

Обзор мирового опыта применения зарегистрированных вакцин и разработки новых вакцин для профилактики пневмококковой инфекции

М. В. Савкина^{1,*}, М. А. Кривых¹, Н. А. Гаврилова¹, Л. В. Саяпина¹, Ю. И. Обухов¹, В. А. Меркулов^{1,2}, В. П. Бондарев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет),
Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Инфекция, вызванная *Streptococcus pneumoniae*, является наиболее частой причиной высокой заболеваемости и смертности среди детей до 5 лет, людей с ослабленным иммунитетом и пожилых. Несмотря на значительный успех, одобренные пневмококковые конъюгированные и полисахаридные вакцины имеют ограниченную эффективность, обеспечивая защиту от небольшой части известных серотипов пневмококков. Быстрое распространение мультирезистентных штаммов усугубляет глобальную проблему лечения инфекционного заболевания, вызванного *S. pneumoniae*. При этом появление новых штаммов возбудителя диктует необходимость включения новых серотипов в состав вакцин. Ввиду этого дальнейшее совершенствование вакцин для профилактики пневмококковых инфекций является актуальной задачей. Цель работы — рассмотрение достижений в разработке пневмококковых вакцин (полисахаридных, конъюгированных, цельноклеточных), а также вакцин на основе белковых антигенов и вакцин, снабженных системой доставки антигена. В настоящее время на основе данных геномики и протеомики усовершенствованы подходы к созданию полисахаридных и белковых вакцин, а также созданию цельноклеточных вакцин, имеющих потенциал для профилактического охвата населения от различных серотипов пневмококков, не вошедших в состав зарегистрированных пневмококковых вакцин. Важное значение при разработке вакцин имеет способ доставки антигена в клетку. Наиболее перспективной стратегией усовершенствования пневмококковых вакцин является создание вакцин на основе бактериоподобных или синтетических частиц, несущих несколько антигенов, в том числе поверхностные белки пневмококка. В заключение необходимо отметить, что наиболее приоритетными пневмококковыми вакцинами являются те, которые обеспечивают широкий комплекс защиты в отношении спектра циркулирующих серотипов пневмококка и, помимо развития системного иммунного ответа, вызывают индукцию местного иммунитета.

Ключевые слова: *Streptococcus pneumoniae*; конъюгированные вакцины; полисахаридные вакцины; цельноклеточные вакцины; пневмококковые вакцины на основе белковых антигенов; пневмококковые вакцины, снабженные системой доставки антигенов

Для цитирования: Савкина МВ, Кривых МА, Гаврилова НА, Саяпина ЛВ, Обухов ЮИ, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Обзор мирового опыта применения зарегистрированных вакцин и разработки новых вакцин для профилактики пневмококковой инфекции. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2021;21(4):234–243. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-234-243>

* Контактное лицо: Савкина Мария Владимировна; savkina@exmped.ru

Review of global use of licensed vaccines and development of new vaccines for the prevention of pneumococcal infection

M. V. Savkina^{1,*}, M. A. Krivykh¹, N. A. GavriloVA¹, L. V. Sayapina¹, Yu. I. Obukhov¹, V. A. Merkulov^{1,2}, V. P. Bondarev¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University),
8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

Streptococcus pneumoniae infection is the most common cause of high morbidity and mortality among children under 5 years of age, immunocompromised people, and the elderly. Despite significant success, the approved pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines are of limited efficacy, providing protection against a small fraction of the known pneumococcal serotypes. The rapid spread of multidrug-resistant strains exacerbates the global challenge of treating infection caused by *S. pneumoniae*. At the same time, the emerging new strains dictate the need to include new serotypes into vaccines. In view of this, further improvement of vaccines for the prevention of pneumococcal infections is an urgent task. The aim of this study was to review advances in the development of polysaccharide, conjugate, whole-cell pneumococcal vaccines, as well as vaccines based on protein antigens and vaccines with an antigen delivery system. Genomics and proteomics data have helped to improve approaches to the creation of polysaccharide and protein-based vaccines, as well as whole-cell vaccines with the potential for population prophylactic coverage against various pneumococcal serotypes that are not included in the licensed pneumococcal vaccines. The method of antigen delivery to the cell is of great importance in the development of vaccines. The most promising strategy for improving pneumococcal vaccines

is the creation of vaccines based on bacterium-like or synthetic particles carrying several antigens, including pneumococcal surface proteins. In conclusion, it should be noted that top-priority vaccines are those that provide a wide range of protection against circulating pneumococcal serotypes and, in addition to eliciting a systemic immune response, also induce local immunity.

Key words: *Streptococcus pneumoniae*; conjugate vaccines; polysaccharide vaccines; whole-cell vaccines; protein-based pneumococcal vaccines; pneumococcal vaccines with an antigen delivery system

For citation: Savkina MV, Krivikh MA, Gavrilova NA, Sayapina LV, Obukhov Yul, Merkulov VA, Bondarev VP. Review of global use of licensed vaccines and development of new vaccines for the prevention of pneumococcal infection. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(4):234–243. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-234-243>

*Corresponding author: Maria V. Savkina; savkina@expmed.ru

Бактерии *Streptococcus pneumoniae* (пневмококк) являются одними из основных возбудителей синуситов и отитов, а также тяжелых и жизнеугрожающих инфекционных заболеваний (менингит, пневмония, сепсис). Пневмококковая инфекция главным образом передается воздушно-капельным путем. Существует более 93 серотипов пневмококков, из которых на долю 6–11 серотипов приходится более 70% всех пневмококковых заболеваний у детей¹. Особенно восприимчивы к пневмококковым инфекциям дети с хроническими заболеваниями (болезни сердца и легких, диабет или ВИЧ-инфекция)². Инфекционные болезни, вызванные *S. pneumoniae*, также являются одной из основных причин высокой смертности пожилых людей и людей с ослабленным иммунитетом [1, 2]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно 75% случаев инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) и 83% пневмококкового менингита возникают у детей в возрасте до двух лет. При этом в странах с низким и средним уровнем дохода коэффициент летальности от сепсиса, вызванного *S. pneumoniae*, составляет до 20%, от менингита — до 50%³.

Некоторые серотипы *S. pneumoniae* способны колонизировать носоглотку и при способности к активной инвазии становятся преобладающими в инфекционном процессе. Ранее проведенные многочисленные исследования позволили определить факторы вирулентности *S. pneumoniae*, которые способствуют колонизации и развитию пневмококковой инфекции [3]. Полученные данные позволили подобрать антигены, на основе которых созданы современные вакцины [4, 5].

Для предотвращения заболеваний, вызываемых пневмококковой инфекцией, таких как менингит, пневмония и сепсис, ВОЗ рекомендует в национальные программы вакцинации включать пневмококковую конъюгированную вакцину (ПКВ)⁴.

Следует отметить, что, несмотря на значительный успех, зарегистрированные ПКВ и пневмококковые полисахаридные вакцины (ППВ) имеют ограниченную специфичность и обеспечивают защиту от небольшой части известных серотипов пневмококков. Быстрое распространение мультирезистентных штаммов, в свою очередь, усугубляют глобальную проблему лечения пневмококковых инфекций. На основании анализа данных, полученных в ходе проведения мониторинга после внедрения вакцин, показано, что в выделенных клинических изолятах обнаружены серотипы, отсутствующие в вакцинах,

что требует оптимизации состава вакцин (замещения или дополнения спектра серотипов) [4].

Цель работы — рассмотрение достижений в разработке пневмококковых вакцин (полисахаридных, конъюгированных, цельноклеточных), а также вакцин на основе белковых антигенов и вакцин, снабженных системой доставки антигена.

Преqualified вакцины ВОЗ полисахаридные пневмококковые вакцины

В настоящее время доступны два типа пневмококковых вакцин: неконъюгированные вакцины на основе полисахаридов (23-валентная ППВ, ППВ23) и полисахаридные конъюгированные вакцины (10-валентная ПКВ, ПКВ10 и 13-валентная ПКВ, ПКВ13). В Российской Федерации данные вакцины зарегистрированы под торговыми наименованиями: Пневмовакс[®] 23, Синфлорикс и Превенар[®] 13 (табл. 1).

Вакцины (Синфлорикс и Превенар 13[®]) входят в перечень преqualified вакцин ВОЗ⁵. В 2019 г. ВОЗ провела предварительную квалификацию еще двух форм выпуска 10-валентной ПКВ (Пневмосил[®]) Института сывороток Индии (SII). Таким образом, в настоящее время общее количество преqualified вакцин ВОЗ достигло трех наименований (в семи формах выпуска) от трех производителей (табл. 1)⁶. Несмотря на то что Синфлорикс и Пневмосил[®] содержат полисахариды одинакового количества серотипов, они различаются по двум серотипам: в вакцине Синфлорикс содержатся полисахариды серотипов 4 и 18С, а в вакцине Пневмосил[®] — 6А и 19А.

Следует обратить внимание на то, что в августе 2019 г. 23-валентная ПКВ китайского производителя Beijing Minhai Biological Technology Co., Ltd., успешно прошла проверку Государственного управления по лекарственным средствам Китая и получила сертификат на выпуск⁷, а в декабре 2019 г. в Китае зарегистрирована 13-валентная ПКВ компании Walvax[®].

Факторы вирулентности *Streptococcus pneumoniae*

Одним из главных факторов вирулентности *S. pneumoniae* является цитолитический токсин пневмолизин (Ply), который функционирует как лиганд Toll-подобных

¹ Pneumococcal conjugate vaccine supply and demand update. UNICEF; 2020. <https://www.unicef.org/supply/media/4636/file/Pneumococcal-conjugate-vaccine-supply-update-July2020.pdf>

² Там же.

³ Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper — February 2019. *Wkly Epidemiol Rec*. 2019;94(8):85–103. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/310970>

⁴ WHO Prequalified Vaccines. Geneva; 2020. https://extranet.who.int/pqweb/vaccines/prequalified-vaccines?field_vaccines_effective_date%5Bdate%5D=&field_vaccines_effective_date_1%5Bdate%5D=&field_vaccines_type%5B%5D=Pneumococcal+%28conjugate%29&field_vaccines_name=&search_api_views_fulltext=&field_vaccines_number_of_doses=

⁵ Там же.

⁶ Там же.

⁷ <http://en.biominhai.com/news/224.html>

⁸ Pneumococcal conjugate vaccine supply and demand update. UNICEF; 2020. <https://www.unicef.org/supply/media/4636/file/Pneumococcal-conjugate-vaccine-supply-update-July2020.pdf>

рецепторов, активирует систему комплемента и стимулирует выработку различных провоспалительных цитокинов [6]. Пневмококковый поверхностный белок А (PspA) ингибирует фиксацию компонента комплемента С3 на поверхности клеточной стенки бактерии и способствует накоплению бактерий при носительстве [7]. Аутолизин (LytA) расщепляет клеточную стенку бактерии, что приводит к высвобождению пневмолизина и других токсичных компонентов [8], а также подавляет образование С3 конвертазы [9]. Пневмококковый поверхностный антиген А (PsaA) связывает ионы металла (марганца), что способствует защите пневмококка от окислительного стресса [3]. PiaA, компонент ABC-транспортной

системы, участвует в доставке железа для роста бактерий [8]. Нейраминидаза (NanA)/сиалидаза расщепляет концевые остатки сиаловой кислоты на поверхности эпителиальных клеток, что способствует адгезии и колонизации *S. pneumoniae* [3], а также дегликозилирует компоненты системы комплемента хозяина [10].

Разрабатываемые новые полисахаридные пневмококковые вакцины

В настоящее время разрабатывается более десяти новых пневмококковых вакцин (табл. 2), находящихся на различных стадиях клинических исследований (КИ).

Таблица 1. Преквалифицированные ВОЗ пневмококковые вакцины
Table 1. WHO-prequalified pneumococcal vaccines

Дата преквалификации Prequalification date	Торговое наименование Trade name	Число доз Number of doses	Производитель Manufacturer
18.12.2019	Пневмосил® Pneumosil®	1	Институт сывороток Индии Serum Institute of India Pvt. Ltd.
18.12.2019	Пневмосил® Pneumosil®	5	
20.08.2010	Превенар 13® Prevenar 13®	1	Пфайзер Европа Pfizer Europe MA EEIG
14.07.2016	Превенар 13® (многодозовая форма выпуска) Prevenar 13® (multidose vial)	4	
30.10.2009	Синфлорикс Synflorix	1	ГлаксоСмитКлайн GlaxoSmithKline Biologicals SA
19.03.2010	Синфлорикс Synflorix	2	
16.10.2017	Синфлорикс Synflorix	4	

Таблица 2. Разрабатываемые полисахаридные пневмококковые вакцины
Table 2. Polysaccharide pneumococcal vaccines currently under development

Препарат Product	Серотип Serotype	Стадия разработки Development stage	Производитель Manufacturer	Источник Reference
ПКВ13 PCV13	–	Завершена фаза 3 КИ Phase 3 trials completed	Пекин Минхай Beijing Minhai	Сноска ⁹ Footnote ⁹
ПКВ12/11 PCV12/11	–	Завершена фаза 2 КИ Phase 2 trials completed	ГлаксоСмитКлайн GlaxoSmithKline	[11]
ПКВ12 PCV12	–	Завершена фаза 1 КИ Phase 1 trials completed		[11]
ПКВ24 PCV24	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20B, 22F, 33F	Завершена фаза 1 КИ Phase 1 trials completed	Аффинивакс Инк Affinivax Inc	[12]
Мультивалентная ПКВ Multivalent PCV	–	Завершена фаза 2 КИ Phase 2 trials completed	ЭлДжи Кемикалс LG Chemicals	Сноска ¹⁰ Footnote ¹⁰
ПКВ15 (V114) PCV15 (V114)	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 22F, 33F	Поданы заявки в FDA и EMA на лицензирование. Фаза 2 КИ в России (в процессе) Marketing authorisation applications submitted to the FDA and EMA. Ongoing Phase 3 trials in Russia	Мерк Merck Sharp & Dohme Corp	Сноска ¹¹ Footnote ¹¹
ПКВ24 PCV24	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 2, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 20, 22F, 33F	Фаза 2 КИ (в процессе) Ongoing Phase 2 trials	Мерк Merck Sharp & Dohme Corp	[12] Сноска ¹² Footnote ¹²

⁹ Pneumococcal conjugate vaccine supply and demand update. UNICEF; 2020. <https://www.unicef.org/supply/media/4636/file/Pneumococcal-conjugate-vaccine-supply-update-July2020.pdf>

¹⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03467984>

¹¹ <https://www.merck.com/news/merck-submits-applications-for-licensure-of-v114-the-companys-investigational-15-valent-pneumococcal-conjugate-vaccine-for-use-in-adults-to-the-u-s-fda-and-european-medicines-agency/>

¹² <https://www.merck.com/wp-content/uploads/sites/5/2020/08/Merck-Public-Pipeline.pdf>

Препарат Product	Серотип Serotype	Стадия разработки Development stage	Производитель Manufacturer	Источник Reference
ПКВ10 PCV10	—	Фаза 2 КИ (в процессе) Ongoing Phase 2 trials	Панацеабиотек PanaceaBiotech	Сноска ¹³ Footnote ¹³
ПКВ20 PCV20	1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F, 8, 10A, 11A, 12F, 15B/C, 22F, 33F	Зарегистрирована в США Licensed in the USA	Пфайзер Pfizer	Сноска ¹⁴ Footnote ¹⁴
ППВ23 PPV23	—	Завершена фаза 3 КИ Phase 3 trials completed	СиновакБиотек SinovacBiotech	[13]
Мультивалентная ПКВ Multivalent PCV	—	Фаза 2 КИ (в процессе) Ongoing Phase 2 trials	СК Биосайенс SK Bioscience	Сноска ¹⁵ Footnote ¹⁵
ПКВ13 PCV13	—	Завершена фаза 3 КИ Phase 3 trials completed	ООО «Нанолек» Nanolek ООО	Сноска ¹⁶ Footnote ¹⁶
ПКВ13 (Пневмоксил 13) PCV13 (Pneumoxil 13)	—	Завершена фаза 3 КИ Phase 3 trials completed	ОАО «Биомед» им. И.И. Мечникова I.I. Mechnikov Biomed ОАО	Сноска ¹⁷ Footnote ¹⁷

Примечание. ПКВ — пневмококковая конъюгированная вакцина, ППВ — пневмококковая полисахаридная вакцина, ПКВ10, 12, 13, 15, 20, 24 — 10-, 12-, 13-, 15-, 20-, 24-валентная ПКВ, ППВ23 — 23-валентная полисахаридная вакцина, КИ — клинические исследования, «—» — нет данных.
Note. PCV—pneumococcal conjugate vaccine, PPV—pneumococcal polysaccharide vaccine, PCV10, 12, 13, 15, 20, 24—10-, 12-, 13-, 15-, 20-, 24-valent PCV, PPV23—23-valent polysaccharide vaccine, FDA—U.S. Food and Drug Administration, EMA—European Medicines Agency, — no data available.

В исследовании H.L. Stacey с соавт. [14] убедительно продемонстрировано, что препарат с более широкой валентностью ПКВ15 имеет профиль безопасности, сравнимый с профилем безопасности препарата ПКВ13. Препарат ПКВ15 (включает антигены серотипов вакцины ПКВ13 с добавлением антигенов серотипов 22F и 33F) индуцировал серотип-специфический иммунный ответ к антигенам всех 15 вакцинных серотипов, и данные иммунные ответы не уступали таковым от применения ПКВ13 для общих серотипов, измеряемых как по серотип-специфической опсонофагоцитарной активности (ОФА), так и по средним геометрическим титров антител (IgG).

Компания Пфайзер провела оценку эффективности и безопасности 20-валентной ПКВ (20vPnC). Вакцина 20vPnC включает антигены 13 серотипов препарата Превенар 13[®] и антигены семи дополнительных серотипов (8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F и 33F), которые также вызывают инвазивную пневмонию и менингит¹⁸. Семь новых серотипов часто характеризуются устойчивостью к антибиотикам, а вызванная ими инфекция — высокой летальностью¹⁹. КИ фазы 1 на здоровых взрослых добровольцах (18–49 лет) показали значительную функциональную ОФА и гуморальные ответы на антигены всех серотипов вакцины [15]. Завершены КИ фазы 3²⁰, проводившиеся на 6000 взрослых, включая популяции невакцинированных взрослых и взрослых, ранее получивших вакцину от пневмококковой инфекции. Продemonстрирована эквивалентность иммунных ответов (среднее геометрическое титров ОФА) для всех 20 серотипов вакцины, а также устойчивая и стойкая

иммуногенность. Выявлен приемлемый профиль безопасности и переносимости вакцины 20vPnC, сходный с ПКВ13 [16]. Компания Пфайзер 8 июня 2021 г. объявила, что Управление по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) одобрило Prevenar 20[™] (пневмококковая 20-валентная конъюгированная вакцина) для профилактики инвазивных пневмококковых инфекций и пневмонии у взрослых в возрасте 18 лет и старше²¹.

Современные тенденции в разработке пневмококковых вакцин

Большое внимание ученых направлено на разработку цельноклеточных, полисахаридных и белковых пневмококковых вакцин. В таблице 3 приведены находящиеся в разработке цельноклеточные пневмококковые вакцины и вакцины на основе белков *S. pneumoniae*.

Пневмококковые вакцины на основе белковых антигенов

Факторы вирулентности пневмококков, которые имеют консервативные последовательности и широко представлены во всех серотипах, являются предпочтительными кандидатами для разработки вакцин. К тому же вакцина на основе белковых антигенов дешевле в производстве, чем ПКВ. Несколько пневмококковых белков были изучены в качестве кандидатов в вакцины, например PspA, Ply, PsaA, PhtD и EF-Tu (табл. 3).

Разработанные пневмококковые вакцины на основе рекомбинантных авирулентных штаммов *Salmonella typhi*

¹³ Pneumococcal conjugate vaccine supply and demand update. UNICEF; 2020. <https://www.unicef.org/supply/media/4636/file/Pneumococcal-conjugate-vaccine-supply-update-July2020.pdf>

¹⁴ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent>

¹⁵ https://www.skbioscience.co.kr/en/tech/rnd_01

¹⁶ <http://grls.rosminzdrav.ru>

¹⁷ Там же.

¹⁸ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent>

¹⁹ Там же.

²⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03828617>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03835975>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03760146>

²¹ <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-prevnar-20tm-pfizers-pneumococcal-20-valent>

Таблица 3. Цельноклеточные пневмококковые вакцины и вакцины на основе белков *S. pneumoniae*, находящиеся в разработке

Table 3. Whole-cell pneumococcal and protein-based *S. pneumoniae* vaccines under development

Тип вакцины Vaccine type	Стадия разработки Development stage	Источник Reference
Пневмококковые вакцины на основе белковых антигенов Protein-based pneumococcal vaccines		
Вакцины, содержащие белок PspA Vaccines containing PspA		
Рекомбинантные авирулентные векторные вакцины на основе штамма <i>Salmonella typhi</i> , экспрессирующего PspA Recombinant avirulent <i>Salmonella typhi</i> vector vaccines expressing PspA	Завершена фаза 1 КИ Phase 1 trials completed	Сноска ²² Footnote ²²
Вакцины, содержащие белки Ply, PhtD, PspA, PsaA и PiuA Vaccines containing Ply, PhtD, PspA, PsaA, and PiuA		
Комбинация белков Ply, PhtD и вакцины Синфлорикс Combination of Ply, PhtD proteins and Synflorix vaccine	Завершена фаза 1 и 2 КИ Phase 1 and 2 trials completed	Сноска ²³ Footnote ²³
Вакцина PnuBioVax, содержащая белки Ply, PspA, PsaA и PiuA PnuBioVax vaccine containing Ply, PspA, PsaA, and PiuA proteins	Завершена фаза 1 КИ Phase 1 trials completed	Сноска ²⁴ Footnote ²⁴
Вакцины, содержащие белок EF-Tu Vaccines containing EF-Tu		
Рекомбинантная вакцина, содержащая рекомбинантный белок EF-Tu <i>S. pneumoniae</i> штамма D39 Recombinant vaccine containing recombinant EF-Tu protein of <i>S. pneumoniae</i> D39 strain	Доклинические исследования Preclinical studies	[17]
Цельноклеточные пневмококковые вакцины Whole-cell pneumococcal vaccines		
Цельноклеточная вакцина на основе штамма <i>S. pneumoniae</i> RM200 (RX1E PdTΔ <i>lytA</i>) Whole-cell vaccine based on <i>S. pneumoniae</i> RM200 strain (RX1E PdTΔ <i>lytA</i>)	Завершена фаза 2 КИ Phase 2 trials completed	Сноска ²⁵ Footnote ²⁵
Цельноклеточная вакцина (SPWCV)/Al на основе инактивированного неинкапсулированного штамма <i>S. pneumoniae</i> , адсорбированного на гидроксиде алюминия Whole-cell vaccine (SPWCV)/Al based on inactivated non-encapsulated <i>S. pneumoniae</i> strain adsorbed on aluminum hydroxide	Завершена фаза 1 КИ Phase 1 trials completed	Сноска ²⁶ Footnote ²⁶
Живой аттенуированный вакцинный штамм с делецией гена <i>lgt</i> инкапсулированного пневмококкового штамма TIGR4 <i>S. pneumoniae</i> (TIGR4Δ <i>lgt</i>) <i>S. pneumoniae</i> TIGR4 strain (TIGR4Δ <i>lgt</i>)	Доклинические исследования Preclinical studies	[18]

Примечание. PspA — пневмококковый поверхностный белок A, Ply — пневмолизин, PhtD — белок D пневмококковой гистидиновой триады, PcpA — пневмококковый холин-связывающий белок A, PsaA — пневмококковый поверхностный антиген A, PiuA — липопротеиновый компонент ABC-транспортёров железа *S. pneumoniae*, EF-Tu — прокариотический фактор элонгации, *lgt* — ген пролипопротеин диацилглицерил трансферазы, КИ — клинические исследования.

Note. PspA—pneumococcal surface protein A, Ply—pneumolysin, PhtD—protein D of the pneumococcal histidine triad, PcpA—pneumococcal choline binding protein A, PsaA—pneumococcal surface antigen A, PiuA—lipoprotein component of two *S. pneumoniae* iron-uptake ABC transporters, EF-Tu—prokaryotic elongation factor, *lgt*—prolipoprotein diacylglycerol transferase gene.

(RASV), экспрессирующих белок PspA, при парентеральном введении оказывали защитное действие в исследованиях на мышах, зараженных вирулентным штаммом [19]. В дальнейшем для оценки безопасности и иммуногенности созданных вакцин, а также для выбора вектора *S. typhi*, который обеспечивает оптимальную доставку антигена PspA, в КИ фазы 1 изучали пероральный способ однократного введения взрослым людям²⁷.

Введение кандидатной вакцины на основе белка PspA обладает перекрестной защитой против нескольких серотипов пневмококков, вызывающих носительство и инвазивные инфекции, что показано на моделях на животных [20]. В КИ фазы 1 вакцины на основе белка PspA продемонстрировали

безопасность и иммуногенность. Показано, что выделенные от вакцинированных людей антитела к PspA после введения мышам защищали их от пневмококковой инфекции [21]. Однако дальнейшее использование полноразмерного белка PspA вызывает опасения, так как данный белок имеет области гомологии с человеческим белком миозином, что может вызывать образование аутоантител и способствовать развитию воспалительных заболеваний сердца. В связи с этим поиск новых вариантов для разработки вакцин на основе PspA сосредоточен на обнаружении тех областей PspA, которые не содержат гомологии с миозином [4].

В ряде проведенных исследований показано, что пневмококковый поверхностный белок C (PspC) обладает

²² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01033409>

²³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00707798>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00985751>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262872>

²⁴ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02572635>

²⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097472>

²⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537185>

²⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01033409>

высокой иммуногенностью [22, 23]. Продемонстрировано, что антитела против PspC способны обеспечивать защиту от носительства и против развития инвазивной инфекции у мышей. Однако, несмотря на присутствие гена белка PspC почти у всех пневмококков, этот белок является весьма полиморфным, а варианты различаются по способности связывать фактор H (белок, регулирующий систему комплемента). Результаты исследования показали, что штамм *S. pneumoniae*, экспрессирующий вариант PspC, вызывающий образование специфичных антител, не защищает мышей против других вариантов PspC, что связано с высокой вариабельностью белка [22].

Проведенные исследования разработанной рекомбинантной кандидатной вакцины на основе белка гистидиновой триады PhtD выявили способность защищать иммунизированных мышей и приматов против пневмококковой колонизации носоглотки и легких [24–27]. Безопасность и иммуногенность рекомбинантной вакцины на основе белка PhtD доказана при введении взрослым добровольцам (18–50 лет) в КИ фазы 1, а вторая бустерная вакцинация приводила к увеличению уровня антител к PhtD [28]. Кроме этого выявлено, что человеческие антитела против PhtD обеспечивают пассивную защиту мышей против развития инфекции [29].

Изучение белков Ply и PhtD, введенных отдельно или в комбинации, показало, что белки защищали мышей от пневмококковой инфекции [25, 30]. КИ были проведены компанией ГлаксосмитКляйн для оценки безопасности, реактогенности и иммуногенности различных составов вакцины на основе пневмококковых белков Ply и PhtD в сравнении с препаратом Синфлорикс у взрослых и детей. В КИ фазы 1 здоровые взрослые (18–40 лет) получили две дозы одного из шести различных составов вакцин, содержащих инактивированный пневмолизин (dPly) или PhtD, или смесь двух белков (dPly и PhtD), или их комбинации в сочетании с вакциной Синфлорикс²⁸. Участники контрольной группы получали однократную дозу 23-валентной ППВ (Пневмовакс 23™). Результаты показали, что составы вакцин, содержащие dPly и PhtD, отдельно или в сочетании с Синфлорикс, дают хорошую переносимость и иммуногенность [31]. В другом завершеном КИ фазы 2 дети от 12 до 23 месяцев получали одну из четырех исследуемых вакцин, содержащих суспензию из белков dPly и PhtD или их сочетания с Синфлорикс²⁹. Вакцина Синфлорикс использовалась в качестве контроля. Все составы вакцины хорошо переносились и были иммуногенны при введении в виде двух доз при первичной вакцинации с последующей бустерной дозой. В завершеном КИ фазы 2 влияние двух составов вакцин, содержащих dPly и PhtD в сочетании с Синфлорикс, оценивали у детей в возрасте 8–10 недель и у детей в возрасте 2–4 года³⁰. Вакцинация Синфлорикс/dPly/PhtD детей в возрасте 2–4 лет, ранее не получавших вакцину, показала хорошую переносимость и иммуногенность. При этом включение пневмококковых белков в вакцину Синфлорикс не оказало влияния на колонизацию пневмококков в носоглотке, несмотря на ранее показанную в клинических исследованиях у взрослых и детей иммуногенность этих составов и доказанную в доклинических исследованиях способность снижать колонизацию слизистых у мышей и приматов. Возможно, это связано с различиями в путях иммунизации и исходном иммунном статусе. Вместе с тем наличие взаимосвязи между воздействием вакцин на основе пневмококковых белков dPly/PhtD и распространенностью

носоглоточного носительства *S. pneumoniae* еще предстоит определить [32].

Исследование трехвалентной белковой вакцины PPrV, несущей рекомбинантные белки PspA, PhtD и PlyD1, показало, что иммунизация мышей данным препаратом защищает их от летального заражения *S. pneumoniae* [33]. В КИ фазы 1, проведенных компанией Sanofi Pasteur, кандидатная вакцина PPrV оказалась безопасной и иммуногенной для взрослых и детей [34]. Вакцина обеспечивает защиту посредством вовлечения макрофагального звена и комплементзависимых механизмов, а также снижения прикрепления пневмококка к эпителию слизистой и колонизации носоглотки [35].

Новая пневмококковая вакцина PnuBioVax, содержащая четыре белковых антигена Ply, PspA, PsaA и PiuA, сконструирована на основе штамма *S. pneumoniae* серотипа 4 TIGR4 с мутацией в гене *ply* с сохранением иммуногенности токсина, способности активировать систему комплемента, Toll-подобный рецептор 4 и миграцию CD4 T-клеток [36]. В доклинических исследованиях было продемонстрировано, что при проведении анализа ОФА сыворотки крови кроликов, иммунизированных PnuBioVax, вызывали нейтрализацию вакцинного штамма TIGR4, а также штаммов серотипов 6B, 19F и 15B. В экспериментах *in vitro* было показано, что инкубация пневмококков в иммунных сыворотках приводила к агрегации бактерий, подавлению опосредованного пневмолизином лизиса эритроцитов и снижению бактериальной инвазии в эпителиальные клетки легких [36, 37]. Таким образом, вакцина PnuBioVax обладает расширенным потенциалом для защиты с вовлечением нескольких механизмов действия независимо от серотипов пневмококка. Вакцина PnuBioVax прошла фазу 1 КИ³¹, по результатам которых была показана безопасность и иммуногенность на здоровых взрослых (18–40 лет) [37].

Разработана кандидатная рекомбинантная вакцина против пневмококковой инфекции, содержащая белок EF-Tu штамма D39 *S. pneumoniae* [17]. Выявлено, что иммунизация мышей рекомбинантным белком EF-Tu вызывала у них значительное увеличение продукции цитокинов, включая IL-6, TNF- α , IFN- γ и IL-17. Кроме этого наблюдалось увеличение популяции CD4⁺ T-клеток спленцитов мышей, а также повышение уровня антител IgG1 и IgG2a. Иммунизация мышей рекомбинантным белком EF-Tu обеспечивала защиту в условиях заражения летальной дозой штаммов *S. pneumoniae* серотипа 2 и серотипа 15A, обладающего множественной лекарственной устойчивостью [17]. Следовательно, пневмококковый белок EF-Tu можно рассматривать в качестве кандидата при разработке серотипнезависимой вакцины против пневмококковой инфекции.

Цельноклеточные пневмококковые вакцины

Исследования в отношении цельноклеточных вакцин показали, что инактивированные неинкапсулированные клетки бактерий *S. pneumoniae* были способны обеспечивать серотипнезависимую защиту, вызывать как гуморальный, так и клеточные иммунные ответы против множества пневмококковых антигенов у животных [38–40].

Сконструирована инактивированная цельноклеточная кандидатная вакцина на основе штамма *S. pneumoniae* RX1, полученного из мутантного капсулированного пневмококка серотипа 2, не способного к капсулированию. Вакцина, введенная

²⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00707798>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00985751>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262872>

²⁹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00985751>

³⁰ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01262872>

³¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02572635>

интраназально с холерным токсином в качестве адьюванта, обеспечивала защиту от колонизации *S. pneumoniae* и инвазивной пневмококковой инфекции у мышей и крыс в отношении инкапсулированных штаммов серотипов 6В и 3, а также значительно снижала колонизацию серотипами 6В, 14, 23F носоглотки и среднего уха у мышей [41].

Цельноклеточная вакцина RM200, инактивированная бета-пропиолактоном, созданная на основе *S. pneumoniae* штамма RM200 (RX1E PdTΔ*lytA*) с заменой гена *lytA* на ген устойчивости к канамицину, проявила хорошие защитные свойства от колонизации носоглотки *S. pneumoniae* серотипа 6В, а также стимулировала повышение уровня интерлейкина 17А (IL-17А) [42]. Доклинические исследования показали, что введение данной вакцины вместе с гидроксидом алюминия в качестве адьюванта приводило к увеличению титра IgG и уровня IL-17 [43]. Также для данной вакцины завершены КИ фазы 2 для определения оптимальной дозировки на здоровых молодых добровольцах кенийского происхождения (от 18 до 45 лет) и детей в возрасте от 12 до 15 месяцев³².

Результаты КИ фазы 1 для кандидатной цельноклеточной инактивированной вакцины (SPWCV)/Al на основе неинкапсулированного штамма *S. pneumoniae* с гидроксидом алюминия показали безопасность и иммуногенность вакцины³³. Введение вакцины приводило к индукции иммунного ответа на несколько пневмококковых антигенов, в том числе на PspA и Ply, и не вызывало развития нежелательных явлений. Кроме того, у вакцинированных выявлено повышение уровня Т-клеточных цитокинов, включая интерлейкин 17А [44].

Разработанная живая аттенуированная цельноклеточная вакцина на основе штамма *S. pneumoniae* D39, ослабленного за счет удаления гена *rep27* (*Δrep27*), обеспечивала серотипнезависимую защиту, препятствуя прикреплению и колонизации пневмококка. Проведенные исследования показали, что интраназальное введение кандидата в вакцины мышам обеспечивало длительную защиту от гетерологических штаммов и от вторичных пневмококковых инфекций [45, 46]. Так как возникли опасения по поводу вероятности реверсии пневмококка штамма *Δrep27* в фенотип дикого типа при иммунизации, то для повышения безопасности данной вакцины в штамме был дополнительно удален ген *comD*. Обнаружено, что иммунизация мышей аттенуированной цельноклеточной вакциной на основе штамма *S. pneumoniae* *Δrep27ΔcomD* приводила к значительному увеличению титра IgG к антигенам *S. pneumoniae* серотипа D39 и вызывала PspA-специфический IgG ответ. Кроме того, введение вакцины приводило к повышению выживаемости мышей более чем на 80% по сравнению с контрольной группой, а также снижению уровня пневмококковой колонизации независимо от серотипа. Безопасность и эффективность вакцины на основе штамма *S. pneumoniae* *Δrep27ΔcomD* была подтверждена на мышах с нормальным иммунным статусом и на иммунодефицитных мышах [47].

Сконструированный живой аттенуированный вакцинный штамм на основе инкапсулированного пневмококкового штамма TIGR4 с делецией гена пролипопротеин диацилглицерин трансферазы *igt* (TIGR4Δ*igt*), обладающий сниженной вирулентностью и воспалительной активностью, был способен защищать мышей от заражения гетерологическими штаммами пневмококка [18]. При этом интраназальная иммунизация мышей штаммом TIGR4Δ*igt* обеспечивала защиту от пневмококковой инфекции, вызываемой штаммами серотипов 2 (D39), 3 (wu2), 6В, 9В, 19F и 23F; индуцировала IgA и IgG2b-доминантные

иммунные ответы, обладающие перекрестной реактивностью к различным серотипам пневмококка. Полученные результаты показали, что TIGR4Δ*igt* является потенциальным кандидатом пневмококковой вакцины широкого спектра действия [18].

Цельноклеточные вакцины содержат все пневмококковые белковые антигены. Доклинические исследования и КИ фазы 1 показали, что цельноклеточные инактивированные вакцины или живые ослабленные вакцины на основе неинкапсулированного штамма *S. pneumoniae* способны обеспечивать серотипнезависимую защиту и стимулируют как гуморальные, так и клеточные иммунные ответы против нескольких антигенов.

Разработка пневмококковых вакцин, снабженных системой доставки антигенов

Перспективным подходом в разработке новых пневмококковых вакцин является использование систем доставки антигенов на основе микрочастиц и наночастиц. При введении сконструированной кандидатной вакцины на основе белка PspA и системы доставки в виде частиц на основе полимолочной кислоты (PLA) и поли(глицеринадипат-ко-ω-пентадекалктона) (PGA-co-PDL) наблюдали устойчивые IgG-ассоциированные иммунные ответы у мышей и крыс. При этом взаимодействие носителя с белком PspA не влияло на структурные и антигенные свойства PspA [48, 49].

Вакцины на основе бактериоподобных частиц обладают иммуностимулирующей активностью при местном применении в области слизистой оболочки носоглотки. Примером могут служить бактериоподобные частицы, содержащие гибридный белок на основе антигена и якорного белка AcpA — гидролазы клеточной стенки *Lactococcus lactis*, обладающие высокой протективной и адьювантной активностью [50]. Белковая кандидатная вакцина, содержащая антиген PspA, снабженная системой доставки на основе бактериоподобных частиц, обладала способностью к активации антигенпрезентирующих клеток, иммуностимулирующему действию при нанесении на слизистую оболочку и протективным эффектом, обеспечивая защиту от пневмококковой пневмонии у мышей при интраназальном заражении летальной дозой *S. pneumoniae* независимо от серотипа [51].

В работе Т. Gupalova с соавт. [52] описана новая пневмококковая инъекционная вакцина, в которой на поверхности живого пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3 экспрессируются антигены химерного белка PSPF, состоящего из фрагментов консервативных и иммуногенных поверхностных белков *S. pneumoniae* (PspA, PsaA, Spr1875) и концевых доменов флагеллина *Salmonella typhurium* (FlhC1) в качестве адьюванта. Результаты исследования вакцины на лабораторных мышах продемонстрировали появление специфических антител IgA и IgG, обеспечивающих защиту от инфицирования летальной дозой *S. pneumoniae*, что позволяет рассматривать рекомбинантный пробиотический штамм с химерным белком как возможный прототип пневмококковой вакцины [52].

Пневмококковая кандидатная вакцина на основе наночастиц хитозан-ДНК, содержащая нуклеотидную последовательность, кодирующую антиген PsaA, при интраназальной иммунизации мышей BALB/c вызывала увеличение уровней IFN-γ, IL-17A, IL-4, IgG и IgA в слизистой оболочке, а также обладала защитным действием против пневмококковой колонизации носоглотки [53]. При внутрибрюшинном заражении *S. pneumoniae* (серотипа 3 или 14) иммунизированных вакциной мышей наблюдали увеличение их выживаемости. Другая вакцина на основе наночастиц хитозана и 13-валентной пневмококковой

³² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02097472>

³³ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01537185>

конъюгированной вакцины (Превенар®13) вызывала при иммунизации значительное увеличение уровня антител подкласса IgG (IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3) к Pn14PS (пневмококковый полисахарид типа 14) [54].

Применение катионных липосом (липосомы DOTAP/DC-chol) способствовало повышению эффективности доставки антигена PspA к дендритным клеткам слизистой оболочки в назальной области у мышей, а также обеспечивало протективный эффект при инфицировании летальной дозой *S. pneumoniae* [55].

Интраназальная иммунизация мышей рекомбинантными липопротеинами — пневмококковым нуклеозид-связывающим белком (PnGA), метионин-связывающим белком (MetQ), L,D-карбоксипептидазой (DacB) и PsaA, с использованием субъединицы В холерного токсина в качестве адьюванта защищала от пневмококковой колонизации носоглотки после интраназального заражения штаммом *S. pneumoniae* D39 [56].

Таким образом, представленные варианты систем доставки антигена для разрабатываемых кандидатных вакцин против пневмококковой инфекции являются весьма перспективными и могут быть использованы в качестве носителей антигена в составе будущих вакцин, однако требуют дальнейшего изучения.

Заключение

В настоящее время исследования ученых направлены на разработку вакцин, которые должны обеспечивать широкий комплекс защиты от циркулирующих серотипов пневмококка. Некоторые из разработанных кандидатных вакцин уже находятся на завершающих стадиях клинических исследований. При этом выявлено, что сконструированные белковые и цельноклеточные вакцины проявляют эффективность вне зависимости от серотипа.

Живые аттенуированные вакцины, полученные путем введения нескольких мутаций в геноме пневмококка, главным образом делеций, характеризуются низкой патогенностью и способностью индуцировать местный и системный иммунный ответ на пневмококковую инфекцию, обеспечивая защиту слизистой от колонизации пневмококком. В то же время заслуживает внимания и новое направление разработки пневмококковых вакцин, основанное на использовании в качестве антигенов факторов вирулентности *S. pneumoniae*, характеризующихся высокой вариабельностью и различиями в уровнях экспрессии для разных серотипов. При этом идентификация высококонсервативных антигенных областей полноразмерных факторов вирулентности, идентичных у разных серотипов *S. pneumoniae*, позволяет создавать отдельные пептидные фрагменты факторов вирулентности и комбинировать их. Помимо этого, дальнейшая разработка вакцин, обеспечивающих серотипнезависимую защиту, может быть направлена на включение в состав вакцины бактериоподобных частиц или микрочастиц/наночастиц, содержащих антигенные белки, являющиеся факторами вирулентности *S. pneumoniae*, в частности PsaA или комбинацию из нескольких поверхностных антигенов.

Таким образом, наиболее перспективными пневмококковыми вакцинами являются те, которые обеспечивают широкий комплекс защиты в отношении спектра циркулирующих серотипов пневмококка и помимо развития системного иммунного ответа вызывают индукцию местного иммунитета, позволяющего предотвращать колонизацию слизистых на начальных стадиях заболевания.

Вклад авторов. *М. В. Савкина* — дизайн статьи, анализ данных литературы, написание текста рукописи; *М. А. Кривых* — существенный вклад в концепцию работы;

Н. А. Гаврилова — критический пересмотр содержания текста, доработка текста рукописи; *Л. В. Саляпина* — редактирование текста рукописи; *Ю. И. Обухов* — критическое обсуждение текста рукописи; *В. А. Меркулов* — окончательное утверждение версии рукописи для публикации; *В. П. Бондарев* — формирование концепции рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. *Maria V. Savkina*—elaboration of the study design, analysis of literature, writing of the text; *Maksim A. Krivikh*—participation in elaboration of the concept of the study; *Natalia A. Gavrilova*—revision of the text of the paper; *Lidia V. Sayapina*—editing of the text; *Yuriy I. Obukhov*—review of the text of the paper; *Vadim A. Merkulov*—approval of the final version of the paper for publication; *Vladimir P. Bondarev*—elaboration of the concept of the paper, approval of the final version of the paper for publication.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00005-21-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00005-21-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Конфликт интересов. В. А. Меркулов является главным редактором журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». В. П. Бондарев является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Vadim A. Merkulov is the Editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. Vladimir P. Bondarev is the Deputy Editor-in-chief of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Литература / References

1. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 2010;375(9730):1969–87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60549-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60549-1)
2. Wunderink RG, Waterer GW. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 2014;370:543–51. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1214869>
3. Kadioglu A, Weiser JN, Paton JC, Andrew PW. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. *Nat Rev Microbiol*. 2008;6(4):288–301. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1871>
4. Masomian M, Ahmad Z, Gew LT, Poh CL. Development of next generation *Streptococcus pneumoniae* vaccines conferring broad protection. *Vaccines*. 2020;8(1):132. <https://doi.org/10.3390/vaccines8010132>
5. Kwambana-Adams BA, Mulholland EK, Satzke C, ISPPD group. State-of-the-art in the pneumococcal field: Proceedings of the 11th International symposium on pneumococci and pneumococcal diseases (ISPPD-11). *Pneumonia*. 2020;12:2. <https://doi.org/10.1186/s41479-019-0064-y>
6. Hirst RA, Kadioglu A, O'callaghan C, Andrew PW. The role of pneumolysin in pneumococcal pneumonia and meningitis. *Clin Exp Immunol*. 2004;138(2):195–201. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02611.x>
7. Shaper M, Hollingshead SK, Benjamin WH Jr, Briles DE. PspA protects *Streptococcus pneumoniae* from killing by apolactoferrin, and antibody to PspA enhances killing of pneumococci by apolactoferrin. *Infect Immun*. 2004;72(9):5031–40. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.9.5031-5040.2004>
8. van der Poll T, Opal SM. Pathogenesis, treatment, and prevention of pneumococcal pneumonia. *Lancet*. 2009;374(9700):1543–56. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61114-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61114-4)
9. Andre GO, Converso TR, Politano WR, Ferraz LF, Ribeiro ML, Leite LCC, Darrieux M. Role of *Streptococcus*

- pneumoniae* proteins in evasion of complement-mediated immunity. *Front Microbiol.* 2017;8:224. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00224>
10. Mukerji R, Briles DE. New strategy is needed to prevent pneumococcal meningitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(4):298–304. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002581>
 11. Pichichero ME. Pneumococcal whole-cell and protein-based vaccines: changing the paradigm. *Expert Rev Vaccines.* 2017;16(12):1181–90. <https://doi.org/10.1080/14760584.2017.1393335>
 12. Klugman KP, Rodgers GL. Time for a third-generation pneumococcal conjugate vaccine. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):14–6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30513-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30513-2)
 13. Huang L, Wang L, Li H, Hu Y, Ru W, Han W, et al. A phase III clinical trial to evaluate the safety and immunogenicity of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) in healthy children, adults, and elderly. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(1):249–55. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1509648>
 14. Stacey HL, Rosen J, Peterson JT, Williams-Diaz A, Gakhar V, Sterling TM, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV-15) compared to PCV-13 in healthy older adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(3):530–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1532249>
 15. Thompson A, Lamberth E, Severs J, Scully I, Tarabar S, Ginis J, et al. Phase 1 trial of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine.* 2019;37(42):6201–07. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.08.048>
 16. Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, et al. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine.* 2021;39(38):5428–35. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.004>
 17. Nagai K, Domon H, Maekawa T, Hiyoshi T, Tamura H, Yonezawa D, et al. Immunization with pneumococcal elongation factor Tu enhances serotype-independent protection against *Streptococcus pneumoniae* infection. *Vaccine.* 2019;37(1):160–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.015>
 18. Jang A-Y, Ahn KB, Zhi Y, Ji H-J, Zhang J, Han SH, et al. Serotype-independent protection against invasive pneumococcal infections conferred by live vaccine with *Igt* deletion. *Front Immunol.* 2019;10:1212. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01212>
 19. Li Y, Wang S, Scarpellini G, Gunn B, Xin W, Wanda S-Y, et al. Evaluation of new generation *Salmonella enterica* serovar Typhimurium vaccines with regulated delayed attenuation to induce immune responses against PspA. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(2):593–8. <https://www.jstor.org/stable/40254825>
 20. Briles DE, Hollingshead SK, Nabors GS, Paton JC, Brooks-Walter A. The potential for using protein vaccines to protect against otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 2000;19(Suppl 1):S87–95. [https://doi.org/10.1016/S0264-410X\(00\)00285-1](https://doi.org/10.1016/S0264-410X(00)00285-1)
 21. Briles DE, Hollingshead SK, King J, Swift A, Braun PA, Park MK, et al. Immunization of humans with recombinant pneumococcal surface protein A (rPspA) elicits antibodies that passively protect mice from fatal infection with *Streptococcus pneumoniae* bearing heterologous PspA. *J Infect Dis.* 2000;182(6):1694–701. <https://doi.org/10.1086/317602>
 22. Georgieva M, Kagedan L, Lu Y-J, Thompson CM, Lipsitch M. Antigenic variation in *Streptococcus pneumoniae* PspC promotes immune escape in the presence of variant-specific immunity. *mBio.* 2018;9(2):e00264-18. <https://doi.org/10.1128/mBio.00264-18>
 23. Brooks-Walter A, Briles DE, Hollingshead SK. The *pspC* gene of *Streptococcus pneumoniae* encodes a polymorphic protein, PspC, which elicits cross-reactive antibodies to PspA and provides immunity to pneumococcal bacteremia. *Infect Immun.* 1999;67(12):6533–42. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.12.6533-6542.1999>
 24. Khan MN, Pichichero ME. CD4 T cell memory and antibody responses directed against the pneumococcal histidine triad proteins PhtD and PhtE following nasopharyngeal colonization and immunization and their role in protection against pneumococcal colonization in mice. *Infect Immun.* 2013;81(10):3781–92. <https://doi.org/10.1128/IAI.00313-13>
 25. Godfroid F, Hermand P, Verlant V, Denoël P, Poolman JT. Preclinical evaluation of the Pht proteins as potential cross-protective pneumococcal vaccine antigens. *Infect Immun.* 2011;79(1):238–45. <https://doi.org/10.1128/IAI.00378-10>
 26. Verhoeven D, Perry S, Pichichero ME. Contributions to protection from *Streptococcus pneumoniae* infection using the monovalent recombinant protein vaccine candidates PcpA, PhtD, and PlyD1 in an infant murine model during challenge. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(8):1037–45. <https://doi.org/10.1128/CI.00052-14>
 27. Denoël P, Philipp MT, Doyle L, Martin D, Carletti G, et al. A protein-based pneumococcal vaccine protects rhesus macaques from pneumonia after experimental infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 2011;29(33):5495–501. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.051>
 28. Seiberling M, Bologna M, Brookes R, Ochs M, Go K, Neveu D, et al. Safety and immunogenicity of a pneumococcal histidine triad protein D vaccine candidate in adults. *Vaccine.* 2012;30(52):7455–60. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.080>
 29. Brookes RH, Ming M, Williams K, Hopfer R, Gurunathan S, Gallichan S, et al. Passive protection of mice against *Streptococcus pneumoniae* challenge by naturally occurring and vaccine-induced human anti-PhtD antibodies. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(7):1836–9. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1039210>
 30. Hermand P, Vandercammen A, Mertens E, Di Paolo E, Verlant V, Denoël P, Godfroid F. Preclinical evaluation of a chemically detoxified pneumolysin as pneumococcal vaccine antigen. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(1):220–8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1234553>
 31. Leroux-Roels G, Maes C, De Boever F, Traskine M, Rüggeberg JU, Borys D. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a novel pneumococcal protein-based vaccine in adults: a phase I/II randomized clinical study. *Vaccine.* 2014;32(50):6838–46. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.052>
 32. Odutola A, Ota MOC, Antonio M, Ogundare EO, Saidu Y, Foster-Nyarko E, et al. Efficacy of a novel, protein-based pneumococcal vaccine against nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in infants: a phase 2, randomized, controlled, observer-blind study. *Vaccine.* 2017;35(19):2531–42. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.071>
 33. Verhoeven D, Xu Q, Pichichero ME. Vaccination with a *Streptococcus pneumoniae* trivalent recombinant PcpA, PhtD and PlyD1 protein vaccine candidate protects against lethal pneumonia in an infant murine model. *Vaccine.* 2014;32(26):3205–10. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.004>
 34. Brooks WA, Chang L-J, Sheng X, Hopfer R. Safety and immunogenicity of a trivalent recombinant PcpA, PhtD, and PlyD1 pneumococcal protein vaccine in adults, toddlers, and infants: a phase I randomized controlled study. *Vaccine.* 2015;33(36):4610–7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.078>
 35. Visan L, Rouleau N, Proust E, Peyrot L, Donadieu A, Ochs M. Antibodies to PcpA and PhtD protect mice against *Streptococcus pneumoniae* by a macrophage- and complement-dependent mechanism. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(2):489–94. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1403698>
 36. Hill S, Entwisle C, Pang Y, Joachim M, McIlgorm A, Dalton K, et al. Immunogenicity and mechanisms of action of PnuBioVax, a multi-antigen serotype-independent prophylactic vaccine against infection with *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine.* 2018;36(29):4255–64. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.122>
 37. Entwisle C, Hill S, Pang Y, Joachim M, McIlgorm A, Colaco C, et al. Safety and immunogenicity of a novel multiple antigen pneumococcal vaccine in adults: a phase 1 randomised clinical trial. *Vaccine.* 2017;35(51):7181–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.10.076>
 38. Liberman C, Takagi M, Cabrera-Crespo J, Sbroglio-Almeida ME, Dias WO, Leite LCC, Gonçalves VM. Pneumococcal whole-cell vaccine: optimization of cell growth of unencapsulated *Streptococcus pneumoniae* in bioreactor using animal-free medium.

- J Ind Microbiol Biotechnol.* 2008;35(11):1441–5. <https://doi.org/10.1007/s10295-008-0445-3>
39. Lu YJ, Leite L, Gonçalves VM, Dias WO, Liberman C, Fratelli F, et al. GMP-grade pneumococcal whole-cell vaccine injected subcutaneously protects mice from nasopharyngeal colonization and fatal aspiration-sepsis. *Vaccine.* 2010;28(47):7468–75. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.09.031>
40. Gonçalves VM, Dias WO, Campos IB, Liberman C, Sbrógio-Almeida ME, Silva EP, et al. Development of a whole cell pneumococcal vaccine: BPL inactivation, cGMP production, and stability. *Vaccine.* 2014;32(9):1113–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.091>
41. Malley R, Lipsitch M, Stack A, Saladino R, Fleisher G, Pelton S, et al. Intranasal immunization with killed unencapsulated whole cells prevents colonization and invasive disease by capsulated pneumococci. *Infect Immun.* 2001;69(8):4870–3. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.8.4870-4873.2001>
42. Lu YJ, Yadav P, Clements JD, Forte S, Srivastava A, Thompson CM, et al. Options for inactivation, adjuvant, and route of topical administration of a killed, unencapsulated pneumococcal whole-cell vaccine. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(6):1005–12. <https://doi.org/10.1128/CAI.00036-10>
43. Hogenesch H, Dunham A, Hansen B, Anderson K, Maisonneuve JF, Hem SL. Formulation of a killed whole cell pneumococcus vaccine — effect of aluminum adjuvants on the antibody and IL-17 response. *J Immune Based Ther Vaccines.* 2011;29(9):5. <https://doi.org/10.1186/1476-8518-9-5>
44. Keech CA, Morrison R, Anderson P, Tate A, Flores J, Goldblatt D, et al. A phase 1 randomized, placebo-controlled, observer-blinded trial to evaluate the safety and immunogenicity of inactivated *Streptococcus pneumoniae* whole-cell vaccine in adults. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(4):345–51. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002567>
45. Kim EH, Choi SY, Kwon MK, Tran TD, Park SS, Lee KJ, et al. *Streptococcus pneumoniae* pep27 mutant as a live vaccine for serotype-independent protection in mice. *Vaccine.* 2012;30:2008–19. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.073>
46. Seon SH, Choi JA, Yang E, Pyo S, Song MK, Rhee DK. Intranasal immunization with an attenuated pep27 mutant provides protection from influenza virus and secondary pneumococcal infections. *J Infect Dis.* 2018;217:637–40. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix594>
47. Kim SJ, Seon SH, Luong TT, Ghosh P, Pyo S, Rhee DK. Immunization with attenuated non-transformable pneumococcal pep27 and comD mutant provides serotype-independent protection against pneumococcal infection. *Vaccine.* 2019;37:90–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.11.027>
48. Anish C, Upadhyay AK, Sehgal D, Panda AK. Influences of process and formulation parameters on powder flow properties and immunogenicity of spray dried polymer particles entrapping recombinant pneumococcal surface protein A. *Int J Pharm.* 2014;466:198–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.03.025>
49. Kunda NK, Alfagih IM, Miyaji EN, Figueiredo DB, Gonçalves VM, Ferreira DM, et al. Pulmonary dry powder vaccine of pneumococcal antigen loaded nanoparticles. *Int J Pharm.* 2015;495:903–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.09.034>
50. van Roosmalen ML, Kanninga R, El Khattabi M, Neef J, Audouy S, Bosma T, et al. Mucosal vaccine delivery of antigens tightly bound to an adjuvant particle made from food-grade bacteria. *Methods.* 2006;38:144–9. <https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2005.09.015>
51. Lu J, Guo J, Wang D, Yu J, Gu T, Jiang C, et al. Broad protective immune responses elicited by bacterium-like particle-based intranasal pneumococcal particle vaccine displaying PspA2 and PspA4 fragments. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15:371–80. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1526556>
52. Gupalova T, Leontieva G, Kramskaya T, Grabovskaya K, Kuleshevich E, Suvorov A. Development of experimental pneumococcal vaccine for mucosal immunization. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218679. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0218679>
53. Xu JH, Dai WJ, Chen B, Fan XY. Mucosal immunization with PsaA protein, using chitosan as a delivery system, increases protection against acute otitis media and invasive infection by *Streptococcus pneumoniae*. *Scand J Immunol.* 2015;81:177–85. <https://doi.org/10.1111/sji.12267>
54. Haryono A, Salsabila K, Restu WK, Harmami SB, Safari D. Effect of chitosan and liposome nanoparticles as adjuvant codelivery on the immunoglobulin G subclass distribution in a mouse model. *J Immunol Res.* 2017;2017:9125048. <https://doi.org/10.1155/2017/9125048>
55. Tada R, Suzuki H, Takahashi S, Negishi Y, Kiyono H, Kunisawa J, Aramaki Y. Nasal vaccination with pneumococcal surface protein A in combination with cationic liposomes consisting of DOTAP and DC-chol confers antigen-mediated protective immunity against *Streptococcus pneumoniae* infections in mice. *Int Immunopharmacol.* 2018;61:385–93. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.06.027>
56. Voß F, Kohler TP, Meyer T, Abdullah MR, van Opzeeland FJ, Saleh M, et al. Intranasal vaccination with lipoproteins confers protection against pneumococcal colonisation. *Front Microbiol.* 2018;9:2405. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02405>

Об авторах / Authors

Савкина Мария Владимировна, канд. биол. наук. *Maria V. Savkina*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8527-2157>

Кривых Максим Андреевич, канд. фарм. наук. *Maksim A. Krivykh*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2003-1264>

Гаврилова Наталья Андреевна, канд. биол. наук. *Natalia A. Gavrilova*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4624-9189>

Саяпина Лидия Васильевна, д-р мед. наук. *Lidia V. Sayapina*, Dr. Sci. (Med.). ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-2272-2621>

Обухов Юрий Иванович. *Yuriy I. Obukhov*. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7729-9800>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. *Vadim A. Merkulov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф. *Vladimir P. Bondarev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Поступила 03.06.2021

После доработки 19.10.2021

Принята к публикации 10.12.2021

Received 3 June 2021

Revised 19 October 2021

Accepted 10 December 2021