

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-102-113>

Современные стратегии вакцинопрофилактики Лайм-боррелиоза

Н. М. Колясникова*^{1,2}, Е. А. Артамонова¹, А. А. Еровиченков¹, С. К. Пылаева¹,
А. В. Белякова¹, А. А. Ишмухаметов¹

¹ФГАНУ «Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита), Москва

²ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва

Резюме

Актуальность. Лайм-боррелиоз (ЛБ) остается серьезной проблемой здравоохранения, особенно в России, где заболеваемость стабильно сохраняется высокой. На сегодняшний день не существует доступной вакцины против ЛБ, и используются только неспецифические меры профилактики. **Цель.** Обзор и обобщение данных литературы о прогрессе, подходах и стратегии разработки вакцин против ЛБ. **Выводы.** Первые вакцины против ЛБ были разработаны в 1990 гг. Вакцина на основе OspA (LYMErix) была доступна на рынке в начале 2000 гг., но не получила широкого распространения. Важным этапом в разработке вакцин против ЛБ стал переход от разработки моновалентных вакцин на основе одного типа внешнего поверхностного белка к мультивалентным комбинированным, обеспечивающим защиту против разных генотипов боррелий. Мультивалентная вакцина на основе OspA (VLA15) находится на III фазе клинических испытаний и, вероятно, станет следующей вакциной против ЛБ, доступной на рынке. Широкий интерес представляют новые подходы к разработке вакцин: генетические, выявление новых иммуногенов, воздействие на разные звенья цикла передачи возбудителей ЛБ.

Ключевые слова: Лайм-боррелиоз, вакцинация

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Колясникова Н. М., Артамонова Е. А., Еровиченков А. А. и др. Современные стратегии вакцинопрофилактики Лайм-боррелиоза. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(2): 102-113. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-2-102-113>

Current Strategies for Vaccine Prophylaxis of Lyme Disease

NM Kolyasnikova**^{1,2}, EA Artamonova¹, AA Erovichenkov¹, SK Pylaeva¹, AV Belyakova¹, AA Ishmukhametov¹

¹M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immunobiological Drugs of the RAS (Polio Institute), Moscow, Russia

²Central Research Institute of Epidemiology of Rospotrebnadzor, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Lyme disease (LD) remains an important public health problem, especially in Russia, where the incidence is consistently high. To date, there is still no available vaccine against LD, and prevention involves non-specific measures. **Aim:** to review the literature and summarise data on progress, approaches and strategies for LD vaccine development. **Conclusions.** The first LD vaccines were developed in the 1990s. An OspA-based vaccine (LYMErix) was commercially available in the early 2000s but not widely distributed. An important milestone in the development of LD vaccines was the shift from the development of monovalent vaccines based on a single type of outer surface protein to the development of multivalent combinations that provide protection against different *Borrelia* genospecies. A multivalent OspA-based vaccine (VLA15) is in phase III clinical trials and is likely to be the next LD vaccine available on the market. New genetic strategies for vaccine development, identification of new immunogens, and development of vaccines targeting different parts of the LD transmission cycle are of broad interest for further development of LD vaccines.

Keywords: Lyme disease, vaccination

* Для переписки: Колясникова Надежда Михайловна, д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН ЦНИИ эпидемиологии, 108819, Москва, поселение Московский, посёлок Института полиомиелита, домовладение 8. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Колясникова Н. М. и др.

** For correspondence: Kolyasnikova Nadezhda M., Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head of the Laboratory of laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitides, of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS; research associate of Laboratory of epidemiology of natural focal infections of FBUN Central Research Institute of Epidemiology, household 8, settlement of the Institute of Poliomyelitis, settlement Moskovsky, Moscow, 108819, Russia. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ©Kolyasnikova NM, et al.

Введение

Лайм-боррелиоз (ЛБ) (синонимы – болезнь Лайма, клещевой боррелиоз, иксодовый клещевой боррелиоз) – это природно-очаговое заболевание бактериальной природы, передающееся клещами рода *Ixodes*, встречающееся преимущественно в умеренном климате северного полушария. Среди природно-очаговых инфекций в России иксодовые клещевые боррелиозы (ИКБ), включая болезнь Лайма, регистрируют наиболее часто.

Выраженное снижение заболеваемости ИКБ наблюдалось в 2020 г. и 2021 г. на фоне пандемии COVID-19, однако в 2022 г. заболеваемость выросла до 4,98 на 100 тыс. населения, а средний показатель заболеваемости ИКБ за 2010–2019 гг. составил 4,8 на 100 тыс. населения [1].

Возбудителями заболевания являются спирохеты, относящиеся к комплексу *Borrelia burgdorferi sensu lato* (s.l.), который содержит около 20 геномных видов [2]. В России преимущественно встречаются геновиды *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. bavariensis*, переносчиками которых являются иксодовые клещи *I. persulcatus* (таежный клещ), *I. ricinus* (собачий или лесной клещ) и *I. pavlovskyi* [3]. В США распространен вид боррелий *B. burgdorferi sensu stricto* (s.s.), переносимый клещами *I. scapularis* и *I. pacificus*, а для Европы характерны те же возбудители, что и для России – *B. afzelii*, *B. garinii*, *B. bavariensis* [4].

Впервые ЛБ был выявлен в г. Лайм штата Коннектикут (США) в 1976 г., где была зарегистрирована вспышка юношеского ревматоидного артрита [5]. Позднее было выявлено, что артрит является частью мультисистемного заболевания, включающего мигрирующую эритему, поражение нервной, сердечно-сосудистой систем и суставов [6]. Этиологическая роль ЛБ была установлена в 1980 гг., путем обнаружения бактерий (*Borrelia burgdorferi* s.s.) в клещах *I. scapularis* [7].

За исключением мигрирующей эритемы, которая обычно диагностируется клинически, другие проявления ЛБ диагностируются на основании сочетания характерных клинических признаков с серологическим подтверждением инфекции [2]. Без антибиотикотерапии выделяют три стадии развития ЛБ в зависимости от клинических проявлений и времени начала заболевания: раннюю локализованную, раннюю диссеминированную и позднюю диссеминированную [8]. Все проявления инфекции лечат с помощью антибиотиков [2].

Профилактика ЛБ носит неспецифический характер и сосредоточена в первую очередь на мерах индивидуальной защиты (избегание районов с большим количеством клещей, ношение защитной одежды, использование средств от клещей, таких как репелленты (отпугивающие клещей), акарициды (парализующие клеща) или акарицидно-репеллентные средства [2].

В России рекомендуется проводить экстренную антибиотикопрофилактику ЛБ строго индивидуально

при обнаружении в клеще боррелий комплекса *B. burgdorferi* s.l. не позднее пяти суток от момента присасывания [9].

В Европе лицам, к которым присосались клещи, рекомендуется только наблюдение [10]. В США используется профилактика в виде однократного приема 200 мг доксицилина в течение 72 часов после присасывания клеща [11,12].

Несмотря на то, что существует несколько вакцин против ЛБ для животных, разработка вакцин для людей ведется с 1980 гг., вакцинация против ЛБ в настоящее время недоступна нигде в мире.

Цель – обзор и обобщение данных литературы о прогрессе, подходах и стратегии разработки вакцин против ЛБ.

Обоснование разработки различных типов вакцин против Лайм-боррелиоза

Для разработки вакцин против ЛБ необходимо понимание энзоотического цикла патогена, дифференциальной экспрессии генов боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l. в ответ на переход из организма клеща в организм млекопитающего, а также генетического и антигенного разнообразия отдельных бактерий, вызывающих это заболевание [13].

Боррелии обладают большим разнообразием внешних поверхностных белков (outer surface proteins, Osp): OspA, OspB, OspC, OspD, OspE, OspF, OspG, которые селективно экспрессируются в зависимости от окружающих условий. Например, при попадании боррелий в клеща включается выработка внешних поверхностных белков OspA и OspB. При передаче боррелий хозяину (позвоночному животному или человеку) снижается регуляция многих генов, включая OspA, и индуцируются другие гены, в том числе OspC, что облегчает передачу возбудителя от клещей и последующую колонизацию боррелиями тканей хозяина [14]. Замена OspA на OspC имеет решающее значение для развития ранней инфекции у млекопитающих [15].

Таким образом, наибольший интерес для разработки вакцин против ЛБ представляют два поверхностных белка OspA и OspC.

На основе анализа секвенирования ДНК и взаимодействия с моноклональными антителами были идентифицированы по крайней мере 7 серотипов OspA, различающихся между геновидами боррелий. Так, серотип OspA 1 является преобладающим среди геновидов *B. burgdorferi* s.s. в Северной Америке. В Европе разнообразие серотипов шире. OspA 2 ассоциирован с *B. afzelii*, серотипы 3, 5 и 6 – с *B. garinii*, а серотип 6 – с *B. bavariensis* [16,17]. OspC – один из самых вариабельных белков боррелий, у которого выделяют как минимум 38 разных серотипов [18–21].

Из-за разнообразия OspA и OspC, защитное действие антител должно быть специфичным для каждого геновида. Для разработки вакцин широкого спектра действия против разных геновидов

боррелий необходимо учитывать вариабельность поверхностных белков.

Боррелии комплекса *B. burgdorferi* s.l. используют несколько стратегий уклонения от врожденной и адаптивной иммунной систем хозяина. Несколько липопroteинов боррелий *B. burgdorferi* s.l., известных под общим названием поверхностных белков, приобретающих регуляторы комплемента (complement regulator-acquiring surface protein, CRASP), могут связываться с фактором H хозяина (входит в семейство регуляторов активации комплемента и является белком контроля комплемента), что препятствует уничтожению бактерий системой комплемента [22,23]. После развития инфекции уклонение от бактерицидных антител становится решающим для выживания бактерий. С этой целью *B. burgdorferi* s.l. снова изменяет липопroteины, которые экспрессируются на его внешней поверхности, заменяя OspC на VlsE. В отличие от OspC, VlsE подвергается обширным антигенным вариациям, чтобы избежать иммунного ответа хозяина [24].

Передача *B. burgdorferi* s.l. человеку может быть остановлена путем воздействия на два ключевых

элемента энзоотического цикла: хозяина и клещ-переносчика.

Принцип разработки вакцин, направленных на резервуар, состоит в том, чтобы уменьшить зараженность боррелиями резервуарных хозяев и питающихся на них клещей.

В нескольких исследованиях было показано, что пероральная вакцинация диких белоногих мышей привела к серопозитивности к OspA, что в свою очередь снизило распространенность инфекции среди клещей [25–27].

Основные антигены боррелий комплекса *B. burgdorferi* s.l., являющиеся потенциальными мишенями для разработки вакцин представлены в таблице 1.

Вакцины на основе белка внешней поверхности OspA

Единственными вакцинами, ставшими доступными для людей, являются вакцины на основе поверхностного белка OspA. В таблице 2 представлены данные об этапах разработки вакцин, дошедших до клинических испытаний.

Таблица 1. Антигены *B. burgdorferi* s.l., исследуемые в качестве потенциальных кандидатов вакцин
Table 1: Antigens of *B. burgdorferi* s.l. investigated as potential vaccine candidates

Антиген Antigen	Механизм действия вакцины Mechanism of action of the vaccine	Доклинические исследования Preclinical studies	Результаты Results	Ссылки на исследования References to research
Osp C	Антитело-опосредованное действие, внутри хозяина Antibody-mediated action, inside the host	На мышах On mice	Новые вакцины на основе химеротопов от разных типов OspC показали свою иммуногенность и широкое протективное действие New vaccines based on chimerotopes from different types of OspC have shown their immunogenicity and broad protective effect	[28–31]
Osp B	Антитело-опосредованное действие, выработка бактерицидных антител Antibody-mediated action, production of bactericidal antibodies	На мышах On mice	Выраженная выработка антител с протективной активностью Pronounced production of antibodies with protective activity	[28,32]
OspD	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности Pronounced production of antibodies without protective activity	[28]
BmpA (P39)	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Протективная активность не наблюдалась Protective activity was not observed	[33]
OspE	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности. Снижение количества спирохет в клещах на 75% по сравнению с контролем Pronounced production of antibodies without protective activity. Reduction of the number of spirochaetes in ticks by 75% compared to the control	[34]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Антиген Antigen	Механизм действия вакцины Mechanism of action of the vaccine	Доклиниче- ские исследо- вания Preclinical studies	Результаты Results	Ссылки на ис- следования References to research
CspZ (VLP- CspZ, CspZ- YA)	Антитело- опосредованное действие, устранено связывание фактора H комплемента Antibody-mediated action, complement factor H binding eliminated	На мышах On mice	Выраженная выработка антител, обладающих бактерицидной активностью. При иммунизации VLP-CspZ наблюдалась защита от развития инфекции у 6 из 6 мышей. Иммунизация CspZ-YA защищала мышей от заражения несколькими генотипами спирохет, полученных при присасывании клещей Pronounced production of antibodies with bactericidal activity. When VLP-CspZ was immunized, protection against infection was observed in 6 out of 6 mice. Immunization with CspZ-YA protected mice from infection with several genotypes of spirochaetes obtained by ticks bite	[35,36]
VisE	Антитело- опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител. Если два неизменяемых домена VisE экспрессируются на поверхности спирохеты, то могут вызывать защитный иммунный ответ. С-концевой неизменяемый домен VisE не может служить мишенью для защитного иммунного действия Pronounced production of antibodies. If two immutable VisE domains are expressed on the surface of the spirochete, they can cause a protective immune response. The C-terminal immutable domain of VisE cannot serve as a target for protective immune action	[37]
ВВК32 (P35), P37	Антитело- опосредованное действие, в организме клеща Antibody-mediated action, in tick	На мышах On mice	Мыши, которым вводили сыворотки с антителами к антигенам P35 и P37, были защищены от за- ражения <i>B. burgdorferi</i> s.s. (10^2 копий/мл), а также обеспечивали защиту через 24 часа после за- ражения спирохетами. Вакцина на основе ВВК32 (P35) показала эффективность в комбинации с DbpA и OspC Mice injected with sera with antibodies to the P35 and P37 antigens were protected from infection with <i>B. burgdorferi</i> s.s. (10^2 copies/ml), and also provided protection 24 hours after infection with spirochetes. The ВВК32 (P35)-based vaccine has shown efficacy in combination with DbpA and OspC	[38-40]
ВВА52	Антитело- опосредованное действие, в организме клеща Antibody-mediated action, in tick	На мышах On mice	Антитела к ВВА52 не обладали бактерицидной активностью <i>in vitro</i> . Вакцинированные мыши были менее восприимчивы к заражению возбу- дителем ЛБ. Пассивный перенос клещам антител к ВВА52 полностью блокировал передачу <i>B. burgdorferi</i> s.s. от питающихся клещей наивным мышам Antibodies to ВВА52 did not have bactericidal activity <i>in vitro</i> . Vaccinated mice were less susceptible to infection with the pathogen LB. Passive transfer of antibodies to ВВА52 to ticks completely blocked the transmission of <i>B. burgdorferi</i> s.s. from feeding ticks to naive mice	[41]
ВВ0405	Антитело- опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	<i>B. burgdorferi</i> s.s. в организме мышей, иммунизированных антигеном ВВ0405, либо не обнаруживались, либо концентрация боррелий была значительно ниже, чем у мышей в группе контроля. В другом исследовании вакцина на основе рекомбинантного белка ВВ0405 (или неиммуногенной ДНК ВВ0405), не обеспечила перекрестную защиту от <i>B. afzelii</i> , что, скорее всего, связано с пониженной регуляцией этого белка у <i>B. afzelii</i> в организме млекопитающего- хозяина <i>B. burgdorferi</i> s.s. in the body of mice immunized with the ВВ0405 antigen, either were not detected, or the concentration of borrelia was significantly lower than in mice in the control group. In another	[42,43]

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

Антиген Antigen	Механизм действия вакцины Mechanism of action of the vaccine	Доклинические исследования Preclinical studies	Результаты Results	Ссылки на исследования References to research
			study, a vaccine based on the recombinant BB0405 protein (or non-immunogenic BB0405 DNA) did not provide cross-protection against <i>B. afzelii</i> , which is most likely due to the downregulation of this protein in <i>B. afzelii</i> in the mammalian host	
ВВ139, ВВ136	Антитело-опосредованное действие, в организме клеща Antibody-mediated action, in tick	На мышах On mice	Иммунизация грызунов белком ВВ139, ВВ136 или их комбинацией препятствовала приобретению возбудителя переносчиком, передаче его от клещей хозяину и возникновению заболевания Immunization of rodents with protein ВВ139, ВВ136 or a combination thereof prevented the acquisition of the pathogen by the carrier, its transmission from ticks to the host and the occurrence of the disease	[44]
P66 (Oms66)	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Четыре из шести мышей были защищены от инфекции, вызванной адаптированной к хозяину <i>B. burgdorferi</i> s.s. (штамм В31) после иммунизации нативным антигеном Oms66 Four out of six mice were protected from infection caused by the host-adapted <i>B. burgdorferi</i> s.s. (strain В31) after immunization with the native Oms66 antigen	[45]
ВВ0172	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Только мыши, иммунизированные пептидом В белка ВВ0172, были защищены от заражения <i>B. burgdorferi</i> s.s. Сыворотка мышей, иммунизированных ТТНс:РерВ, обладала боррелицидным действием. После заражения клещами количество боррелий у вакцинированных мышей значительно снижалось (более чем на 70%) по сравнению с группами контроля Only mice immunized with ВВ0172 protein peptide В were protected from infection with <i>B. burgdorferi</i> s.s. Serum of mice immunized with ТТНс:РерВ, had a borrelicidal effect. After infection with ticks, the number of borrelia in vaccinated mice decreased significantly (by more than 70%) compared to control groups	[46,47]
DbpA	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Защитное действие наблюдалось при инъекционном заражении мышей внутрикожно, но не при заражении мышей через трансмиссивный механизм передачи (через присасывание клещей) A protective effect was observed in infectious infection of mice intradermally, but not in infection of mice through transmission mechanism (through the bite of ticks)	[48,49]
RevA	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности Pronounced production of antibodies without protective activity	[50]
ВВА 64	Антитело-опосредованное действие Antibody-mediated action	На мышах On mice	Выраженная выработка антител без протективной активности Pronounced production of antibodies without protective activity	[51]

Вакцины первого поколения

Первыми вакцинами для профилактики боррелиоза, разработанными в 1990 г. и дошедшими до стадии клинических испытаний на людях, стали вакцины, содержащие белок OspA: ImuLyme (Pasteur Merieux Connaught) и LYMERix (SmithKline Beecham).

ImuLyme

Безопасность и иммуногенность вакцины ImuLyme была оценена в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании на 36 взрослых-добровольцах. Оба варианта исследуемой вакцины – адсорбированная

Таблица 2. OspA-вакцины против Лайм-боррелиоза, дошедшие до клинических испытаний
Table 2. OspA vaccines against Lyme borreliosis that have entered clinical trials

Вакцина Vaccine	Состав вакцины Composition of the vaccine	Фаза исследования Research phase	Исследуемое население Study population	Схема введения Introduction scheme	Страна проведения исследований Country of research	Эффективность Effectiveness	Этап разработки Development stage	Ссылки на исследования References to research
Моновалентная рекомбинантная OspA вакцина (ImuLyme) Monovalent Recombinant OspA vaccine (ImuLyme)	30 мкг очищенного полноразмерного рекомбинантного липопротеина OspA 30 mcg purified full-size recombinant lipoprotein OspA	III	10305 взрослых, проживающих в эндемичных зонах США 10305 adults living in endemic areas of the USA	0-1-12 мес 0-1-12 months	США USA	Эффективность 68% в первый год и 92% во второй год среди получивших третью дозу Efficacy 68% in the first year and 92% in the second year among those who received the third dose	Исследования остановлены Research stopped	[52-54]
Моновалентная рекомбинантная OspA вакцина (LYMErix) Monovalent recombinant OspA vaccine (LYMErix)	30 мкг очищенного липидированного полноразмерного рекомбинантного OspA, адсорбированного на гидроксиде алюминия 30 mcg of purified limited full-size recombinant OspA adsorbed on aluminum hydroxide	IV (прекращена до завершения) (terminated before completion)	10936 взрослых, проживающих в эндемичных зонах США 10936 adults living in endemic areas of USA	0-1-12 (бустер 24-36) мес 0-1-12 (booster 24-36) months	США USA	В первый год эффективность вакцины составила 49%, во второй год после третьей инъекции – 76% In the first year, the effectiveness of the vaccine was 49%, in the second year after the third injection – 76%	Вакцина была снята с рынка. Исследования остановлены The vaccine has been withdrawn from the market. Research stopped	[55-60]
Мультивалентная OspA вакцина (Baxter Bioscience) Multivalent OspA vaccine (Baxter Bioscience)	30, 60 или 90 мкг трех липидированных рекомбинантных антигенов OspA (серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6), с адьювантом или без адьюванта 30, 60 or 90 mcg of three lipidized recombinant OspA antigens (serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6), with or without adjuvant	I/II	300 серонегативных взрослых (2013), 350 серонегативных или серопозитивных взрослых (2014), проживающих в эндемичных районах Германии и Австрии 300 seronegative adults (2013), 350 seronegative or seropositive adults (2014) living in endemic areas of Germany and Austria	0-1 (бустер 6, или 9, или 12) мес 0-1 (booster 6, or 9, or 12) months	Германия и Австрия Germany and Austria	Вакцина индуцировала антитела против всех шести серотипов OspA. Вакцина, состоящая из 30 мкг OspA с адьювантом, имела наилучший профиль переносимости. Вакцина иммуногенна у лиц, ранее инфицированных <i>B. burgdorferi</i> s.l. The vaccine induced antibodies against all six OspA serotypes. The vaccine, consisting of 30 micrograms of OspA with an adjuvant, had the best tolerance profile. The vaccine is immunogenic in individuals previously infected with <i>B. burgdorferi</i> s.l.	Разработка вакцины была остановлена Vaccine development has been halted	[61-62]

Таблица 2. Продолжение
Table 2. Continuation

Вакцина Vaccine	Состав вакцины Composition of the vaccine	Фаза исследования Research phase	Исследуемое население Study population	Схема введения Introduction scheme	Страна проведения исследований Country of re-search	Эффективность Effectiveness	Этап разработки Development stage	Ссылки на исследования References to re-search
Мультивалентная OspA вакцина (VLA15) Multivalent OspA vaccine (VLA 15)	Три липидированных рекомбинантных антигена OspA (серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6), с адьювантом или без адьюванта, различные дозировки Three Limited Recombinant Opsc Antigens (serotypes 1, 2, 3, 4, 5, 6), with or without adjuvant, different dosages	III	I фаза: 179 взрослых 18-40 лет. Для III фазы планируется набор 6400 участников старше 5 лет, проживающих на эндемичных территориях Европы и Северной Америки Phase I: 179 adults 18-40 years old. For Phase III, it is planned to recruit 6,400 participants over 5 years old, living in endemic territories of Europe and North America	I фаза: 0-29-57 дней Phase I: 0-29-57 days	I фаза: Бельгия и США Phase I: Belgium and the USA	I фаза: Вакцина безопасна и иммуногенна для всех серотипов OspA. В группах с более высокими дозами адьюванта иммунный ответ был выше Phase I: The vaccine is safe and immunogenic for all OspA serotypes. In groups with higher doses of adjuvant, the immune response was higher	Опубликованы результаты I фазы, доступны частичные результаты II фазы без публикации. Идет набор испытуемых для III фазы. Завершение ожидается к 2025 г. The results of phase I have been published, partial results of phase II are available without publication. There is a set of subjects for phase III. Completion is expected by 2025	[63-69]

на гидроксиде алюминия и неадсорбированная – индуцировали выработку высоких титров антител, которые подавляли рост *B.burgdoferi* s.s. in vitro. Вакцина хорошо переносилась и имела приемлемый профиль нежелательных явлений [52].

Эффективность моновалентной OspA вакцины, содержащей 30 мкг антигена, была исследована в двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях на 1634 взрослых-добровольцах в штате Нью-Йорк и 10305 взрослых в эндемичных по ЛБ зонах США. В Нью-Йоркском исследовании эффективность вакцины среди взрослых до 60 лет в первый год вакцинации составила 40%, во второй год – 37% [53]. В эндемичных регионах США эффективность вакцины среди трижды привитых 3745 человек достигла 68% в первый год вакцинации и 92% – во второй. В группе вакцинированных добровольцев наблюдалась более высокая частота по сравнению с контрольной группой (плацебо) легких местных и системных реакций в течение семи дней после прививки. Это исследование не только доказало эффективность вакцины, но и выявило необходимость введения бустерных доз [54].

LYMErix

LYMErix стала в мире первой и единственной вакциной против боррелиоза, которая была одобрена в США в 1998 г., но в 2002 г. – отозвана (см. далее). На первой фазе клинических испытаний с участием 300 серонегативных добровольцев изучались три возможных состава вакцины. Все варианты были безопасны и иммуногенны, но липидированный на гидроксиде алюминия белок OspA индуцировал наивысший титр антител anti-OspA IgG, которые дольше всех сохранялись в крови реципиентов [56]. С участием ранее переболевших ЛБ 30 добровольцев изучалась безопасность и иммуногенность LYMErix при различных дозировках. У 93% добровольцев был отмечен высокий уровень антител к OspA. У 21 пациента наблюдались транзиторные системные побочные эффекты, большинство из которых (81%) характеризовались как легкие, а также у трех человек проявилась мигрирующая легкая артралгия, которая продолжалась в течение 24 часов [55].

Результаты дальнейших рандомизированных исследований безопасности и иммуногенности различных схем вакцинации с участием 800 и 956 добровольцев

были опубликованы в 1999 г. и 2000 г. соответственно. При схемах вакцинации 0–1–6, 0–1–12, 0–1–2–12 месяцев после третьей прививки более 90% всех добровольцев имели титры ≥ 1400 Ед/мл, которые, как предполагалось, должны обеспечить защиту в течение одного эпидемического сезона активности клещей [58,59].

Рандомизированное двойное слепое исследование третьей фазы клинических испытаний проводилось в США с участием 10 936 добровольцев по схеме 0–1–12 месяцев. В первый год эффективность вакцины составила 49%, во второй год после третьей инъекции – 76%. Эффективность вакцины в профилактике бессимптомной (инаппарантной) инфекции составила 83% в первый год и 100% во второй год. Введение вакцины сопровождалось легкими или умеренными местными или системными реакциями, длившимися в среднем три дня [57].

Различия в эффективности ImuLyme и LYMErix могут быть обусловлены их составами. Более низкая эффективность LYMErix по сравнению с ImuLyme может быть объяснена использованием химически липидированного белка, в то время как OspA вакцины ImuLyme был очищен как липопротеин [70].

При изучении эффективности ревакцинации LYMErix 318 человек получили хотя бы одну бустерную дозу вакцины через 12 или 24 месяца после третьей прививки. Более 96% добровольцев имели титры антител >1400 Ед/мл и 100% – 400 Ед/мл (минимальный протективный уровень) через 1 месяц после введения бустерной дозы [60].

В дальнейшем было проведено несколько клинических испытаний с участием детей различных возрастных групп [71,72], самое крупное из которых включало 4090 участников в возрасте от 4 до 18 лет. Профиль безопасности включал легкие или умеренные местные реакции и гриппоподобные симптомы. Вакцина вызывала более высокий иммунный ответ у детей, чем у взрослых [73].

В мае 1998 г. было проведено открытое заседание, организованное FDA, на котором обсуждалась вакцина LYMErix. Представители компании представили обзор исследования, включая его дизайн, данные по эффективности и безопасности. Также впервые были представлены данные, что попадание *B. burgdorferi* s.s. в полость сустава может вызывать аутоиммунный артрит у генетически восприимчивых лиц вследствие молекулярной мимикрии между доминирующим эпитопом Т-клеток в белке OspA *B. burgdorferi* s.s. и антигеном 1, связанным с функцией лейкоцитов (LFA-1) в воспалительном окружении сустава. Хотя было подтверждено, что естественная инфекция, а не вакцинация OspA, может играть роль в устойчивом к лечению Лайм-артрите у очень небольшого процента генетически предрасположенных лиц [74], предположение о возможной перекрестной реактивности между человеческим интегрином и OspA

вызвало озабоченность. Эксперты пришли к заключению, что данные III фазы клинического исследования не показали существенных различий в безопасности среди лиц, получивших вакцину и плацебо [75].

LYMErix имела ряд очевидных ограничений. Эффективность вакцины была недостаточно высокой, т.к. для достижения полной защиты требовались три дозы вакцины, вводимые по схеме 0–1–12 месяцев [57]. Кроме того, вакцина была эффективна только против преобладающего североамериканского геноварианта *B. burgdorferi* s.s. и, возможно, не обеспечивала защиту от европейских подвидов *B. afzelii*, *B. garinii* и *B. bavariensis* [76]. Наконец, неопределенность в отношении продолжительности иммунитета обуславливала необходимость ревакцинации не реже одного раза в год [60].

Несмотря на ограничения, вакцина LYMErix была одобрена к использованию в 1998 году. Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) рекомендовал вакцину для лиц от 15 до 70 лет, проживающих в эндемичных районах, имеющих высокий риск контакта с клещом. ACIP не рекомендовал вакцинацию против ЛБ пациентам в неэндемичных районах, а также лицам с низким риском контакта с клещом или в возрастных группах младше 15 лет и старше 70 лет [77].

Поступление вакцины на рынок вызвало в СМИ (средствах массовой информации) всплеск интереса, что способствовало первоначальному взлету продаж. Однако уже через год после получения лицензии стали появляться сообщения о побочных реакциях, возникающих после вакцинации. Преобладали жалобы на поражение опорно-двигательного аппарата, такое как артрит. СМИ широко освещали жалобы, что вызвало растущее беспокойство по поводу безопасности вакцины. 14 декабря 1999 г. был подан коллективный иск против производителя LYMErix (SmithKlineBeecham), от 121 человека, которые утверждали, что у них возникли побочные реакции на лицензионную вакцину против ЛБ [78].

Несмотря на беспокойство, была инициирована IV фаза испытаний, которая должна была включать 25 000 участников в опытной группе и 75 000 в контрольной и отслеживать состояние здоровья участников в течение 4 лет. Через два года после запуска IV фазы было набрано только 10% от ожидаемого набора добровольцев, среди которых не было отмечено более высокой частоты побочных реакций по сравнению с лицами из контрольной группы, получавшими инъекции плацебо [78].

Хотя причинно-следственную связь между вакциной LYMErix и аутоиммунными реакциями у генетически предрасположенных лиц трудно было доказать, в одном из исследований сообщалось о четырех пациентах мужского пола с генотипом

DR4+, у которых после введения вакцины развился аутоиммунный артрит [79].

Анализ данных о нежелательных явлениях, собранных CDC с декабря 1998 г. по июль 2000 г., показал, что среди 1,4 млн введенных доз вакцины, было зарегистрировано 905 нежелательных явлений. 102 из них были обозначены как артрит, артроз или ревматоидный артрит, и 12 – как паралич лица. Заболеваемость артритом у пациентов, получавших вакцину против ЛБ, происходила с той же частотой, что и у невакцинированных лиц. Кроме того, данные не показали временного всплеска заболеваемости артритом после введения второй и третьей дозы вакцины, ожидаемого для иммуопосредованной реакции. FDA не обнаружило никаких признаков того, что зарегистрированные нежелательные явления были связаны с введением вакцины [80].

К этому времени продажи вакцины значительно упали. В 2002 г. производитель добровольно вывел вакцину с рынка.

Недостатком вакцин на основе OspA является короткий период циркуляции в крови защитных антител. Так как OspA продуцируется только в клещах, антитела действуют на *B. burgdorferi* s.l. до передачи млекопитающему и не действуют на боррелий, уже попавших в организм вакцинированного человека. Важно постоянно поддерживать высокий уровень антител на уровне, превышающем определенный порог, что обуславливает необходимость многократного введения бустерных доз [81].

Однако это не отменяет протективного действия OspA-вакцины, особенно если для ее создания объединить белок OspA с антигеном, который индуцирует клетки памяти. Сочетание OspA и химеротопы на основе OspC было использовано в дальнейшем для создания вакцины против боррелиоза для собак [82].

Вакцины нового поколения

Стратегия разработки новых вакцин на основе белка OspA включает поиск мультивалентных комбинаций, содержащих различные серотипы OspA и направленных на защиту от всех геновидов боррелий комплекса *Borrelia burgdorferi* s.l.

Фармацевтическая компания Sanofi разработала рекомбинантную шестикомпонентную OspA-вакцину с ферритиновыми наночастицами (серотипы OspA 1, 2, 3, 4, 5 и 7). Вакцина была протестирована на нечеловекообразных приматах (макаки-резус) с использованием адъюванта и, несмотря на короткий период сохранения антител в течение 6 месяцев, привела к росту титра антител к шести серотипам в 11–200 раз выше, чем в группе сравниваемой вакцины (вакцина для собак Recombitek™). Вакцина стимулировала защитный иммунитет как от *B. burgdorferi* s.s., так и от *B. afzelii* при моделировании клещевой инфекции на мышах [83].

Компания Baxter Bioscience разработала мультивалентную вакцину OspA, состоящую из трех

рекомбинантных антигенов OspA, каждый из которых содержит протективные эпитопы двух различных серотипов OspA: 1 и 2 (*B. burgdorferi* s.s. и *B. afzelii*), 5 и 3 (*B. garinii*) и 6 и 4 (*B. garinii* и *B. bavariensis*). В двойном слепом рандомизированном исследовании I/II фазы клинического исследования с участием 300 здоровых взрослых людей, серонегативных по инфекции, вызываемой *B. burgdorferi* s.l., было показано, что вакцина хорошо переносится и вызывает сильный антителый ответ против всех основных геновидов боррелий после трех прививок [61]. Дальнейшие I/II фазы клинического исследования показали хорошую переносимость и иммуногенность новой мультивалентной вакцины OspA у лиц, ранее инфицированных боррелиями комплекса *B. burgdorferi* s.l., однако разработка вакцины не была продолжена [62].

VLA15

В настоящий момент исследуется OspA-вакцина – VLA15, совместной разработки компаний Pfizer и Valneva. Она состоит из трех рекомбинантных белков, каждый из которых содержит С-концевые участки двух серотипов OspA, связанные с гетеродимером. Таким образом, вакцина направлена на шесть наиболее распространенных серотипов OspA для профилактики заражения патогенными *Borrelia* spp., распространенными в Европе и Северной Америке [63,64].

Результаты I фазы клинических исследований с участием здоровых добровольцев в возрасте 18–40 лет показали, что вакцина безопасна и иммуногенна. При использовании адъювантных и неадъювантных препаратов наблюдался сходный профиль безопасности и переносимости. Большинство зарегистрированных нежелательных явлений были легкими или умеренными. VLA15 индуцировала антитела против всех серотипов OspA, причем у привитых вакциной с более высокими дозами адъюванта иммунный ответ был выше [65].

Рандомизированное слепое плацебо-контролируемое исследование в рамках II фазы клинических исследований состояло из двух этапов и было проведено с 2018 г. по 2020 г. с участием 452 добровольцев в возрасте от 18 до 65 лет, которые получили 135 мкг, 180 мкг антигена вакцины или плацебо на 1-й, 29-й и 57-й дни [66]. Дополнительно были исследованы альтернативные схемы введения вакцины [67]. Результаты исследований доступны на сайте clinicaltrials.gov, однако не были опубликованы.

Частичные результаты рандомизированного слепого плацебо-контролируемого исследования II фазы клинических испытаний с участием 625 взрослых и детей старше 5 лет также доступны на сайте clinicaltrials.gov. Исследование планируется к завершению в январе 2026 г. [68].

В настоящее время идет набор участников для III фазы клинического исследования вакцины VLA15. К 2025 г. планируется набрать 6400 добровольцев

старше 5 лет, проживающих в эндемичных районах. Участники получают три дозы вакцины по схеме 0, 2 и 5–9 месяцев, а затем ревакцинацию через 12 месяцев [69].

Вакцины на основе внешнего поверхностного белка OspC

OspC – это поверхностный липопротеин, вырабатываемый боррелиями в организме млекопитающих на ранней стадии инфекции. Выработка антител против OspC при естественной инфекции или иммунизации в значительной степени специфична для типа OspC, что указывает на локализацию иммунодоминантных эпитопов в вариабельных доменах белка [84,85].

Филогенетический анализ выявил, что потребуется около 34 антигенных доменов для создания вакцины на основе OspC, обладающей широким спектром действия [21].

В ранних разработках мультивалентных вакцин были синтезированы на основе линейных эпитопов от разных типов OspC химеритопы – высокоиммунногенные тетра- и октавалентные химерные белки [86–88].

В 2020 г. в журнале *Vaccine* были опубликованы результаты разработки трех химеритопных белков: Chv1, Chv2 и Chv3, обладающих одинаковым набором из 18 линейных эпитопов, полученных от 9 типов OspC, но различающихся расположением эпитопов, наличием или отсутствием связывающих звеньев. Было показано, что белки Chv индуцируют образование IgG против широкого спектра белков OspC, вырабатываемых североамериканским (*B. burgdorferi* s.s.) и европейскими (*B. afzelii*, *B. garinii* и *B. bavariensis*) геновидами боррелий. Вакцинальные антитела были способны связываться с мишенями, представленными на клеточной поверхности спирохет, а также проявлять комплемент-зависимую антитело-опосредованную выработку Т-киллеров [31].

Учитывая способность химерных вакцин на основе OspC индуцировать широкий спектр иммунного ответа, они могут стать наиболее перспективными против ЛБ человека.

Другие типы вакцин

Живая аттенуированная мутантная вакцина против *B. burgdorferi* s.s. и *B. garinii* у мышей может вызывать частичный или полный защитный ответ на антигены, продуцируемые бактериями как

на ранних стадиях инфицирования млекопитающих, так и в клещах. Эта вакцина может быть использована для экспериментов по идентификации протективных антигенов, продуцируемых бактериями и распознаваемых иммунной системой мыши *in vivo*. Такой подход в дальнейшем применим при разработке рекомбинантных вакцин. Кроме того, мутанты могут быть использованы для создания вакцин, нацеленных на резервуар инфекции [89].

Было доказано протективное действие нескольких вакцин-кандидатов на основе ДНК, кодирующих OspA [90,91] или OspC [92]. ДНК-вакцина с использованием новой методики татуирования (англ. DNA tattoo vaccination) полностью защищала мышей от заражения *B. afzelii* в рамках быстрого протокола вакцинации и вызывала выраженный гуморальный иммунитет [93].

В недавнем исследовании была описана новая синтетическая ДНК-вакцина pLD1, нацеленная на OspA. Иммунизация мышей и морских свинок вызывала надежный и стойкий гуморальный и клеточный иммунные ответы, обеспечивающие полную защиту от *B. burgdorferi* s.s. [94].

Заключение

Сохраняющаяся заболеваемость ЛБ, специфичный иммунный ответ, а также возможность заболеть боррелиозом более одного раза после присасывания клеща, обуславливают необходимость разработки вакцины.

Вакцины первого поколения, доступные для людей только в 1990 гг., значительно снижали риск заболевания ЛБ у вакцинированных лиц, проживающих в эндемичных районах.

Важным этапом в создании вакцин против ЛБ стал переход от разработки моновалентных вакцин на основе одного типа поверхностного белка к разработке мультивалентных их комбинаций, обеспечивающих защиту против разных геновидов боррелий.

Несмотря на то, что в настоящий момент вакцина VLA15 на основе нескольких типов OspA находится на III фазе клинических испытаний, доступной на рынке вакцины против ЛБ все еще нет.

Новые генетические стратегии разработки вакцин, выявление новых иммуногенов, разработка вакцин, направленных на разные звенья цикла передачи инфекции вселяют надежду на появление в ближайшее время вакцин против ЛБ.

Литература/References

1. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 2023. 368 с. /O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2022 godu: Gosudarstvennyj doklad. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ej i blagopoluchiya cheloveka. 2023:368 (In Russ).
2. Steere AC, Strle F, Wormser GP, et al. Lyme borreliosis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;2(1):1–19. doi:10.1038/nrdp.2016.90
3. Mukhacheva TA, Kovalev SY. *Borrelia spirochetes in Russia: Genospecies differentiation by real-time PCR. Ticks and Tick-borne Diseases*. 2014;5(6):722–6. doi:10.1016/j.ttbdis.2014.05.016
4. Marques AR, Strle F, Wormser GP. Comparison of Lyme Disease in the United States and Europe. *Emerging Infectious Diseases*. 2021;27(8):2017–24. doi:10.3201/eid2708.204763
5. Steere AC, Malawista SE, Snydman DR, et al. An epidemic of oligoarticular arthritis in children and adults in three connecticut communities. *Arthritis & Rheumatism*. 1977;20(1):7–17. doi:10.1002/art.1780200102
6. Steere AC. Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*. 1989;321(9):586–96. doi:10.1056/NEJM198908313210906
7. Burgdorfer W, Barbour AG, Hayes SF, et al. Lyme Disease—a Tick-Borne Spirochetosis? *Science*. 1982;216(4552):1317–19. doi:10.1126/science.7043737

8. Åsbrink E, Hovmark A. Classification, geographic variations, and epidemiology of Lyme borreliosis. *Clinics in Dermatology*. 1993;11(3):353–7. doi:10.1016/0738-081X(93)90089-U
9. Лобзин Ю. В. Иксодовые клещевые боррелиозы у детей и взрослых: Методические рекомендации для врачей. СПб.: ФГУ «НИИДИ ФМБА», 2010. z./ Lobzin YV, editor. *Iksodovye kleshchevye borreliozy u detej i vzroslykh: Metodicheskie rekomendacii dlya vrachej*. Saint Petersburg: FGU «NIIDI FMBА»; 2010. (In Russ).
10. Kullberg BJ, Vrijmoeth H, de Vries A, et al. Lyme borreliosis: diagnosis and management. *British Medical Journal*. 2020;369:m1041. doi:10.1136/bmj.m1041
11. Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D, et al. Tick Bite Study Group. Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an Ixodes scapularis tick bite. *New England Journal of Medicine*. 2001;345(2):79–84. doi:10.1056/NEJM200107123450201
12. Harms MG, Hofhuis A, Sprong H, et al. A single dose of doxycycline after an ixodes ricinus tick bite to prevent Lyme borreliosis: An open-label randomized controlled trial. *Journal of Infection*. 2021;82(1):98–104. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.032
13. O'Bier NS, Hatke AL, Camire AC, et al. Human and Veterinary Vaccines for Lyme Disease. *Current Issues in Molecular Biology*. 2021;42:191–222. doi:10.21775/cimb.042.191
14. de Silva AM, Fikrig E. Arthropod- and host-specific gene expression by *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;99(3):377–9. doi:10.1172/JCI119169
15. Grimm D, Tilly K, Byram R, et al. Outer-surface protein C of the Lyme disease spirochete: A protein induced in ticks for infection of mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(9):3142–7. doi:10.1073/pnas.0306845101
16. Wilske B, Busch U, Fingerle V, et al. Immunological and molecular variability of OspA and OspC. Implications for *Borrelia* vaccine development. *Infection*. 1996;24(2):208–12. doi:10.1007/BF01713341
17. Wilske B, Jauris-Heipke S, Lobentanz R, et al. Phenotypic analysis of outer surface protein C (OspC) of *Borrelia burgdorferi* sensu lato by monoclonal antibodies: relationship to genospecies and OspA serotype. *Journal of Clinical Microbiology*. 1995;33(1):103–9. doi:10.1128/jcm.33.1.103-109.1995
18. Lin T, Oliver, Jr. JH, Gao L. Genetic diversity of the outer surface protein C gene of southern borrelia isolates and its possible epidemiological, clinical, and pathogenetic implications. *Journal of Clinical Microbiology*. 2002;40(7):2572–83. doi:10.1128/JCM.40.7.2572-2583.2002
19. Seinost G, Dykhuizen DE, Dattwyler RJ, et al. Four Clones of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto cause invasive infection in humans. *Infection and Immunity*. 1999;67(7):3518–24. doi:10.1128/IAI.67.7.3518-3524.1999
20. Wang JN, Dykhuizen DE, Qiu W, et al. Genetic diversity of OspC in a local population of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto. *Genetics*. 1999;151(1):15–30. doi:10.1093/genetics/151.1.15
21. Earnhart CG, Marconi RT. OspC phylogenetic analyses support the feasibility of a broadly protective polyvalent chimeric Lyme Disease vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2007;14(5):628–34. doi:10.1128/CVI.00409-06
22. de Teyse SW, Kreuk L, van Dam AP, et al. Complement evasion by *Borrelia burgdorferi*: it takes three to tango. *Trends in Parasitology*. 2013;29(3):119–28. doi:10.1016/j.pt.2012.12.001
23. Kraiczy P, Stevenson B. Complement regulator-acquiring surface proteins of *Borrelia burgdorferi*: Structure, function and regulation of gene expression. *Ticks and Tick-borne Diseases*. 2013;4(1):26–34. doi:10.1016/j.tiddis.2012.10.039
24. Zhang JR, Hardham JM, Barbour AG, et al. Antigenic variation in Lyme disease borreliae by promiscuous recombination of VMP-like sequence cassettes. *Cell*. 1997;89(2):275–85. doi:10.1016/S0092-8674(00)80206-8
25. Richer LM, Brisson D, Melo R, et al. Reservoir Targeted Vaccine Against *Borrelia burgdorferi*: A New Strategy to Prevent Lyme Disease Transmission. *Journal of Infectious Diseases*. 2014;209(12):1972–80. doi:10.1093/infdis/jiu005
26. Stafford KC 3rd, Williams SC, van Oosterwijk JG, et al. Field evaluation of a novel oral reservoir-targeted vaccine against *Borrelia burgdorferi* utilizing an inactivated whole-cell bacterial antigen expression vehicle. *Experimental & applied acarology*. 2020;80(2):257–68. doi:10.1007/s10493-019-00458-1
27. Tsao JI, Wootton JT, Bunikis J, et al. An ecological approach to preventing human infection: Vaccinating wild mouse reservoirs intervenes in the Lyme disease cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2004;101(52):18159–64. doi:10.1073/pnas.0405763102
28. Probert WS, LeFebvre RB. Protection of C3H/HeN mice from challenge with *Borrelia burgdorferi* through active immunization with OspA, OspB, or OspC, but not with OspD or the 83-kilodalton antigen. *Infection and Immunity*. 1994;62(5):1920–26. doi:10.1128/iai.62.5.1920-1926.1994
29. Probert WS, Crawford M, Cadiz RB, et al. Immunization with outer surface protein (Osp) A, but not OspC, provides cross-protection of mice challenged with North American isolates of *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(2):400–5. doi:10.1093/infdis/175.2.400
30. Gilmore RD, Bacon RM, Carpio AM, et al. Inability of outer-surface protein C (OspC)-primed mice to elicit a protective anamnestic immune response to a tick-transmitted challenge of *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Medical Microbiology*. 2003;52(Pt 7):551–6. doi:10.1099/jmm.0.05068-0
31. Izac JR, O'Bier NS, Oliver LD, et al. Development and optimization of OspC chimerotope vaccinogens for Lyme disease. *Vaccine*. 2020;38(8):1915–24. doi:10.1016/j.vaccine.2020.01.027
32. Telford SR, Fikrig E, Barthold SW, et al. Protection against antigenically variable *Borrelia burgdorferi* conferred by recombinant vaccines. *Journal of Experimental Medicine*. 1993;178(2):755–8. doi:10.1084/jem.178.2.755
33. Gilmore RD, Kappel KJ, Dolan MC, et al. Outer surface protein C (OspC), but not P39, is a protective immunogen against a tick-transmitted *Borrelia burgdorferi* challenge: evidence for a conformational protective epitope in OspC. *Infection and Immunity*. 1996;64(6):2234–9. doi:10.1128/iai.64.6.2234-2239.1996
34. Nguyen TP, Lam TT, Barthold SW, et al. Partial destruction of *Borrelia burgdorferi* within ticks that engorged on OspE- or OspF-immunized mice. *Infection and Immunity*. 1994;62(5):2079–84. doi:10.1128/iai.62.5.2079-2084.1994
35. Marcinkiewicz AL, Liekna I, Kotelovica S, et al. Eliminating Factor H-Binding Activity of *Borrelia burgdorferi* CspZ Combined with Virus-Like Particle Conjugation Enhances Its Efficacy as a Lyme Disease Vaccine. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:181. doi:10.3389/fimmu.2018.00181
36. Marcinkiewicz AL, Liekna I, Yang X, et al. The Factor H-Binding Site of CspZ as a Protective Target against Multistrain, Tick-Transmitted Lyme Disease. *Infection and Immunity*. 2020;88(5):e00956–19. doi:10.1128/IAI.00956-19
37. Liang FT, Jacobs MB, Philipp MT. C-Terminal Invariable Domain of VlsE May Not Serve as Target for Protective Immune Response against *Borrelia burgdorferi*. *Infection and Immunity*. 2001;69(3):1337–43. doi:10.1128/IAI.69.3.1337-1343.2001
38. Fikrig E, Barthold SW, Sun W, et al. *Borrelia burgdorferi* P35 and P37 Proteins, Expressed In Vivo, Elicit Protective Immunity. *Immunity*. 1997;6(5):531–9. doi:10.1016/S1074-7613(00)80341-6
39. Fikrig E, Feng W, Barthold SW, et al. Arthropod- and Host-Specific *Borrelia burgdorferi* bbb32 Expression and the Inhibition of Spirochete Transmission I. *The Journal of Immunology*. 2000;164(10):5344–51. doi:10.4049/jimmunol.164.10.5344
40. Brown EL, Kim JH, Reisenbichler ES, et al. Multicomponent Lyme vaccine: Three is not a crowd. *Vaccine*. 2005;23(28):3687–96. doi:10.1016/j.vaccine.2005.02.006
41. Kumar M, Kaur S, Kariu T, et al. *Borrelia burgdorferi* BBA52 is a potential target for transmission blocking Lyme disease vaccine. *Vaccine*. 2011;29(48):9012–19. doi:10.1016/j.vaccine.2011.09.035
42. Kung F, Kaur S, Smith AA, et al. A *Borrelia burgdorferi* Surface-Exposed Transmembrane Protein Lacking Detectable Immune Responses Supports Pathogen Persistence and Constitutes a Vaccine Target. *Journal of Infectious Diseases*. 2016;213(11):1786–95. doi:10.1093/infdis/jiw013
43. Klouwens MJ, Trentelman JJ, Ersoz JI, et al. Investigating BB0405 as a novel *Borrelia* azzelii vaccination candidate in Lyme borreliosis. *Scientific Reports*. 2021;11:4775. doi:10.1038/s41598-021-84130-y
44. Singh P, Verma D, Backstedt BT, et al. *Borrelia burgdorferi* BB139 Paralogs, Targets of Protective Immunity, Reduce Pathogen Persistence Either in Hosts or in the Vector. *Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(6):1000–9. doi:10.1093/infdis/jix036
45. Exner MM, Wu X, Blanco DR, et al. Protection Elicited by Native Outer Membrane Protein Oms66 (p66) against Host-Adapted *Borrelia burgdorferi*: Conformational Nature of Bactericidal Epitopes. *Infection and Immunity*. 2000;68(5):2647–654. doi:10.1128/IAI.68.5.2647-2654.2000
46. Small CM, Ajithdoss DK, Rodrigues Hoffmann A, et al. Immunization with a *Borrelia burgdorferi* BB0172-Derived Peptide Protects Mice against Lyme Disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e88245. doi:10.1371/journal.pone.0088245
47. Hassan WS, Giaretta PR, Rech R, et al. Enhanced protective efficacy of *Borrelia burgdorferi* BB0172 derived-peptide based vaccine to control Lyme disease. *Vaccine*. 2019;37(37):5596–06. doi:10.1016/j.vaccine.2019.07.092
48. Hanson MS, Cassatt DR, Guo BP, et al. Active and Passive Immunity against *Borrelia burgdorferi* Decorin Binding Protein A (DbpA) Protects against Infection. *Infection and Immunity*. 1998;66(5):2143–53. doi:10.1128/IAI.66.5.2143-2153.1998
49. Hagman KE, Yang X, Wikel SK, et al. Decorin-Binding Protein A (DbpA) of *Borrelia burgdorferi* Is Not Protective When Immunized Mice Are Challenged via Tick Infestation and Correlates with the Lack of DbpA Expression by *B. burgdorferi* in Ticks. *Infection and Immunity*. 2000;68(8):4759–64. doi:10.1128/IAI.68.8.4759-4764.2000
50. Floden AM, Gonzalez T, Gaultney RA, et al. Evaluation of RevA, a fibronectin-binding protein of *Borrelia burgdorferi*, as a potential vaccine candidate for Lyme disease. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2013;20(6):892–9. doi:10.1128/CVI.00758-12
51. Brandt KS, Patton TG, Allard AS, et al. Evaluation of the *Borrelia burgdorferi* BBA64 protein as a protective immunogen in mice. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014;21(4):526–33. doi:10.1128/CVI.00824-13
52. Keller D. Safety and Immunogenicity of a Recombinant Outer Surface Protein A Lyme Vaccine. *JAMA*. 1994;271(22):1764. doi:10.1001/jama.1994.03510460056033
53. Wormser GP, Nowakowski J, Nadelman RB, et al. Efficacy of an OspA vaccine preparation for prevention of Lyme disease in New York State. *Infection*. 1998;26(4):208–12. doi:10.1007/BF02962365
54. Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P, et al. A Vaccine Consisting of Recombinant *Borrelia burgdorferi* Outer-Surface Protein A to Prevent Lyme Disease. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):216–22. doi:10.1056/NEJM199807233390402
55. Schoen RT, Meurice F, Brunet CM, et al. Safety and immunogenicity of an outer surface protein A vaccine in subjects with previous Lyme disease. *Journal of Infectious Diseases*. 1995;172(5):1324–9. doi:10.1093/infdis/172.5.1324
56. Van Hoecke C, Comberbach M, De Grave D, et al. Evaluation of the safety, reactivity and immunogenicity of three recombinant outer surface protein (OspA) Lyme vaccines in healthy adults. *Vaccine*. 1996;14(17):1620–6. doi:10.1016/S0264-410X(96)00146-6
57. Steere AC, Sikand VK, Meurice F, et al. Vaccination against Lyme Disease with Recombinant *Borrelia burgdorferi* Outer-Surface Lipoprotein A with Adjuvant. *New England Journal of Medicine*. 1998;339(4):209–15. doi:10.1056/NEJM199807233390401
58. Van Hoecke C, Lebacqz E, Beran J, et al. Alternative vaccination schedules (0, 1, and 6 months versus 0, 1, and 12 months) for a recombinant OspA Lyme disease vaccine. *Clinical and Vaccine Immunology*. 1999;28(6):1260–4. doi:10.1086/514779
59. Schoen RT, Sikand VK, Caldwell MC, et al. Safety and immunogenicity profile of a recombinant outer surface protein A Lyme disease vaccine: Clinical trial of a 3-dose schedule at 0, 1, and 2 months. *Clinical Therapeutics*. 2000;22(3):315–25. doi:10.1016/S0149-2918(00)80035-1
60. Schoen RT, Deshey-Longhi T, Van-Hoecke C, et al. An open-label, nonrandomized, single-center, prospective extension, clinical trial of booster dose schedules to assess the safety profile and immunogenicity of recombinant outer-surface protein A (OspA) Lyme disease vaccine. *Clinical Therapeutics*. 2003;25(1):210–24. doi:10.1016/S0149-2918(03)90027-0
61. Wressnigg N, Pöllbauer EM, Aichinger G, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA vaccine against Lyme borreliosis in healthy adults: a double-blind, randomised, dose-escalation phase 1/2 trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2013;13(8):680–9. doi:10.1016/S1473-3099(13)70110-5
62. Wressnigg N, Barrett PN, Pöllbauer EM, et al. A Novel Multivalent OspA Vaccine against Lyme Borreliosis Is Safe and Immunogenic in an Adult Population Previously Infected with *Borrelia burgdorferi* Sensu Lato. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2014;21(11):1490–9. doi:10.1128/CVI.00406-14
63. Comstedt P, Hanner M, Schüler W, et al. Design and Development of a Novel Vaccine for Protection against Lyme Borreliosis. *PLoS One*. 2014;9(11):e113294. doi:10.1371/journal.pone.0113294
64. Comstedt P, Schüler W, Meinke A, et al. The novel Lyme borreliosis vaccine VLA15 shows broad protection against *Borrelia* species expressing six different OspA serotypes. *PLoS ONE*. 2017;12(9):e0184357. doi:10.1371/journal.pone.0184357

65. Bézay N, Hochreiter R, Kadlecik V, et al. Safety and immunogenicity of a novel multivalent OspA-based vaccine candidate against Lyme borreliosis: a randomised, phase 1 study in healthy adults. *Lancet Infectious Diseases*. 2023;23(10):1186–96. doi:10.1016/S1473-3099(23)00210-4.
66. Pfizer. Immunogenicity and Safety Study of VLA15, A Multivalent Recombinant OspA (Outer Surface Protein A) Based Vaccine Candidate Against Lyme Borreliosis, in Healthy Adults Aged 18 to 65 Years. A Randomized, Controlled, Observer-Blind Phase 2 Study. Доступно на: / Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03769194>. Ссылка активна на: / Accessed: 4 Oct 2023.
67. Pfizer. Alternative schedule study for VLA15, a multivalent recombinant OspA based vaccine candidate against Lyme borreliosis, in healthy adults aged 18 to 65 years – a randomized, controlled, observer-blind phase 2 study. Доступно на: / Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03970733>. Ссылка активна на: / Accessed: 4 Oct 2023.
68. Pfizer. Safety and immunogenicity study of VLA15, a multivalent recombinant OspA based vaccine candidate against Lyme borreliosis: a randomized, controlled, observer-blind phase 2 study in a healthy pediatric and adult study population. Доступно на: / Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04801420>. Ссылка активна на: / Accessed: 4 Oct 2023.
69. Pfizer. A Phase 3, Multicenter, Placebo-Controlled, Randomized, Observer-Blinded Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Lot Consistency of a 6-Valent OspA-Based Lyme Disease Vaccine in Healthy Participants ≥5 Years of Age. Доступно на: / Available at: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05477524>. Ссылка активна на: / Accessed: 4 Oct 2023.
70. Dattwyler RJ, Gomes-Solecki M. The year that shaped the outcome of the OspA vaccine for human Lyme disease. *NPJ Vaccines*. 2022;7(1):1–5. doi:10.1038/s41541-022-00429-5
71. Feder HM, Beran J, Van Hoeske C, et al. Immunogenicity of a recombinant *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A vaccine against Lyme disease in children. *Journal of Pediatrics*. 1999;135(5):575–9. doi:10.1016/S0022-3476(99)70055-7
72. Beran J, De Clercq N, Dieussaert I, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a Lyme disease vaccine in children 2-5 years old. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;31(6):1504–7. doi:10.1086/317479
73. Sikand VK, Halsey N, Krause PJ, et al. Safety and Immunogenicity of a Recombinant *Borrelia burgdorferi* Outer Surface Protein A Vaccine Against Lyme Disease in Healthy Children and Adolescents: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2001;108(1):123–8. doi:10.1542/peds.108.1.123
74. Nocton JJ, Dressler F, Rutledge BJ, et al. Detection of *Borrelia burgdorferi* DNA by polymerase chain reaction in synovial fluid from patients with Lyme arthritis. *New England Journal of Medicine*. 1994;330(4):229–234. doi:10.1056/NEJM199401273300401
75. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) Meeting. Open Public Hearing on LYMERix, recombinant Lipoproteins OspA Lyme Vaccine from SmithKline Beecham Pharmaceuticals. Court Transcript. Neal R. Gross, Court Reporters and Transcribers, 1–325. Доступно на: / Available at: https://962b5f1f-2df4-46ae-a813-250638ec1c9e.filesusr.com/ugd/47b066_a772f2892cfd41a4915d27f6112148a7.pdf. Ссылка активна на: / Accessed: 4 Oct 2023.
76. Mathiesen DA, Oliver JH, Kolbert CP, et al. Genetic heterogeneity of *Borrelia burgdorferi* in the United States. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(1):98–107. doi:10.1093/infdis/175.1.98
77. Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and Reports*. 1999;48(RR-7):1–17, 21–25.
78. Nigrovic LE, Thompson KM. The Lyme vaccine: a cautionary tale. *Epidemiology and Infection*. 2007;135(1):1–8. doi:10.1017/S0950268806007096
79. Rosé CD, Fawcett PT, Gibney KM. Arthritis following recombinant outer surface protein A vaccination for Lyme disease. *The Journal of Rheumatology*. 2001;28(11):2555–7.
80. Lathrop SL, Ball R, Haber P, et al. Adverse event reports following vaccination for Lyme disease: December 1998–July 2000. *Vaccine*. 2002;20(11-12):1603–8. doi:10.1016/S0264-410X(01)00500-x
81. Wormser GP. A brief history of OspA vaccines including their impact on diagnostic testing for Lyme disease. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. 2022;102(1):115572. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2021.115572
82. Marconi RT, Garcia-Tapia D, Hoeyers J, et al. VANGUARD®crLyme: A next generation Lyme disease vaccine that prevents *B. burgdorferi* infection in dogs. *Vaccine X*. 2020;6:100079. doi:10.1016/j.jvacx.2020.100079
83. Kamp HD, Swanson KA, Wei RR, et al. Design of a broadly reactive Lyme disease vaccine. *NPJ Vaccines*. 2020;5:33. doi:10.1038/s41541-020-0183-8
84. Earnhart CG, Buckles EL, Dumler JS, et al. Demonstration of OspC Type Diversity in Invasive Human Lyme Disease Isolates and Identification of Previously Uncharacterized Epitopes That Define the Specificity of the OspC Murine Antigen Response. *Infection and Immunity*. 2005;73(12):7869–77. doi:10.1128/IAI.73.12.7869-7877.2005
85. Oliver LD, Earnhart CG, Virginia-Rhodes D, et al. Antibody profiling of canine IgG responses to the OspC protein of the Lyme disease spirochetes supports a multivalent approach in vaccine and diagnostic assay development. *Veterinary Journal*. 2016;218:27–33. doi:10.1016/j.tvjl.2016.11.001
86. Earnhart CG, Buckles EL, Marconi RT. Development of an OspC-based tetravalent, recombinant, chimeric vaccinogen that elicits bactericidal antibody against diverse Lyme disease spirochete strains. *Vaccine*. 2007;25(3):466–80. doi:10.1016/j.vaccine.2006.07.052
87. Earnhart CG, Marconi RT. Construction and analysis of variants of a polyvalent Lyme disease vaccine: approaches for improving the immune response to chimeric vaccinogens. *Vaccine*. 2007;25(17):3419–27. doi:10.1016/j.vaccine.2006.12.051
88. Earnhart CG, Marconi RT. An octavalent Lyme disease vaccine induces antibodies that recognize all incorporated OspC type-specific sequences. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2007;3(6):281–9. doi:10.4161/hv.4661
89. Hahn BL, Padmore LJ, Ristow LC, et al. Live Attenuated *Borrelia burgdorferi* Targeted Mutants in an Infectious Strain Background Protect Mice from Challenge Infection. *Clinical and Vaccine Immunology*. 2016;23(8):725–31. doi:10.1128/CVI.00302-16
90. Simon MM, Gern L, Hauser P, et al. Protective immunization with plasmid DNA containing the outer surface lipoprotein A gene of *Borrelia burgdorferi* is independent of an eukaryotic promoter. *European Journal of Immunology*. 1996;26(12):2831–40. doi:10.1002/eji.1830261206
91. Luke CJ, Carner K, Liang X, et al. An OspA-based DNA vaccine protects mice against infection with *Borrelia burgdorferi*. *Journal of Infectious Diseases*. 1997;175(1):91–7. doi:10.1093/infdis/175.1.91
92. Scheibhofer S, Weiss R, Dürnberger H, et al. A DNA vaccine encoding the outer surface protein C from *Borrelia burgdorferi* is able to induce protective immune responses. *Microbes and Infection*. 2003;5(11):939–46. doi:10.1016/S1286-4579(03)00182-5
93. Wagemakers A, Mason LMK, Oei A, et al. Rapid outer-surface protein C DNA tattoo vaccination protects against *Borrelia afzelii* infection. *Gene Therapy*. 2014;21(12):1051–7. doi:10.1038/gt.2014.87
94. Guibinga GH, Sahay B, Brown H, et al. Protection against *Borrelia burgdorferi* infection mediated by a synthetically engineered DNA vaccine. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2016;9(2):2114–22. doi:10.1080/21645515.2020.1789408

Об авторах

- **Надежда Михайловна Колясникова** – д. м. н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клещевого энцефалита и других вирусных энцефалитов, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита); научный сотрудник лаборатории эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии». +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Евгения Алексеевна Артамонова** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (912) 461-09-02, e.artamoon@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1496-0478.
- **Александр Анатольевич Еровиченков** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, заведующий клиническим отделом, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5087-6946.
- **София Константиновна Пылаева** – младший научный сотрудник клинического отдела ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (916) 853-74-94, pylaeva@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4106-0184.
- **Алла Владимировна Белякова** – ученый секретарь ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М. П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (929) 608-90-15, belyakova_av@chumakovs.su. ORCID: 0000-0003-4363-6394.
- **Айдар Айратович Ишмухаметов** – генеральный директор, ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита). +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.

Поступила: 02.11.2023. Принята к печати: 09.01.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Nadezhda M. Kolyasnikova** – Dr. Sci. (Med.), leading researcher, Head of the Laboratory of tick-borne encephalitis and other viral encephalitis, of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS; research associate of Laboratory of epidemiology of natural focal infections of FBUN Central Research Institute of Epidemiology. +7 (963) 693-08-14, kolyasnikova_nm@chumakovs.su. ORCID: 0000-0002-9934-2582.
- **Evgeniia A. Artamonova** – junior researcher of the clinical department of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (912) 461-09-02, e.artamoon@gmail.com. ORCID: 0000-0003-1496-0478.
- **Alexander A. Erovichenkov** – Dr. Sci. (Med.), professor, leading researcher, head of the clinical department, of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (903) 719-08-11, alexerov1@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5087-6946.
- **Sofia K. Pylaeva** – junior researcher of the clinical department of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (916) 853-74-94, pylaeva@gmail.com. ORCID: 0000-0003-4106-0184.
- **Alla V. Belyakova** – scientific secretary of M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (929) 608-90-15, belyakova_av@chumakovs.su. ORCID: 0000-0003-4363-6394.
- **Aydar A. Ishmukhametov** – Director, M.P. Chumakov FSC R&D IPR RAS. +7 (495) 841-90-02, sue_polio@chumakovs.su. ORCID: 0000-0001-6130-4145.

Received: 02.11.2023. Accepted: 09.01.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.