



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2019 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2019.

Содержание

Болезни и возбудители

- Макинтош Д.
253 Разработка вакцин против гонореи, сифилиса, хламидиоза, вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека и вируса Зика
Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Кутузова А.В., Аксенова Е.И., Карпова Т.И., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Чемерис О.Ю., Груздева О.А., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н.
261 Листерия: генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения
Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Цветкова И.А., Козлов Р.С. и исследовательская группа «SPECTRUM»
275 Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»)

Антимикробные препараты

- Елисеева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А.
282 Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов
Козлов Р.С., Голуб А.В.
310 Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Архипенко М.В., Беккер Г.Г., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кречикова О.И., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Сивая О.В., Чернявская Ю.Л.
317 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
Веселов А.В.
324 Резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: некоторые аспекты проблемы
Зубарева Л.М., Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Власова Т.А., Лавриненкова Ю.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Евстафьев В.В.
330 Распространенность ассоциированных с устойчивостью к макролидам мутаций у *Mycoplasma genitalium* среди пациентов с негонококковыми инфекциями, передающимися половым путем, в Смоленске и Туле

Опыт работы

- Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.
340 Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом
Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Сударики А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П.
352 Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
Кецко Ю.Л., Жестков А.В., Гусякова О.А., Лунина А.В., Лямин А.В.
359 Влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции бактериального генеза
Шамсиев Г.А., Хаммуд Ф.А., Закиров Ф.И., Попов Д.А., Лазарев Р.А., Абдуллоев О.К.
366 Случай успешного лечения инфекционного эндокардита митрального клапана, вызванного *Listeria monocytogenes*, после ранее выполненной операции на сердце

Разработка вакцин против гонореи, сифилиса, хламидиоза, вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека и вируса Зика

Макинтош Д.

Имперский колледж, Лондон, Великобритания

Контактный адрес:

David McIntosh

Эл. почта: e.mcintosh@imperial.ac.uk

Ключевые слова: вакцина, гонорея, сифилис, хламидиоз, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека, вирус Зика.

Достигнутые благодаря вакцинации успехи в профилактике гепатита В и инфекции, вызванной вирусом папилломы человека, открывают возможности для разработки вакцин против инфекций, передающихся половым путем (ИППП), таких как гонорея, сифилис, хламидиоз, вирус простого герпеса, вирус иммунодефицита человека и вирус Зика. Данная статья посвящена обзору современного состояния разработки вакцин для профилактики этих инфекций.

Review

Development of vaccines against gonorrhoea, syphilis, chlamydia, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus and Zika virus

McIntosh E. David G.

Imperial College, London, United Kingdom

Contacts:

David McIntosh

E-mail: e.mcintosh@imperial.ac.uk

Key words: vaccine, gonorrhoea, syphilis, chlamydia, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus, Zika virus.

The success in preventing hepatitis B virus and human papillomavirus infections by means of vaccination paves the way for the development of other vaccines to prevent sexually transmitted infections (STIs) such as gonorrhoea, syphilis, chlamydia, herpes simplex virus, human immunodeficiency virus and Zika virus. The current status of vaccine development for these infections will be explored in this review.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [1], в 2016 г. ежедневно во всем мире происходило более 1 млн случаев заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), при этом, по оценкам, ежегодно происходит 357 млн новых случаев заражения одной из четырех ИППП — хламидиозом, гонореей, сифилисом или трихомониазом. Кроме того, устойчивость к антимикробным препаратам, особенно возбудителя гонореи, представляет серьезную угрозу для успешного контроля ИППП.

На сегодняшний день существует несколько направлений снижения количества ИППП:

- вакцинация против *Neisseria meningitidis* (менингококка) серогруппы В может обеспечивать некоторую степень защиты от *Neisseria gonorrhoeae* (гонококка);

- разработка вакцин-кандидатов против сифилиса, хламидиоза, вируса простого герпеса (ВПГ) и вируса иммунодефицита человека (ВИЧ);
- разработка вакцин-кандидатов против вируса Зика для обеспечения готовности к вспышкам, профилактики передачи инфекции при укусах комаров или половым путем, а также для профилактики врожденного синдрома, вызванного вирусом Зика.

Гонорея

Для оценки сходства между ОМВ-вакциной (т.е. вакциной, сконструированной на основе *везикул наружной мембраны*) против менингококка серогруппы В, известной как MeNZB™, антигенами из 4-компонентной

вакцины против менингококка серогруппы В (Bexsero®) и белками гонококка был проведен биоинформационный анализ [2]. Кроликов иммунизировали ОМВ-компонентом или тремя рекомбинантными антигенами из вакцины Bexsero®, и для оценки процесса выработки антител, распознающих *N. gonorrhoeae*, использовался метод Вестерн блот и ИФА. Для того чтобы оценить природу иммунного ответа на гонококк, была исследована сыворотка крови людей, иммунизированных вакциной Bexsero®. В результате было обнаружено, что существует высокий уровень идентичности последовательностей между антигенами MeNZB™ ОМВ и Bexsero® ОМВ и гонококковыми белками. Вакцина Bexsero® индуцировала образование у человека антител, которые распознают гонококковые белки.

Во время вспышки менингококковой инфекции в 2004–2006 гг. в Новой Зеландии при применении вакцины MeNZB™ (как во время, так и после вспышки) наблюдалось одновременное снижение количества зарегистрированных случаев гонореи [3]. На Рисунке 1 показано влияние применения вакцины MeNZB™ на заболеваемость гонореей в трех регионах Новой Зеландии в 2004–2006 гг. [4]. Снижения заболеваемости какими-либо другими ИППП, регистрируемыми в отчетах национальной системы эпидемиологического надзора, в этот период не наблюдалось.

Наблюдавшееся снижение заболеваемости гонореей после вакцинации MeNZB можно было бы объяснить продукцией антител к гонококкам, индуцированных ОМВ-белками MeNZB [2].

Для того чтобы изучить потенциальное влияние вакцинации против менингококковой инфекции на *Neisseria gonorrhoeae* в США, было выполнено моделирование [5]. Авторы смоделировали теоретическое влияние программы вакцинации зарегистрированной в США 4-компонентной вакциной против менингококка серогруппы В (4СМенВ) на исходы гонореи. Модель заполняли, используя опубликованные открытые данные по использованию ресурсов здравоохранения и их стоимости. Модель предполагала состоящую из двух доз вакцинацию подростков с формированием протективного иммунитета, начиная с возраста 15 лет, и ее эффективность против гонореи, равную 20%. Одним из ключевых оце-

ниваемых показателей было снижение заболеваемости гонореей и ВИЧ-инфекцией.

Согласно полученному при моделировании прогнозу, без проведения вакцинации количество случаев гонореи в теоретической когорте американских подростков на протяжении всей жизни составило бы 844000 (95% ДИ от 439200 до 1399000) [5]. Заболеваемость гонококковой инфекцией при этом увеличила бы количество случаев ВИЧ-инфекции на 557. Кроме того, согласно результатам моделирования, иммунизация подростков вакциной 4СМенВ могла бы предотвратить 83167 случаев (95% ДИ от 44600 до 134600) гонореи и снизить количество случаев ВИЧ-инфекции на 55 (95% ДИ от 2 до 129) среди вакцинированных новорожденных в США. Исследователи сделали вывод, что даже при низкой эффективности против гонореи, например 20%, программа вакцинации в США против инфекции, вызванной менингококком серогруппы В, с использованием вакцины 4СМенВ могла бы существенно снизить заболеваемость гонореей.

Понимание того, как ОМВ-вакцины против менингококка серогруппы В действуют в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, могло бы серьезно помочь в разработке вакцин против гонореи [6].

Сифилис

Поскольку сифилис передается при контакте с первичным шанкром или вторичными поражениями, то согласно недавнему обзору этой темы, проведенному Caroline Cameron, обязательным требованием для будущей вакцины против сифилиса является способность предотвращать или уменьшать выраженность таких поражений [7]. Это обусловлено тем, что такая вакцина должна либо устранять, либо как минимум снижать вероятность передачи возбудителя от человека к человеку. Также необходимо, чтобы вакцина предотвращала распространение возбудителя в организме инфицированного человека, рецидивы заболевания, персистенцию возбудителя и латентное течение инфекции [8].

Прототип вакцины против сифилиса был разработан Джеймсом Миллером еще в 1973 г. [9]. Трудности, с которыми исследователи столкнутся в дальнейшем, ученый предсказал в своих выводах: «Убедительные доказательства того, что иммобилизирующие *Treponema pallidum* антитела не связаны с иммунным ответом, были получены в эксперименте, в котором у 8 из 11 ранее вакцинированных кроликов, зараженных через 1 год после вакцинации, иммобилизирующие антитела не обнаруживались перед заражением и не вырабатывались в течение 3-месячного периода наблюдения после заражения». Тем не менее эксперимент был успешным, поскольку кролики, иммунизированные инактивированной γ -излучением *T. pallidum*, сохраняли иммунитет против заболевания в течение минимум 1 года.

Возможными мишенями для вакцин против сифилиса являются отдельные подгруппы белков, относящихся к семейству Trp (*T. pallidum* repeat) (нацеливание на восприимчивость к инфекции и персистенцию возбудителя), и белок Trp0751 (трепонемный белок паллилизин,



Рисунок 1. Заболеваемость гонореей на 100 тыс. населения в отдельных регионах Новой Зеландии, 1998–2014 гг.

Таблица 1. Ключевые аспекты, которые необходимо учитывать в процессе доклинической разработки вакцин против сифилиса

Аспект	Последствие
Количество доз вакцины, необходимое для формирования максимального иммунитета	Комплаентность и график вакцинации
Длительность приобретенного иммунитета	Защита от многократного и частого воздействия
Перекрестная защита от разных штаммов возбудителя	Необходимость глобального подхода к вакцинации
Поливалентная вакцина	Многокомпонентный подход с большей вероятностью окажется успешным
Выбор и оптимизация адъюванта	Иммуногенность вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц

относящийся к адгезинам) (нацеливание на распространение возбудителя) [8, 10]. Новым подходом к созданию вакцины было использование инактивированной *Borrelia burgdorferi* в качестве эффективного носителя для доставки антигенов и индукции специфического ответа макроорганизма на антигены *T. pallidum*, экспрессируемые генами tp0897 (tpoK) и tp0435 [11]. В другом исследовании в качестве вакцины-кандидата для оценки иммуногенности и защиты от распространения возбудителя использовался флагеллин FlaB3, кодируемый плазмидной ДНК [12]. У кроликов, вакцинированных флагеллином FlaB3, кодируемым плазмидной ДНК, при последующем внутрикожном заражении наблюдалось значимое снижение бактериальной нагрузки в крови, печени, селезенке и яйцках.

В Таблице 1 представлены ключевые аспекты и их последствия, которые необходимо учитывать на этапе доклинической разработки вакцин-кандидатов против сифилиса.

Хламидиоз

В недавно проведенном исследовании были получены данные, связанные с протективными иммунными ответами в слизистой оболочке шейки матки, которые потенциально могут ограничивать хламидийную инфекцию и предотвращать реинфекцию [13]. Было обнаружено, что цитокины, участвующие в гуморальном ответе, продукции интерферонов 1-го типа и ответе, опосредованном Th17, связаны с восприимчивостью к *C. trachomatis*, в то время как цитокины, участвующие поляризации, миграции и активации Th1-лимфоцитов связаны с защитой от восходящего распространения инфекции и развития реинфекции.

Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID) в своем докладе «Вакцины против хламидиоза: дальнейшие пути развития» [14] делает следующие выводы и рекомендации:

- Несмотря на то что по предварительным оценкам вакцина против *C. trachomatis*, даже частично защищающая от инфекции, может быть экономически эффективной, необходимы дополнительные

данные, касающиеся прогрессирования инфекции *C. trachomatis* и развития осложнений со стороны верхних отделов половых путей, а также бремени заболеваний, ассоциированных с *C. trachomatis*, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, чтобы точнее определить потенциальное влияние вакцины против *C. trachomatis* в мировом масштабе.

- Проведение клинического тестирования вакцины против *C. trachomatis* возможно, однако выбор конечных точек для клинических исследований требует дальнейшего изучения и обсуждения. Биомаркеры крови и другие новые подходы для выявления инфекции и воспаления верхних отделов половых путей у женщин будут полезны для определения конечных точек для исследований эффективности вакцин, а также бремени заболеваний.
- Несмотря на то что иммунологическая основа защиты от инфекции *C. trachomatis* и ассоциированных с ней заболеваний хорошо изучена, ключевые вопросы, такие как роль антител, всё еще требуют уточнения. Относительный консенсус был достигнут в том, что предполагаемые вакцины против хламидиоза должны приводить к образованию *C. trachomatis*-специфических CD4⁺ Т-лимфоцитов, нацеленных на эпителиальные клетки половых путей и вызывать сильный гуморальный ответ.
- Необходим дальнейший анализ полезности некоторых мышинных моделей, используемых для тестирования вакцин-кандидатов. Особенно ценной была бы гармонизация этих моделей таким образом, чтобы можно было сравнивать вакцины-кандидаты в разных лабораториях с точки зрения важных клинических конечных точек для показаний к применению препарата.
- Несмотря на то что внутримышечное введение доказало свою эффективность в плане предотвращения инфекции шейки матки, вызванной вирусом папилломы человека, остается неясным, можно ли при аналогичном пути введения вакцины против *C. trachomatis* добиться защиты, учитывая необходимость формирования надежного местного Т-клеточного иммунитета. Эффективная вакцина против хламидиоза, возможно, должна быть способна вызывать сильный трансмукозальный иммунитет с постоянным наличием Т-клеток памяти в слизистой оболочке половых путей.

Исследования на мышах и коалах показывают, что главный белок наружной мембраны (MOMP) является хорошо распознаваемым иммунной системой антигеном и при разработке вакцины может быть предпочтительнее в качестве мишени, чем цельные клетки, которые имеют определенные ограничения [15]. Хотя конечной целью является стерилизующий иммунитет, но вызываемый вакцинацией частичный иммунитет, предотвращающий инфекцию и воспаление верхних отделов половых путей, может быть экономически более выгодным, чем существующие стратегии скрининга и лечения [16]. В Таблице 2 представлены находящиеся в разработке вакцины-кандидаты против хламидиоза [17].

Таблица 2. Разрабатываемые вакцины-кандидаты против *Chlamydia trachomatis*

Название кандидата (Спонсор)	Доклинические исследования	Фаза I	Автор, год
МOMP (главный белок наружной мембраны) – нейтрализующие антитела к VD4 (Statens Serum Institut)		X	Olsen et al. 2015 [18]; Boje et al. 2016 [19]; Olsen et al. 2017 [20]
Интраназальная наноэмульсия МOMP (NanoBio Corp)	X		Fattom (неопубликованные данные NanoBio) [21]
МOMP + Pmps (полиморфные мембранные белки) (Pan-Provincial Vaccine Enterprise Inc. и British Columbia CDC)	X		Karunakaran et al. 2015 [22]
Агонист cSAP TLR7 в сочетании с инактивированной ультрафиолетом хламидией (Selecta Biosciences)	X		Stary et al. 2015 [23]
Платформа Vaxonella (<i>Salmonella</i> в качестве вектора) (Prokarium)	X		Garmory et al. 2005 [24]
Живая аттенуированная (не содержащая плазмиды) вакцина против трахомы (NIH/NIAD)		X	Kari et al. 2011 [25]

Предполагается, что для доставки вакцины против *Chlamydia trachomatis* могут использоваться биоразлагаемые наночастицы, выступающие в качестве адьюванта [26].

Вирус простого герпеса

Одна из ранних вакцин против ВПГ-2, хоть и приводила к появлению высоких уровней нейтрализующих антител, однако не обеспечивала защиту против инфекции, вызванной ВПГ-2 [27]. Возможным объяснением этого является способность вируса переходить в латентное состояние и реактивироваться [28]. В последующих экспериментах на мышах и морских свинках с вакцинацией плазмидной ДНК, кодирующей полноразмерный гликопротеин D ВПГ-2 (gD2), секретируемый gD2 или цитозольный gD2, хоть и наблюдались некоторые признаки уменьшения выраженности острой инфекции и последующих рецидивов, однако не отмечалось ни улучшения элиминации вируса из места заражения, ни значимого снижения частоты рецидивов (при использовании в качестве терапевтической вакцины у ВПГ-2 инфицированных морских свинок) [29]. В Таблице 3 представлены находящиеся в разработке вакцины против ВПГ.

Терапевтическая двухвалентная субъединичная вакцина-кандидат GEN-003 против ВПГ-2 продемон-

стрировала клиническую эффективность в дозах 60 мкг/50 мкг и 60 мкг/75 мкг с точки зрения снижения выделения вируса в течение 1 года у взрослых с клинически манифестным генитальным герпесом, вызванным ВПГ-2 [31, 32]. Также наблюдалось снижение частоты развития поражения половых органов – на 31-69%, хотя в группе плацебо данный показатель также снизился на 62%.

Недавно было показано, что внутримышечное введение живой аттенуированной вакцины против ВПГ (VC2) стимулирует ИЛ-17А-зависимые иммунные ответы (экспрессия антимикробного пептида) в клетках эпителия влагалища на модели инфекции половых путей, вызванной ВПГ-2, у морских свинок [33]. Аттенуированный вирус был сконструирован путем мутаций в гене, кодирующем белок, который позволяет вирусу проникать в аксоны. Иммунные ответы у животных после заражения высоковирулентным штаммом ВПГ-2 описывались исследователями как надежные и защищающие от развития значимого заболевания.

Разработка вакцины против ВПГ не обошлась без скандалов [34]. В 2018 г. появились сообщения о том, что профессор из США вводил людям собственную экспериментальную живую вакцину против ВПГ-2, которая не получила одобрения регуляторных органов и которую он вводил без соблюдения необходимых мер безопасности.

Таблица 3. Разрабатываемые вакцины-кандидаты против ВПГ [30]

Название кандидата	Разработчик	Используемые антигены	Фаза I	Фаза II
GEN-003	Genocea	Терапевтическая двухвалентная субъединичная вакцина: белки gD2/ICP4 + адьювант Matrix M2		X
HerpV	Agenus	32 синтетических 35-мерных пептида, связанных с HSP + адьювант QS-21		X
Кодон-оптимизированный полинуклеотид	Admedus	ДНК-вакцина: кодон gD2		X
VCL-HB01/HM01	Vical	ДНК-вакцина: gD2 +/- UL46 + адьювант Ваксфектин		X
HSV529	Sanofi	ВПГ-2 с нарушенной репликацией	X	

ВИЧ

Появление, внедрение, распространение и влияние антиретровирусных препаратов изменили ситуацию с ВИЧ-инфекцией в мире, особенно путем значительного снижения передачи вируса половым путем [35, 36]. Передачу ВИЧ от матери к плоду также можно почти полностью контролировать с помощью этих препаратов [37], что, в свою очередь, благоприятно скажется на ситуации с распространением инфекции половым путем к тому времени, когда эти дети станут взрослыми.

В связи с этим возникает вопрос: есть ли необходимость в вакцине против ВИЧ? И если такая вакцина была бы доступна, то кого следовало бы вакцинировать? Какая эффективность вакцины считалась бы приемлемой? Не помешала бы вакцинация успешному применению антиретровирусных препаратов? Ценным подходом могла бы быть разработка вакцины, обладающей одновременно профилактическими и терапевтическими свойствами. Ниже приведены примеры некоторых проводимых в настоящее время исследований терапевтических вакцин:

- Profectus BioSciences: поисковое, рандомизированное, проводимое в двух группах (1:1), двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование безопасности и эффективности применения содержащей несколько антигенов ВИЧ-1 вакцины на основе плазмидной ДНК (HIV-MAG pDNA) в комбинации с адьювантом ИЛ-12 pDNA, вводимой путем электропорации *in vivo*, с последующей бустерной иммунизацией рекомбинантным вектором на основе вируса везикулярного стоматита, содержащим ген gag ВИЧ-1 (rVSV HIV gag) у лиц, получающих комбинированную антиретровирусную терапию, которые начали ее во время острой ВИЧ-инфекции или на ранних стадиях заболевания. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859325>
- Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний (NIAID): оценка применения вакцины ALVAC vCP1452 в комбинации с ИЛ-2 с целью усиления ВИЧ-специфических иммунных ответов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Вакцина ALVAC vCP1452 представляет собой рекомбинантную вакцину (на основе поксвируса канареек) против ВИЧ, которая вводится в виде ежемесячной внутримышечной инъекции. ИЛ-2 вводится пациентами самостоятельно в виде ежедневной подкожной инъекции в низкой, нетоксичной дозе (2 млн единиц). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00056797>
- Sharon Ridder (Университет Питсбурга): оценка экспериментальной дендритно-клеточной вакцины против ВИЧ, сделанной из собственных лейкоцитов пациента. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03758625>
- NIAID: открытое исследование с целью оценки безопасности, переносимости и иммуногенности б-плазмидной ДНК-вакцины против ВИЧ-1 (VRC-HIVDNA016-00-VP). Гипотеза заключается в том, что предложенный режим будет безопасен для применения у человека и будет вызывать

иммунные ответы на белки Gag, Pol и Nef клада В ВИЧ-1, а также на белки Env кладов А, В и С. Основная цель исследования - оценка безопасности и переносимости экспериментальной вакцины у человека. Дополнительные цели – оценка иммуногенности вакцины, измеряемой с помощью внутриклеточного окрашивания цитокинов (ICS) через 4 недели после введения 2-й или 3-й дозы вакцины, и социального влияния участия в исследовании вакцины против ВИЧ-1.

- <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00089531>
- NIAID: сравнение безопасности, переносимости и иммуногенности вакцины CH505TF gp120, полученной из стабильно трансфецированных клеток, с вакциной CH505TF gp120, полученной из временно трансфецированных клеток, у здоровых, неинфицированных ВИЧ-1 взрослых участников. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03856996>
- GlaxoSmithKline (GSK): исследование с целью определения того, может ли применение вакцины 732462 против ВИЧ привести к снижению вирусной нагрузки и повлиять на течение ВИЧ-1 инфекции. У лиц, инфицированных ВИЧ-1, которые еще не начали антиретровирусную терапию, иммунизация такой вакциной потенциально может привести к откладыванию начала лечения. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218113>
- NIAID, Университет Калифорнии (Лос-Анджелес), Inovio Pharmaceuticals: безопасность, иммуногенность и влияние на резервуары ВИЧ вводимой путем электропорации ДНК-вакцины, кодирующей белки Gag, Pol и Env, в комбинации с плазмидой, кодирующей ИЛ-12, у ВИЧ-инфицированных взрослых, получающих антиретровирусную терапию. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03606213>
- NIAID: переход в исследование следующей фазы тех пациентов, которые участвовали в исследовании A5058s: исследование фазы 2 с целью оценки способности индуцированных вакциной Т-хелперного ответа и ответа цитотоксических лимфоцитов контролировать вирусемию в отсутствие антиретровирусной терапии. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00050063>
- Французский национальный институт здоровья и медицинских исследований – Французское национальное агентство по исследованию СПИДа и вирусных гепатитов (Inserm-ANRS): EVHA T01 – международное, многоцентровое, многоэтапное, двойное слепое исследование фазы 1/2, в котором будут оцениваться минимум 3 экспериментальных группы инфицированных ВИЧ-1 участников в сравнении с группой плацебо с целью определить, оказывает ли один или несколько из исследуемых режимов терапии клинически значимое влияние на контроль репликации вируса. Три режима терапии: вакцина GTU-multiHIV B-clade + вакцина MVA HIV-B; вакцина GTU-multiHIV B-clade + вакцина MVA HIV-B + ведолизумаб; ведолизумаб. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02972450>

Таблица 4. Разрабатываемые вакцины против вируса Зика (ВОЗ, 2019 г.) [40]

Вакцина-кандидат	Платформа	Иммуноген	Адьювант
GLS-5700	ДНК	Премембранный и оболочечный гликопротеины	Нет
AGS-v	Пептид	Белки слюны комаров	ISA-51
MV-Zika	Рекомбинантный вирусный вектор	Премембранный и оболочечный гликопротеины	Нет
mRNA-1325	мРНК	Премембранный и оболочечный гликопротеины	Нет
VRC-ZKADNA085-00-VP и 090-00-VP	ДНК	Премембранный и оболочечный гликопротеины	Нет
ZIKV PIV	Инактивированный целый вирус	Целый вирус	Алюминий
PIZV или TAK-426	–	–	–

По-прежнему остаются открытыми некоторые вопросы, касающиеся терапевтических вакцин против ВИЧ: будет ли одна и та же вакцина эффективно предотвращать передачу вируса как половым путем, так и от матери к ребенку; будет ли одна и та же вакцина использоваться как в развивающихся, так и в развитых странах; будет ли терапевтическая вакцина использоваться только у лиц с неэффективностью антителотерапии; будет ли терапевтическая вакцина снижать передачу вируса?

Вирус Зика

Вирус Зика определен как инфекция, передающаяся половым путем [38]. Продемонстрировано, что РНК вируса Зика обычно присутствует в сперме мужчин с клинически манифестной инфекцией, вызванной вирусом Зика, и у некоторых мужчин персистирует более 6 месяцев [39]. Сводная информация о разрабатываемых вакцинах против вируса Зика приведена в Таблице 4 [40].

Несмотря на наличие в разработке целого ряда вакцин против вируса Зика, остаются вопросы о точной роли такой вакцины. Будет ли основной целью этой вакцины предотвращение передачи вируса Зика через укусы комаров, при половых контактах или обоим путем передачи? Будет ли вакцина применяться для рутинной вакцинации или только при вспышках? И, что более важно, можно ли разработать показатель эффективности защиты, и каков наилучший путь такой разработки?

Разработка вакцин, способных предотвращать как вертикальную передачу вируса, так и врожденный синдром, вызванный вирусом Зика, является сложной задачей, и клинические исследования по оценке эффективности вакцины в отношении защиты плода займут много времени [41].

Основные принципы «дорожной карты»:

1. Необходимость предотвращения латентного течения инфекции, персистенции возбудителя и рецидивов заболевания.
2. Снижение частоты передачи ИППП привело бы к уменьшению глобального бремени болезней.
3. Терапевтическое действие вакцин против ИППП имело бы преимущества перед только профилактическим действием.
4. Предотвращение врожденных и неонатальных инфекций также было бы дополнительным преимуществом.
5. Особое значение имело бы предотвращение долгосрочных последствий ИППП.
6. Возможность перенаправления «старых» вакцин на новые цели.
7. Проблема определения целевых популяций для вакцинации против ИППП.

Конфликт интересов

Доктор Макинтош является сотрудником компании MSD, которая занимается разработкой и производством вакцин. Изложенное в данной статье мнение автора может не совпадать с позицией Имперского колледжа или компании MSD.

Литература

1. WHO. Sexually transmitted infections (STIs). Available at: [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-\(stis\)](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections-(stis))
2. Semchenko E.A., Tan A., Borrow R., Seib K.L. The serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis*. 2018;69(7):1101-1111. DOI: 10.1093/cid/ciy1061
3. Petousis-Harris H. Impact of meningococcal group B OMV vaccines, beyond their brief. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(5):1058-1063. DOI: 10.1080/21645515.2017.1381810
4. Institute of Environmental Science and Research Ltd. Sexually transmitted infections in New Zealand: annual surveillance report 2014. Porirua (New Zealand); 2015. Available at: https://surv.esr.cri.nz/surveillance/annual_sti.php?we_objectID=4844
5. Régnier S., Huels J. Potential impact of vaccination against *Neisseria meningitidis* on *Neisseria gonorrhoeae* in the United States: results from a decision-analysis model. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(12):3737-3745. DOI: 10.4161/hv.36221
6. Petousis-Harris H., Radcliff F.J. Exploitation of *Neisseria meningitidis* group B OMV vaccines against *N. gonorrhoeae* to inform the development and deployment of effective gonorrhoea vaccines. *Front Immunol*. 2019;10:683. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00683
7. Cameron C. Syphilis vaccine development: requirements, challenges, and opportunities. *Sex Transm Dis*. 2018;45(9):S17-S19. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000000831
8. Lithgow K.V., Cameron C.E. Vaccine development for syphilis. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(1):37-44. DOI: 10.1080/14760584.2016.1203262
9. Miller J.N. Immunity in experimental syphilis. VI. Successful vaccination of rabbits with *Treponema pallidum*, Nichols strain, attenuated by irradiation. *J Immunol*. 1973;110:1206-1215.
10. Kao W.-C.A., Petrosova H., Ebady R., Lithgow K.V., Rojas P., Zhang Y., et al. Identification of Tp0751 (Pallilysin) as a *Treponema pallidum* vascular adhesion by heterologous expression in the Lyme disease Spirochete. *Sci Rep*. 2017;7(1):1538. DOI: 10.1038/s41598-017-01589-4
11. Parveen N., Fernandez M.C., Haynes A.M., Zhang R.L., Godornes B.C., Centurion-Lara A., et al. Non-pathogenic *Borrelia burgdorferi* expressing *Treponema pallidum* TprK and Tp0435 antigens as a novel approach to evaluate syphilis vaccine candidates. *Vaccine*. 2019;37(13):1807-1818. DOI: 10.1016/j.vaccine.2019.02.022
12. Zheng K., Zu M., Xiao Y., Luo H., Xir Y., Yu J., et al. Immunogenicity and protective efficacy against *Treponema pallidum* in New Zealand rabbits immunized with plasmid DNA encoding flagellin. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):177. DOI: 10.1038/s41426-018-0176-0
13. Poston T.B., Lee D.E., Darville T., Zhoong W., Dong L., O'Connell C.M., et al. Cervical cytokines associated with *Chlamydia trachomatis* susceptibility and protection. *J Infect Dis*. 2019;220(2):330-339. DOI: 10.1093/infdis/jiz087
14. Zhong G., Brunham R.C., de la Maza L., Darville T., Deal C. National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop report: "Chlamydia vaccines: the way forward". *Vaccine*. 2017; pii: S0264-410X(17)31483-4. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.10.075
15. Phillips S., Quigley B.L., Timms P. Seventy years of *Chlamydia* vaccine research – limitations of the past and directions for the future. *Front Microbiol*. 2019;10:70. DOI: 10.3389/fmicb.2019.00070
16. Poston T.B., Darville T. *Chlamydia trachomatis*: protective adaptive responses and prospects for a vaccine. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;412:217-237. DOI: 10.1007/82_2016_6
17. Poston T.B., Gottlieb S.L., Darville T. Status of vaccine research and development of vaccines for *Chlamydia trachomatis* infection. *Vaccine*. 2017;37(50):7289-7294. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.01.023
18. Olsen A.W., Follmann F., Erneholt K., Rosenkrands I., Andersen P. Protection against *Chlamydia trachomatis* infection and upper genital tract pathological changes by vaccine-promoted neutralizing antibodies directed to the VD4 of the Major Outer Membrane Protein. *J Infect Dis*. 2015;212(6):978-989. DOI: 10.1093/infdis/jiv137
19. Bøje S., Olsen A.W., Erneholt K., Agerholm J.S., Jungersen G., Andersen P., Follmann F. A multi-subunit *Chlamydia* vaccine inducing neutralizing antibodies and strong IFN- γ CMI responses protects against a genital infection in minipigs. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):185-195. DOI: 10.1038/icb.2015.79
20. Olsen A.W., Lorenzen E.K., Rosenkrands I., Follmann F., Andersen P. Protective effect of vaccine promoted neutralizing antibodies against the intracellular pathogen *Chlamydia trachomatis*. *Front Immunol*. 2017;8:1652. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01652
21. Fattom A.I. Development of a nanoemulsion-based vaccine for chlamydia infection. Available at: <http://grantome.com/grant/NIH/R43-AI134168-01A1>.
22. Karunakaran K.P., Yu H., Jiang X., Chan Q., Moon K.-M., Foster L.J., et al. Outer membrane proteins preferentially load MHC class II peptides: implications for a *Chlamydia trachomatis* T cell vaccine. *Vaccine*. 2015;33(18):2159-2166. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.02.055
23. Stary G., Olive A., Radovic-Moreno A.F., Gondek D., Alvarez D., Basto P.A., et al. A mucosal vaccine against *Chlamydia trachomatis* generates two waves of protective memory T cells. *Science*. 2015;348(6241):aaa8205. DOI: 10.1126/science.aaa8205
24. Garmory H.S., Leckenby M.W., Griffin K.F., Elvin S.J., Taylor R.R., Hartley M.G., et al. Antibiotic-free plasmid stabilization by operator-repressor titration for vaccine delivery by using live *Salmonella enterica* serovar typhimurium. *Infect Immun*. 2005;73(4):2005-2011. DOI: 10.1128/IAI.73.4.2005-2011.2005
25. Kari L., Whitmire W.M., Olivares-Zavaleta N., Goheen M.M., Taylor L.D., Carlson J.H., et al. A live-attenuated chlamydial vaccine protects against trachoma in non-human primates. *J Exp Med*. 2011;208:2217-2223. DOI: 10.1084/jem.20111266
26. Sahu R., Verma R., Dixit S., Igietseme J.U., Black C.M., Duncan S., et al. Future human *Chlamydia* vaccine: potential of self-adjuncting biodegradable nanoparticles as safe vaccine delivery vehicles. *Expert Rev Vaccines*. 2019;17(3):217-227. DOI: 10.1080/14760584.2018.1435279
27. Corey L., Langenberg A., Ashley R., Sekulovich R.E., Lzu A.L., Douglas J.M., et al. Recombinant glycoprotein vaccine for the prevention of genital HSV-2 infection. Two randomized controlled trials. *JAMA*. 1999;282(4):331-340. DOI: 10.1001/jama.282.4.331
28. Mascola J.R. Herpes simplex virus vaccines – why don't antibodies protect? *JAMA*. 1999;282(4):379-380. DOI: 10.1001/jama.282.4.379
29. Strasser J.E., Arnold R.L., Pachuk C., Higgins T.J., Bernstein D.I. Herpes simplex virus DNA vaccine efficacy: effect of glycoprotein D plasmid constructs. *J Infect Dis*. 2000;182(5):1304-1210. DOI: 10.1086/315878

30. Johnston C., Gottlieb S.L., Wald A. Status of vaccine research and development of vaccines for herpes simplex virus. *Vaccine*. 2016;34(26):2948-2952. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.12.076
31. Bernstein D.I., Wald A., Warren T., Fife K., Tyring S., Lee P., et al. Therapeutic vaccine for genital herpes simplex virus-2 infection: findings from a randomized trial. *J Infect Dis*. 2017;215(6):856-864. DOI: 10.1093/infdis/jix004
32. Van Wagener N., Fife K., Leone P.A., Bernstein D.I., Warren T., Panther L., et al. Effects of different doses of GEN-003, a therapeutic vaccine for genital herpes simplex virus-2, on viral shedding and lesions: results of a randomized placebo-controlled trial. *J Infect Dis*. 2018;218(12):1890-1899. DOI: 10.1093/infdis/jiy415
33. Stanfield B.A., Rider P., Caskey J., del Piero F., Kousoulas K.G. Intramuscular vaccination of guinea pigs with the live-attenuated human herpes simplex vaccine VC2 stimulates a transcriptional profile of vaginal TH17 and regulatory Tr1 responses. *Vaccine*. 2018;36(20):2842-2849. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.03.075
34. Dyer O. FDA launches criminal investigation of unauthorised herpes vaccine trial. *BMJ*. 2018;361:k1753. DOI: 10.1136/bmj.k1763
35. Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T., Vernazza P., Collins S., van Lunzen J., et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171-181. DOI: 10.1001/jama.2016.5148
36. Rodger A.J., Cambiano V., Bruun T., Vernazza P., Collins S., Degen O., et al. Risk of HIV transmission through condomless sex in serodifferent gay couples with the HIV-positive partner taking suppressive antiretroviral therapy (PARTNER): final results of a multicentre, prospective, observational study. *Lancet*. 2019;393(10189):2428-2438. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30418-0
37. Teasdale C.A., Marais B.J., Abrams E.J. HIV: prevention of mother-to-child transmission. *BMB Clin Evid*. 2011;2011:0909. PMID: 21477392
38. Counotte M.J., Kim C.R., Wang J., Bernstein K., Deal C.D., Broutet N., Low N. Sexual transmission of Zika virus and other flaviviruses: a living systematic review. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002611. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002611
39. Mead P.S., Duggal N.K., Hook S.A., Delorey M., Fischer M., McGuire D.O., et al. Zika virus shedding in semen in symptomatic infected men. *N Engl J Med*. 2018;378:1377-1385. DOI: 10.1056/NEJMoa1711038
40. WHO Vaccine Pipeline Tracker, 2019. Available at: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/19otvINcayJURCMg76xWO4KvuyedYbMZDcXqbyJGdcZM/pubhtml>
41. Sakkas H., Bozidis P., Giannakopoulos X., Sofikitis N., Papadopoulou C. An update on sexual transmission of Zika virus. *Pathogens*. 2018;7(3):66. DOI: 10.3390/pathogens7030066