

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-129-136>

Белковые менингококковые вакцины серогруппы В и формирование иммунной защиты против гонореи

Н. Н. Костюкова*, В. А. Бехало

ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва

Резюме

Актуальность. Гонорея – широко распространенная инфекция. Ежегодно возникает свыше 80 млн случаев этого заболевания. Проблема усугубляется ростом устойчивости гонококка к антибиотикам во всем мире. Единственным выходом в этой ситуации может оказаться иммунизация отдельных групп населения. Несмотря на многочисленные усилия специалистов, на сегодняшний день не существует ни одной зарегистрированной вакцины против гонореи, что связано с особенностями возбудителя. Однако за последние 30 лет накопились достоверные наблюдения, что вакцины, содержащие белки наружной клеточной мембраны *N. meningitidis* серогруппы В, разработанные для борьбы с менингококковой инфекцией, могут также предупредить значительную долю случаев гонореи. **Цель.** Дать краткий обзор публикаций о снижении заболеваемости гонореей у лиц, получивших вакцины, содержащие везикулы наружной мембраны (ВНМ) *Neisseria meningitidis* серогруппы В, с последующим анализом сведений о природе этих белков и методах их изучения, как о многообещающей платформе для создания вакцины против гонококка. **Выводы.** Существует теоретическая и реальная возможность создания профилактического препарата против гонореи. Наш анализ научных публикаций показал, что в 2006–2016 гг. от 31% до 59% лиц, привитых белковой менингококковой вакциной В, были защищены от гонореи. Необходимо продолжать изучение ВНМ менингококка в плане их превентивных свойств против гонореи, усовершенствовать набор моделей для выявления их защитного действия, находить адъюванты, усиливающие иммуногенность потенциальных кандидатов в вакцины.

Ключевые слова: менингококк, гонорея, менингококковые вакцины, белки наружной мембраны нейссерий, менингококковая вакцина против гонореи, иммунный ответ, эффективность вакцины

Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Костюкова Н. Н., Бехало В. А. Белковые менингококковые вакцины серогруппы В и формирование иммунной защиты против гонореи. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):129-136. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-129-136>

Serogroup B Protein Meningococcal Vaccines and the Formation of Immune Protection against Gonorrhea

NN Kostyukova**, VA Bekhalo

N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russia

Abstract

Relevance. Gonorrhea is a widespread infection. More than 80 million cases of this disease occur annually. The problem is compounded by the growing resistance of gonococcus to antibiotics worldwide. The only way out in this situation may be the immunization of certain groups of the population against this infection. Despite the numerous efforts of specialists, there is currently no registered vaccine against gonorrhea, which is due to the characteristics of the pathogen. However, over the past 30 years, reliable observations have accumulated that vaccines containing *N. meningitidis* serogroup B outer membrane proteins (OMP), developed for prophylaxis meningococcal infection, can also prevent a significant proportion of gonorrhea cases. **Aims.** To give a brief overview of publications on the reduction of the incidence of gonorrhea in individuals who received vaccines containing *N. meningitidis* serogroup B outer membrane vesicles, followed by an analysis of information about the nature of these proteins and methods of their study, as a promising platform for creating a vaccine against gonococcus. **Conclusions.** There is a theoretical and real possibility of creating a preventive drug against gonorrhea. Our analysis of literature sources showed that during the period 2006–2016 from 31% to 59% of those vaccinated with the protein meningococcal vaccine B were protected from gonorrhea. It is necessary to continue studying meningococcal OMV in terms of their preventive properties against gonorrhea, improve the set of models to identify their protective effect, and find adjuvants that enhance the immunogenicity of potential vaccine candidates.

Keywords: meningococcus, gonorrhea, meningococcal vaccines, neisseria outer membrane proteins, meningococcal gonorrhea vaccine, immune response, vaccine effectiveness

No conflict of interest to declare.

* Для переписки: Костюкова Наталья Николаевна, д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. ©Костюкова Н. Н. и др.

** For correspondence: Kostyukova Natalia N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian. +7 (499) 193-61-51, +7 (499) 249-69-24, nathakos@mail.ru. ©Kostyukova NN, et al.

For citation: Kostyukova NN, Bekhalo VA. Serogroup B protein meningococcal vaccines and the formation of immune protection against gonorrhea. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):129-136 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-129-136>

Введение

По сию пору не существует в мире ни одной полноценной зарегистрированной вакцины против гонореи, несмотря на многочисленные усилия специалистов [1–10]. Главными причинами исследователи считают высокую степень изменчивости антигенов гонококка и непостоянство их состава у циркулирующих штаммов, а также способность *Neisseria gonorrhoeae* противостоять разрушению комплементом и другими механизмами врожденной иммунной защиты [1–11]. Более того, даже обширная локализованная инфекция гонореи не оставляет после себя иммунной защиты [10]. Разработке вакцины препятствует отсутствие адекватной модели гонореи у животных, так как к этой инфекции восприимчив только человек.

Между тем, необходимость создания такой вакцины увеличивается с каждым годом. Заболеваемость гонореей за последнее время не снижается и имеет тенденцию к росту. В мире ежегодно регистрируют свыше 80 млн новых случаев заболевания (в 2016 г., по данным ВОЗ, заболело более 86,9 млн человек), преимущественно среди лиц 15–49 лет [12–14]. Росту заболеваемости способствует распространение ВИЧ-инфекции [1]. При этом наиболее распространена инфекция в США, Австралии, странах Европы [5], что, возможно, связано и с применением более эффективных современных методов лабораторной диагностики (культуральных, молекулярно-биологических) в этих странах. Все исследователи подчеркивают, что значительная часть случаев гонореи, преимущественно у женщин, протекает бессимптомно и ускользает от регистрации [14,12]. Проблема усугубляется ростом устойчивости гонококка к антибиотикам во всем мире. О быстром распространении устойчивости этого возбудителя ко всем классам антибиотиков за последние 10–20 лет сообщается в обзоре Edwards J. с соавт. [1].

Данные 2017–2018 гг. из 73 стран, обобщенные ВОЗ, говорят об увеличении устойчивости изолятов *N. gonorrhoeae* и о быстром распространении штаммов, резистентных к широко распространенным антибиотикам, применяемым для лечения гонореи. Так, устойчивые к цефтриаксону изоляты выявлены в 31% стран, причем ежегодное снижение доли чувствительных штаммов на некоторых территориях доходило до 21%. Устойчивые к азитромицину изоляты встречались в 84% стран. Устойчивые к ципрофлоксацину штаммы найдены во всех 73 странах, в некоторых они составляли 100% всех изолятов гонококка [14].

В недавнем вышедшем обзоре говорится об «угрозе» антибиотикорезистентности гонококков в связи с появлением устойчивых к широко применяемому

для лечения гонореи антибиотик – цефтриаксону [15]. Это подчеркивает необходимость разработки новых средств борьбы с гонореей, прежде всего – вакцинопрофилактики. Как уже указывалось выше, такими средствами современная эпидемиология пока не располагает.

Однако еще в 80-е–90-е гг. XX века было замечено, что после массового применения белковых вакцин против родственной гонококку бактерии – менингококка серогруппы В наблюдалось некоторое, но существенное снижение заболеваемости гонореей среди ранее привитых лиц. Здесь уместно напомнить читателю об особенностях антигенной структуры менингококка, на основе которой созданы современные вакцины. Менингококк *Neisseria meningitidis* относится к роду нейссерий, к которому принадлежит и гонококк *N. gonorrhoeae*. Оба микроорганизма являются сугубо человеческими паразитами. Важно отметить, что как *N. meningitidis*, так и *N. gonorrhoeae* иногда могут вызывать системные инфекции, но заболевания, к которым они приводят (менингококковая инфекция и гонорея соответственно), имеют различные клинические проявления и осложнения – от бессимптомной колонизации до тяжелого, угрожающего жизни течения. Для обеих характерна стадия инфекционного процесса, проявляющаяся как локализованное местное поражение слизистых в области входных ворот возбудителя, так и генерализованное, общее септическое заражение организма. Однако степень выраженности этих патогенетических стадий у двух нейссерий различается. Для гонококка характерен локальный воспалительный процесс в месте внедрения инфекта (уретра, вагина) и его возможное последующее распространение по урогенитальному тракту с редчайшими эпизодами генерализации (сепсис). Для менингококка наиболее свойственна бессимптомная колонизация входных ворот – слизистой носоглотки (иногда легко протекающий назофарингит) и нечастая бактериемия с возможным заносом возбудителя на мозговые оболочки (в межоболочечное пространство) с последующим развитием сепсиса и/или менингита.

По биологическим признакам оба микроорганизма очень сходны. Они имеют 80–90% общих первичных генетических последовательностей, однако для менингококка характерно образование защитных капсул во время его пребывания в организме человека. В культурах капсулы постепенно утрачиваются. Они несут функцию защиты от фагоцитоза и лизиса с помощью комплемента и антител. Поэтому капсулы считаются важнейшими факторами патогенности возбудителя. Капсульное вещество представлено крупномолекулярными

полисахаридами с молекулярной массой порядка сотен тысяч дальтон, оно неоднородно у разных штаммов. На основе различий состава капсул вид менингококка подразделяется на 12 серогрупп, названных начальными и конечными буквами латинского алфавита – А, В, С, Е, Н, I, К, L, W, X, Y, Z, из которых наиболее значимыми в настоящее время являются А, В, С, W, X, Y. На различных территориях мира серогруппы распространены неодинаково. Для России в настоящее время характерно примерно равное распределение серогрупп А, В и С, хотя в отдельных регионах страны они распространены с неодинаковой частотой [16]. Для стран Западной Европы, Северной Америки и Австралии наиболее характерны серогруппы В, W, Y. Капсульные варианты менингококка обычно встречаются при инвазивных (генерализованных – септических и менингеальных) формах инфекции (ГФМИ); при здоровом носительстве и назофарингитах капсульные штаммы редки.

Под капсулой у менингококка, как и у всех нейссерий, находится трехслойная оболочка, содержащая, преимущественно в верхнем слое (наружной мембране), большое количество белков, липопротеинов и других соединений, выполняющих различные функции жизнеобеспечения бактерии. От поверхности клеток у обеих нейссерий отходят тончайшие волоски – пили (*pilus* – волосок, лат.), осуществляющие начальное прикрепление бактерий к слизистой и обмен сигналами со структурами клетки. В поверхностном слое находится липоолигосахарид, обладающий свойствами эндотоксина.

Против наиболее вирулентных и распространенных серогрупп менингококка в настоящее время созданы эффективные вакцины на основе высокомолекулярных капсульных полисахаридов серогрупп А, С, W, Y, W; заканчиваются полевые испытания против серогруппы X. Эффективную полисахаридную вакцину против серогруппы В создать не удалось по причине крайней нестойкости капсульного полисахарида и молекулярной мимикрии между сиаловой кислотой серогруппы В и тканями человека, что может привести к аутоиммунным реакциям.

Однако исследователям удалось создать ряд вакцин против менингококка серогруппы В на основе белков его наружной клеточной мембраны. Именно белковые вакцины против менингококка серогруппы В оказались протективными против гонореи. Первые сообщения о таком феномене появились еще в конце XX века (1980–1990 гг.). Эти вакцины состояли из «пузырьков», спонтанно отщепляющихся от наружной мембраны менингококка и содержащих большое количество белков, гликолипидов и липопротеинов; и иммунологические свойства некоторых из них до сих пор неизвестны. При приготовлении вакцин из «пузырьков» находящийся в их составе липоолигосахарид – эндотоксин обезвреживали.

В 1989–1991 гг. на Кубе в связи с эпидемическим подъемом заболеваемости, вызванной

менингококком серогруппы В, была создана вакцина из штамма, вызвавшего заболевание (с добавлением полисахарида серогруппы С). Вакцина содержала более 100 белков, из которых только 31 удалось идентифицировать. Были привиты лица в возрасте от 3 месяцев до 24 лет – свыше 3 млн человек при охвате 95% целевого населения. С 1991 г. вакцина была введена в расширенную программу иммунизации, согласно которой все дети получали прививку в 3 и 5 месяцев жизни; также вакцинировали лиц из групп риска других возрастов. В результате в последующие годы было привито более 10 млн человек. Заболеваемость менингококковой инфекцией снизилась с 14,4 на 100 тыс. населения до 1,0 (2000 г.) и до 0,1 – к 2008–2018 гг. Эпидемиологическая эффективность вакцины против менингококковой инфекции составляла в разных районах от 80 до 100%, независимо от возраста [17]. На протяжении 20 лет (с 1996 г.) было отмечено снижение заболеваемости гонореей, особенно среди лиц 14–24 лет [18–20]. Заболеваемость гонореей на Кубе в 1980–1990 гг. имела два пика (1989 г. и 1995 г.), после чего началось ее стойкое снижение – параллельно снижению заболеваемости менингококковой инфекцией. Судя по диаграмме, представленной авторами, заболеваемость через 12 лет снизилась в 9 раз. Такое снижение признавалось как «умеренное» [21]. При этом в наблюдаемый период (последние десятилетия XX и начало XXI века) заболеваемость сифилисом и другими инфекциями, передающимися половым путем, на Кубе не снизилась. В 1978 г. проводилась массовая кампания по иммунизации полисахаридной вакциной серогрупп А и С всех лиц до 20 лет; в течение четырех месяцев было привито 78% целевого населения, что на заболеваемости гонореей не отразилось [18].

В тот же период сходная картина наблюдалась в Норвегии, где в 1988–1992 гг. по эпидемическим показаниям были привиты «пузырьковой» вакциной серогруппы В подростки 13–15 лет – 63% из числа лиц этого возраста, живущих в стране. Через несколько лет (1993–2008 гг.) у привитых этой группы (≥ 16 лет) была проанализирована заболеваемость гонореей. У мужчин после прививок отмечено ее снижение сразу в 2 раза (с 27,3 в 1993 г. до 12,5 на 100 тыс. населения в 1995 г.), но через 2 года начался рост. Авторы объясняют это существенным увеличением числа мужчин, имеющих секс с мужчинами, – с 12% (1993 г.) до 40% (2008 г.), что резко интенсифицировало передачу инфекции. Среди привитых женщин заболеваемость гонореей снизилась почти в 7 раз – с 20,7 (1993 г.) до 3,1 на 100 тыс. населения (1999 г.) и держалась на низком уровне вплоть до 2008 г. (3,0–4,0 на 100 тыс. населения). При этом статистически достоверное снижение заболеваемости гонореей отмечено только у лиц из возрастной группы 20–24 лет. Однако авторы

не исключают влияния и других факторов на снижение заболеваемости гонореей, в частности, применения кондомов в 1990-е гг. в связи с опасностью заражения ВИЧ [22].

В Новой Зеландии в 2006–2008 гг. произошел подъем заболеваемости ГФМИ. Были трехкратно привиты 81% лиц от 0 до 20 лет (около 1 млн) против менингококковой инфекции. Использовалась вакцина с местным штаммом менингококка серогруппы В, ответственного за подъем заболеваемости. Вакцину изготовили в Норвежском институте здравоохранения и Университете Окленда (Новая Зеландия). Вакцина была доступна до 2008 г. Через 10 лет удалось провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости гонореей лиц 15–30 лет (около 15 тыс. человек), привитых и не привитых против менингококковой инфекции. Учитывались только лабораторно подтвержденные случаи (бактериологическое исследование и ПЦР). Как и на Кубе, в первые годы после антименингококковой вакцинации произошло снижение заболеваемости гонореей в 2006–2016 гг. У молодежи 15–30 лет эффективность менингококковой вакцины против гонореи оценена в 31% и признана «умеренной». У женщин эффективность составила 36%, у мужчин – 25%, различия незначительны. Эффективность вакцины у лиц с коинфекцией (хламидиоз) была ниже – 14%. Снижение длилось недолго – вскоре после проведения прививочной кампании спад заболеваемости достиг 20%, а через 5–10 лет – только 9%. [19,3]. В исследовании Paynter J. с соавт. показано, что в Новой Зеландии эффективность менингококковой вакцины В против случаев гонореи, требующих госпитализации, составила 24% [4].

После 2008 г. выпуск новозеландской вакцины против менингококка серогруппы В прекратился. Ее место заняли две генно-инженерные вакцины, из которых одна – 4CMenB («Bexsero») содержала не только поверхностные «пузырьки» наружной мембраны менингококка, входящие в новозеландскую вакцину, но еще 3 чистых антигена, полученных генно-инженерным путем: белок fHbp (factor H binding protein), т.е. белок, связывающий фактор H комплемента; нейссеральный гепарин-связывающий антиген NHBA (neisserial heparin binding protein) и нейссеральный адгезин NadA. NHBA и fHbp являются общими с *N. gonorrhoeae*. Эти белки играют важную роль как для *N. meningitidis*, так и для *N. gonorrhoeae*. NHBA участвует в адгезии, резистентности к комплементу и уклонении от иммунитета, в то время как fHbp является критическим фактором регуляции комплемента и также уклонения от него. Все три антигена присутствуют у большинства вирулентных штаммов менингококка серогруппы В и являются высоко консервативными.

Белок NHBA содержит несколько пептидов, из которых пептид-2 входит в вакцину (см. ниже). Высокий уровень человеческих антигонококковых

антител к NHBA, образующихся в результате вакцинации Bexsero, может обеспечить дополнительную перекрестную защиту от гонореи. Кроме того, гонококковый мутант, лишенный NHBA, вызывает ослабление агрегации клеток и образования микроколоний, а также сокращение выживаемости в сыворотке человека и снижение адгезии к эпителиальным клеткам шейки матки и уретры человека, по сравнению со штаммом дикого типа. Эти данные указывают на то, что гонококковый белок NHBA способствует нескольким аспектам колонизации и выживания *N. gonorrhoeae* и может быть мишенью для новых противомикробных препаратов или антител [6,8].

Несмотря на высокую идентичность последовательностей гонококкового гомолога (Ghfp) с fHbp, он не экспрессируется на поверхности *N. gonorrhoeae* и не связывается с фактором H. Это говорит о том, что имеющиеся небольшие отличия в аминокислотных последовательностях обоих белков могут оказывать значительное влияние на свойства связывания.

Белок NadA участвует в адгезии и инвазии менингококка в клетки, но у гонококка отсутствует. По мнению Semchenko E.A. с соавт., именно белок NHBA может обеспечивать перекрестную защиту Bexsero от гонореи [7]. Гены этого белка у гонококка имеют 67% гомологии с таким же белком, входящим в Bexsero. Антитела к нему, вызванные вакциной, блокируют его связывание с гепарином и прикрепление к эпителию уретры и шейки матки, а также активируют комплемент и опосредуют специфическую бактерицидную и опсонизирующую активность сыворотки. Ген этого белка выявлен у большинства штаммов гонококка.

Белок порин P1, наиболее обильно представленный в наружной мембране менингококка и в «пузырьках», является очень вариативным. В вакцине 4CMenB (Bexsero) содержится вариант порина А новозеландского штамма – P1.19.15, встречающийся не у всех штаммов серогруппы В. Из-за неполного соответствия белкового состава вакцины антигенам циркулирующих штаммов серогруппы В ее иммунологическая эффективность (определяемая по уровню группоспецифических бактерицидных антител) в разных условиях колеблется между 60 и 90%.

Вакцина Bexsero применяется в странах Западной Европы, Северной Америки и Австралии, где доминирует серогруппа В менингококка. В ряде стран она введена в календарь прививок, в частности, в Объединенном королевстве (Великобритании) для детей, в США – для подростков и молодежи 10–25 лет. Вакцина Bexsero лицензирована в России с апреля 2022 г.

Дальнейшие наблюдения по применению вакцины Bexsero подтвердили результаты, полученные с прежними «пузырьковыми» менингококковыми вакцинами серогруппы В, о возможном защитном действии против гонореи. С мая по декабрь 2014 г.

в одном из районов провинции Квебек (Канада) была проведена широкая иммунизация вакциной Bexsero лиц 0–20 лет против менингококковой инфекции по эпидемическим показаниям. Удалось охватить 82% целевого контингента. С 2014 г. по 2017 г. отмечено снижение заболеваемости гонореей среди подростков 14–20 лет, а среди лиц 21 года и старше заболеваемость не снизилась. Косвенным контролем эффективности вакцины против гонореи явился в то же время рост генитального хламидиоза. Эпидемиологическую эффективность вакцины Bexsero против гонореи в этом случае оценили в 59%. Более высокую эффективность вакцины Bexsero, по сравнению с новозеландской, авторы объяснили присутствием добавочных белков [23,24]. По мере распространения вакцины Bexsero сходные сообщения стали поступать из разных частей света.

В Южной Австралии введены 2 программы иммунизации против менингококка серогруппы В с помощью вакцины 4CMenB (Bexsero) по схеме из трех прививок двум группам лиц – с 1 октября 2018 г. детям 0–3 лет и с февраля 2019 г. – подросткам и молодежи 17–20 лет. Охват вакцинацией детей был высоким – 94,9% первой прививкой, 79,4% – всеми тремя. Охват молодежи был несколько ниже – 77,1% первой прививкой и 69,0% – тремя. Эффективность вакцины против менингококка серогруппы В через 2 года составила у маленьких детей 94,2–94,7%. Эффективность этой же вакцины у молодежи против гонореи, рассчитанная методом «случай-контроль», через 2 года составила 32,7% и была оценена авторами, как «умеренная». В группе контроля (хламидиоз) заболеваемость за это время не снизилась и даже немного выросла [25].

В Южной Калифорнии (США) в 2016–2020 гг. проведено массовое когортное исследование с участием подростков и молодежи. 6441 человек был привит вакциной 4CMenB. В качестве контроля использовали результаты прививок 26 471 человека этого же возраста 4-х валентной полисахаридной конъюгированной вакциной против менингококков серогрупп А, С, W, Y. В течение 1 года заболеваемость гонореей в группе привитых вакциной 4CMenB составила 2,0 (1,3–2,8) на 1000 лиц этого возраста, что было на 46% ниже, чем среди привитых полисахаридной вакциной – 5,2 (4,6–5,8). Показатели заболеваемости хламидиозом (внешний контроль) были одинаковыми в обеих группах [9].

В двух городах США (Нью-Йорк-Сити и Филадельфия) с января 2016 г. по декабрь 2018 г. изучали эффективность менингококковой вакцины 4CMenB в отношении гонореи. Молодые люди 16–23 лет были вакцинированы одной, двумя или тремя дозами (с интервалом от 30 до 180 дней) этой вакцины. За 3 года было выявлено 18 099 больных гонореей, 12 4876 – хламидиозом и 24 731 – смешанной инфекцией. Из их числа 7692 привитых

вакциной 4CMenB (46,7% – двумя дозами, 52,4% – одной дозой). В течение одного года после прививки 40% получивших 2 дозы и 26% – одну дозу оказались защищенными от гонореи. При коинфекции гонореи и хламидиоза защиты от вакцинации не выявлено [26].

Необходимо отметить, что белковые «пузырьковые» вакцины в ряде случаев защищали не только от гонококка, но и от менингококка других серогрупп, не относящихся к серогруппе В. Это объясняется присутствием общих видовых и межвидовых нейссеральных антигенов в вакцинах. Так, была показана бактерицидная активность сывороток подростков, привитых вакциной 4CMenB, в отношении части штаммов, не относящихся к серогруппе В, из набора 147 изолятов *N. meningitidis*, выделенных в странах Европы и в Бразилии. В сыворотках привитых погибали 61,9% штаммов не серогруппы В, но в сыворотках этих же лиц, взятых до вакцинации, уничтожались только 7,5% изученных штаммов. Чувствительность к сывороткам привитых по серогруппам несколько различалась: бактерицидный эффект был отмечен по отношению к 55% штаммов серогруппы С, к 74,3% штаммов серогруппы W и к 65% штаммов серогруппы Y. Сделан вывод об эффективности массовой иммунизации вакциной Bexsero против серогруппы В в отношении многих серогрупп менингококка [27].

В обзоре García Y.R. с соавт. (2021) показано, в каких странах – США, Бразилия, Канада, Австралия, Западной Европы, Африки – выявлена доля (в %) выделяемых менингококковых штаммов, не относящихся к серогруппе В, но содержащих антигены, общие с этой серогруппой и имеющиеся в вакцине Bexsero [5]. Для обнаружения общих антигенов использовали методы мультилокусного типирования-секвенирования (MLST) или бактерицидные тесты с сыворотками привитых. Результат отличался в разных странах, но в среднем от 58,3 до 91,7% изученных штаммов менингококка серогрупп С, W, X и Y содержали антигены, входящие в вакцину Bexsero. Ни одного подобного штамма не выявлено среди менингококков серогруппы А, хотя есть указания на бактерицидную активность антител в небольших разведениях в отношении этой серогруппы у привитых Bexsero [5].

Эти находки уже используют в практике. Так, в Соединенном Королевстве в 2015 г. возникла вспышка ГФМИ среди маленьких детей, вызванная менингококком серогруппы W. Иммунизация полисахаридной вакциной А, С, W, Y была заменена вакциной Bexsero в расчете на общие антигены серогрупп В и W, включая антигены в «пузырьках». С 2015 г. по 2017 г. предотвращено, по крайней мере, не менее 98 случаев ГФМИ, вызванных серогруппой W [5].

Многие менингококковые антигены, белки наружной мембраны (БНМ), в вакцине Bexsero имели идентичные аминокислотные гомологи в белках гонококка, совпадающие с частотой (в %): FbpA – 99,1%,

FrpB – 94,3%, NspA – 93,1%, RmpM – 93,4%, PilQ – 91,4%, PorB – 67,3%, OprC – 43,8%, всего в списке 24 белка [5].

Одной из наиболее хорошо изученных систем поглощения металлов у *Neisseria* является система трансферрин-связывающего белка (Tbp), которая состоит из TonB-зависимого транспортера, называемого TbpA, и липопротеинового корцептора – TbpB [28]. TbpA и TbpB обнаружены как у *N. meningitidis*, так и у *N. gonorrhoeae*. Они играют важную роль в синтезе питательных веществ и являются потенциальными мишенями для разработки вакцин. Белок TbpA по аминокислотному составу совпадает в 93,7% с таковым белком гонококка [5].

Геномный анализ 970 свежих изолятов *N. gonorrhoeae*, проведенный в США, выявил 1525 белков, общих для гонококка и менингококка, из которых 57 относились к наружной мембране – месту прикрепления пузырьков [29]. Среди основных вакцинных антигенов 4CMenB только fHbp и NHBA были обнаружены у всех изученных 4 штаммов *N. meningitidis* B и 970 изолятов *N. gonorrhoeae*. Белок NHBA, входящий в Bexsero, проявил умеренную (в 73%) идентичность последовательностей с последовательностями этого же белка у гонококка. Как уже упоминалось, он высоко консервативен и расположен на поверхности гонококка, что делает его достаточно доступным для иммунной системы. Выше уже указывалось, что другой общий у обеих нейссерий белок fHbp, входящий в Bexsero, у гонококка не находится на поверхности клетки и не связывает fH.

Для того чтобы изучать вакцины против гонореи (в том числе и перекрестно-реагирующие), необходимо иметь адекватную модель этой инфекции. Очевидно, что исследования с участием добровольцев являются оптимальными. В таких исследованиях целесообразно участие только мужчин, учитывая высокий риск осложнений, связанных с инфекцией у женщин. Кроме того, даже при таком условии изучение инфекции по этическим соображениям может проводиться только до появления симптомов [1]. Но отдельные черты гонококковой инфекции воспроизвести на моделях удается. Предложены мыши определенных линий с измененной реактивностью (например, обработанные эстрадиолом 17 бета), зараженные разными путями, с разными адъювантами, а также органные, тканевые и клеточные культуры [1].

Так, на модели интраназальной иммунизации мышей гонококковыми БНМ с микро-инкапсулированным препаратом интерлейкина IL-12 в качестве адъюванта удалось показать существование иммунной защиты против гонореи. Если зараженные животные контрольной группы освобождались от инфекции через 10–13 дней, то иммунизированные – уже через 6–9 дней. Защитный эффект наблюдался и при заражении штаммами гонококка, различающимися по антигенному составу. Защита

существовала, по крайней мере, в течение 6 месяцев после вакцинации. Сывороточные и вагинальные антитела (IgG и IgA) формировались как против гомологичных вакцинным, так и гетерологичных штаммов гонококка. Т-клетки CD4+ подвздошного лимфоузла мышей в ответ на иммунизацию выделяли интерферон-гамма. Авторы считают, что необходимо сосредоточить усилия на стратегии поддержки иммунного ответа Th-1 в генитальном тракте [2].

Сведения об иммунологической защите «пузырьковой» менингококковой вакцины Bexsero (4CMenB) от гонореи удалось подтвердить в эксперименте. На примере смоделированной инфекции половых путей самок мышей линии BALB/6 показано, что введение «пузырьковой» вакцины 4CMenB вызывает перекрестную защиту от гонореи. Обнаружено, что иммунизация вакциной 4CMenB на основе менингококковых «пузырьков» значительно ускоряет выведение и снижает антигенную нагрузку *N. gonorrhoeae*, по сравнению с введением квасцов или сульфида свинца. Некоторые белки, входящие в вакцину, в том числе NHBA и белок пилина PilA, узнаются антителами мышей и людей, привитых менингококковой вакциной [30].

В работе Matthias K.A. с соавт. показано, что генетически измененные мутанты *N. meningitidis* – dOMV, лишенные основных БНМ – PorA, PorB и RmpM, индуцируют более высокую перекрестную реактивность антител против гетерологичных штаммов *N. meningitidis*, чем dOMV дикого типа, и могут стать вакциной против гонореи [11]. Иммунизация *N. meningitidis*-dOMV значительно повышала клиренс гонококков у мышей, иммунизированных dOMV с дефицитом БНМ. Клиренс был связан с сывороточными и вагинальными антителами к IgG *N. meningitidis*-dOMV, которые перекрестно реагировали с *N. gonorrhoeae*. Сывороточные IgG использовали для идентификации предполагаемых мишеней вакцины *N. gonorrhoeae*, включая PilQ, MtrE, NlpD и GuaB. Эта же «пузырьковая» вакцина вызывала перекрестные антитела к менингококкам, не относящимся к серогруппе B. Именно антигены БНМ менингококка, отсутствующие у мутантов, ответственны за «уклонение» гонококка от иммунной защиты. Авторы также отметили высокую антигенную вариабельность изучаемых штаммов гонококка, что затрудняет их изучение. Авторитетные специалисты в области изучения антигенов гонококка Semchenko E.A. с соавт. оценивают эти результаты как весьма перспективные в плане создания вакцин в отношении такого неоднородного и изменчивого патогена, как гонококк [12].

Гонококковая инфекция протекает преимущественно как местный инфекционный процесс слизистых оболочек урогенитального тракта. Поэтому для защиты организм может использовать факторы местного (мукозного) иммунитета – прежде всего иммуноглобулины классов A и G. В уже упоминавшихся проведенных на Кубе исследованиях

по менингококковой вакцине серогруппы В показано, что при интраназальной иммунизации мышей и людей кубинской «пузырьковой» вакциной серогруппы В с добавлением специально разработанного адьюванта, в носовой слизи выявлялись антитела (IgA и IgG), перекрестно реагирующие с гонококком и др. «носоглоточными» нейссериями [18]. Авторы считают, что при этом IgA вырабатывались на слизистой, а IgG проникали туда из крови. В сыворотках привитых интраназально также выявлялись перекрестно реагирующие IgG, но их концентрация в слизи была ниже, чем IgA.

И, наконец, недавно показано, что слабый постинфекционный иммунитет к гонорее все-таки существует. Так, изучение 227 «секс-работниц» в Кении (Центр. Африка) на протяжении 16 месяцев выявило, что повторные заболевания гонореей протекают клинически легче, чем первичные, что свидетельствует о формировании иммунной защиты, хотя и недостаточно напряженной [10]. Замечено, что напряженность иммунитета прямо зависит и от тяжести гонококковой инфекции. Большинство заболеваний протекает в локализованной форме, не формирующей защиты от повторных заражений [10]. Этот же автор утверждает, что степень напряженности иммунитета человека к гонококку крайне индивидуальна и разнообразна.

Текущие исследования вакцин против гонореи находятся на стадии подбора антигена и выявления защитных иммунных реакций, но за более чем 30 лет ни одна вакцина не доходила до клинических испытаний. Однако целенаправленные клинические испытания менингококковой вакцины серогруппы В против гонореи проводятся [10]. Так, в настоящее время испытывается вакцина 4CMenB против гонореи для подростков и взрослых (ClinicalTrials.gov:

NCT04350138). Это рандомизированное, слепое, плацебо-контролируемое исследование 2-й фазы с участием наблюдателей, целью которого является оценка безопасности и эффективности менингококковой вакцины группы В rMenB+OMV NZ (Bexsero) для профилактики гонококковой инфекции. План исследования предусматривает введение вакцины участникам и мониторинг проявлений гонококковой инфекции. Исследование закончилось в 2023 г., и окончательные выводы станут доступны после обработки результатов. Итоги исследования позволят получить ценную информацию о потенциальной роли менингококковой вакцины в профилактике гонококковой инфекции и могут иметь значение для будущих стратегий борьбы с этим заболеванием.

Заключение

Приведенные материалы свидетельствуют о том, что существует теоретическая и реальная возможность создания профилактического препарата против гонореи. Для этого необходимо продолжать изучение «пузырьков» БНМ менингококка в плане их превентивных свойств против гонореи, усовершенствовать набор моделей для выявления их защитного действия, находить адьюванты, усиливающие иммуногенность потенциальных кандидатов в вакцины.

Параллельно необходимо продолжать наблюдения по защитному действию современных и будущих белковых менингококковых вакцин против гонореи, определить продолжительность этой защиты, ее характерные особенности при разных вакцинных препаратах, схемах и способах иммунизации, в разных возрастах и эпидемических ситуациях.

Литература/ References

1. Edwards J.L., Jennings M.P., Apicella M.A., et al. Is gonococcal disease preventable? The importance of understanding immunity and pathogenesis in vaccine development. *Critical Reviews in Microbiology*. 2016. Vol. 42, N6. P.928–941. doi: 10.3109/1040841X.2015.1105782.
2. Liu Y., Hammer L.A., Liu W., et al. Experimental vaccine induces Th1-driven immune responses and resistance to *Neisseria gonorrhoeae* infection in a murine model. *Mucosal Immunology*. 2017. Vol. 10, N6. P.1594–1608. doi: 10.1038/mi.2017.11.
3. Petousis-Harris H., Radcliff F.J. Exploitation of *Neisseria meningitidis* group B OMV vaccines against *N. gonorrhoeae* to inform the development and deployment of effective gonorrhea vaccines. *Frontiers in Immunology*. 2019. Vol. 10, N9. P.683–693. doi: 10.3389/fimmu.2019.00683.
4. Paynter J., Goodyear-Smith F., Morgan J., et al. Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine in preventing hospitalization from gonorrhea in New Zealand: a retrospective cohort study // *Vaccines (Basel)*. 2019. Vol.7, N5. P.1–13. doi: 10.3390/vaccines7010005.
5. Garcia Y.R., Sohn W.Y., Seib K.L., et al. Looking beyond meningococcal B with the 4CMenB vaccine: the *Neisseria* effect. *Vaccines*. 2021. Vol.29, N6. P.130. doi: 10.1038/s41541-021-00388-3.
6. Semchenko E.A., Tan A., Borrow R. et al. The serogroup B meningococcal vaccine Bexsero elicits antibodies to *Neisseria gonorrhoeae*. *Clinical Infectious Diseases*. A2019. Vol.69, N7. P.1101–1111
7. Semchenko E.A., Day C.J., Seib K.L. The *Neisseria gonorrhoeae* vaccine candidate NHBA elicits antibodies that are bactericidal, opsonophagocytic and that reduce gonococcal adherence to epithelial cells. *Vaccines (Basel)*. 2020. Vol.8, N2. P.219. doi: 10.3390/vaccines8020219
8. Semchenko E.A., Mubaiwa T.D., Day C.J., et al. Role of the gonococcal neisserial heparin binding antigen in microcolony formation, and serum resistance and adherence to epithelial cells. *The Journal of Infectious Diseases*. 2020. V.221, N10. P.1612–1622. doi: 10.1093/infdis/jiz628
9. Bruxvoort K., Lewnard J.A., Chen Li, et al. (2022). Prevention of *Neisseria gonorrhoeae* with meningococcal B vaccine: a matched cohort study in Southern California. *Clinical Infectious Diseases*. 2022. Vol.76, N3. e1341–e1349. doi: 10.1093/cid/ciac436
10. Belcher T., Rollier C.S., Dold C., et al. Immune responses to *Neisseria gonorrhoeae* and implications for vaccine development. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol.17, N14. 1248613. doi: 10.3389/fimmu.2023.1248613
11. Matthias K.A., Connolly K.L., Begum A.A., et al. Meningococcal detoxified outer membrane vesicle vaccines enhance gonococcal clearance in a murine infection model. *The Journal of Infectious Diseases*. 2022. Vol.225, N4. P.650–660. doi: 10.1093/infdis/jiab450.
12. Semchenko E.A., Seib K.L. Outer membrane vesicles vaccines for *Neisseria gonorrhoeae*. *Nature Reviews / Urology*, 2022. Vol. 19, N1. P.5–6. doi: 10.1038/s41585-021-00534-5
13. La Fauci V., Lo Giudice D., Squeri R., et al. Insight into prevention of *Neisseria gonorrhoeae*: a short review. *Vaccines (Basel)*. 2022. Vol. 10, N11:1949. doi: 10.3390/vaccines10111949
14. Unemo M., Lahra M.M., Escher M., et al. WHO global antimicrobial resistance surveillance for *Neisseria gonorrhoeae* 2017–18: a retrospective observational study. *Lancet Microbe*. 2021. Vol.2, N11:e627–e636. doi: 10.1016/S2666-5247(21)00171-3
15. Omeersheidin U.N.M., Kumar S. Emerging threat of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: pathogenesis, treatment challenges, and potential for vaccine development. *Archive of Microbiology*. 2023. Vol.205, N10. P.330. doi: 10.1007/s00203-023-03663-0
16. Королева М. А., Грицай М. И., Чурилова Н. С. и др. Эпидемиологические особенности знойного бактериального менингита в Российской Федерации на современном этапе. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2023. T.22, N.4. С.67–74. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-67-74/> Koroleva MA,

- Gritsay MI, Churilova NS, et al. Epidemiological features of purulent bacterial meningitis in the Russian Federation at the present stage. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4):67–74 (In Russ.).
17. Ochoa-Azpe R.F. Cross-protection induced by VA-MENGOC-BC® vaccine. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018. Vol.14, N5. P.1064–1068. doi: 10.1080/21645515.2018.1438028.
 18. Pérez O, del Campo J, Cuello M., et al. Mucosal approaches in *Neisseria* vaccinology. *VacchiMonitor*. 2009. Vol.18, N2. P.53–5
 19. Petousis-Harris H., Paynter J., Morgan J., et al. Effectiveness of group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhea in New Zealand: a retrospective case-control study. *The Lancet*. 2017. Vol.390, P.1803–1810. [http://dx.doi.org/S0140-6736\(17\)31449-6](http://dx.doi.org/S0140-6736(17)31449-6)
 20. Petousis-Harris H. Impact of meningococcal group B OMV vaccines, beyond their brief. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2018. Vol.14, N5. P.1058–1063. <https://doi.org/1080/21645515.2017.1381810>
 21. Azze R.I.O. A meningococcal B vaccine induces cross protection against gonorrhea. *Clinical and Experimental Vaccine Research*. 2019. Vol. 8. P.110–115. <https://doi.org/10.7774/sevr.2019.8.2.110>
 22. Whelan J., Klovstad H., Haugen I.L., et al. Ecologic study of meningococcal B vaccine and *Neisseria gonorrhoeae* infection, Norway. *Emerging Infectious Diseases*. 2016. Vol.22, N8. P.1137–1139. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2208.151093>
 23. Longtin J., Dion R., Simard M., et al. Possible impact of wide-scale vaccination against serogroup B *Neisseria meningitidis* on gonorrhea incidence rates in one region of Quebec, Canada. *Open Forum Infect Dis*. 2017. 4(Suppl 1):S734–5. doi: 10.1093/ofid/ofx180.002
 24. De Wals P., Deceuninck G., Lefebvre B., et al. Impact of an immunization campaign to control an increased incidence of serogroup B meningococcal disease in the region of Quebec, Canada. *Clinical Infectious Diseases*. 2017. Vol.64, N8. P.1263–1267. <https://doi.org/10.1093/cid/cix154>
 25. Wang B., Giles L., Andraweera P., et al. Effectiveness and impact of the 4CMenB vaccine against invasive serogroup B meningococcal disease and gonorrhoea in an infant, child, and adolescent programme: an observational cohort and case-control study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022.Vol. 22, Issue 7. P.1011–1020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00754-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00754-4). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1473309921007544>)
 26. Abara W.E., Bernstein K.T., Lewis F.M.T., et al. Effectiveness of a serogroup B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea: a retrospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2022. Vol.22, N7. P.1021–1029. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00812-4.
 27. Biolchi A., Tomei S., Brunelli B., et al. 4CMenB immunization induces serum bactericidal antibodies against non-serogroup B meningococcal strains in adolescents. *Infectious Diseases and Therapy*. 2021. Vol.10, N1. P.307–316. doi: 10.1007/s40121-020-00370-x
 28. Yadav R, Govindan S, Dackowski C., et al. Structural insight into the dual function of LbpB in mediating *Neisseria* pathogenesis. *Elife*. 2021. 10:e71683. doi: 10.7554/eLife.71683
 29. Marjuki H., Topaz N., Josef S.J., et al. Genetic similarity of gonococcal homologs to meningococcal outer membrane proteins of serogroup B vaccine // *mBio*, 2019. Vol.10, iss.N5: e01668-19
 30. Leduc J., Connolly K.L., Begum A., et al. The serogroup B meningococcal outer membrane vesicle-based vaccine 4CMenB induces cross-species protection against *Neisseria gonorrhoeae*. *PLoS Pathogens*. 2020. Vol.16, N12: e1008602.

Об авторах

- **Наталья Николаевна Костюкова** – д. м. н., профессор, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (915)375-38-97. ORCID: 0000-1461-7709
- **Владимир Андреевич Бехало** – ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва. +7 (962) 908-70-45, ORCID: 0000-0003-4491-9919.

Поступила: 13.03.2024. Принята к печати: 05.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Natalia N. Kostyukova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, N. F. Gamalei Research Center of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (915) 375-38-97. ORCID: 0000-1461-7709???
- **Vladimir A. Bekhalo** – Leading Researcher, N. F. Gamalei Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. +7 (962) 908-70-45. ORCID: 0000-0003-4491-9919.

Received: 13.03.2024. 13.03.2024. Accepted: 05.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.