References

1. Polio Eradication and Endgame Strategic Plan (2013 – 2018). Available at: http://www.polioeradication.org/Resourcelibrary/Strategyandwork.aspx.
2. Jiang S.D., Pye D., Cox J.C. Inactivation of poliovirus with -propiolactone. Journal of Biological Standardization. 1986;14: 103 – 109.
3. Wilfried A.M., Bakker Yv., Thomassen E., van't Oever A.G., Westdijk J., van Oijenet M.G.C.T. et al. Inactivated polio vaccine development for technology transfer using attenuated Sabin poliovirus strains to shift from Salk-IPV to Sabin-IPV. Vaccine. 2011; 29: 7188 – 7196.
4. Ivanov A.P., Kozlov V.G., Ivanova O.E., Kiktenko A.V. A method of quantitative determination of D-antigen of poliovirus types 1 – 3. Russian Patent Number 2535058, 14 December 2012 (In Russian).
5. Ivanov A.P., Kozlov V.G., Klebleeva T.D., Ivanova O.E., Kiktenko A.V. – The ELISA system based on specific class Y (IgY) antibodies from eff yolks for the quantitative determination of D-antigen in inactivated poliovirus vaccines. Voprosy Virusologii [Problems of Virology]. 2014; 59 (6): 39 – 42 (in Russian).
6. Expert committee on biological standardization, Geneva, 21 to 25 October 2013.
7. Ivanov A.P., Dragunsky E.M., Chumakov K.M.. 1,25-dihidroxyvitamin D3 enhances systemic and mucosal immune responses to inactivated poliovirus vaccine in mice. Journal of Infectious Diseases. 2006; 193: 598 – 600.
8. Simizu B., Abe S., Yamamoto H., Tano Y., Ota Y., Miyazawa M. et al. Development of inactivated poliovirus vaccine derived from Sabin strains. Biologicals. 2006; 34 (2): 151 – 154.
9. European Pharmacopoeia 7.0, 2010, 2.7.20: 225.
10. World Health Organization (WHO). Manual for the virological investigation of polio [WHO/EPI/GEN97.01]. Geneva: WHO; 1997.
11. Ivanov A.P., Dragunsky E.M., Ivanova O.E., Rezapkin G.V., Potapova S.G., Chumakov K.M. Poliovirus binding-inhibition ELISA for evaluation of immune response to oral poliovirus vaccine. Hum. Vaccines, 2005; 1: 102 – 105.
12. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccine (inactivated). Expert committee on biological standardization. Geneva, 13 to 17 October 2014.

Современные менингококковые вакцины: сильные и слабые стороны, ближайшие перпективы

Н.Н. Костюкова (nathakos@mail.ru), В.А. Бехало (bekhalo@gamaleya.org)
ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

В обзоре рассмотрены менингококковые вакцины, как широко применяющиеся с 70-х – 80-х годов прошлого столетия, так и недавно созданные, эффективность которых еще не вполне ясна. Обсуждены достоинства и недостатки полисахаридных и гликопротеиновых вакцин против менингококков серогрупп A,C, Y,W-135, а также белковых вакцин против серогруппы B – пузырьковых и генно-инженерных, созданных на основе обратной вакцинологии. Описываются возможные варианты состава будущих вакцин. Коротко представлены данные о применении менингококковых вакцин в России. Среди ближайших задач наиболее значимыми является изучение длительности и напряженности защиты после иммунизации конъюгированными вакцинами, создание и испытание вакцины против серогруппы X, дальнейшее изучение и совершенствование вакцин против серогруппы B, а также разработка единого препарата, защищающего от всех антигенных вариантов Neisseria meningitidis.

Ключевые слова: менингококковые вакцины, полисахаридные вакцины, конъюгированные вакцины, генно-инженерные вакцины, обратная вакцинология

Current Meningococcal Vaccines: Advantages and Disadvantages and New Challenges

N.N. Kostyukova (nathakos@mail.ru), V.A. Bekhalo (bekhalo@gamaleya.org)
The Gamaleya Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

The article reviews and analyses the vaccines against invasive meningococcal disease, widely used in practice since 70s–80s of the last century, as well as newly developed ones, the efficacy of which is not completely clear yet. The advantages and disadvantages of polysaccharide and glycoprotein vaccines against meningococci of serogroups A, C, Y, W135 and of protein «vesicle» and genetic-engineering vaccines based on «reverse vaccinology» against serogroup B are discussed. Some options for composition of future vaccines under development are presented. Briefly the meningococcal vaccines used in Russia are described. Among the most important immediate tasks discussed are: the study of the duration and intensity of protection after immunization with conjugate vaccines; the development and subsequent trials of a vaccine against serogroup X; further study and improvement of vaccines against serogroup B, as well as the creation of a single vaccine product that protects against all antigenic variants of Neisseria meningitidis.

Key words: *the meningococcal vaccines, the polysaccharide vaccines, the conjugated vaccines, the vesicle vaccines, the genetic-engineering vaccines, reverse vaccinology*

Введение

В настоящее время наиболее эффективным способом борьбы с менингококковой инфекцией (МИ), как большинством инфекций с воздушно-капельным механизмом передачи, является иммунопрофилактика. Менингококк – *Neisseria meningitidis* –

патогенен только для человека. Основная трудность создания и оценки менингококковых вакцин состоит в отсутствии адекватной модели МИ на животных, то есть в невозможности воспроизвести феномен защитного действия вакцины у иммунизированной особи при последующем заражении. Эпидемиологическую эффективность этих вакцин в контролируемом опыте также не всегда удается установить в связи с низким уровнем заболеваемости генерализованными формами менингококковой инфекцией (ГФМИ) во время длительных межэпидемических периодов и вспышечным характером эпидемических подъемов. Препятствием является также наличие множества серологических групп менингококка (до 13) и белковых антигенных вариантов.

История создания вакцин против менингококковой инфекции восходит к началу XX века. Однако прообразом наиболее распространенных современных препаратов стала полисахаридная вакцина, созданная и испытанная группой американских военных специалистов в 1969 году Приступая к разработке вакцины авторы доказали, что уровень бактерицидных антител к группоспецифическому капсульному полисахариду (КП) менингококка у человека коррелирует со степенью его защищенности от ГФМИ [1]. Таким образом, иммунологическую эффективность менингококковых вакцин стало возможным оценивать на основании уровня бактерицидных антител у привитых. Авторам удалось создать вакцины против менингококков серогрупп А и С, испытав их эффективность. До этого попытки разработки капсульных вакцин терпели неудачи, главной причиной которых была нестабильность молекулы капсульного полисахарида – крупного полимера с молекулярной массой выше 100 тыс. кДа, быстро распадающегося на неиммуногенные фрагменты. Благодаря применению катионного детергента – цетавлона (гексадецилтриметил-аммониум хлорид) и хлороформа удалось извлечь неповрежденный КП из культуральной жидкости менингококка указанных серогрупп [2]. В эпидемиологическом опыте с первым препаратом (серогруппы С) была выявлена высокая (88%) эффективность вакцины на протяжении 8 недель (срок наблюдения) при содержании рекрутов в переполненных военных центрах, где имелись случаи ГФМИ [3]. Вакцина оказалась практически не реактогенна и быстро (через 2 – 3 недели) вызывала группоспецифический иммунный ответ. Однако через 12 – 15 недель титры бактерицидных антител быстро снижались до уровня, немного превышающего исходный, и держались не более 3-х лет. Позднее были приготовлены КП и других, менее распространенных серогрупп – Y и W-135. Недавно был получен генно-инженерным путем полисахарид серогруппы X [4]. Что касается менингококка серогруппы В, то его КП очень нестабилен, это препятствует его получению в крупных количествах. Но главный недостаток КП серогруппы В состоит в том, что он содержит полисиаловую кислоту, присутствующую во многих гликопротеинах человека, в том числе в адгезивных молекулах нервных клеток [5] и, следовательно, может вызвать аутоиммунные реакции.

Сложность антигенной структуры менингококка, постоянная смена антигенных разновидностей, их неодинаковая иммунологическая эффективность привели к созданию разнообразных вакцин. В обзоре представлен анализ существующих в настоящее время вакцин с учетом их достоинств и недостатков.

Полисахаридные вакцины. Полисахаридные вакцины всех изученных серогрупп при подкожном введении оказались слабо реактогенны и вызывали защитный иммунный ответ после однократного подкожного введения 50 мкг препарата. Высокая эпидемиологическая эффективность полисахаридных менингококковых вакцин серогрупп А и С для взрослых и детей была показана в контролируемых эпидемиологических опытах в Судане (1973 г.), Финляндии (1974 – 1975 гг.), Уругвае (1976 г.). В Бразилии, где в 1973 – 1975 годах в процессе эпидемии, вызванной серогруппой С, произошла смена на серогруппу А, было привито 100 млн человек бивакциной А + С, что привело к резкому спаду заболеваемости ГФМИ, вызванной этими серогруппами [6 – 8].

На основании этих исследований с 70 – 80-х годов прошлого века в ряде стран применяются полисахаридные вакцины – в виде моно- и бипрепаратов серогрупп А и С, а также 4-валентная вакцина ACYW. В США, например, с 1974 года и с 1978 года лицензированы соответственно би- и квадривалентная вакцины, рекомендуемые к применению по эпидемиологическим оказаниям детям старше 2-х лет и лицам групп риска до 55 лет. Причем возможны сочетания этих вакцин с другими при условии введения в разные участки тела в различных шприцах. К группам риска относят лиц с анатомическими или функциональными нарушениями селезенки, дефектами системы комплемента, микробиологов, постоянно работающих с культурами менингококка, студентов общежитий, новобранцев, а также направляющихся в районы с повышенным уровнем заболеваемости, например, в страны «менингитного пояса» (между югом Сахары и экваториальным лесом, Красным морем и Атлантическим океаном), паломников мусульманского Хаджа [9, 10].

Однако наряду с несомненными достоинствами полисахаридных вакцин (высокая эффективность, низкая реактогенность) были выявлены и их существенные недостатки:

- не защищали детей до 1,5 – 2 лет (наиболее уязвимый контингент);
- защита взрослых и детей более старших возрастов сохранялась не более 2 – 3-х лет;
- не было отмечено существенного снижения носительства менингококка серогруппы, гомологичной вакцине;

- не отвечали бустер-эффектом на повторные введения.

Эти недостатки связаны с тем, что чистые КП менингококка являются тимус-независимыми антигенами, вызывающими выработку преимущественно IgM. Т-независимые антигены не формируют иммунологическую память у человека; организм маленького ребенка в силу незрелости иммунной системы не обеспечивает должного защитного ответа на их введение [11, 12]. Недостаточная эффективность полисахаридных вакцин была особенно заметна в странах «менингитного пояса», где они только обрывали начало эпидемического подъема, но не могли предотвратить новую эпидемию. Поэтому уже в 80-е г. прошлого века начались поиски способов придания КП свойств Т-зависимых антигенов. Это было достигнуто при конъюгации молекулы полисахарида с белком.

Конъюгированные вакцины – гликопротеины. Идея повышения иммуногенности высокоспецифичных КП путем создания гликоконъюгатов с белком восходила к 30-м годам прошлого века, но воплотилась только в 70-е – 80-е годы, за что H. Smith, P. Anderson, J. Robbins, R. Schneerson в 1996 году были удостоены премии Ласкера [12]. В настоящее время конъюгированные гликопротеиновые вакцины производятся в отношении трех основных возбудителей гнойного менингита – *Haemophilus influenzae* типа b, *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. В результате поисков белковых носителей были предложены иммуногенные для человека белки – дифтерийный и/или столбнячный анатоксины, рекомбинантный белок CRM 197 (дифтерийный токсин, в котором в субъединице А в позиции 52 остаток глицина заменен на остаток глютаминовой кислоты, утрачивает токсичность, но сохраняет иммуногенность), протективные белки других возбудителей менингитов. Эти вакцины вводят внутримышечно. Они обладают низкой реактогенностью, однако несколько более повышенной, чем вакцины на чистых полисахаридах. Их внутримышечное введение также успешно сочетается с одновременным введением прочих регламентированных вакцин в другой участок тела.

Наиболее полно изученной оказалась конъюгированная вакцина против менингококка серогруппы С. Эта серогруппа привлекла особый интерес специалистов, так как она вызывала до половины случаев ГФМИ в Западных странах в 90-х годах прошлого века. Остальные случаи были вызваны серогруппой В, изредка – другими, но не «эпидемической» серогруппой А, по неясным причинам исчезнувшей к этому времени из США и стран Западной и Центральной Европы (включая наших соседей – Польшу и Финляндию). Высокая бактерицидная активность сывороток лиц, привитых этой вакциной, позволила провести ее широкомасштабную эпидемиологическую оценку в Англии осенью 1999 года. Вакцинировали детей с 2-х месячного возраста (получивших 3 вакцинации) и однократно – детей до 18 лет, после чего случаи ГФМИ, вызванные серогруппой С, среди привитых на протяжении года отсутствовали. На этом основании в Англии конъюгированная вакцина С введена в рутинный календарь прививок – с 1999 года в 2, 3 и 4 месяца жизни, а с 2006 года в 3, 4 и 12 мес. [13]. Вскоре (2000 – 2002 гг.) конъюгированная вакцина против менингококка группы С вводится в Бельгии, Исландии, Ирландии, Нидерландах и Испании, и везде демонстрируется ее высокая эпидемиологическая эффективность. Помимо стойкого снижения заболеваемости, вызванного серогруппой С, отмечено значительное снижение носительства менингококка этой серогруппы, что, в свою очередь, привело к снижению заболеваемости и среди непривитого населения, то есть к созданию так называемого коллективного иммунитета [14]. Низкий уровень заболеваемости за счет отсутствия случаев, вызванных менингококком серогруппы С, сохранялся в этих странах по крайней мере 10 лет [12, 13, 15]. Есть сообщения, что с помощью этой вакцины удалось купировать начавшийся подъем заболеваемости в г. Сальвадоре (Бразилия) [16]. Вакцина оказалась иммуногенна даже для ВИЧ-инфицированных детей 2 – 18 лет на фоне антиретровирусной терапии, хотя однократная иммунизация могла быть недостаточной [17].

Успешное применение конъюгированной вакцины серогруппы С привело к созданию квадривалентных конъюгированных полисахаридных вакцин (серогрупп А, С, Y, W). Так, в США с 2005 года применяется вакцина Menactra (Sanofi Pasteur), рекомендованная и для младенцев с 9 месяцев. Menactra содержит в качестве белкового носителя дифтерийный или столбнячный анатоксин или CRM 197. Аналогичная вакцина Menveo создана с использованием CRM 197 (Novartis) для лиц в возрасте от 2-х до 55 лет. Кроме упомянутых имеется ряд других вариантов подобных вакцин [18]. Применение 4- валентной менингококковой вакцины в армии США (с 1985 г. – полисахаридной, а с 2006 г. – конъюгированной) привело к снижению случаев ГФМИ в 2010 – 2013 годах до уровня, ниже такового у гражданского населения (0,174 против 0.232 соответственно на 100 тыс. контингента), хотя традиционно заболеваемость среди военных была всегда выше, чем среди взрослых гражданских лиц [19]. 4-валентные конъюгированные вакцины в США применяются для профилактики ГФМИ тем же группам риска 2 – 55 лет, что и обычные полисахаридные препараты (см. выше), а также рекомендованы для подростков 11 – 18 лет [9, 20].

В 2001 году Фонд Малинды и Билла Гейтса в сотрудничестве с ВОЗ поставил целью элиминировать менингококковые эпидемии в странах «менингитного пояса» путем создания и массового внедрения конъюгированной вакцины на основе КП менингококка серогруппы А – MenAfriVac

(производства Serum Institute, Ltd, Индия). В качестве белкового носителя использовался столбнячный анатоксин. Одна доза такой вакцины стоит 0.5 доллара США [21]. После проведения доклинических и клинических испытаний в Индии, Мали, Гамбии, Сенегале вакцина показала себя как низко реактогенная для лиц в возрасте от 1 года до 29 лет, обеспечивающая высокий иммунный ответ и иммунологическую память при внутримышечном введении 1 дозы. В Буркина-Фасо, Мали и Нигере осенью 2010 года было привито около 20 млн человек в возрасте от 1 года до 29 лет, что привело к существенному резкому снижению у привитых заболеваемости менингитом, вызванным менингококком серогруппы А, даже во время эпидемического сезона, без единого случая заболеваний у детей до 1 года и старше 30 лет, то есть не привитых [21, 22]. Дальнейший охват вакцинацией других гиперэндемичных африканских стран было решено завершить к концу 2015 года. После этого предполагается проводить кампании иммунизации каждые 5 лет с охватом вакцинацией детей от 1 до 14 лет [21]. Схемы иммунизации детей до 1 года пока находятся в стадии изучения. Авторы проекта надеются элиминировать эпидемический менингит в Африке, как проблему здравоохранения. Цель проекта – предотвратить более 1 млн случаев менингита в ближайшие 10 лет, что должно окупить связанные с реализацией проекта затраты. Однако замечено, что введение полисахаридных вакцин (конъюгированных и нет) лицам, получившим прежде одну из них, вызывает снижение уровня специфических антител, что объясняют истощением пула В-клеток. Следовательно, схемы иммунизации и ревакцинаций конъюгированными вакцинами требуют дальнейшего усовершенствования, что может замедлить успешную ликвидацию эпидемий в менингитном поясе. Пристального изучения требует и длительность сохранения защищенности после применения MenAfriVac.

Наблюдавшееся резкое снижение заболеваемости А-менингококковой инфекцией среди непривитых, включая детей до 1 года, свидетельствует о возросшем коллективном иммунитете за счет существенного уменьшения носительства возбудителя [15, 23]. Как уже отмечалось выше, аналогичное явление наблюдалось в Англии после массового применения вакцины против менингококка серогруппы С, когда этот микроорганизм был практически элиминирован из циркуляции на протяжении более чем 10-летнего периода [13]. На основании эффекта снижения заболеваемости ГФМИ даже у лиц, не получивших вакцину, в Нидерландах, например, применяется всего одна инъекция вакцины группы С подросткам 14 – 18 лет, благодаря чему произошла элиминация ГФМИ в этой стране [15]. Причина сокращения циркуляции возбудителя кроется, прежде всего, в резком снижении числа основных источников МИ – больных ГФМИ [24] среди привитых, ибо непосредственное воздействие антикапсулярного иммунитета на колонизацию менингококком (т.е. на носительство) до сих пор продемонстрировать не удалось. Однако факт влияния конъюгированных вакцин на распространенность носительства менингококка является несомненным преимуществом этих препаратов [23].

Вакцины против менингокка серогруппы В. Как уже указывалось, создать вакцину против менингококка серогруппы В на основе КП не удается. Между тем, именно эта серогруппа является ведущей при невысокой заболеваемости в США и в странах Западной Европы, особенно после подавления эпидемического подъема, вызванного серогруппой С. В конце прошлого века в Новой Зеландии регистрировалась повышенная заболеваемость МИ также за счет серогруппы В. Возникали эпидемии в Норвегии, странах Латинской Америки.

Пузырьковые вакцины. Первоначально проблему не безуспешно пытались решить на основе белков наружной мембраны менингококка серогруппы В. Мембрана содержит протективные антигенные структуры, защитный ответ на которые удается выявлять с помощью определения титра бактерицидных антител *in vitro*. Замечено, что при культивировании многие грамотрицательные бактерии, в том числе менингококк, отщепляют от своей поверхности шаровидные структуры – частички наружной мембраны. Эти частички при отделении скручиваются с боков и в электронном микроскопе выглядят в виде пузырьков. Именно поэтому вакцины на основе белков наружной мембраны называют «пузырьковыми» [25]. К числу поверхностных протективных антигенов менингококка, в частности, относятся белки порины – PorA и PorB. Входящие в состав наружной мембраны липоолигосахариды (ЛОС), обладающие функциями эндотоксина, удаляли из препарата с помощью детергентов, не затрагивающих иммуногенные белки. Одна из первых пузырьковых вакцин была испытана в 1988 году в Норвегии в двойном слепом эпидемиологическом опыте на студентах и показала защитное действие в 57,2% [5]. Препарат готовили из лабораторного штамма, белки наружной мембраны которого были аналогичны циркулирующему в Норвегии штамму. Результат был сочтен, как недостаточный для оправдания массовой вакцинации. Напротив, на Кубе были получены хорошие результаты при вакцинации подростков препаратом, приготовленным из циркулирующего штамма – эффективность составляла от 83 до 94% [26]. Через три года стало ясно, что эпидемия предотвращена. В Чили, Бразилии эти результаты подтвердились лишь частично.

Причину невысокой эффективности пузырьковой вакцины видят в том, что иммунный ответ направлен, в основном, на введенные антигены и не дает перекрестной защиты против всей популяции менингококка серогруппы В, антигенная структура которой (особенно по порину А и белкам Орс) очень гетерогенна. Основной компонент «пузырька» – бе-

лок PorA, имеет форму боченка, с выступающими наружу 8-ю эпитопами в виде петель. Эти петли разнообразны и именно они ответственны за антигенную неоднородность порина А, а также за защитный эффект пузырьковых вакцин. Вдобавок, пузырьковая вакцина оказалась недостаточно иммуногенна для детей первых лет жизни. Сделан вывод, что пузырьковые вакцины могут быть полезны только при узких локальных эпидемиях, вызванных однородной антигенной разновидностью менингококка группы В.

Так, удалось прервать эпидемию в Новой Зеландии с пиком в 2001 году (показатель заболеваемости – 17,4 на 100 тыс. населения [27]). С помощью норвежских и итальянских специалистов в Норвегии была приготовлена пузырьковая вакцина MeNZB из местного дикого штамма менингококка серогруппы В, ответственного за эпидемию. Такая вакцина получила название «tailor made» (англ.), что переводится, как «быстро сшитая по мерке». Массовая вакцинация 3 млн лиц до 20 лет с 2004 года привела к резкому снижению заболеваемости ГФМИ в течение 2-х лет. Эпидемиологическая эффективность вакцины для всего населения до 20 лет составляла 72%, причем этот показатель для детей до 5 лет был равен 80% [27]. На распространенность носительства вакцинация не повлияла [28].

В случае с Новой Зеландией исследователям повезло – субсеротиповой состав (по белку PorA) менингококка серогруппы В не менялся на протяжении 13 лет, что обеспечило высокую штаммовую специфичность этой вакцины [29]. Но чаще бывает иначе – циркулирующая в стране популяция по порину А очень изменчива.

Продолжается разработка поливалентных (по порину А) вакцин против менингококка серогруппы В. Так, в Нидерландах создана пузырьковая вакцина, содержащая 6 вариантов белка порина А – HexaMen, полученных из рекомбинантных штаммов [18].

Однако быстро создать большое количество вакцины, приготовленной из основного возбудителя эпидемии, не всегда удается, да и эпидемия бывает вызвана не одним антигенным клоном менингококка серогруппы В. Необходим поиск защитных антигенов, общих для всей серогруппы В менингококка. Выход нашли генетики.

Генно-инженерная вакцина (обратная вакцинология). В 2000 году группа итальянских ученых [30, 31] применила для выявления необходимых протективных антигенов метод «обратной вакцинологии». На основании полного секвенирования штамма менингококка серогруппы В были отобраны 350 генов, кодирующих возможные протективные поверхностные антигены. Гены были экспрессированы в *Escherichia coli*, полученные белки очищены и изучены. Определение протективной активности кодируемых белков заключалось в получении к ним иммунных сывороток (у мышей) и дальнейшем испытанием этих сывороток в бактерицидной реакции *in vitro*. 28 белков вызывали высокий уровень бактерицидных антител. В результате были выбраны и выделены 3 рекомбинантных поверхностных белка, не известных ранее, по наиболее активным бактерицидным сывороткам и, при этом, перекрестно реагирующим с большинством антигенов штаммовой специфичности.

Первый белок – NadA (Neisserial adhesin A, англ.), который является поверхностным белком и присутствует у 50% инвазивных штаммов менингококка группы В и только у 5% носительских штаммов. Он обеспечивает адгезию менингококка к эпителиальной клетке и начальные этапы инвазии в нее [32]. Благодаря взаимодействию с макрофагами и моноцитами NadA способствует инвазии в ткани и кровоток [33]. Иммунный ответ к нему обеспечивает защиту человека от начальных этапов инфекции – адгезии и инвазии менингококка.

Второй компонент – липопротеин, связывающий фактор Н комплемента, fHbp (factor H binding protein, англ.) Фактор Н – регулятор активации альтернативного пути комплемента [34, 35]. Менингококк связывает исключительно человеческий фактор Н, чем объясняют его патогенность только для вида *Homo sapiens* [35, 36]. Связывание менингококком фактора Н крови человека приводит к задержке лизиса бактерии с участием комплемента и обеспечивает ее выживание. Антитела к fHbp обладают высокой защитной активностью в отношении основной популяции менингококка серогруппы В [37]. fHbp встречается у всех штаммов этой серогруппы, хотя уровень его экспрессии не одинаков. Известны 3 варианта белка. Имеются данные о перекрестной бактерицидной активности антител к fHbp в отношении менингококков серогруппы С [38].

Третьим компонентом является гепарин-связывающий белок (точнее – липопротеин) NHBA (Neisserial heparin binding antigen, англ.) Он встречается у большинства штаммов менингококка, и антитела к нему выявляются у реконваллесцентов ГФМИ [39]. NHBA способствует менингококку выжить в крови, взаимодействуя со многими компонентами комплемента, также задерживая лизис бактерий. Антитела к нему бактерицидны и обладают синергизмом с антителами к другим антигенам [21].

Помимо выявленных трех рекомбинантных белков, решено еще использовать входившие в Новозеландскую вакцину пузырьки наружной мембраны, богатые PorA. Именно таков состав 4-х компонентной вакцины 4CMenB (Bexsero, Novartis) против менингококка серогруппы В. Препарат содержит по 50 мкг каждого их трех выбранных белков, 0,25 мкг пузырьков и гидроокись алюминия [18, 21, 33]. Отобранные белки отличаются не только высокой протективной активностью, но и высоко консервативны. Так, штаммы серогруппы В, выделенные в течение последних 50 лет в Ни-

дерландах, были стабильны по наличию в них NadA, fHbp и NHBA [40].

Клинические испытания показали иммуногенность вакцины для детей первых месяцев жизни (3 дозы) и отличный бустерный эффект на ревакцинацию. Вакцина хорошо переносима (хотя и отмечались небольшие реакции) и совместима с рутинными прививочными препаратами. Для подростков и взрослых вполне достаточно двух доз [5, 21, 33, 41]. При изучении степени охвата вакциной циркулирующих штаммов для выявления поверхностных белковых антигенов авторы использовали коммерческую тест-систему MATS (Meningococcal antigen typing system, англ.), обеспечивающую наиболее стандартные результаты. [41]. С помощью MATS показано, что по антигенному составу вакцина совпадает с большинством штаммов менингококка серогруппы B, циркулирующих в разных странах (в США – в 91%, в Канаде – в 66%, в Австралии – в 78%, в Западной Европе – в 78%, в Бразилии – в 80,8%) [41]. Вакцина Bexsero (4CMenB) одобрена Европейским Союзом для трехкратной иммунизации младенцев с 2-месячного возраста с двумя последующими ревакцинациями, однако не введена в Календарь прививок по эпидемическим показаниям [41].

Вторая вакцина, полученная на основе подхода «обратной вакцинологии», содержит только варианты белка, связывающего фактор H комплемента – fHbp (Trumenba, Pfizer). Широкие клинические испытания этой вакцины выявили ее низкую реактогенность, высокую иммуногенность для младенцев и также большую степень соответствия по наличию fHbp составу циркулирующих штаммов менингококка группы B [42]. Обе вакцины лицензированы в США и рекомендованы Советом по практической иммунизации (ACIP – Advisory Committee on Immunization Practice, англ.) для применения у лиц 10 – 25 лет, относящимся к группе риска. Имеются наблюдения об умеренной эпидемиологической эффективности обеих вакцин для лиц, находящихся в очаге инфекции и о невысокой эффективности для групп риска в рамках указанных возрастов [43].

Проблема смены анигенных разновидностей возбудителя. Следует учесть, что внедрение вакцин против одного (или даже нескольких) антигенных вариантов микроорганизма таит в себе определенную опасность: замещение циркулирующего вакцинального варианта возбудителя новым, не входящим в вакцину. Такая смена разновидностей возбудителя наблюдается и при естественном течении эпидемического процесса, когда в популяцию людей заносится новый вариант, не знакомый населению. Вакцинация отдельными вариантами лишь стимулирует этот процесс, искусственно создавая селективное преимущество новым антигенным разновидностям возбудителя. При МИ это наблюдалось, например, в «менингитном поясе», где после успешной вакцинации конъюгированной вакциной A возросла заболеваемость за счет редко встречавшихся ранее серогрупп X и C [44], иных генетических клонов нежели исчезнувшая серогруппа A. Но есть и другой механизм замещения одного капсульного варианта на новый – так называемое переключение (switching – англ.) капсул. Это происходит между циркулирующими штаммами разных серогрупп, но одного и того же генетического клона по белковому составу, в результате генетической трансформации [45]. При совместной колонизации в носоглотке носителя двух капсульных серогрупп сходного белкового состава возможен горизонтальный перенос ДНК оперона, который кодирует полисиалтрансферазы, формирующие капсульный полисахарид. В результате возникает новый капсульный вариант с прежним белковым составом. Штамм новой серогруппы не узнается защитными антиполисахаридными антителами населения и приобретает селективное преимущество для своего распространения (как и в случае заноса новой разновидности). Оказалось, что среди серогрупп B, C, Y и W-135, несмотря на различия в капсульном составе (все их КП являются производными сиаловых кислот), встречаются идентичные генетические клоны, в том числе гиперинвазивные, имеющие одинаковый состав поверхностных белков. Феномен переключения капсульного варианта C на вариант B, или с B на C, или на W-135, с полным сохранением генетического состава (и, следовательно, белковой структуры) отмечен, в частности, в Италии [46], США [9, 47] и в других странах, а также в Китае с A на C [48] в периоды, когда еще не проводилась массовая иммунизация капсульными вакцинами. После применения капсульных вакцин смена серогруппы с сохранением генетического клона замечена, например, в Испании в 1996 – 1997 годах [49]. Поэтому эпидемиологи США считают необходимым проводить мониторинг изменения капсул у циркулирующих штаммов в условиях расширения применения капсулярных менингококковых вакцин [47]. Однако массовая иммунизация против менингококка серогруппы C в Англии, Испании, Италии не вызвала существенных изменений в серогрупповой структуре циркулирующей менингококковой популяции [20, 50, 51]. На этом основании специалисты ВОЗ сделали вывод, что появление новых серогрупп на основе циркулирующих инвазивных клонов после массовой вакцинации не имеет существенного значения, так как процесс изменения структуры популяции микроорганизмов происходит постоянно на одном и том же уровне независимо от наших вмешательств [20].

Ближайшие перспективы. Тем не менее вопрос о разработке единой вакцины против всего вида менингококка, а не его отдельных разновидностей, остается на повестке дня. Одной из попыток решения этого вопроса явилось создание полигрупповой вакцины против серогрупп A, B, C, Y, W-135 с использованием имеющихся монопрепаратов. Проведение 2-й фазы слепого рандомизи-

рованного контролируемого опыта выявило высокую иммунологическую эффективность, низкую реактогенность и безопасность этого смешанного препарата [52].

Альтернативным решением этой проблемы является поиск общего видового протективного антигена *Neisseria meningitidis*. Среди кандидатов называют генетически детоксицированные ЛОС клеточной стенки менингококка [53], недавно открытый адгезивный белок ACP [54], усеченный вариант адгезина NhhA [55], нейссериальный поверхностный протеин NspA [Neisserial superficial protein – англ.), связывающий фактор H и индуцирующий бактерицидные антитела [56], встречающийся у большинства штаммов [57]; аттенуированную живую культуру менингококка [58] и др. На основании упоминавшейся перекрестной иммунологической активности fHbp в отношении серогрупп B и C [38] возможно создание моновакцины против этих двух разновидностей.

Надежды на использование антигенов близкой к менингококку нейссерии – *N. lactamica* не оправдались. Этот комменсал верхних дыхательных путей человека имеет общие с менингококком поверхностные структуры, в частности – порин B. Однако оказалось, что порин B *N. lactamica* гораздо менее разнообразен, чем таковой у *N. meningitidis*. Последовательности гена *N. lactamica* и кодируемого им белка порина B в области наружных петель не сходны с соответствующими последовательностями этого гена и белка у менингококка. Значит, вопреки предшествующим предположениям, порин B *N. lactamica* не окажется эффективным компонентом менингококковой вакцины [59]. Это положение нашло подтверждение в эксперименте на добровольцах, когда у колонизированных *N. lactamica* лиц не развилась устойчивость к последующему заражению менингококком, в отличие от лиц, первоначально инфицированных этим возбудителем. В крови носителей *N. lactamica* не выявлено бактерицидных антител к менингококку [60]. Эти исследования, кстати, опровергли мнение, что бессимптомное носительство *N. lactamica* формирует у человека естественную невосприимчивость к *N. meningitidis*.

Менингококковые вакцины в России. В России впервые полисахаридная вакцина A + C (фирмы Merieux) была успешно применена в зоне строительства БАМ и в Тувинской АССР в 1977 – 1978 годах у детей 1 – 16 лет [61]. В 80-х годах прошлого столетия на базе Московского НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского был начат серийный выпуск полисахаридной вакцины серогруппы A и подготовлена документация для производства вакцины серогруппы C. Производства конъюгированных менингококковых вакцин в стране нет. Отсутствию выпуска таких вакцин отчасти способствует продолжительный период низкой заболеваемости МИ (не выше 0,1 на 100 тыс.), длящийся уже дольше, чем предыдущий – 25 лет [62]. При этом в отличие от благополучных по МИ стран Западной Европы треть возникающих случаев ГФМИ вызвана менингококком серогруппы A, в остальных случаях причиной были преимущественно серогруппы B и C [63]. В соответствии с действующими нормативными документами [64, 65] в межэпидемический период менингококковая вакцина применяется только в очагах, где имелись вторичные случаи ГФМИ, с учетом серогруппы возбудителя. В период эпидемического подъема в очагах проводится экстренная вакцинация без установления серогруппы возбудителя. С 2014 года в Календарь прививок включены антименингококковые прививки младенцам по эпидемиологическим показаниям (т.е. при росте заболеваемости определенной серогруппой в 2 и более раз в течение 1 года). Характер вакцин (полисахаридная, конъюгированная) в этих документах не оговаривается. В России в настоящее время производится только полисахаридная менингококковая вакцина серогруппы A (НПО «Микроген») и лицензирован ряд зарубежных вакцин: бивалентная полисахаридная вакцина серогрупп A + C (Sanofi Pasteur, Франция); четырехвалентная полисахаридная вакцина серогрупп A, C, Y, W-135 Mencevax (GlaxoSmithKline, Бельгия); конъюгированная вакцина серогруппы C Menjugate (Novartis, Италия) и конъюгированная четырехвалентная вакцина серогрупп A, C, Y, W-135 Menactra (Sanofi Pasteur, США).

Существующее положение не может не вызывать тревоги с учетом длительности межэпидемического периода в стране и прогресса в разработке менингококковых вакцин в развитых странах.

Заключение

Завершая этот обзор, следует признать, что проблема вакцинопрофилактики МИ находится в стадии интенсивного развития и разрешения. Несомненным достижением является переход к конъюгированным препаратам на основе капсульных полисахаридов.

В области применения конъюгированных препаратов необходимо:

- продолжить изучение длительности и напряженности поствакцинального иммунитета;
- усовершенствовать схемы вакцинации маленьких детей (до 1 года) применительно к разным эпидемическим условиям;
- продолжать наблюдения над влиянием этих вакцин на распространенность бактерионосительства.

Есть обоснованные надежды, что удастся создать и испытать полисахаридную вакцину против менингококка серогруппы X. Широкие возможности представляет идея использования в качестве белкового носителя протективных белков менингококка или других возбудителей менингитов.

До сих пор не накоплено достаточно убедитель-

ных данных об эпидемиологической эффективности генно-инженерных вакцин против менингококка серогруппы В. Предложенные и широко пропагандируемые в западной научной печати вакцины против этой серогруппы требуют дальнейшего уточнения показаний для их применения, особенно у детей до 1 года – наиболее уязвимого контингента; отработки схем иммунизации; слежения за длительностью и напряженностью поствакцинальной защиты и т.п. Неясно влияние массового применения этой вакцины на носительство менингококка серогруппы В.

И наконец, по-прежнему не разрешена проблема создания единой вакцины, защищающей от всего вида *N. meningitidis*, а не только от ее отдельных многообразных и изменчивых разновидностей. Не исключено, что эти вопросы будут разрешены в течение 10 ближайших лет. Отдельной проблемой является вакцинопрофилактика носительства менингококка, решение которой могло бы ставить вопрос о ликвидации этой инфекции. Теоретически такая вакцина могла бы быть создана на основе многочисленных адгезинов менингококка. Работы в этом направлении уже ведутся и требуют отдельного рассмотрения.

Литература

1. Goldschneider J., Gotschlich E.C., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J. Exp. Med. 1969; 129: 1307 – 1326.
2. Gotschlich E.C., Liu T.Y., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. III. Preparation and immunological properties of the groupA, group B and group C meningococcal polysaccharides. J. Exp. Med. 1969; 120: 1349 – 1365.
3. Artenstein M.S., Gold R., Zimmerly J.G., Whyle F.A., Schneider Y., Harkins Ch. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide. N. Engl. J. Med. 1979; 272: 417 – 420.
4. Fierbig T., Bertri F., Freiberger F., Pinto V., Claus H., Romano M.R., Proietti D., Brogioni B., Stummeyer K., Berger M. et al. Functional expression of the capsule polymerase of *Neisseria meningitidis* serogroup X: a new perspective for vaccine development. Glycobiology. 2014; 24 (2): 150 – 158.
5. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. Arch. Dis. Child. 2012;97: 993 – 998.
6. Stein M.D., Robbins J. Miller M.A. Are the antibodies to the capsular polysaccharide of Neisseria meningitidis group B and *Escherichia coli* K1 associated with immunopathology? Vaccine. 2006; 24: 221 – 228.
7. Lapessonie L. Sur la vaccination antimeningococcique. Med. Trop. 1977; 37: 203 – 213.
8. Peltola H. Group A meningococcal polysaccharide vaccination and course of group A meningococcal epidemic in Finland. Scand. J. Infect. Dis. 1978; 10. Iss.1: 41 – 44
9. Harrison L.H. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. Clin. Infect. Dis. 2010; 50 (52): S37 – S44.
10. Bilucha O.O., Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR Recommen. Rep. 2005; 54: 1 – 21
11. Колесников А.В., Козырь А.В., Шемякин И.Г., Дятлов И.А. Современные представления о механизме активации иммунного ответа конъюгированными полисахаридными вакцинами. Журн. Микробиол. 2015; 3: 97 – 106.
12. Stephens D.S. Protecting the herd: the remarkable effectiveness of bacterial meningitis polysaccharide-protein conjugate vaccines. Transactions of the American clinical and climatological association. 2011; 122: 115 – 123.
13. Ishola D.A., Borrow R., Findlow H., Findlow J., Trotter C.L., Ramsay M. Prevalenct of serum bactericidal antibodies to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a Decade after vaccine introduction. Clin. Vaccine Immunol. 2012;19 (8): 1126 – 1130.
14. Trotter C.L., Ramsay M.E. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccine. FEMS Microbiol. Rev. 2007; 31: 101 – 107.
15. Maiden M.C.J. The endgame for serogroup A meningococcal disease in Africa? Clin. Infect. Dis. 2013; 46 (3): 364 – 366.
16. Cardoso C.W., Ribeiro G.S., Reis M.G., Flannery B., Reis J.M. Effectiveness of meningococcal conjugate vaccine in Salvador, Brazil: a case-control study. PLOS one. 2015; 10. Iss. 4: e0123734.
17. Frota A.C,C., Milagres L.G., Harrison L.M., Ferreira B., Barroto D.M., Pereira G.S., Cruz A.C., Pereiro-Manfro W., de Oliveiro R.H., Abren T. et al. Immunogenicity and safety of meningococcal conjugate vaccine in children and adolescents infected and uninfected with HIV in Rio de Janeiro, Brazil. Pediatric Infect. Dis. J. 2015; 34. N 5. E 113-118.
18. Gasparini R., Pannato D., Bragazzi N.L, Lai P.L., Bechini A., Levi M., Durando P., Amicizia D. How the knowledges of interaction between the meningococcus and human immune system has been used to prepare effective *Neisseria meningitis* vaccine. Hindawi Publ. Corp. J. Immunol. Res. 2015. V. 2015/Article ID 189153. http/dx.doi.org/10.1155/2015/189153/
19. Broderick M.P., Phillips Ch., Faix D. Meningococcal disease in US military personnel before and after adoption of conjugate vaccines. Emerg. Infect. Dis. 2015; 21; 2: 377 – 379.
20. Meningococcal vaccines: WHO position paper. Weekley epid. record. 2011; 86 (47): 521 – 540.
21. Borrow R. Advances with vaccination against Neisseria meningitidis. Trop. Med. International. 2012; 17 (12): 1478 – 1491.
22. Novak R.T., Kambou J.L., Dimand F.V., TarbangdoT.F., Qu drago-Traore R., Sangar L., Lingani C., Martin S.W., Hatcher S., Mayer L.W. et al. Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. Lancet. Infect. Dis. 2012; 12: 354 – 363.
23. Kristiansen P.A., Diomand T., Tarbangdo T.F., Ku Ba A., Qu draogo A.-S., Qu draogo R., Sangar L.,Kandolo D., Ak F.,Saga G.M., et al. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. Clin. Infect. Dis. 2013; 56: 354 – 363.
24. Фаворова Л.А., Телешевская Э.Я. Эпидемиология и профилактика менингококковой инфекции. Сов. Медицина. 1971; 11: 113 – 118.
25. Kulkarni H.M., Jagannadham M.V. Biogenesis and multifaceted roles of outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria. Microbiology. 2014; 160: 2109 – 2121.
26. Sierra G.V., Campa N.C., Varcacel N.M., Garcia I.L., Isquierdo P.L., Sotolongo P.F., Gazanueva G.V., Rico C.O., Rodriges C.R., Ferry M.H. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trail and mass vaccination results in Cuba. NIPH Ann. 1991; 14: 195 – 210.
27. Galloway Y., Stehr-Green P., McNicolas A., O Hallahan J. Use and observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. Int. J. Epid. 2009; 38: 413 – 418.
28. Thomas M. Prevention of group B meningococcal disease by vaccination: a difficult task. J. New Zealand Med. Ass. 2004; 117 (1200).
29. Devoy A.F., Dyet K.N., Martin D.R. Stability of Por A during a meningococcal disease epidemic. J. Clin. Microbiol. 2005; 43 (2): 832 – 837.
30. Rappuoli R. Reverse vaccinology. Curent Opinion in Microbiology. 2000; 3: 445 – 450.
31. Pizza M., Scarlato V., Masignani V., Frico B., Comanducci M., Jenings G.T., Giolani M.M., Baldi L., Bacdini E., Capeci B. et al. Identification of vaccine candidate against serogroup B meningococci by whole-genome sequesing. Science. 2000; 287 (5459): 1816 – 1820.
32. Comanducci V., Bambini S., Caugant D., Mora M., Brunelli B.,Capecci B., Chiucci L., Rappuoli R., Pizza M. Nad A diversity and carriage in *Neisseria meningitidis*. Infect. Immun. 2004; 72 (7): 4217 – 4223.
33. Tan L.K.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. New Engl. J. Med. 2010; 362 (16): 1511 – 1520.
34. Schneider M.S., Prosser B.E., Caesar J.J., Kugelsberg E., Zhang Q., Quoraishi S., Lovett J.E., Deane J.E., Sim R.B., Rodersi P. et al. Neisseria meningitidis recruits factor H using protein mimicry of host carbohydrates. Nature. 2009; 458: 890 – 893.
35. Платонов А.Е, Харит С.М., Платонова О.В. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции в мире и в России. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2009; 5: 32 – 46.
36. Granoff D.M., Welsch J.A., Ram S. Binding of complement factor H (fH) to Neisseria meningitidis is specific for human fH and inhibits complement activation by rat and rabbit sera. Infect. Immun. 2009; 27 (2): 764 – 769.
37. Madico G., Welsch J.A., Lewis L.A., McNaughton A., Perlman D.N., Costello C.E., Ngampasutadol J., Vogel U., Granoff D.M., Ram S. The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. J. Immunol. 2006; 177: 501 – 510.
38. Harris S.L., Zhu D., Murphy E., McNeil L.K., Wang X., Mager L.W., Harrison L.H., Jansen K.U. Anderson A.S. Principal evidence for the potential of a bivalent fHbp vaccine to protect from *Neisseria meningitidis* serogroup C. Human Vaccines. 2011; 7. Suppl. 1: 68 – 74.

39. Serruto D., Spadafina T., Ciucci L., Lewis L.A., Ram S., Tontini M., Santini L., Biolchi A., Seib K..L., Giulliani M.M. et al. *Neisseria meningitidis* GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans. PNAS. 2010; 107 (8): 3770 – 3775.
40. Bambini S., Piet J., Muzzi A., Keijzers W., Comandi S.. De Tora L., Pizza M., Rappuoli R., van de Beek D., van der Ende A., Comanduccci M. An analysis of the sequence variability of meningococcal fHbp, NadA and NHBA over 50-year period in the Netherlands. PloS one. 2013; 8. Iss. 5. e 65043
41. McIntosh E.X., Carey V., Toneatto D., Dull P., James W. Prevention of rare diseases: how revolutionary techniques can help vulnerable individuals – the example of serogroup B meningococcal infection. Ther. Adv. Vaccines. 2015; 3 (1): 13 – 23.
42. Richmond P.C., Marshal H.S., Nissen M.A., Jiang Q., Jansen K.U., Garcies-Sanches M., Martinon-Torres F., Boeslar J., Szeszek L., Wisocki J. et al., on behalf of 2001 study Investigators. Safety, immunogenicity and tolerability of meningococcus serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised single-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Infect. Dis. 2012; 12 (8): 97 – 6074.
43. Follarmini T., Rubin L., Martin S.W., Patel M., MacNeil J.R. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendatons of the Divisory Committee of immunization practice. MMMR. 2015; 64 (22): 608 – 612.
44. Kristiansen P.A., Ku Ba A., Sanon I., Qu draogo A.S., Qu draogo R.,Sangar L., Diomand F.,Kandolo D.,Thomas J.D., Clark Th.A. et al. Phenotyping and genotyping characterization of meningococcal carriage and disease isolates in Burkina Faso after mass vaccination with a serogroup A conjugate vaccine. BMC Infect. Dis. 2013; 13: 363 – 373.
45. Swartley J.S., Martin A.A., Edupugantii S., Liu L.J., Cieslak P., Perkins B., Wenger J.D., Stephens D.S. Capsule switching of Neisseria meningitidis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997; 94: 271 – 276.
46. Stephanelli P., Fazio C., Neri A., Sofia T., Mastrantonio P. First report of capsule replacement among electrophoretic type strains in Italy. J. Clin. Microbiol. 2003; 4 (12): 5783 – 5786.
47. Harrison L.H., Schutt R.A., Schmink S.E., Marsch J.W., Harcoart B.H., Wang X., Whitney A.M., Stephens D.S., Cohn A., Messionnier N.E., Mayer L.W. Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era - United States, 2000-2005. J. Infect. Dis. 2010; 201: 1208 – 1224.
48. Wang Q., Shao Z., Wang X., Gao Y., Li M., Xu J., Wang L. Genetic study of capsular switching between Neisseria meningitidis seequence type 7 serogroupA and C strains. Infect. Immun. 2010; 78 (9): 3883 – 3888.
49. Alcala B., Arreaza L., Salcedo C., Uria M.J., De La Fuente L., V zques L.A. Capsule switching among C:2b:P1.2,5 meningococcal epidemic strains after mass immunization campaign, Spain. Emerg. Infect. Dis. 2002; V.8: 1512 – 1514.
50. Ibarz-Pav n A.B., MacLennan J., Andrews N.J., Gray S., Urwin R., Clarc S.C., Walker A.M., Evans M.R., Kroll J.S., Neal K.R. et al. Changes in serogroup and genotype prevalence among carried meningococci in the United Kingdom during vaccine implementation. J. Infect. Dis. 2011; 204: 1046 – 1053.
51. Vincente D., Esnal O., de Goicoechia J.L., Cisterna R., P rez-Trallero E. Influence of two vaccination campaigns on genetic diversity of invasive Neisseria meningitidis isolates in Nothern Spain (1997 – 2008). PloS one. 2009; 4. Iss. 12. e8501
52. Block S.L., Szenborn L., Daly N., Jackowska T., D Agastorn D., Han L., et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: results of a phase 2 randomized controlled trial. Vaccine. 2015; 33 (21): 2500 – 2510.
53. Weynants V., Deho l P., Devos N., Janssens D., Feron C., Goraj K., Momin P., Monnom D., Tans C., Vandercammen A. et al. Genetically modified L3,7 and L2 lipoolygosaccharides from *Neisseria meningitidis* serogroup B confer a broad cross-bactericidal response. Infect. Immun. 2009; 87: 2084 – 2093.
54. Hung M.-C., Heckels J.E., Christodoulides M. Adhesin complex protein (ACP) of Neisseria meningitidis is a new adhesin with vaccine potential. mBIO. 2013; 4; Iss. 2. e00041-13
55. Peak J.R., Srikhanta J.N., Weynants V.E., Feron Ch., Poolman J.V. Jennings M.N. Evaluation of truncated NhhA protein as a candidate meningicoccal vaccine antigen. PloS one. 2013; V.8; Iss. 9. e72003
56. Lewis L.A., Ngampasutadol J., Wallace R., Reid J.E.A., Vogel U., Ram S. The meningococcal vaccine candidate neisserial surface protein A (NspA) binds to factor H and enhances meningococcal resistance to complement. PloS pathogens. 2010; 6; Iss. 7. e10001027
57. Halperin S.A., Langley J.M., Smith B., Wunderli P., Kaufman L., Kimura A., Martin D. Phase 1 first-in-human studies of the reactogenicity and immunogenicity of a recombinant meningococcal NspA vaccine in healthy adults. Vaccine. 2007; 25: 450 – 475.
58. Li Y., Sun Y.-H., Ison C., Levine M., Tang Ch.M. Vaccination with attenuated *Neisseria meningitidis* strains protects against challenge with live meningococcci. Infect. Immun. 2004; 72 (1): 345 – 350.
59. Bennet J.S., Calligan M.J., Derrich J.P., Maiden M.C.J. Variation of the Neisseria lactamica porin and its relationship to meningococcal PorB. Microbiology. 2008; 154: 1525 – 1534.
60. Evans C.M., Prett C.B., Matheson M., Vaughan T.E., Findlow J., Borrow R., Gorringe A.R., Read R.C. Nasopharyngeal colonization by Neisseria lactamica and induction of protective immunity against *Neisseria meningitidis*. Clin. Infect. Dis. 2011; 52 (1): 70 – 77.
61. Костюкова Н.Н., Бахаев Ю.П., Беломестных Е.Л., Дуплищева В.А., Кирпичникова Е.Н., Кузмин Ю.К. и др. Опыт массовой вакцинопрофилактики менингококковой инфекции среди детей. В кн.: Острые менингиты. Москва. 1982: 31 – 37
62. Костюкова Н.Н., Бехало В.А., Чернышева Т.Ф. Менингококковая инфекция в России – прошлое и ближайшие перспективы. Эпидемиол. инфекц. бол. Актуальные вопросы. 2014; 2: 73 – 79.
63. Королева И.С., Белошицкий Г.В., Королева М.А., Закроева И.М., Спирихина Л.В., Миронов К.О., Шипулин Г.А. Менингококковая инфекция и гнойные бактериальные менингиты в Российской Федерации: десятилетнее эпидемиологическое наблюдение. Эпидемиол. инфекц. бол. Актуальные вопросы. 2013; 2: 14 – 20.
64. Санитарно-эпидемиологические правила СП.3.1.2.2512-09. Профилактика менингококковой инфекции.
65. Приказ Министерства здравоохранения от 21 марта 2014 г. № 125н: Об утверждении национального календаря прививок и профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям.

References

1. Goldschneider J., Gotschlich E.C., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J. Exp. Med. 1969; 129: 1307 – 1326.
2. Gotschlich E.C., Liu T.Y., Artenstein M.S. Human immunity to meningococcus. III. Preparation and immunological properties of the groupA, group B and group C meningococcal polysaccharides. J. Exp. Med. 1969; 120: 1349 – 1365.
3. Artenstein M.S., Gold R., Zimmerly J.G., Whyle F.A., Schneider Y., Harkins Ch. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide. N. Engl. J. Med. 1979; 272: 417 – 420.
4. Fierbig T., Bertri F., Freiberger F., Pinto V., Claus H., Romano M.R., Proietti D., Brogioni B., Stummeyer K., Berger M. et al. Functional expression of the capsule polymerase of *Neisseria meningitidis* serogroup X: a new perspective for vaccine development. Glycobiology. 2014; 24 (2): 150 – 158.
5. Nadel S. Prospects for eradication of meningococcal disease. Arch. Dis. Child. 2012;97: 993 – 998.
6. Stein M.D., Robbins J. Miller M.A. Are the antibodies to the capsular polysaccharide of Neisseria meningitidis group B and *Escherichia coli* K1 associated with immunopathology? Vaccine. 2006; 24: 221 – 228.
7. Lapessonie L. Sur la vaccination antimeningococcique. Med. Trop. 1977; 37: 203 – 213.
8. Peltola H. Group A meningococcal polysaccharide vaccination and course of group A meningococcal epidemic in Finland. Scand. J. Infect. Dis. 1978; 10. Iss.1.: 41 – 44
9. Harrison L.H. Epidemiological profile of meningococcal disease in the United States. Clin. Infect. Dis. 2010; 50 (52): S37 – S44.
10. Bilucha O.O., Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP). MMWR Recommen. Rep. 2005; 54: 1 – 21.
11. Kolesnikov A.V., Kozyr' A.V., Shemyakin I.G., Dyatlov I.A. Modern views on the mechanism of activation of the immune response conjugated polysaccharide vaccines. Zhurnal Mikrobiologii. [Zh. Microbiology]. 2015; 3: 97 – 106.
12. Stephens D.S. Protecting the herd: the remarkable effectiveness of bacterial meningitis polysaccharide-protein conjugate vaccines. Transactions of the American clinical and climatological association. 2011; 122: 115 – 123.
13. Ishola D.A., Borrow R., Findlow H., Findlow J., Trotter C.L., Ramsay M. Prevalenct of serum bactericidal antibodies to serogroup C *Neisseria meningitidis* in England a Decade after vaccine introduction. Clin. Vaccine Immunol. 2012;19 (8): 1126 – 1130.
14. Trotter C.L., Ramsay M.E. Vaccination against meningococcal disease in Europe: review and recommendations for the use of conjugate vaccine. FEMS Microbiol. Rev. 2007; 31: 101 – 107.
15. Maiden M.C.J. The endgame for serogroup A meningococcal disease in Africa? Clin. Infect. Dis. 2013; 46 (3): 364 – 366.
16. Cardoso C.W., Ribeiro G.S., Reis M.G., Flannery B., Reis J.M. Effectiveness of meningococcal conjugate vaccine in Salvador, Brazil: a case-control study. PLOS one. 2015; 10. Iss. 4: e0123734.
17. Frota A.C,C., Milagres L.G., Harrison L.M., Ferreira B., Barroto D.M., Pereira G.S., Cruz A.C., Pereiro-Manfro W., de Oliveiro R.H., Abren T. et al. Immunogenicity and safety of meningococcal conjugate vaccine in children and adolescents infected and uninfected with HIV in Rio de Janeiro, Brazil. Pediatric Infect. Dis. J. 2015; 34. N 5. E 113-118.

18. Gasparini R., Pannato D., Bragazzi N.L, Lai P.L., Bechini A., Levi M., Durando P., Amicizia D. How the knowledges of interaction between the meningococcus and human immune system has been used to prepare effective *Neisseria meningitis* vaccine. Hindawi Publ. Corp. J. Immunol. Res. 2015. V. 2015/Article ID 189153. http/dx.doi.org/10.1155/2015/189153/
19. Broderick M.P., Phillips Ch., Faix D. Meningococcal disease in US military personnel before and after adoption of conjugate vaccines. Emerg. Infect. Dis. 2015; 21; 2: 377 – 379.
20. Meningococcal vaccines: WHO position paper. Weekley epid. record. 2011; 86 (47): 521 – 540.
21. Borrow R. Advances with vaccination against Neisseria meningitidis. Trop. Med. International. 2012; 17 (12): 1478 – 1491.
22. Novak R.T., Kambou J.L., Dimand F.V., TarbangdoT.F., Qu drago-Traore R., Sangar L., Lingani C., Martin S.W., Hatcher S., Mayer L.W. et al. Serogroup A meningococcal conjugate vaccination in Burkina Faso: analysis of national surveillance data. Lancet. Infect. Dis. 2012; 12: 354 – 363.
23. Kristiansen P.A., Diomand T., Tarbangdo T.F., Ku Ba A., Qu draogo A.-S., Qu draogo R., Sangar L.,Kandolo D., Ak F.,Saga G.M., et al. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. Clin. Infect. Dis. 2013; 56: 354 – 363.
24. Favorova L.E., Teleshevskaya E.Ya. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. Sovetskaya medecina. [Soviet medicine]. 1971; 11: 113 – 118.
25. Kulkarni H.M., Jagannadham M.V. Biogenesis and multifaceted roles of outer membrane vesicles from Gram-negative bacteria. Microbiology. 2014; 160: 2109 – 2121.
26. Sierra G.V., Campa N.C., Varcacel N.M., Garcia I.L., Isquierdo P.L., Sotolongo P.F., Gazanueva G.V., Rico C.O., Rodriges C.R., Ferry M.H. Vaccine against group B *Neisseria meningitidis*: protection trail and mass vaccination results in Cuba. NIPH Ann. 1991; 14: 195 – 210.
27. Galloway Y., Stehr-Green P., McNicolas A., O Hallahan J. Use and observational cohort study to estimate the effectiveness of the New Zealand group B meningococcal vaccine in children aged under 5 years. Int. J. Epid. 2009; 38: 413 – 418.
28. Thomas M. Prevention of group B meningococcal disease by vaccination: a difficult task. J. New Zealand Med. Ass. 2004; 117 (1200).
29. Devoy A.F., Dyet K.N., Martin D.R. Stability of Por A during a meningococcal disease epidemic. J. Clin. Microbiol. 2005; 43 (2): 832 – 837.
30. Rappuoli R. Reverse vaccinology. Curent Opinion in Microbiology. 2000; 3: 445 – 450.
31. Pizza M., Scarlato V., Masignani V., Frico B., Comanducci M., Jenings G.T., Giolani M.M., Baldi L., Bacdini E., Capeci B. et al. Identification of vaccine candidate against serogroup B meningococci by whole-genome sequesing. Science. 2000; 287 (5459): 1816 – 1820.
32. Comanducci V., Bambini S., Caugant D., Mora M., Brunelli B.,Capecci B., Chiucci L., Rappuoli R., Pizza M. Nad A diversity and carriage in *Neisseria meningitidis*. Infect. Immun. 2004; 72 (7): 4217 – 4223.
33. Tan L.K.K., Carlone G.M., Borrow R. Advances in the development of vaccines against Neisseria meningitidis. New Engl. J. Med. 2010; 362 (16): 1511 – 1520.
34. Schneider M.S., Prosser B.E., Caesar J.J., Kugelsberg E., Zhang Q., Quoraishi S., Lovett J.E., Deane J.E., Sim R.B., Rodersi P. et al. Neisseria meningitidis recruits factor H using protein mimicry of host carbohydrates. Nature. 2009; 458: 890 – 893.
35. Platonov A.E., Harith S.M., Platonova OV. Vaccination of meningococcal disease in the world and in Russia. Epidemiologya and Vaccinoprofilaktika. [Epidemiology & Vaccinal Prevention]. 2009; 5: 32 – 46.
36. Granoff D.M., Welsch J.A., Ram S. Binding of complement factor H (fH) to Neisseria meningitidis is specific for human fH and inhibits complement activation by rat and rabbit sera. Infect. Immun. 2009; 27 (2): 764 – 769.
37. Madico G., Welsch J.A., Lewis L.A., McNaughton A., Perlman D.N., Costello C.E., Ngampasutadol J., Vogel U., Granoff D.M., Ram S. The meningococcal vaccine candidate GNA1870 binds the complement regulatory protein factor H and enhances serum resistance. J. Immunol. 2006; 177: 501 – 510.
38. Harris S.L., Zhu D., Murphy E., McNeil L.K., Wang X., Mager L.W., Harrison L.H., Jansen K.U. Anderson A.S. Principal evidence for the potential of a bivalent fHbp vaccine to protect from *Neisseria meningitidis* serogroup C. Human Vaccines. 2011; 7. Suppl. 1: 68 – 74.
39. Serruto D., Spadafina T., Ciucci L., Lewis L.A., Ram S., Tontini M., Santini L., Biolchi A., Seib K..L., Giulliani M.M. et al. *Neisseria meningitidis* GNA2132, a heparin-binding protein that induces protective immunity in humans. PNAS. 2010; 107 (8): 3770 – 3775.
40. Bambini S., Piet J., Muzzi A., Keijzers W., Comandi S.. De Tora L., Pizza M., Rappuoli R., van de Beek D., van der Ende A., Comanduccci M. An analysis of the sequence variability of meningococcal fHbp, NadA and NHBA over 50-year period in the Netherlands. PloS one. 2013; 8. Iss. 5. e 65043
41. McIntosh E.X., Carey V., Toneatto D., Dull P., James W. Prevention of rare diseases: how revolutionary techniques can help vulnerable individuals – the example of serogroup B meningococcal infection. Ther. Adv. Vaccines. 2015; 3 (1): 13 – 23.
42. Richmond P.C., Marshal H.S., Nissen M.A., Jiang Q., Jansen K.U., Garcies-Sanches M., Martinon-Torres F., Boeslar J., Szeszek L., Wisocki J. et al., on behalf of 2001 study Investigators. Safety, immunogenicity and tolerability of meningococcus serogroup B bivalent recombinant lipoprotein 2086 vaccine in healthy adolescents: a randomised single-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Infect. Dis. 2012; 12 (8): 97 – 6074.
43. Follarmini T., Rubin L., Martin S.W., Patel M., MacNeil J.R. Use of serogroup B meningococcal vaccines in persons aged ≥10 years at increased risk for serogroup B meningococcal disease: recommendatons of the Divisory Committee of immunization practice. MMMR. 2015; 64 (22): 608 – 612.
44. Kristiansen P.A., Ku Ba A., Sanon I., Qu draogo A.S., Qu draogo R.,Sangar L., Diomand F.,Kandolo D.,Thomas J.D., Clark Th.A. et al. Phenotyping and genotyping characterization of meningococcal carriage and disease isolates in Burkina Faso after mass vaccination with a serogroup A conjugate vaccine. BMC Infect. Dis. 2013; 13: 363 – 373.
45. Swartley J.S., Martin A.A., Edupugantii S., Liu L.J., Cieslak P., Perkins B., Wenger J.D., Stephens D.S. Capsule switching of Neisseria meningitidis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997; 94: 271 – 276.
46. Stephanelli P., Fazio C., Neri A., Sofia T., Mastrantonio P. First report of capsule replacement among electrophoretic type strains in Italy. J. Clin. Microbiol. 2003; 4 (12): 5783 – 5786.
47. Harrison L.H., Schutt R.A., Schmink S.E., Marsch J.W., Harcoart B.H., Wang X., Whitney A.M., Stephens D.S., Cohn A., Messionnier N.E., Mayer L.W. Population structure and capsular switching of invasive *Neisseria meningitidis* isolates in the pre-meningococcal conjugate vaccine era - United States, 2000-2005. J. Infect. Dis. 2010; 201: 1208 – 1224.
48. Wang Q., Shao Z., Wang X., Gao Y., Li M., Xu J., Wang L. Genetic study of capsular switching between Neisseria meningitidis seequence type 7 serogroupA and C strains. Infect. Immun. 2010; 78 (9): 3883 – 3888.
49. Alcala B., Arreaza L., Salcedo C., Uria M.J., De La Fuente L., V zques L.A. Capsule switching among C:2b:P1.2,5 meningococcal epidemic strains after mass immunization campaign, Spain. Emerg. Infect. Dis. 2002; V.8: 1512 – 1514.
50. Ibarz-Pav n A.B., MacLennan J., Andrews N.J., Gray S., Urwin R., Clarc S.C., Walker A.M., Evans M.R., Kroll J.S., Neal K.R. et al. Changes in serogroup and genotype prevalence among carried meningococci in the United Kingdom during vaccine implementation. J. Infect. Dis. 2011; 204: 1046 – 1053.
51. Vincente D., Esnal O., de Goicoechia J.L., Cisterna R., P rez-Trallero E. Influence of two vaccination campaigns on genetic diversity of invasive Neisseria meningitidis isolates in Nothern Spain (1997 – 2008). PloS one. 2009; 4. Iss. 12. e8501
52. Block S.L., Szenborn L., Daly N., Jackowska T., D Agastorn D., Han L., et al. A comparative evaluation of two investigational meningococcal ABCWY vaccine formulations: results of a phase 2 randomized controlled trial. Vaccine. 2015; 33 (21): 2500 – 2510.
53. Weynants V., Deho l P., Devos N., Janssens D., Feron C., Goraj K., Momin P., Monnom D., Tans C., Vandercammen A. et al. Genetically modified L3,7 and L2 lipoolygosaccharides from *Neisseria meningitidis* serogroup B confer a broad cross-bactericidal response. Infect. Immun. 2009; 87: 2084 – 2093.
54. Hung M.-C., Heckels J.E., Christodoulides M. Adhesin complex protein (ACP) of Neisseria meningitidis is a new adhesin with vaccine potential. mBIO. 2013; 4; Iss. 2. e00041-13
55. Peak J.R., Srikhanta J.N., Weynants V.E., Feron Ch., Poolman J.V. Jennings M.N. Evaluation of truncated NhhA protein as a candidate meningicoccal vaccine antigen. PloS one. 2013; V.8; Iss. 9. e72003
56. Lewis L.A., Ngampasutadol J., Wallace R., Reid J.E.A., Vogel U., Ram S. The meningococcal vaccine candidate neisserial surface protein A (NspA) binds to factor H and enhances meningococcal resistance to complement. PloS pathogens. 2010; 6; Iss. 7. e10001027
57. Halperin S.A., Langley J.M., Smith B., Wunderli P., Kaufman L., Kimura A., Martin D. Phase 1 first-in-human studies of the reactogenicity and immunogenicity of a recombinant meningococcal NspA vaccine in healthy adults. Vaccine. 2007; 25: 450 – 475.
58. Li Y., Sun Y.-H., Ison C., Levine M., Tang Ch.M. Vaccination with attenuated *Neisseria meningitidis* strains protects against challenge with live meningococcci. Infect. Immun. 2004; 72 (1): 345 – 350.
59. Bennet J.S., Calligan M.J., Derrich J.P., Maiden M.C.J. Variation of the Neisseria lactamica porin and its relationship to meningococcal PorB. Microbiology. 2008; 154: 1525 – 1534.
60. Evans C.M., Prett C.B., Matheson M., Vaughan T.E., Findlow J., Borrow R., Gorringe A.R., Read R.C. Nasopharyngeal colonization by Neisseria lactamica and induction of protective immunity against *Neisseria meningitidis*. Clin. Infect. Dis. 2011; 52 (1): 70 – 77.
61. Kostyukova N.N., Bakhaev Y.P., Belomestnykh E.L., Duplischeva V.A., Kirpichnikova E.N., Kuzmin Yu.K. et al. The experience of mass vaccination of meningococcal disease among children. In: Acute meningitis. Moscow. 1982: 31 – 37.
62. Kostyukova N.N., Bekhalo V.A., Chernysheva T.F. Meningococcal disease in Russia - the past and the near-term prospects. Epidemiologya i infekcionnije bolezni. Aktualnie voprosi. [Epidemiology of infectious. diseases. Topical issues]. 2014; 2: 73 – 79.
63. Koroleva I.S., Beloshitsky G.V., Koroleva M.A., Zakroeva I.M., Spirikhina L.V., Mironov K.O., Shipulin G.A. Meningococcal infection and purulent bacterial meningitis in the Russian Federation: a ten-year epidemiological surveillance. Epidemiologya i infekcionnije bolezni. Aktualnie voprosi. [Epidemiology. infection. bol. Topical issues]. 2013; 2: 14 – 20.
64. Sanitary rules SR. 3.1.2.2512-09. Prevention of meningococcal disease.
65. Order of the Ministry of Healthcare on 21 March 2014. № 125n: On approval of the national calendar of vaccinations and prophylactic vaccinations for epidemiological indications.