

Средства специфической профилактики опасных бактериальных инфекций и разработка новых вакцин

Кommerческие вакцины для создания иммунитета у людей против таких инфекций, как чума, сибирская язва, туляремия и бруцеллез, созданы несколько десятилетий назад и выпускаются в основном по устаревшим технологиям. Для заболеваний, вызванных шигатоксинпродуцирующими эшерихиями, зарегистрированных вакцин в мире нет. Живые вакцины против бактериальных инфекций в мире, кроме России и некоторых стран СНГ, практически никто не использует в силу их высокой реактогенности и опасности реверсии (как считают некоторые западные ученые) в вирулентное состояние. Вакцины против бактерий I–II групп патогенности (по национальной классификации) сыграли большую роль в профилактике этих инфекций в разные периоды жизни страны, обеспечив существенное снижение заболеваемости и смертности населения.



Эпидемиологическая обстановка в мире и России по этим инфекциям остается напряженной. Так, проявления чумы регистрировались в 2014, 2015, 2016 гг. по одному случаю заболеваний человека в Горном Алтае. Всего в России 11 природных очагов, включая трансграничные со странами Средней Азии, Монголией и Китаем, где циркулируют наиболее опасные штаммы этого возбудителя. Продолжается интенсивная вспышка чумы на Мадагаскаре. В России регистрируется от 10 до 25 случаев заболеваний человека в год сибирской язвой, в 2016 г. наблюдался массовый падеж оленей в Ямало-Ненецком АО и заболевания людей. Существуют спорадические случаи заражения людей туляремией в многочисленных природных очагах; в 2013 г. зарегистрирована вспышка в Ханты-Мансийске – более 2500 заболевших. В России наблюдается более 400 случаев выявления заболеваний бруцеллезом у людей в южных регионах европейской и азиатской части страны в год. Вспышки эшерихиозов со смертельными исходами, вызванные штаммом *E. coli* O104:H4 наблюдались в Грузии в 2009 г. и в Германии в 2011 г. В 2018 г., подростки из России, побывавшие в Грузии, заболели кишечной инфекцией, вызванной сходным штаммом с развитием гемолитико-уремического синдрома. Постоянно регистрируются заболевания людей, вызванные штаммом *E. coli* O157:H7 и другими серовариантами, несущими шигатоксины первого и второго типов.

Кроме природных источников заражения данными возбудителями, следует учитывать, что эти патогены являются потенциальными элементами бактериологического оружия или инструментами биотерроризма. Выявляемые современные штаммы несут различные гены устойчивости к антибактериальным препаратам, что делает их особенно опасными в отношении эффективности лечения. Одним из направлений борьбы с антибиотикорезистентностью бактерий является специфическая иммунопрофилактика с использованием живых или рекомбинантных химических вакцин.

Наиболее эффективная, используемая в России вакцина чумная живая сухая (*Vaccinum pestosum vivum siccum*) выпускается по устаревшим технологиям, а производственные линии нуждаются в существенной реконструкции. В США ранее выпускалась вакцина USP из вирулентного штамма 195/P, убитого формальдегидом, но она была малоэффективной. В военной лаборатории Портон Даун (Англия) разрабатывается субъединичная вакцина из рекомбинантных антигенов *Y. pestis* – F1 и LcrV. В Форт Детрике (США) проводят испытания слитного белка F1-LcrV (F1-LcrV fusion protein). В 2018 г. в ГНЦ ПМБ разработана, запатентована и зарегистрирована субъединичная микроинкапсулированная вакцина на основе рекомбинантных V-антигена и капсульного антигена, которая может быть использована для ревакцинации у лиц с известным уровнем напряжен-



ности противочумного иммунитета. Однако повышение эффективности и безопасности чумных вакцин остается актуальной задачей, которая может быть решена в ближайшее время на основе использования новых сведений о структуре и патогенезе возбудителя с использованием генноинженерных подходов.

Живые туляремиальные вакцины созданы на основе штаммов *F. tularensis* 15 НИИЭГ – в России и *F. tularensis* LVS – за рубежом. Технология

коммерческой вакцины туляремиальной живой давно нуждается в коренном пересмотре и создании современного производства. Генетические методы направленной модификации генома *F. tularensis*, созданные в ГНЦ ПМБ, открыли новые возможности для создания более совершенных вакцин. В России и зарубежных странах создана целая серия потенциальных вакцинных штаммов, которые показали хорошие результаты на экспериментальных моделях. В ГНЦ ПМБ создан новый кандидатный в вакцинные штамм, лишенный гена *recA*, одной копии гена *iglC* и содержащий модифицированный ген *sodB* с пониженной трансляционной активностью, что открывает перспективы для получения более безопасной и эффективной живой вакцины. В ГНЦ ПМБ созданы все молекулярно-генетические инструменты для редактирования генома туляремиального микроба с целью создания новых живых и субъединичных вакцин нового поколения.

Сибиреязвенные вакцины в настоящее время чрезвычайно востребованы из-за постоянного проявления данного заболевания у людей и животных. В России используется живая вакцина СТИ-1, а также зарегистрирована вакцина СТИ-1 с добавлением протективного антигена. Необходимо создать современную технологию для выпуска данной вакцины и внедрения ее рекомбинантного варианта. В России, в РосНИПЧИ «Микроб», разработаны прототипы эффективной вакцины на основе рекомбинантного протективного антигена возбудителя и белка EA1, полученные из аспорогенного рекомбинантного продуцента и очищенные с использованием двухэтапной хроматографии. Работы в этом перспективном направлении могут привести к созданию отечественной рекомбинантной вакцины для ревакцинации людей и первичной иммунизации против сибирской язвы.

Для иммунопрофилактики бруцеллеза у людей, с целью защиты от заражения бруцеллами козье-овечьего вида (*Brucella melitensis*), в России используется живая вакцина на основе штамма *B. abortus* 19ВА. Вакцина обладает множеством побочных эффектов, не позволяющих считать ее соответствующей современным требованиям. Разработки новых бруцеллезных вакцин в мире ведутся с малой интенсивностью, хотя уже получены рекомбинантные иммунодоминантные антигены, которые могут быть использованы как компоненты новых субъединичных химических вакцин. В Китае для создания новых вакцин используются наиболее иммуногенные белки Omp31 и Omp22, играющие также роль в вирулентности, и их предшественники, в частности, регуляторный железосодержащий белок FrpB. Создан полимерный антиген BLSOmp31, на основе которого разработана кандидатная вакцина BLSOMP31-AX. Разработаны новые живые вакцины на основе рекомбинантного штамма *B. melitensis* M5-90 manB мутант (M5-90ΔmanB), который во многом



устраняет отрицательные эффекты существующих вакцин. Также разрабатывается вакцина на основе *B. abortus* 2308 Δ NodV Δ NodW с нокаутными генами на основе вирулентного штамма *B. abortus* 2308 (S2308).

Предпринимаются попытки разработки эффективных ДНК-вакцин на основе генов протективных антигенов. Однако это перспективное направление пока сдерживается из-за нерешенных вопросов безопасности их применения, особенно в отдаленный период после применения.

В мире предпринимались многочисленные попытки разработки эффективных эшерихиозных вакцин, которые до настоящего времени не показали хороших результатов. Значимость эшерихиозов в инфекционной патологии будет с каждым годом нарастать, учитывая, что кишечная палочка является постоянным обитателем кишечника человека и горизонтальная передача факторов вирулентности между различными серовариантами весьма вероятна. В ГНЦ ПМБ, совместно с профильным производителем вакцин для кишечных инфекций – ООО «Гритвак», разработан прототип конъюгированной полисахаридной вакцины в сочетании с рекомбинантными иммунодоминантными антигенами для профилактики шигатоксинпродуцирующих эшерихиозов, вызванных штаммами *E. coli* O157:H7 и O104:H4, показавшими в модельных экспериментах на животных достаточно высокую эффективность. Внутрибрюшинная иммунизация мышей моно- и комбинированными неэндотоксичными препаратами ЛПС из этих штаммов индуцирует образование высоких титров специфических IgG и эффективную защиту от внутрибрюшинного заражения смертельными дозами гомологичных штаммов. Наибольший протективный эффект наблюдался при применении комбинированного препарата – модифицированного ЛПС из *E. coli* O157:H7 и 104:H4.

Учитывая большие потоки миграции населения, наличие природных очагов инфекций, появление штаммов с высокой лекарственной устойчивостью и повышенной вирулентностью, разработки в области создания и организации производства вакцин на современном уровне против наиболее опасных и высококонтагиозных бактериальных патогенов являются одной из наиболее приоритетных задач медицинской микробиологии.

И.А.Дятлов

*Директор ФБУН «Государственный научный центр
прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор*