Foster S.J. Surface adhesins of *Staphylococcus aureus*. *Adv. Microb. Physiol.* 2006;51:187–224. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0065-2911\(06\)51004-5](https://doi.org/10.1016/s0065-2911(06)51004-5)
- Foster T.J., Geoghegan J.A., Ganesh V.K., Höök M. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. *Nat. Rev. Microbiol.* 2014;12(1):49–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3161>
- Ortega M.P., Hagiwara T., Watanabe H., Sakiyama T. Factors affecting adhesion of *Staphylococcus epidermidis* to stainless steel surface. *Jap. J. Food Eng.* 2008; 9: 251–9.
- O'Brien L., Kerrigan S.W., Kaw G., et al. Multiple mechanisms for the activation of human platelet aggregation by *Staphylococcus aureus*: roles for the clumping factors ClfA and ClfB, the serine-aspartate repeat protein SdrE and protein A. *Mol. Microbiol.* 2002;44(4):1033–44. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.2002.02935.x>

27. Loughman A., Fitzgerald J.R., Brennan M.P., et al. Roles for fibrinogen, immunoglobulin and complement in platelet activation promoted by *Staphylococcus aureus* clumping factor A. *Mol. Microbiol.* 2005;57(3):804–18. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.2005.04731.x>
28. Heilmann C., Niemann S., Sinha B., et al. *Staphylococcus aureus* fibronectin-binding protein (FnBP)-mediated adherence to platelets, and aggregation of platelets induced by FnBPA but not by FnBPB. *J. Infect. Dis.* 2004;190(2):321–9. DOI: <https://doi.org/10.1086/421914>
29. Shinji H., Yosizawa Y., Tajima A., et al. Role of fibronectin-binding proteins A and B in *in vitro* cellular infections and *in vivo* septic infections by *Staphylococcus aureus*. *Infect. Immun.* 2011;79(6):2215–23. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.00133-11>
30. Zhou H., Xiong Z.Y., Li H.P., et al. An immunogenicity study of a newly fusion protein Cna-FnBP vaccinated against *Staphylococcus aureus* infections in a mice model. *Vaccine.* 2006;24(22):4830–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.03.020>
31. Yu W., Yao D., Yu S., et al. Protective humoral and CD4+ T cellular immune responses of *Staphylococcus aureus* vaccine MntC in a murine peritonitis model. *Sci. Rep.* 2018;8(1):3580. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22044-y>
32. Frenck R.W. Jr., Creech C.B., Sheldon E.A., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 4-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine (SA4Ag): results from a first-in-human randomised, placebo-controlled phase 1/2 study. *Vaccine.* 2017;35(2):375–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.11.010>
33. Grumann D., Nübel U., Bröker B.M. *Staphylococcus aureus* toxins — their functions and genetics. *Infect. Genet. Evol.* 2014;21:583–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.03.013>
34. Otto M. *Staphylococcus aureus* toxins. *Curr. Opin. Microbiol.* 2014;17:32–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.11.004>
35. Berube B.J., Bubeck Wardenburg J. *Staphylococcus aureus* α -toxin: nearly a century of intrigue. *Toxins (Basel).* 2013;5(6):1140–66. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins5061140>
36. Genestier A.L., Michallet M.C., Prévost G., et al. *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. *J. Clin. Invest.* 2005;115(11):3117–27. DOI: <https://doi.org/10.1172/jci22684>
37. Diep B.A., Chan L., Tattévin P., et al. Polymorphonuclear leukocytes mediate *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin-induced lung inflammation and injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2010;107(12):5587–92. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0912403107>
38. Kaito C., Saito Y., Nagano G., et al. Transcription and translation products of the cytotoxin gene psm-mec on the mobile genetic element SCCmec regulate *Staphylococcus aureus* virulence. *PLoS Pathog.* 2011;7(2):e1001267. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001267>
39. Denayer S., Delbrassinne L., Nia Y., Botteldoorn N. Food-borne outbreak investigation and molecular typing: high diversity of *Staphylococcus aureus* strains and importance of toxin detection. *Toxins (Basel).* 2017;9(12):407. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins9120407>
40. Roussel S., Felix B., Vingadassalon N., et al. *Staphylococcus aureus* strains associated with food poisoning outbreaks in France: comparison of different molecular typing methods, including MLVA. *Front. Microbiol.* 2015;6:882. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00882>
41. Дмитренко О.А., Балбуцкая А.А., Скворцов В.Н. Особенности экологии, патогенные свойства и роль представителей группы *Staphylococcus intermedius* в инфекционной патологии животных и человека. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* 2016;34(3):83–9. DOI: <https://doi.org/10.18821/0208-0613-2016-34-3-83-89> EDN: <https://elibrary.ru/xbjtb>
42. Dmitrenko O.A., Balbutskaya A.A., Skvortsov V.N. Ecological features, pathogenic properties, and role of *Staphylococcus intermedius* group representatives in animal and human infectious pathology. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology.* 2016;31(3):117–24. DOI: <https://doi.org/10.3103/S0891416816030034> EDN: <https://elibrary.ru/yvarhz>
43. Mariutti R.B., Tartaglia N.R., Seyffert N., et al. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. In: *The Rise of Virulence and Antibiotic Resistance in Staphylococcus aureus.* IntechOpen;2017. DOI: <https://doi.org/10.5772/66528>
44. McAdow M., Missiakas D.M., Schneewind O. *Staphylococcus aureus* secretes coagulase and von Willebrand factor binding protein to modify the coagulation cascade and establish host infections. *J. Innate Immun.* 2012;4(2):141–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000333447>
45. Fattom A., Schneerson R., Watson D.C., et al. Laboratory and clinical evaluation of conjugate vaccines composed of *Staphylococcus aureus* type 5 and type 8 capsular polysaccharides bound to *Pseudomonas aeruginosa* recombinant exoprotein A. *Infect. Immun.* 1993;61(3):1023–32. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.61.3.1023-1032.1993>
46. Fattom A., Schneerson R., Szu S.C., et al. Synthesis and immunologic properties in mice of vaccines composed of *Staphylococcus aureus* type 5 and type 8 capsular polysaccharides conjugated to *Pseudomonas aeruginosa* exotoxin A. *Infect. Immun.* 1990;58(7):2367–74. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.58.7.2367-2374.1990>
47. Anderson A.S., Miller A.A., Donald R.G., et al. Development of a multicomponent *Staphylococcus aureus* vaccine designed to counter multiple bacterial virulence factors. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2012;8(11):1585–94. DOI: <https://doi.org/10.4161/hv.21872>
48. Stach C.S., Vu B.G., Merriman J.A., et al. Novel tissue level effects of the *Staphylococcus aureus* enterotoxin gene cluster are essential for infective endocarditis. *PLoS One.* 2016;11(4):e0154762. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154762>
49. Kuklin N.A., Clark D.J., Secore S., et al. A novel *Staphylococcus aureus* vaccine: iron surface determinant B induces rapid antibody responses in rhesus macaques and specific increased survival in a murine *S. aureus* sepsis model. *Infect. Immun.* 2006;74(4):2215–23. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.74.4.2215-2223.2006>
50. Harro C.D., Betts R.F., Hartzel J.S., et al. The immunogenicity and safety of different formulations of a novel *Staphylococcus aureus* vaccine (V710): results of two Phase I studies. *Vaccine.* 2012;30(9):1729–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.045>
51. Paling F.P., Olsen K., Ohneberg K., et al. Risk prediction for *Staphylococcus aureus* surgical site infection following cardiothoracic surgery: a secondary analysis of the V710-P003 trial. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193445. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193445>
52. Giersing B.K., Dastgheib S.S., Modjarrad K., Moorthy V. Status of vaccine research and development of vaccines for *Staphylococcus aureus*. *Vaccine.* 2016;34(26):2962–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.110>
53. Scully I.L., Timofeyeva Y., Illenberger A., et al. Performance of a four-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine in preclinical models of invasive *S. aureus* disease. *Microorganisms.* 2021;9(1):177. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9010177>
54. Hassanzadeh H., Baber J., Begier E., et al. Efficacy of a 4-antigen *Staphylococcus aureus* vaccine in spinal surgery: The STaphylococcus aureus suRgical Inpatient Vaccine Efficacy (STRIVE) randomized clinical trial. *Clin. Infect. Dis.* 2023;77(2):312–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad218>

ОБЗОРЫ

54. Levy J., Licini L., Haelterman E., et al. Safety and immunogenicity of an investigational 4-component *Staphylococcus aureus* vaccine with or without AS03B adjuvant: results of a randomized phase I trial. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2015;11(3):620–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1011021>
55. Mancini F., Monaci E., Lofano G., et al. One dose of *Staphylococcus aureus* 4C-staph vaccine formulated with a novel TLR7-dependent adjuvant rapidly protects mice through antibodies, effector CD4+ T Cells, and IL-17A. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147767. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0147767>
56. Torre A., Bacconi M., Sammiceli C., et al. Four-component *Staphylococcus aureus* vaccine 4C-staph enhances Fcγ receptor expression in neutrophils and monocytes and mitigates *S. aureus* infection in neutropenic mice. *Infect. Immun.* 2015;83(8):3157–63. DOI: <https://doi.org/10.1128/iai.00258-15>
57. Wacker M., Wang L., Kowarik M., et al. Prevention of *Staphylococcus aureus* infections by glycoprotein vaccines synthesized in *Escherichia coli*. *J. Infect. Dis.* 2014;209(10):1551–61. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit800>
58. Chen W.H., Pasetti M.F., Adhikari R.P., et al. Safety and immunogenicity of a parenterally administered, structure-based rationally modified recombinant *Staphylococcal* enterotoxin B protein vaccine, STEBVax. *Clin. Vaccine Immunol.* 2016;23(12):918–25. DOI: <https://doi.org/10.1128/cvi.00399-16>
59. Karauzum H., Venkatasubramaniam A., Adhikari R.P., et al. IBT-V02: A multicomponent toxoid vaccine protects against primary and secondary skin infections caused by *Staphylococcus aureus*. *Front. Immunol.* 2021;12:624310. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.624310>
60. Huda T., Nair H., Theodoratou E., et al. An evaluation of the emerging vaccines and immunotherapy against staphylococcal pneumonia in children. *BMC Public Health.* 2011;11(Suppl 3):S27. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-s3-s27>
61. Zeng H., Yang F., Feng Q., et al. Rapid and broad immune efficacy of a recombinant five-antigen vaccine against *Staphylococcus aureus* infection in animal models. *Vaccines (Basel).* 2020;8(1):134. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines8010134>
62. Pozzi C., Olaniyi R., Liljeroos L., et al. Vaccines for *Staphylococcus aureus* and target populations. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017;409:491–528. DOI: https://doi.org/10.1007/82_2016_54
63. DuMont A.L., Torres V.J. Cell targeting by the *Staphylococcus aureus* pore-forming toxins: it's not just about lipids. *Trends Microbiol.* 2014;22(1):21–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2013.10.004>
64. Camussone C.M., Reidel I.G., Molineri A.I., et al. Efficacy of immunization with a recombinant *S. aureus* vaccine formulated with liposomes and ODN-CpG against natural *S. aureus* intramammary infections in heifers and cows. *Res. Vet. Sci.* 2022;145:177–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.02.014>
65. Ефремова В.Н., Егорова Н.Б., Масюкова С.А. Бесклеточная антистафилококковая вакцина для лечения хронической стафилококковой инфекции. Патент РФ № 2122862; 1998. Efremova V.N., Egorova N.B., Masjukova S.A. Cell-free anti-staphylococcus vaccine for treatment of patients with chronic staphylococcus infection. Patent RF № 2122862; 1998. EDN: <https://elibrary.ru/zmcgld>
66. Егорова Н.Б., Ефремова В.Н., Курбатова Е.А., Грубер И.М. Экспериментальная и клинико-иммунологическая оценка бесклеточной стафилококковой вакцины «Стафиловак». *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2008;(6):102–108. Egorova N.B., Efremova V.N., Kurbatova E.A., Cruber I.M. Experimental, clinical and immunologic assessment of acellular staphylococcal vaccine «Staphylovac». *Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2008;(6):102–108. EDN: <https://elibrary.ru/jwdtmj>
67. Грубер И.М., Егорова Н.Б., Курбатова Е.А., Михайлова Н.А. Стратегия разработки противостафилококковых иммунопрофилактических и иммунотерапевтических препаратов. *Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.* 2013;(4):31–8. Gruber I.M., Egorova N.B., Kurbatova E.A., Mikhailova N.A. Strategy for design of antistaphylococcal drugs for immunoprophylaxis and immunotherapy. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items.* 2013;(4):31–8. EDN: <https://elibrary.ru/rruqvn>
68. Karauzum H., Datta S.K. Adaptive immunity against *Staphylococcus aureus*. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2017;409:419–39. DOI: https://doi.org/10.1007/82_2016_1
69. Parker D., Ryan C.L., Alonzo F. 3rd, et al. CD4+ T cells promote the pathogenesis of *Staphylococcus aureus* pneumonia. *J. Infect. Dis.* 2015;211(5):835–45. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu525>
70. Горенков Д.В., Комаровская Е.И., Солдатов А.А. и др. Современные нормативные требования к проведению доклинических исследований профилактических вакцин. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(1):7–25. Gorenkov D.V., Komarovskaya E.I., Soldatov A.A., et al. Current regulatory requirements for non-clinical evaluation of prophylactic vaccines. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(1):7–25. DOI: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-7-25>

Информация об авторах

Буйлова Ирина Александровна[✉] — к. фарм. н., главный эксперт Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия, builova@expmed.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3787-269X>

Савкина Мария Владимировна — к. б. н., главный эксперт Научного центра экспертизы средств медицинского применения, Москва, Россия, <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>

Information about the authors

Irina A. Builova[✉] — Cand. Sci. (Pharm.) chief expert, Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia, builova@expmed.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3787-269X>

Maria V. Savkina — Cand. Sci. (Biol.), chief expert, Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russia, <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>

Участие авторов: Буйлова И.А. — проведение поисково-аналитической работы и анализ научной литературы; Савкина М.А. — проведение анализа научной литературы; Саяпина Л.В. — анализ и редактирование статьи, подготовка материалов для публикаций; Кривых М.А. — анализ и редактирование статьи; Обухов Ю.И. — подготовка статьи для публикаций. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 23.05.2024;
принята к публикации 28.07.2024;
опубликована 29.08.2024

Author contribution. Builova I.A. — conducting search and analytical work and analyzing scientific literature; Savkina M.A. — analyzing scientific literature; Sayapina L.V. — analyzing and editing the article, preparing materials for publication; Krivykh M.A. — analyzing and editing the article; Obukhov Yu.I. — preparing the article for publication. 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 23.05.2024;
accepted for publication 28.07.2024;
published 29.08.2024