

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.076

Менингококковая инфекция. Полисахаридные менингококковые вакцины. Исторические аспекты и современное состояние разработок. Сообщение 2

М.В. Абрамцева, А.П. Тарасов, Т.И. Немировская

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Meningococcal disease. Polysaccharide meningococcal vaccines. The historical aspects and the current state of vaccine development. Report 2

M.V. Abramtseva, A.P. Tarasov, T.I. Nemirovskaya

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Дано представление о клинических проявлениях менингококковой инфекции. Обоснована необходимость ее вакцинопрофилактики. Приведены исторические данные об эволюции прививочного материала от корпускулярных инактивированных вакцин до современных химических поливалентных вакцин. Представлены сведения об эффективности применения корпускулярных вакцин и рассмотрены осложнения, возникающие при их использовании. Изложена история применения моно-, ди-, тетравалентных полисахаридных вакцин, обсуждается роль бактерицидных антител в формировании иммунитета против менингококковой инфекции. Представлена информация об опыте использования полисахаридных вакцин в различных странах и разных возрастных группах при проведении рандомизированных испытаний. Проанализированы сведения о влиянии вакцинации на уровень носительства менингококка и заболеваемость менингококковой инфекцией. Рассмотрена позиция ВОЗ в отношении применения полисахаридных менингококковых вакцин в рутинной практике. Представлены перспективы дальнейшего использования полисахаридных вакцин для контроля над распространением менингококковой инфекции.

Ключевые слова: менингококковая инфекция; генерализованные формы менингококковой инфекции; менингококковый менингит; капсульные полисахариды; менингококковые вакцины; реактогенность; иммуногенность; протективный иммунитет; полисахаридные вакцины.

Библиографическое описание: Абрамцева МВ, Тарасов АП, Немировская ТИ. Менингококковая инфекция. Полисахаридные менингококковые вакцины. Исторические аспекты и современное состояние разработок. Сообщение 2. Биопрепараты 2015; (3): 25–32.

The present article describes clinical signs of meningococcal disease. It justifies the necessity of its vaccine prevention. The article provides with the historical data on the evolution of inoculants from corpuscular inactivated vaccines to modern chemical polyvalent vaccines. It provides a glimpse of the efficacy of the use of corpuscular vaccines and considers the corresponding implications. The historical overview includes the use of mono-, di-, tetravalent polysaccharide vaccines, and the discussion on the role of bactericidal antibodies in the formation of immunity against meningococcal disease. The article also describes the experience of using polysaccharide vaccines in various countries and in different age groups in randomized clinical trials. It provides with the data analysis about the effect of vaccination on the level of meningococcal carriage and the incidence of meningococcal disease. The WHO's position on the use of polysaccharide meningococcal vaccines in routine practice are also provided. In the conclusion the article presents the prospects for further use of polysaccharide vaccines to control the spread of meningococcal disease.

Key words: Meningococcal disease; generalized forms of meningococcal disease; meningococcal meningitis; capsular polysaccharides; meningococcal vaccines; reactivity; immunogenicity; protective immunity; polysaccharide vaccines.

Bibliographical description: Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI. Meningococcal disease. Polysaccharide meningococcal vaccines. The historical aspects and the current state of vaccine development. Report 2. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (3): 25–32.

Возбудитель менингококковой инфекции (МИ) – *Neisseria meningitidis*, выделен в 1887 г. Weichselbaum. Морфология менингококка была описана в 1907 г. Flexner. Возбудитель

менингококковой инфекции относится к роду *Neisseria* семейства *Neisseriaceae*, включающему также патогенный вид *N. gonorrhoeae* и несколько непатогенных видов (рис. 1).

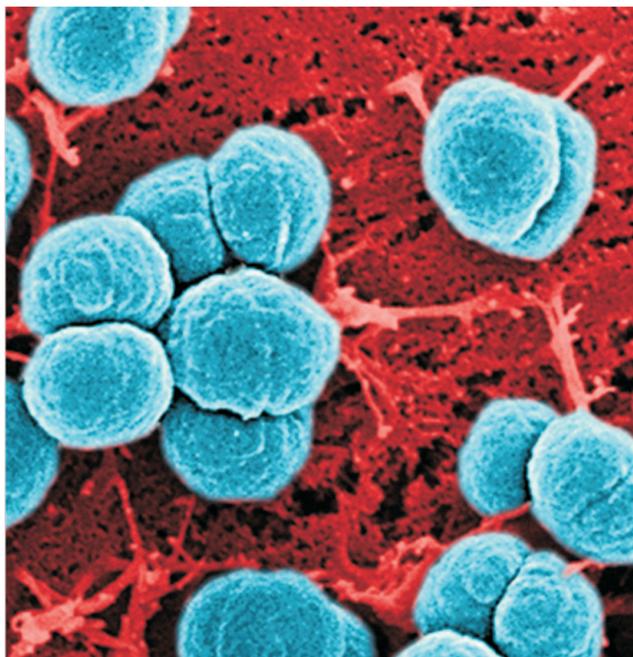


Рис. 1. Изображение *N. meningitidis* (синий цвет) на человеческих эндотелиальных клетках (красный цвет), сделанное сканирующим электронным микроскопом ($\times 20000$) [1].

С менингитом человечество сталкивалось еще в античные времена. Впервые клиническая картина менингита была описана античными врачами Аретеем и Павлом Эгинским. Менингит, как нозологическую форму, выделил Sydenham в XVII в. [2]. Химиопрофилактика не имеет большого значения в борьбе с МИ. Наиболее эффективной мерой в борьбе с МИ является специфическая вакцинация. История создания менингококковых вакцин насчитывает около 100 лет. Первые вакцины, защищающие от МИ, были использованы для вакцинации американских военнослужащих более 40 лет назад.

Клинические проявления менингита. Могут быть весьма разнообразными. Следует отметить, что патогенностью обладают только капсульные штаммы *Neisseria meningitidis*. Бескапсульные штаммы не являются патогенными, они быстро лизируются с участием компонента человека [3, 4]. Наиболее распространенной формой МИ является назофарингит. Инкубационный период при заболевании менингококковым назофарингитом не превышает 2–3 сут. Отмечается повышение температуры тела, чаще в виде субфебрилитета, головная боль и катаральные проявления. Наблюдается гиперемия миндалин, мягкого неба, дужек. Обращают на себя внимание яркая гиперемия и зернистость задней стенки глотки, покрытой слизисто-гнойным налетом. Заболевание длится 3–5 сут и заканчивается выздоровлением.

При генерализации процесса может развиться менингококцемия (менингококковый сепсис). Заболевание начинается остро, с повышения температуры за несколько часов до 40–41°C, что сопровождается головной болью, рвотой, болями в мышцах спины и конечностей. Отмечаются одышка, тахикардия, склонность к падению артериального давления вплоть до развития коллапса. Очень рано развивается олигурия или анурия. Наиболее демонстративным симптомом является экзантема. При массивной бактериемии и интоксикации сыпь может располагаться на любой поверхности тела и становится некротической.

При сверхострых (молниеносных) формах менингококцемии в короткий срок развивается инфекционно-токсический шок, часто приводящий к смерти.

Так же, как и при менингококцемии, развитию менингококкового менингита часто предшествует назофарингит. Заболевание начинается остро с подъема температуры до высоких цифр, резкой, мучительной головной боли. Часто наблюдается неукротимая рвота, не связанная с приемом пищи. Больные возбуждены, у части из них уже в первые часы заболевания наступает расстройство сознания. Лицо гиперемировано, нередко герпетические высыпания на губах, возникает тактильная, слуховая и зрительная гиперестезия. Возможен судорожный синдром. Менингеальная симптоматика проявляется уже в первые сутки заболевания [5].

Понятие «менингококковый менингит» весьма условно, поскольку между оболочками и веществом мозга существует тесная анатомическая связь. К генерализованным формам менингококковой инфекции (ГФМИ) относится и смешанная МИ, клинически она выражается в сочетании симптоматики состояний менингококцемии и менингита.

Наиболее опасное осложнение при ГФМИ – инфекционно-токсический шок, отек мозга, острая сердечно-сосудистая недостаточность и острая надпочечниковая недостаточность (синдром Уотерхауса–Фридериксена) [6].

Предпринимались многочисленные попытки лечения менингококкового менингита с помощью иммунных сывороток и сульфонамидных препаратов. Это помогло снизить смертность, но не оказало существенного влияния на заболеваемость МИ. Заболеваемость менингококковым менингитом встречается во всех странах. Эндемически болезнь первично наблюдается у детей и подростков. Самая опасная возрастная группа – младенцы в возрасте от 3 до 12 мес. Если процесс принимает эпидемический характер, то могут быть затронуты и другие возрастные группы. При отсутствии адекватного лечения большинство случаев ГФМИ заканчиваются летально. В развитых странах общий уровень смертности от менингококкового менингита обычно составляет 5–10%; в Африке – ближе к 10%. Уровень летальности при быстро развивающейся септицемии может превышать 15–20%. [7]. Всего по некоторым данным в мире в настоящее время ежегодно заболевает до 500 тыс. человек. ГФМИ становятся все более значимыми по мере распространения вакцин против *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* тип b [8].

Так как от 5 до 15% детей и молодых людей являются носителями менингококков в носоглотке, борьба с менингококковой инфекцией, основанная на химиотерапевтической элиминации носительства в носоглотке, практически невозможна, за исключением небольших и относительно закрытых общин. Поэтому иммунизация с использованием безопасных и эффективных вакцин является единственным рациональным подходом в борьбе с менингококковой инфекцией [7].

Исторические аспекты создания менингококковых вакцин. До настоящего времени не существует вакцин, обеспечивающих защиту от всех патогенных штаммов менингококка. Разработка менингококковых вакцин была заторможена в связи с биологическими особенностями *N. meningitidis* и его уникальным взаимоотношением с организмом хозяина. У менингококка, как и у других патогенных микроорганизмов, существуют механизмы, способствующие преодолению защитных барьеров хозяина. Данное обстоятельство явилось причиной неудачи попыток создания универсальной менингококковой вакцины. Эти причины включают, в частности, и недостаточную иммуногенность низкомолекулярных капсульных полисахаридов и липополисахаридов [9].

При первых попытках создания менингококковой вакцины использовали убитые бактерии *N. meningitidis* (A. Sophian, J.

Black, 1912 г.; M. Greenwood, 1916 г.; F.L. Gates, 1918 г.; и др.) [9]. Между 1900–1940 гг. в этом направлении проведено несколько исследований, но из-за недостаточности информации невозможно утверждать, что эти вакцины вызывали протективный иммунитет у вакцинированного. Из-за высокой реактогенности, а иногда и токсичности подобных вакцин, а также их неясной протективной эффективности цельноклеточные менингококковые вакцины не получили практического применения [10]. Вслед за успешным развитием вакцин на основе столбнячного и дифтерийного анатоксинов, в 30-е гг. XX века были предприняты попытки исследования протективного потенциала грубых фильтратов культуры менингококка, содержащих инактивированный экзотоксин. В частности, такую попытку предприняли D. Kuhns с соавторами в 1938 г. Эти препараты оказались иммуногенными, но они содержали примеси капсульных полисахаридов, белков наружных мембран и эндотоксинов [11]. Разработка менингококковых вакцин существенно затормозилась в связи с успешным лечением МИ антибиотиками и предупреждением вторичных случаев заболевания применением сульфонамидов. Однако, в начале 1960-х гг. XX в. сульфонамидрезистентные штаммы *N. meningitidis* широко распространились и стали, в частности, представлять собой серьезную проблему для рекрутов во время войны во Вьетнаме [12]. Этот факт возродил интерес к проблеме разработки менингококковых вакцин. В начале 40-х гг. XX в. H.W. Scherf и G. Rake продемонстрировали, что сыворотка крови лошадей, иммунизированных группоспецифическими капсульными полисахаридами, защищала мышей от заражения летальной дозой *N. meningitidis* [13]. Однако очищенные препараты капсульных полисахаридов не вызывали образования специфических антител у людей. В дальнейшем было установлено, что слабая иммуногенность может быть связана с низкой молекулярной массой (ММ) полученных полисахаридных препаратов. Последующие исследования Е.А. Kabat с соавторами показали, что полисахариды с высокой ММ вызывают достаточную выработку антител у людей [14].

В конце 1960-х годов группа исследователей во главе с Е.С. Gotschlich предложила метод получения высокомолекулярного менингококкового капсульного полисахарида. Выделенный полисахарид оказался одновременно неореактогенным и иммуногенным для человека, что было продемонстрировано в эпидемиологических испытаниях [15, 16]. Первые очищенные препараты капсульного полисахарида *N. meningitidis* серогрупп А и С с ММ более 100000 Да, полученные с помощью катионного детергента цетавлона, оказались низкоиммуногенными для лабораторных животных (включая обезьян), что доказывало недостаточную ценность результатов, полученных на лабораторных животных, для прогнозирования эффективности вакцинных препаратов для людей [17]. В тоже время, введение полученных препаратов добровольцам вызывало значимое нарастание уровня менингококковых бактерицидных антител, что доказало высокую иммуногенность препаратов капсульного полисахарида менингококка серогрупп А и С для людей [15, 17, 18]. Результаты данных исследований вполне соответствовали выводам Е.А. Kabat с соавторами, показавших связь полисахаридов с низкой ММ (<25000 Да) с их слабой иммуногенностью [14].

Одновременно с ограниченными испытаниями первых полисахаридных вакцин были проведены исследования заболеваемости МИ серогруппы С среди призывников в США [18, 19]. В результате сделано еще одно чрезвычайно важное для последующей разработки коммерческих полисахаридных вакцин наблюдение: возникновение менингококкового инфекционного заболевания у людей связано, прежде всего, с

отсутствием сывороточных специфических бактерицидных антител к вирулентному штамму. Это позволило заключить, что бактерицидные антитела в формировании протективного иммунитета играют основополагающую роль [17].

Дальнейшие исследования развития МИ у людей из групп риска представили новые доказательства важности противокapsульных бактерицидных антител в создании эффективной защиты против данного инфекционного заболевания:

- наблюдается корреляция между уровнем бактерицидных антител и восприимчивостью к заражению менингококком у детей. Чувствительность к заражению менингококком нарастает в течение первых 6 мес. жизни. Минимальные титры менингококковых антител в сыворотках крови детей отмечаются в возрасте от 6 мес. до 2 лет, что определяет границы группы максимального риска [20];

- большую роль играют нарушения системы комплемента, в частности, дефицит компонентов, таких как С5, С6 и С7, входящих в комплекс атаки мембран, серьезно повышает риск развития заболевания. Согласно некоторым данным, риск развития менингококкового менингита у лиц с дефицитом системы комплемента более чем в 1000 раз превышает риск возникновения заболевания в остальной популяции [9].

В дальнейшем Е.С. Gotschlich с соавторами на основании анализа результатов нескольких ограниченных полевых испытаний полисахаридных менингококковых вакцин в США с участием призывников [21–23] были отработаны как оптимальные дозы препарата полисахарида (50 мкг), так и возможные способы иммунизации (внутрикожное или подкожное введение). Очищенные по методу Е.С. Gotschlich полисахариды стали основой моновалентных (А), двухвалентных (А и С) и четырехвалентных (А, С, W₁₃₅ и Y) полисахаридных вакцин, используемых в мире. В СССР моновалентная менингококковая вакцина группы А была разработана в начале 1970-х гг. и широко применяется до настоящего времени.

Капсульные полисахаридные вакцины вызывают образование антител в отсутствие Т-хелперов, т.е. полисахариды относятся к Т-независимым антигенам. Они вызывают формирование иммунного ответа у детей старше 24 месяцев и взрослых. Полисахаридные вакцины также могут вызывать продукцию антител у детей первых двух лет жизни, но бактерицидная активность этих антител не выявляется или значительно снижена [9]. Поэтому определение бактерицидной активности таких антител более информативно для оценки протективного иммунитета, чем простое определение антител методом ИФА [24].

В целом, современные полисахаридные вакцины хорошо переносятся. Их безопасность была подтверждена при использовании миллионов доз одно-, двух- и четырехвалентных вакцин. У большинства привитых введение таких вакцин не вызывает каких-либо побочных реакций. Обычно отмечаются местные реакции в виде умеренно выраженной боли в месте инъекции, которая может сопровождаться уплотнением или покраснением, а также повышением температуры тела свыше 38°C. Отмечаются головная боль, тошнота, раздражительность, потеря аппетита. Крайне редко случаются серьезные нежелательные явления, такие как крапивница, сыпь, миалгия, артралгия, диарея, неврологические расстройства. В исключительных случаях были отмечены анафилактические реакции и судороги [25]. Наблюдение за беременными женщинами, привитыми по эпидемическим показаниям полисахаридной менингококковой вакциной, не выявило никаких побочных эффектов ни у них, ни у рожденных ими детей. Важным условием вакцинации беременных является использование вакцин, не содержащих мертиолята и других консервантов [10].

Вакцинация полисахаридными вакцинами детей в возрасте до 1 года неэффективна. В 1983 г. были проведены испытания полисахаридной вакцины серогрупп А+С в Гамбии. Было показано, что при ревакцинации, вакцина группы С не только не вызывала развития вторичного ответа, но и способствовала снижению титров гомологичных антител [26, 27]. У группы детей в том же исследовании, получивших две дозы полисахаридной вакцины А+С в возрасте трех и шести месяцев, к 18–23 месяцам жизни уровень бактерицидных антител не отличался от уровня антител у непривитых детей. Введение третьей, бустерной дозы в 18–23 месяца не давало желаемого эффекта, о чем свидетельствует измерение уровня бактерицидных антител через три года [27]. По всей вероятности в данном исследовании наблюдали типичный случай развития иммунологической толерантности.

Таким образом, было подтверждено, что ревакцинация полисахаридными вакцинами не вызывает развития вторичного ответа. Возможным исключением является полисахарид менингококка серогруппы А, повторное введение которого детям в возрасте 3–17 месяцев может вызывать формирование незначительного вторичного ответа, что не характерно для Т-независимых антигенов. Однако вторичный ответ возникал только в том случае, если первичная вакцинация производилась до 12-месячного возраста. Несколько повышенные титры специфических антител были выявлены у детей после повторной иммунизации вакциной серогруппы А, когда первая вакцинация проводилась до достижения 3-месячного возраста. В целом существует предположение, что курс из нескольких ревакцинаций препаратом, содержащим полисахарид серогруппы А, способен поддержать протективный уровень антител на протяжении всего детского возраста [17].

Существует гипотеза, что неконъюгированные полисахаридные вакцины стимулируют преобразование естественно праймированных В-клеток памяти в антителопродуцирующие плазматические клетки. Существующая популяция В-клеток при этом истощается. Популяция В-лимфоцитов может быть восстановлена в результате естественного контакта человека с *N. meningitidis* или другими бактериями, обладающими перекрестнореагирующими полисахаридами. В противном случае, выработка антител на вторую инъекцию полисахаридной вакцины будет ниже, чем при введении первой дозы вакцины [28, 29].

У большинства лиц с дефицитами терминальных компонентов комплемента был показан ответ на первичную вакцинацию менингококковыми полисахаридами серогрупп С, W₁₃₅ и Y не ниже, чем у лиц с нормальной системой комплемента. В то же время, ответ на ревакцинацию через три года оказался, в среднем, ниже, чем на первую вакцинацию полисахаридами серогрупп С, W₁₃₅ и Y. Однако практически у 100% ревакцинируемых наблюдалось значимое повышение уровня антител, в то время как на первую вакцинацию 10–20 % таких пациентов давали низкий ответ [9].

Проблемы эффективности. Возможность использования полисахаридных менингококковых вакцин серогрупп А и С для рутинной иммунизации детей в возрасте от 3 мес. до 6 лет была оценена Е.С. Gotschlich с сотрудниками [30]. В результате, была показана высокая иммуногенность вакцины серогруппы А. Вакцина способствовала синтезу бактерицидных антител в концентрации более 2,0 мкг/мл (протективный уровень). Это позволило рекомендовать использование данной вакцины в прививочной практике. Без проведения ревакцинации количество антител к полисахариду серогруппы А постепенно снижается и через 5 лет может достигнуть его уровня до вакцинации

[31]. Полисахаридные вакцины серогруппы С не вызывали длительной выработки антител и были рекомендованы для применения при эпидемических вспышках и для вакцинации призывников. Поскольку выработка антител в результате поствакцинального иммунитета постепенно ослабевает, Е.С. Gotschlich предложил использовать 2–3-кратную вакцинацию детей в возрасте 3–6 мес., 18–24 мес. и 4–6 лет, что может способствовать поддержанию нужного уровня протективных антител на протяжении детского и подросткового периодов [30].

Из 12 рандомизированных испытаний полисахаридной менингококковой группы А вакцины для проведения сравнительного анализа были отобраны восемь. Эти испытания были проведены между 1973 и 1983 гг. в различных местностях: два во время эпидемии в Египте, три во время эпидемии в Нигерии, одно во время эпидемии в Судане и два в Финляндии. Сравнивались результаты, полученные на 236760 вакцинированных и 243308 невакцинированных лицах. Защитный эффект от вакцины в первый год достигал 95% (от 87 до 99% при 95% уровне достоверности) и распространялся на 2-й и 3-й годы после вакцинации, но этот результат не был признан статистически достоверным. В Финляндии вакцина серогруппы А продемонстрировала защитный эффект у детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет. Бустерный эффект в данных испытаниях также оказался статистически недостоверным. В развивающихся странах протективный эффект от введения полисахаридной серогруппы А вакцины наблюдался в группе детей в возрасте от одного года до пяти лет, но его эффективность для более узких возрастных групп не была очевидной [32].

Несмотря на высокую заболеваемость ГФМИ, вызванной менингококками серогруппы А в странах так называемого «менингитного пояса», ВОЗ не рекомендует введение полисахаридной менингококковой группы А вакцины в календарь прививок. Рекомендуется проводить массовые вакцинации по эпидемическим показаниям во время вспышек инфекции [33] (рис. 2).

В 1969 г. в армии США были проведены испытания полисахаридной менингококковой серогруппы С вакцины. Вакцина была введена 13763 волонтерам на 5 различных базах, что составило 20% от 68072 рекрутов, взятых под наблюдение. В иммунизированной группе наблюдался только один случай заболевания менингококковым менингитом, в то время как в контрольной группе заболело 38 человек. Таким образом, снижение заболеваемости на 87% в иммунизированной группе было статистически значимым [16].

В провинции Квебек (Канада) в 1992–1993 гг. была проведена массовая иммунизация полисахаридной вакциной се-



Рис. 2. Распространенность «менингитного пояса» в Африке [34].

рогруппы С. В общей сложности было проиммунизировано 84% населения в возрасте от 6 мес. до 20 лет (всего 1,9 млн. человек). В 1990–1998 гг. было проведено исследование заболеваемости менингитом серогруппы С до и после кампании иммунизации. После массовой иммунизации заболеваемость сократилась с 1,4 случая на 100 тыс. до 0,3 случая на 100 тыс. Вакцинация обеспечивала защиту в течение двух лет с достоверностью 95%. Эффективность вакцины прямо коррелировала с возрастом вакцинируемых. Для возраста 15–20 лет она составила 83%, для возраста 10–14 лет – 75%, для возраста 2–9 лет – 41%. Через 3–5 лет после вакцинации проективную активность выявить ни в одной группе не удалось. У детей младше двух лет вакцинация оказалась неэффективной (все 8 случаев заболевания менингитом в этой группе произошли у вакцинированных) [35]. Эти наблюдения подтверждают результаты изучения иммуногенности полисахаридной менингококковой серогруппы С вакцины: защитный эффект достаточно короток, у детей старше двух лет – невысок, а у детей младше двух лет практически отсутствует.

Широкое применение менингококковой полисахаридной вакцины серогрупп А и С способствовало заметному уменьшению заболеваемости, но не предотвратило полностью несколько больших вспышек. В частности, после вспышки менингококкового менингита 2007 г. в Северной Нигерии была проведена вакцинация 4-валентной полисахаридной менингококковой вакциной серогрупп А, С, W₁₃₅ и Y в 2008–2009 гг. До 2012 г. не отмечалось вспышек менингита, вызванного менингококком серогруппы С. Однако в 2013 г. и в 2014 г. наблюдалась заметная вспышка менингита серогруппы С. Причем заболеваемость составляла 673 на 100 тыс. населения, а смертность – 10,5%. Эпидемия была вызвана менингококком серогруппы С с клональным комплексом, до того неизвестным в мире ST-10217 [36].

Значительная часть менингококковых менингитов вызывается иными серогруппами, чем серогруппа А и серогруппа С, в частности, серогруппами W₁₃₅ и Y, которые приобретают все большее эпидемиологическое значение (рис. 3).

В Буркина-Фасо в 2002–2003 гг. вспышка была вызвана менингококком серогруппы W₁₃₅ (клональный комплекс ST-11). В Нигерии в 2006 г. вспышка была вызвана менингококком серогруппы X [37]. Полисахариды W₁₃₅ и Y иммуногенны как при одиночном введении, так и в комбинации с другими полисахаридами.

Полисахаридная 4-валентная менингококковая вакцина серогрупп А, С, W₁₃₅ и Y содержит по 50 мкг каждого полисахарида.

В 1982–1983 гг. в США было проведено испытание 4-валентной вакцины, в котором участвовали 73 ребенка в возрасте 2–8 лет. В результате этих исследований было установлено,



Рис. 3. Распространение серотипов *N. meningitidis* на карте мира.

но, что иммуногенность полисахаридов серогрупп W₁₃₅ и Y для взрослых такая же, как для полисахарида серогруппы А. Более чем у 90% детей указанной возрастной группы наблюдалось 4-кратное и более нарастание титров бактерицидных антител при введении полисахаридов серогрупп W₁₃₅ и Y. У детей младше 8 лет полисахариды серогрупп А и С были более иммуногенны, чем полисахариды серогрупп W₁₃₅ и Y. Бактерицидные антитела к штаммам серогрупп W₁₃₅ и Y у детей исчезали уже в течение 1-го года после вакцинации [17, 38].

С 1982 г. менингококковая вакцина, содержащая полисахариды серогрупп А, С, W₁₃₅ и Y, была признана пригодной для вакцинации призывников в США, а также для введения людям перед поездками в эндемичные районы, однако ее не рекомендовали для повсеместного рутинного использования. Данная вакцина была рекомендована также для применения при эпидемиологических вспышках заболеваемости менингококковой инфекцией серогруппы С [17, 38].

Вакцинация полисахаридными вакцинами мало влияет на циркуляцию возбудителя: наблюдается только временное снижение носительства менингококка. Исследования, проведенные в Африке с участием детей школьного возраста, не смогли продемонстрировать существенного снижения колонизации менингококками серогруппы А после вакцинации. Носительство менингококка серогруппы А у привитых в первые месяцы после вакцинации составило 12–35% [9]. Эти данные указывают, что вакцинация полисахаридными вакцинами не приводит к полной защите от носительства. Наибольший эффект от вакцинации наблюдается в закрытых популяциях, например, среди военнослужащих, наименьший эффект наблюдается в открытых популяциях, таких как дети из африканского «менингитного пояса».

Введение полисахаридных вакцин приводит к Т-независимому иммунному ответу. Капсульные полисахаридные вакцины вызывают образование антител в сыворотке в отсутствие Т-хелперов, т.е. капсульные полисахариды относятся к так называемым Т-независимым антигенам. Эти вакцины иммуногенны у детей старшего возраста и взрослых, но слабо иммуногенны для младенцев и повторные инъекции не производят бустерный эффект. У взрослых выработка антител отражает естественное праймирование и существование антикапсульных В-клеточных популяций. Введение капсульных полисахаридов ведет к запуску клональной экспансии В-лимфоцитов и производству ими антител класса IgM. При таком механизме иммунного ответа выработанная защита не долговременна и не способствует развитию иммунологической памяти. У большинства взрослых образуются протективные бактерицидные антитела в течение 7–10 сут после вакцинации. Титр антител достигает пика между 2 и 4 неделями, а затем в течение 2 лет падает до приблизительно 5% пиковых значений и остается на базовой линии в течение 10 лет. Иммунизированные младенцы и дети до двух лет часто демонстрируют низкий уровень сывороточных бактерицидных антител, несмотря на относительно высокие концентрации антикапсульных антител. Существенным недостатком полисахаридных вакцин также является низкая активность иммунного ответа у детей до двух лет, поскольку Т-независимые антигены трудно поддаются распознаванию несформировавшейся иммунной системой. Данный недостаток усложняет установление протективной концентрации антител против капсульных полисахаридов, коррелирующей с защитой от заболевания [9, 39].

В исследованиях, проведенных в 3 регионах Канады (Оттава, Галифакс, Виннипег) наблюдались 211 здоровых детей в

возрасте от 15 до 23 мес. Эти дети были иммунизированы полисахаридной вакциной серогруппы С. Было установлено, что у детей, первично привитых данной вакциной, введение второй дозы вакцины через 12 мес. вызывало снижение иммунного ответа. Таким образом, был подтвержден факт формирования иммунологической гипореактивности в результате повторных ревакцинаций менингококковыми полисахаридными вакцинами [40].

Позиция ВОЗ в отношении менингококковых вакцин. В виду того, что ГФМИ до настоящего времени представляют собой важную проблему для многих стран, ВОЗ уделяет вопросу вакцинопрофилактики МИ особое внимание.

В большинстве стран ГФМИ вызывается серогруппами А, В, С, X, W₁₃₅ и Y. Вакцины против серогруппы X не существует. В настоящее время ведутся разработки вакцины против серогруппы X на основе капсульного полисахарида X. Капсульный полисахарид X, подлинность которого была подтверждена ЯМР, был синтезирован с использованием капсульной полимераза (фермента менингококка серогруппы X). Капсульная полимераза была получена методом молекулярного клонирования в практически гомогенном виде [41]. Также ведутся доклинические испытания конъюгированной вакцины на основе полисахарида серогруппы X и мутантного белка CRM₁₉₇. Использовались три различные стратегии конъюгации полисахарида и белка. Все полученные конъюгаты оказались высокоиммуногенны для мышей и способствовали выработке бактерицидных антител [42].

Рекомендации ВОЗ по производству и контролю качества менингококковых полисахаридных вакцин опубликованы в Серии технических докладов ВОЗ (№ 658 1981 г.).

ВОЗ рекомендует странам с высоким уровнем заболеваемости (более 10 случаев на 100 тыс. населения в год) или промежуточным уровнем (от 2 до 10 случаев на 100 тыс. населения) и странам с частыми вспышками заболеваемости ввести соответствующие широкомасштабные программы вакцинации. В странах, где болезнь встречается редко (менее 2 случаев на 100 тыс. населения) менингококковая вакцинация рекомендована для групп населения с повышенным риском заболеть менингитом.

Лицензированные в международном масштабе полисахаридные вакцины против МИ как бивалентные (группы А и С), так и тетравалентные (группы А, С, Y, W₁₃₅), безопасны и иммуногенны для взрослых и детей старше двух лет.

Чрезвычайная иммунизация с применением полисахаридных вакцин серогрупп А и С или А, С, Y, W₁₃₅ рекомендуется для борьбы с вспышками МИ. Поскольку вспышки менингита имеют тенденцию поражать определенные возрастные группы, точная целевая группа населения для иммунизации может варьировать в зависимости от эпидемиологической ситуации. Во время вспышек инфекции группы С там, где возможно, необходимо рассматривать применение конъюгированных вакцин группы С для защиты младшей возрастной группы.

Недавний опыт показал, что во время больших вспышек менингита, возможности производства вакцин могут оказаться недостаточными. Это подчеркивает важность наличия достаточных чрезвычайных запасов соответствующих менингококковых вакцин в регионах, где имеются предпосылки для возникновения больших эпидемий.

При использовании полисахаридных вакцин нет достоверных свидетельств появления эффекта коллективного иммунитета, получаемого благодаря значительному сокращению носительства. Поэтому во время вспышек заболевания, необхо-

димо предпринимать усилия для охвата прививками всех лиц в группах высокого риска.

Хотя осуществление массовых кампаний иммунизации способствовало борьбе с крупными эпидемиями серогрупп А и С по всему миру, во многих регионах требуется проведение дополнительной работы по развитию потенциала эпиднадзора и реагирования, необходимых для достаточно быстрого выявления вспышек и иммунизации населения, для получения максимального эффекта.

В дополнение к их применению в чрезвычайных кампаниях по массовой иммунизации, менингококковые вакцины также рекомендуются для известных групп населения с особенно высоким риском (например, военнослужащих, лиц в тренировочных лагерях или интернатах, а также лиц, посещающих эндемичные районы), а также для лиц с иммунологической предрасположенностью к МИ (аспления и врожденные иммунные дефициты).

Ограниченные возможности полисахаридных вакцин, в частности низкая иммуногенность у новорожденных и детей младшего возраста, а также снижение реакции после введения бустерных доз послужили стимулом к развитию вакцин, в которых полисахариды связаны с белком-носителем (конъюгированные вакцины). В настоящее время все исследования ведутся в области создания конъюгированных вакцин.

Литература:

1. The Dumenil Lab [Internet]. 2013 [cited 2015 Jul 09]. Available from: <http://guillaumedumenilab.weebly.com/research-pictures.html>.
2. Абрамцева МВ, Тарасов АП, Немировская ТИ. Менингококковая инфекция. Современные представления о возбудителе, эпидемиологии, патогенезе и диагностике. Биопрепараты 2014; (3): 4–10.
3. Cohn AC, MacNeil JR, Clarck TA. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013; 62(RP-2): 1–28.
4. De Sousa AL, van de Beek, Scheld WM. Meningococcal Disease. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice.* 3rd ed. Edinburgh: Saunders; 2011. P. 174–83.
5. Дранкин ДИ, Иванов НР, Годлевская МВ. Менингококковая инфекция. Саратов: Изд-во Саратовского университета; 1977.
6. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequel. *Vaccine* 2012; Suppl. 2: B3–B9.
7. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record.* 2011, 86(47): 521–40.
8. Hedari CP, Khinkarly RW, Ddaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist.* 2014; (7): 85–9.
9. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines.* 6th ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier; 2013. P. 389–418.
10. Платонов АЕ, Харит СМ, Платонова ОВ. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции в мире и в России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2009; (5): 32–46.
11. Kuhns DW, Kisner P, Williams MP, Moorman PL. The control of the meningococcal meningitis epidemics by active immunization with meningococcus soluble toxin. *J Amer Med Assoc.* 1938; 110: 484–7.
12. Millar JW, Siess EE, Feldman HA, Silverman C, Frank P. In vivo and in vitro resistance to sulphadiazine in strains of *Neisseria meningitidis*. *J Amer Med Assoc.* 1963; 186: 139–41.
13. Scherp HW, Rake G. Studies on meningococcal infection. XIII. Correlation between antipolysaccharide and the antibody which protect mice against infection with type I meningococci. *J Exp Med.* 1945; 81: 85–92.
14. Kabat EA, Bezer AE. The effect of variation in molecular weight on the antigenicity of dextran in man. *Arch Biochem Biophys.* 1958; 78: 306–13.
15. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med.* 1969; 129: 1367–84.
16. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *New Engl J Med.* 1970; 282: 417–20.
17. Дельвиг АА, Семенов БФ, Розенквист Э, Робинсон ДГ. *Neisseria meningitidis: от антигенной структуры к новому поколению вакцин.* М.: Медицина; 2000.
18. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus III. Preparation and immunochemical properties of the

- group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med.* 1969; 129: 1349–65.
19. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus II. Development of natural immunity. *J Exp Med.* 1969; 129: 1327–48.
 20. De Voe IW. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev.* 1982; 46: 162–90.
 21. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA. Cutaneous reactions and antibody response to meningococcal group C polysaccharide vaccines in man. *J Infect Dis.* 1970; 121: 372–7.
 22. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *New Engl J Med.* 1970; 282: 417–20.
 23. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med.* 1969; 129: 1385–95.
 24. Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3(1): 77–87.
 25. The immunological basis for immunization series: module 15 – meningococcal disease. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publication/2010/9789241599849eng.pdf>.
 26. Ferrelrós CM, Criado MT. Prevention of meningococcal disease: present and future. *Rev Med Microbiol.* 1998; 9(1): 29–38.
 27. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, Banya WS. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1997; 175: 200–4.
 28. Gold R. Immunogenicity of meningococcal polysaccharides in man. In: Rudbach J, Baker P, eds. *Immunology of bacterial polysaccharides.* New York: Elsevier; 1979. P. 121–51.
 29. Zollinger WD, Moran E. Meningococcal vaccines – present and future. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85(Suppl. 1): 37–43.
 30. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Infect Dis.* 1979; 140: 690–7.
 31. Ceessy SJ, Allen SJ, Menon A, Todd JE. Decline in meningococcal antibody levels in African children five years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization. *J Infect Dis.* 1993; 167: 1212–6.
 32. Patel M, Lee CK. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD001093.
 33. World Health Organization. Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. *Weekly Epidemiol Record* 37, 2000; 75: 306–9.
 34. Brunette GW. *CDC Health Information for International Travel 2016.* New York: Oxford University Press; 2015.
 35. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *J Amer Med Ass.* 2001; 285: 177–81.
 36. Funk A, Uadiale K, Kamau C, Caugant DA, Ango U, Greig A. Sequential outbreaks due to a new strain of *Neisseria meningitidis* serogroup C in Northern Nigeria, 2013–2014. Available from: PLoS Curr. 2014. Published online 2014 December 29; 6.
 37. Collard JM, Issaka B, Zaneidou M, Hugonnet S, Nicolas P, Taha MK, Greenwood B, Jusot JF. Epidemiological changes in meningococcal meningitis in Niger from 2008 to 2011 and the impact of vaccination. *Infect Dis.* 2013; 13: 576–86.
 38. Broderick MP, Faix DJ, Hansen CJ, Blair PJ. Trends in meningococcal disease in the United States Military, 1971–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(9): 1430–7.
 39. Федосеев МВ, Галицкая МГ, Намазова ЛС. Эпоха конъюгированных вакцин: международный опыт успешного применения. *Педиатрическая фармакология* 2008; 5(6): 8–14.
 40. McDonald NE, Halperin SA, Law BJ. Induction of immunologic memory by conjugated vs. plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers. *J Amer Med Ass.* 1988; 280: 1685–9.
 41. Fiebig T, Berti F, Freiburger F, Pinto V, Claus H, Romano MR, Proietti D, Brogioni B, Stummeyer K, Berger M, Vogel U, Costantino P, Gerardy-Schan R. Functional expression of the capsule polymerase of *Neisseria meningitidis* serogroup X: A new perspective for vaccine development. *Glycobiology* 2014; (2): 150–8.
 42. Micoli F, Romano MR, Tontini M, Capeletti E, Gavini M, Proietti D, et al. Development of a glycoconjugate vaccine to prevent meningitis in Africa caused by meningococcal serogroup X. *PNAS* 2013; 110(47): 19077–82.
 4. De Sousa AL, van de Beek, Scheld WM. Meningococcal Disease. In: Guerrant RL, Walker DH, Weller PF, eds. *Tropical Infectious Diseases: Priciple, Pathogens and Practice.* 3rd ed. Edinburgh: WB. Saunders; 2011. P. 174–83.
 5. Drankin DI, Ivanov NR, Godlevskaya MV. Meningococcal disease. Saratov: Saratov University; 1977 (in Russian).
 6. Pace D, Pollard AJ. Meningococcal disease: clinical presentation and sequel. *Vaccine* 2012; Suppl. 2: B3–B9.
 7. World Health Organization. Meningococcal vaccines: WHO position paper. *Weekly epidemiological record.* 2011, 86(47): 521–40.
 8. Hedari CP, Khinkary RW, Ddaibo GS. Meningococcal serogroups A, C, W-135, and Y tetanus toxoid conjugate vaccine: a new conjugate vaccine against invasive meningococcal disease. *Infect Drug Resist.* 2014; (7): 85–89.
 9. Granoff DM, Harrison LH, Borrow R. Meningococcal vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines.* Sixth edition. Saunders, Elsevier; 2013. P. 389–418.
 10. Platonov AE, Harit SM, Platonova OV. Vaccination of meningococcal disease in the world and in Russia. *Epidemiol. vaksino profilaktika* 2009; (5): 32–46 (in Russian).
 11. Kuhns DW, Kiser P, Williams MP, Moorman PL. The control of the meningococcal meningitis epidemics by active immunization with meningococcus soluble toxin. *J Amer Med Assoc.* 1938; 110: 484–87.
 12. Millar JW, Siess EE, Feldman HA, Silverman C, Frank P. In vivo and in vitro resistance to sulphadiazine in strains of *Neisseria meningitidis*. *J Amer Med Assoc.* 1963; 186: 139–41.
 13. Scherp HW, Rake G. Studies on meningococcal infection. XIII. Correlation between antipolysaccharide and the antibody which protect mice against infection with type I meningococci. *J Exp Med.* 1945; 81: 85–92.
 14. Kabat EA, Bezer AE. The effect of variation in molecular weight on the antigenicity of dextran in man. *Arch Biochem Biophys.* 1958; 78: 306–13.
 15. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. IV. Immunogenicity of group A and group C meningococcal polysaccharides in human volunteers. *J Exp Med.* 1969; 129: 1367–84.
 16. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *New Engl J Med.* 1970; 282: 417–20.
 17. Delvig AA, Semenov BF, Rosenkvist E, Robinson DG. *Neisseria meningitidis*: from antigenic structure to the next generation of vaccines. Moscow: Meditsina; 2000 (in Russian).
 18. Gotschlich EC, Liu TY, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus III. Preparation and immunochemical properties of the group A, group B, and group C meningococcal polysaccharides. *J Exp Med.* 1969; 129: 1349–65.
 19. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus II. Development of natural immunity. *J Exp Med.* 1969; 129: 1327–48.
 20. De Voe IW. The meningococcus and mechanisms of pathogenicity. *Microbiol Rev.* 1982; 46: 162–90.
 21. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA. Cutaneous reactions and antibody response to meningococcal group C polysaccharide vaccines in man. *J Infect Dis.* 1970; 121: 372–7.
 22. Artenstein MS, Gold R, Zimmerly JG, Wyle FA. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *New Engl J Med.* 1970; 282: 417–20.
 23. Gotschlich EC, Goldschneider I, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus V. The effect of immunization with meningococcal group C polysaccharide on the carrier state. *J Exp Med.* 1969; 129: 1385–95.
 24. Balmer P, Borrow R. Serologic correlates of protection for evaluating the response to meningococcal vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2004; 3(1): 77–87.
 25. The immunological basis for immunization series: module 15 – meningococcal disease. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publication/2010/9789241599849eng.pdf>.
 26. Ferrelrós CM, Criado MT. Prevention of meningococcal disease: present and future. *Rev Med Microbiol.* 1998; 9(1): 29–38.
 27. Leach A, Twumasi PA, Kumah S, Banya WS. Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 1997; 175: 200–4.
 28. Gold R. Immunogenicity of meningococcal polysaccharides in man. In: Rudbach J, Baker P, eds. *Immunology of bacterial polysaccharides.* New York: Elsevier; 1979. P. 121–51.
 29. Zollinger WD, Moran E. Meningococcal vaccines – present and future. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85(Suppl. 1): 37–43.
 30. Gold R, Lepow ML, Goldschneider I, Draper TF. Kinetics of antibody production to group A and group C meningococcal polysaccharide vaccines administered during the first six years of life: prospects for routine immunization of infants and children. *J Infect Dis.* 1979; 140: 690–7.
 31. Ceessy SJ, Allen SJ, Menon A, Todd JE. Decline in meningococcal antibody levels in African children five years after vaccination and the lack of an effect of booster immunization. *J Infect Dis.* 1993; 167: 1212–6.
 32. Patel M, Lee CK. Polysaccharide vaccines for preventing serogroup A meningococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1: CD001093.
 33. World Health Organization. Detecting meningococcal meningitis epidemics in highly-endemic African countries. *Weekly Epidemiol Record* 37, 2000; 75: 306–309.

References

1. The Dumenil Lab [Internet]. 2013 [cited 2015 Jul 09]. Available from: <http://guillaumedumenillab.weebly.com/research-pictures.html>.
2. Abramtseva MV, Tarasov AP, Nemirovskaya TI. Meningococcal infection: Modern insight into epidemiology, pathogenesis, diagnosis and causative agent. *Biopreparaty* 2014; (3): 4–10 (in Russian).
3. Cohn AC, MacNeil JR, Clarck TA. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2013; 62(RP-2): 1–28.

34. Brunette GW. *CDC Health Information for International Travel 2016*. New York: Oxford University Press; 2015.
35. De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec. *J Amer Med Ass.* 2001; 285: 177–81.
36. Funk A, Uadiale K, Kamau C, Caugant DA, Ango U, Greig A. Sequential outbreaks due to a new strain of *Neisseria meningitidis* serogroup C in Northern Nigeria, 2013–2014. Available from: *PLoS Curr.* 2014. Published online 2014 December 29; 6.
37. Collard JM, Issaka B, Zaneidou M, Hugonnet S, Nicolas P, Taha MK, Greenwood B, Jusot JF. Epidemiological changes in meningococcal meningitis in Niger from 2008 to 2011 and the impact of vaccination. *Infect. Dis.* 2013; 13: 576–86.
38. Broderick MP, Faix DJ, Hansen CJ, Blair PJ. Trends in meningococcal disease in the United States Military, 1971–2010. *Emerg Infect Dis.* 2012; 18(9): 1430–7.
39. Fedoseenko MV, Galitskaya MG, Namazova LS. The era of conjugate vaccines: the international experience of successful application. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2008; 5(6): 8–14 (in Russian).
40. McDonald NE, Halperin SA, Law BJ. Induction of immunologic memory by conjugated vs. plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers. *J Amer Med Ass.* 1988; 280: 1685–9.
41. Fiebig T, Berti F, Freiburger F, Pinto V, Claus H, Romano MR, Proietti D, Brogioni B, Stummeyer K, Berger M, Vogel U, Costantino P, Gerardy-Schan R. Functional expression of the capsule polymerase of *Neisseria meningitidis* serogroup X: A new perspective for vaccine development. *Glycobiology* 2014; (2): 150–58.
42. Micoli F, Romano MR, Tontini M, Capeletti E, Gavini M, Proietti D, et al. Development of a glycoconjugate vaccine to prevent meningitis in Africa caused by meningococcal serogroup X. *PNAS* 2013; 110(47): 19077–82.

Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Abramtseva MV. 1st category expert of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations.

Tarasov AP. 1st category expert of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Nemirovskaya TI. Head of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Абрамцева Марина Витальевна. Эксперт 1-й категории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП.

Тарасов Андрей Павлович. Эксперт 1-й категории лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Немировская Татьяна Ивановна. Начальник лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Абрамцева Марина Витальевна; Abramtseva@exrmed.ru

Поступила 02.03.2015 г.

Принята 18.08.2015 г.