

Современные требования к чумным вакцинам

П.Х.Копылов, А.П.Анисимов

ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора,
Оболенск, Российская Федерация

В статье проводится сравнение основных отечественных требований к чумным вакцинам с аналогичными рекомендациями Всемирной организации здравоохранения.

Ключевые слова: *Yersinia pestis*, чумная вакцина, живая вакцина, молекулярная вакцина, прайм-буст иммунизация

Для цитирования: Копылов П.Х., Анисимов А.П. Современные требования к чумным вакцинам. Бактериология. 2019; 4(4): 42-46. DOI: 10.20953/2500-1027-2019-4-42-46

Modern requirements for plague vaccines

P.Kh.Kopylov, A.P.Anisimov

State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор, Obolensk, Russian Federation

This article compares the main Russian national requirements for plague vaccines with similar recommendations of the World Health Organization.

Keywords: *Yersinia pestis*, plague vaccine, live vaccine, molecular vaccine, prime boost immunization

For citation: Kopylov P.Kh., Anisimov A.P. Modern requirements for plague vaccines. Bacteriology. 2019; 4(4): 42–46. (In Russian). DOI: 10.20953/2500-1027-2019-4-46-46

В августе 2017 г. эпидемия легочной чумы охватила два крупных городских населенных пункта Мадагаскара. Было зарегистрировано более 2400 случаев и официально зафиксировано 200 смертей. Российским научно-исследовательским противочумным институтом «Микроб» Роспотребнадзора были «подготовлены к отправке в адрес российского диппредставительства в Мадагаскаре средства индивидуальной защиты (защитные комбинезоны, маски, перчатки), а также 500 доз российской противочумной вакцины, произведенных Ставропольским научно-исследовательским противочумным институтом Роспотребнадзора» [1]. Несмотря на то, что основа российской живой чумной вакцины – это вакцинный штамм EV, селекционированный на Мадагаскаре, спасший там десятки тысяч жизней и переданный в 1936 г. в Россию, власти республики отказались от живой чумной вакцины, так как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) не рекомендует использование чумных вакцин старого поколения [2, 3].

По данным ВОЗ, весной 2018 г. в различных стадиях разработки частными и государственными лабораториями зарегистрировано 17 кандидатов в чумные вакцины. Двое из

этих кандидатов завершили Фазу 2 клинических испытаний, и несколько кандидатов планировали подвергнуть клиническим испытаниям в 2019 г. Эксперты ВОЗ приступили к формулированию принципов проведения Фазы 3 испытания эффективности противочумных вакцин – кандидатов в эндемичных странах [8]. Был разработан профиль целевого продукта вакцины ВОЗ для борьбы с чумой, который должен служить «маяком» для разработчиков вакцин. В приведенной ниже таблице сравниваются параметры идеальной ВОЗовской чумной вакцины с характеристиками уже зарегистрированных в России чумных вакцин и требованиями ко вновь разрабатываемым отечественным вакцинным препаратам.

Очевидно, что представленные в таблице требования ВОЗ касаются прежде всего субъединичных вакцин на основе F1- и LcrV-антигенов, так как никто не даст разрешение на иммунизацию беременных женщин живыми вакцинами, поскольку это может привести к инфицированию вакцинным штаммом плода и даже его гибели [9]. Основной принцип специфической профилактики – вакцинация должна нести больше пользы, чем вреда. Этому соответствует поддержи-

Для корреспонденции:

Копылов Павел Христофорович, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии чумы, ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора

Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-н, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ГИМБ

Телефон: (4967) 36-0003

E-mail: pkopylov@obolensk.org

Статья поступила 06.11.2019 г., принята к печати 20.12.2019 г.

For correspondence:

Pavel Kh. Kopylov, PhD (Biology), leading researcher, laboratory for plague microbiology, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор

Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation

Phone: (4967) 36-0003

The article was received 06.11.2019, accepted for publication 20.12.2019

Таблица. Основные требования к чумным вакцинам		Живая вакцина	
Показатель	Субъединичная вакцина	Требования к вакцинному препарату	Минимальные
	Оптимальные		
Методический документ, инструкция	Наименование препарата, организации и характеристики вакцины	Основные требования к вакцинному штамму чумного микроба. МУ 3.3.1.1113-02 ЛП-004808 [4, 5]	Вакцина чумная живая, лиофилизат для приготовления суспензии для инъекций, накожного скарификационного нанесения и ингаляций, № ЛП-000535 [7]
Экстренная вакцинопрофилактика	По эпидемическим показаниям	Назначение и область применения	
Возрастные группы	Все возрастные группы	Взрослые, проживающие на энзоотических по чуме территориях	Дети с 14 лет
	Кроме младенцев; подходит для применения беременным и кормящим женщинам, а также людям с иммунодефицитом	Лица в возрасте от 18 до 58 лет	Дети с 14 лет
Плановая вакцинопрофилактика	Лица, проживающие в эндемичных районах; специалисты, работающие с живыми культурами возбудителя чумы		Дети с 14 лет, специалисты, работающие с живыми культурами чумного микроба, инфицированными животными материалами
Возрастные группы	Все возрастные группы, включая беременных и кормящих женщин, а также людей с иммунодефицитом	Лица в возрасте от 18 до 58 лет, военнослужащие спецподразделений РХБ-защиты ВС РФ. Противопоказано использование ВЧММ на протяжении всего срока беременности. Клинические исследования влияния ВЧММ на грудных детей при вакцинации кормящих матерей не проводились	Население с 14-летнего возраста
Экстренная вакцинопрофилактика	Отсутствие серьезных неблагоприятных последствий, связанных с применением вакцины, в том числе у лиц с нарушениями иммунного статуса и беременных	Безопасность и реактогенность Местные реакции в виде гиперемии, болезненности, инфильтрата, возникающие у 55% вакцинированных лиц на 1–3-и сут, проходят самостоятельно через 18–24 ч. Общие реакции в виде головных болей слабой интенсивности у 15% вакцинированных	Допустимы местные и общие реакции. Слабовыраженная гиперемия слизистой ротовой полости в области миндалин до 3 сут. Повышение температуры тела свыше 38,5°С до 3 сут. Не более 1% случаев – с полной утратой трудоспособности
Плановая вакцинопрофилактика	Допустимы легкие и преходящие нежелательные явления без серьезных побочных последствий, в том числе у людей с нарушенной иммунной функцией или у беременных		Допустимы местные и общие реакции. Слабовыраженная гиперемия слизистой ротовой полости в области миндалин до 3 сут. Повышение температуры тела свыше 38,5°С до 3 сут. Не более 1% случаев – с полной утратой трудоспособности
Экстренная вакцинопрофилактика	Крайне предпочтителен режим однократной вакцинации	Кратность вакцинации Вакцинацию проводят однократно	Допустимы местные и общие реакции. Слабовыраженная гиперемия слизистой ротовой полости в области миндалин до 3 сут. Повышение температуры тела свыше 38,5°С до 3 сут. Не более 1% случаев – с полной утратой трудоспособности
Плановая вакцинопрофилактика	Предпочтителен режим однократной вакцинации	Двукратная иммунизация с интервалом в 21 сутки	Однократно подкожным, накожным, внутрикожным или ингаляционным способом. Ревакцинация накожно-через один год, при неблагоприятной эпидемической обстановке – через 6 мес той же дозой

Защитная эффективность и иммуногенность	
Экстренная вакцинопрофилактика	<p>Эффективность не менее 80% при профилактике бубонной и легочной форм чумы в целевой группе. Развитие защитного иммунитета менее чем за 1 неделю</p> <p>Эффективность не менее 80% в профилактике бубонной и легочной форм чумы в целевой группе</p> <p>Эффективность 70% в предотвращении бубонной и легочной формы чумы, останова передачи чумы в затронутую популяцию. Развитие защитного иммунитета, менее чем за 10 сут</p> <p>Не менее 70% эффективности в профилактике бубонной и легочной формы чумы в целевой группе</p> <p>Выживание не менее 80% животных, зараженных на 21-е сут 200 DCL (~2000 LD₅₀) вирулентного штамма чумного микроба и не менее 50% животных, зараженных на 7-е сутки.</p> <p>Защита от чумы не менее 80% морских свинок, иммунизированных аэрогенно 2-8 × 10⁶ КОЕ</p>
Плановая вакцинопрофилактика	<p>Защита не менее 2 лет</p> <p>Длительная защита в течение 10 лет и более после первичной вакцинации; может поддерживаться в течение неопределенного времени с помощью бустерных доз</p> <p>Вакцина вызывает развитие иммунитета к чуме длительностью до одного года</p>
Продолжительность защиты	
Экстренная вакцинопрофилактика	Защита не менее одного года
Плановая вакцинопрофилактика	Длительная защита в течение не менее 5 лет после первичной вакцинации; может поддерживаться в течение неопределенного времени с помощью бустерных доз
Путь введения	
Экстренная вакцинопрофилактика	Оральный или другой непарентеральный способ вакцинации, обеспечивающий быструю массовую иммунизацию
Плановая вакцинопрофилактика	Оральный/другой непарентеральный путь. Способ, совместимый с использованием в рутинных программах иммунизации
Подкожным, накожным, внутрикожным или ингаляционным путями	Подкожно в верхнюю треть наружной поверхности плеча
Таблетки для рассасывания	Определяется разработчиком вакцины
Стабильность продукта и условия хранения	
Экстренная вакцинопрофилактика	<p>12 месяцев при -20°C. Один месяц при 2-8°C</p> <p>Высоких температурах вне холодильной цепи в течение нескольких дней</p> <p>Стабильность при комнатной температуре в течение 2-3 лет. Не менее 5 лет при 2-8°C.</p>
Плановая вакцинопрофилактика	<p>12 месяцев при -20°C. 6 месяцев при 2-8°C</p> <p>Срок годности - 3 года. Транспортировка и хранение при температуре от 2 до 8°C в соответствии с СП 3.3.2.3332-16</p> <p>Срок годности 1 год. Транспортировка и хранение в соответствии с СП 3.3.2.1248-03 при температуре от 0 до 8°C</p>
Срок годности 1 год. Транспортировка и хранение в соответствии с СП 3.3.2.1248-03 при температуре от 0 до 8°C	Срок годности 1 год. Транспортировка и хранение в соответствии с СП 3.3.2.1248-03 при температуре от 0 до 8°C
Совместное введение с другими вакцинами	
Экстренная вакцинопрофилактика	<p>Допускается одновременное введение ВЧММ с доксициклином в дозе до 200 мг в сутки. Взаимодействие с другими лекарственными средствами и вакцинами не изучалось</p> <p>Не оговаривается</p>
Плановая вакцинопрофилактика	<p>Допускается одновременная оральная вакцинация взрослых против чумы и накожная против бруцеллеза и туляремии на разных участках наружной поверхности верхней трети плеча</p> <p>Допускается одновременная накожная вакцинация взрослых против чумы, бруцеллеза и туляремии за и туляремии</p> <p>Определяется доклиническими испытаниями</p>

ваемая ВОЗ «стратегия кокона», при которой беременных или кормящих не иммунизируют, а вакцинируют всех, с кем они контактируют и от кого могут заразиться [10].

Конечная цель вакцинации состоит в стимулировании напряженного и длительного иммунитета. Однако в случае чумы иммунитет, вызываемый вакцинацией, со временем ослабевает [11]. Субъединичные вакцины на основе F1 и LcrV в основном вызывают гуморальный иммунный ответ [12]. Хотя эти вакцины показали многообещающие результаты на животных моделях, их защитный потенциал у людей еще предстоит оценить. Например, было объявлено, что вакцина на основе rF1-V будет лицензирована в 2021 г. для использования армией США по процедурам FDA, которые применяются, когда определение эффективности испытаний препаратов на людях признается неэтичным или непрактичным [13]. Гуморальный иммунный ответ – выработка антител, которые нейтрализуют внеклеточные микробы, тогда как клеточный иммунный ответ опирается на Т-клетки, которые экспрессируют цитокины и активно разрушают внутриклеточные микробы. Защитный эффект субъединичных вакцин краткосрочный, поскольку в основном зависит от гуморального иммунитета, который периодически необходимо стимулировать бустерными иммунизациями. Вакцины против чумы следующего поколения должны быть разработаны для стимулирования напряженного клеточного иммунитета. Оба ответа, гуморальный и клеточный, в сочетании способствуют эффективности вакцины.

Еще одним направлением повышения эффективности вакцинных препаратов является введение в их состав адьювантов [14]. Одним из примеров прототипов таких вакцин может служить генетически аттенуированный штамм *Yersinia pseudotuberculosis*, продуцирующий антиген F1 *Y. pestis* и вызывающий мощный клеточный ответ даже после однократного орального введения [15]. Принимая во внимание настоятельную позицию ВОЗ в отношении живых вакцин, вопрос о том, имеет ли такой прототип перспективы в рамках дорогостоящих фаз доклинических и клинических испытаний, приобретает критическое значение. Достижение заявленных ВОЗ сроков сохранения потребительских свойств вакцинных препаратов (длительность иммунитета) на сегодняшний день представляется маловероятным без использования адьювантов и/или схемы прайм-буст иммунизации: вначале грунд-иммунизация живой чумной вакциной, а затем, по мере необходимости, ревакцинация молекулярной вакциной [16].

Исследования по совершенствованию вакцинопрофилактики чумы продолжаются.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках гранта Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2019-1671 от 31 октября 2019 г.).

Литература

1. Информация Роспотребнадзора «О направлении в Республику Мадагаскар противочумной вакцины и средств индивидуальной защиты» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9072
2. Cui Y, Yang X, Xiao X, Anisimov AP, Li D, Yan Y, et al. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 lineage) during laboratory

passages in different countries. *Infect Genet Evol.* 2014 Aug;26:172-9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023

3. WHO Plague vaccines workshop April 23 2018 [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague_vaccines_workshop-23-april-2018/en/
4. Справочник лекарств издательской группы «ГЭОТАР-Медиа» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.lsgeotar.ru/vaktsina-chumnaya-molekuliarnaya-mikroinkapsulirovannaya-vchmm-17308.html>
5. Регистр лекарственных средств России: «Вакцина чумная молекулярная микроинкапсулированная (ВЧММ)» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96317.htm
6. Регистр лекарственных средств России: «Вакцина чумная живая сухая (*Vaccinum pestosum vivum*)» [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://rlsnet.ru/tn_index_id_8626.htm
7. Регистр лекарственных средств России: «Вакцина чумная живая – регистрационное удостоверение ЛП-000535» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rlsnet.ru/regdoc/36996>
8. WHO. Efficacy trials of plague vaccines: endpoints, trial design, site selection. WHO workshop in Paris, 2018. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/PlagueVxeval_FinalMeeting_Report.pdf?ua=1
9. Verma R, Khanna P, Dhankar M. Vaccination during pregnancy: Today's need in India. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2016;12(3):668-670. DOI: 10.1080/21645515.2015.1093265
10. Meregaglia M, Ferrara L, Melegaro A, Demicheli V. Parent "cocoon" immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy. *Vaccine.* 2013 Feb 6;31(8):1135-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.061
11. Wagner DA, Kelly SM, Petersen AC, Peroutka-Bigus N, Darling RJ, Bellaire BH, et al. Single-dose combination nanovaccine induces both rapid and long-lived protection against pneumonic plague. *Acta Biomater.* 2019. Dec 100:326-337. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.10.016
12. Demeure ChE, Dussurget O, Mas Fiol G, Le Guern AS, Savin C, Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun.* 2019. DOI: 10.1038/s41435-019-0065-0
13. FDA. Code of federal regulations. Title 21 (7), Chapter 1F-Biologics. Part 601: Licensing, subpart H: Approval of biological products when human efficacy studies are not ethical or feasible. Revised 2018.
14. Amemiya K, Meyers JL, Rogers TE, Fast RL, Bassett AD, Worsham PL, et al. CpG oligodeoxynucleotides augment the murine immune response to the *Yersinia pestis* F1-V vaccine in bubonic and pneumonic models of plague. *Vaccine.* 2009. Apr 6;27(16):2220-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.016
15. Derbise A, Hanada Y, Khalifé M, Carniel E, Demeure CE. Complete protection against pneumonic and bubonic plague after a single oral vaccination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9:e0004162.
16. Glynn A, Roy CJ, Powell BS, Adamovicz JJ, Freytag LC, Clements JD. Protection against aerosolized *Yersinia pestis* challenge following homologous and heterologous prime-boost with recombinant plague antigens. *Infect Immun.* 2005. Aug;73(8):5256-61.

References

1. Information of Rosпотребнадзор «About sending the plague vaccine to the Republic of Madagascar the plague vaccine and personal protective equipment» [Electronic resource] Access mode: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=9072
2. Cui Y, Yang X, Xiao X, Anisimov AP, Li D, Yan Y, et al. Genetic variations of live attenuated plague vaccine strains (*Yersinia pestis* EV76 lineage) during laboratory

- passages in different countries. *Infect Genet Evol.* 2014 Aug;26:172-9. DOI: 10.1016/j.meegid.2014.05.023
3. WHO Plague vaccines workshop April 23 2018 [Electronic resource]. Access mode: https://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/Plague_vaccines_workshop-23-april-2018/en/
 4. Publishing Group Drug Directory «GEOTAR-Media» [Electronic resource]. Access mode: <https://www.lsgeotar.ru/vaktsina-chumnaya-molekuliarnaya-mikroinkapsulirovannaya-vchmm-17308.html>
 5. Russian Medicines Register: «Plague molecular microencapsulated vaccine (PMMV)» [Electronic resource]. Access mode: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_96317.htm
 6. Russian Medicines Register: «Vaccinum pestosum vivum» [Electronic resource]. Access mode: https://rlsnet.ru/tn_index_id_8626.htm/
 7. Russian Medicines Register: «Vaccinum pestosum vivum – registration certificate ЛП-000535» [Electronic resource]. Access mode: <https://rlsnet.ru/regdoc/36996>
 8. WHO. Efficacy trials of plague vaccines: endpoints, trial design, site selection. WHO workshop in Paris, 2018. [Electronic resource]. Access mode: http://www.who.int/blueprint/what/norms-standards/PlagueVxeval_FinalMeetingReport.pdf?ua=1.
 9. Verma R, Khanna P, Dhankar M. Vaccination during pregnancy: Today's need in India. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2016;12(3):668-670. DOI: 10.1080/21645515.2015.1093265
 10. Meregaglia M, Ferrara L, Melegaro A, Demicheli V. Parent "cocoon" immunization to prevent pertussis-related hospitalization in infants: the case of Piemonte in Italy. *Vaccine.* 2013 Feb 6;31(8):1135-7. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.061
 11. Wagner DA, Kelly SM, Petersen AC, Peroutka-Bigus N, Darling RJ, Bellaire BH, et al. Single-dose combination nanovaccine induces both rapid and long-lived protection against pneumonic plague. *Acta Biomater.* 2019. Dec 100:326-337. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.10.016
 12. Demeure ChE, Dussurget O, Mas Fiol G, Le Guern AS, Savin C, Pizarro-Cerdá J. *Yersinia pestis* and plague: an updated view on evolution, virulence determinants, immune subversion, vaccination, and diagnostics. *Genes Immun.* 2019. DOI: 10.1038/s41435-019-0065-0
 13. FDA. Code of federal regulations. Title 21 (7), Chapter 1F-Biologics. Part 601: Licensing, subpart H: Approval of biological products when human efficacy studies are not ethical or feasible. Revised 2018.
 14. Amemiya K, Meyers JL, Rogers TE, Fast RL, Bassett AD, Worsham PL, et al. CpG oligodeoxynucleotides augment the murine immune response to the *Yersinia pestis* F1-V vaccine in bubonic and pneumonic models of plague. *Vaccine.* 2009. Apr 6;27(16):2220-9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.02.016
 15. Derbise A, Hanada Y, Khalifé M, Carniel E, Demeure CE. Complete protection against pneumonic and bubonic plague after a single oral vaccination. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9: e0004162.
 16. Glynn A, Roy CJ, Powell BS, Adamovicz JJ, Freytag LC, Clements JD. Protection against aerosolized *Yersinia pestis* challenge following homologous and heterologous prime-boost with recombinant plague antigens. *Infect Immun.* 2005. Aug;73(8):5256-61.

Информация об авторе:

Анисимов Андрей Павлович, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ФБУН «Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии» Роспотребнадзора
Адрес: 142279, Московская область, Серпуховский р-н, п. Оболенск, ФБУН ГНЦ ПМБ
Телефон: (4967) 36-0003

Information about author:

Andrey P. Anisimov, ScD (Med.), Deputy Director for Science, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology, Rosпотребнадзор
Address: SRCAMB 142279 Obolensk, Serpukhov district, Moscow region, Russian Federation
Phone: (4967) 36-0003

НОВОСТИ НАУКИ

Интраназальная вакцина против сибирской язвы: BlueWillow получает разрешение FDA для начала фазы 1 исследования



Разработка интраназальной вакцины против сибирской язвы продолжается в рамках партнерства BlueWillow с Porton Biopharma Limited (PBL) по контракту №HHSN272201600045C от NIAID на разработку вакцины против сибирской язвы NanoVax® следующего поколения. Контракт может стоить до 24 миллионов долларов в течение восьмилетнего срока, если будут исполнены все опционы. Вакцина сочетает в себе новую интраназальную систему NanoVax от BlueWillow с рекомбинантным защитным антигеном (rPA) для сибирской язвы от PBL. На платформе NanoVax используется запатентованный адъювант наноэмульсия масло-в-воде, который вызывает системный и слизистый иммунитет, обеспечивая уникальную защиту от таких респираторных инфекций, как сибирская язва.

Вакцина против сибирской язвы BlueWillow/PBL может обеспечить значительные преимущества по сравнению с существующей вакциной для инъекций. Исследования на животных показали, что BW-1010 безопасна и обеспечивает защиту от сибирской язвы после одной или двух прививок. Кроме того, неофициальные исследования стабильности показали, что срок годности вакцины составляет более пяти лет по сравнению с тремя годами для текущей инъекционной вакцины. Улучшенная стабильность BW-1010 позволит обеспечить более длительное хранение, что потенциально может сэкономить правительству США более 100 миллионов долларов в год.

Intranasal anthrax vaccine: BlueWillow Receives FDA Clearance to Begin Phase 1 Study – Outbreak News Today [Electronic resource].

URL: <http://outbreaknewstoday.com/intranasal-anthrax-vaccine-bluewillow-receives-fda-clearance-to-begin-phase-1-study-22916/> (accessed: 14.12.2019).