DOI: 10.24412/2409-6636-2023-12882

Новые вакцины против туберкулеза

П.Н. Асташкевич, Л.Я. Французевич, Т.Н. Краснова

Туберкулез (ТБ) остается одной из 10 наиболее важных причин смертности в мире. Бацилла Кальметта–Герена (БЦЖ) является единственной вакциной, одобренной для профилактики ТБ. Несмотря на то что БЦЖ эффективна в защите младенцев от наиболее тяжелых, часто смертельных форм ТБ, она не обеспечивает надежной защиты против легочного ТБ у взрослых. Для достижения поставленной Всемирной организацией здравоохранения цели по глобальной ликвидации ТБ к 2035 г. потребуются новые меры, включая более совершенные вакцины, которые эффективны у взрослых людей, не инфицированных *Mycobacterium tuberculosis*, а также у латентно инфицированных и у лиц с ослабленным иммунитетом. За последние 20 лет появилось множество новых вакцин-кандидатов. Эти вакцины должны отвечать одному или нескольким из следующих требований: профилактика инфекции, профилактика заболевания, профилактика рецидивов и терапевтические вакцины для лечения ТБ. Вакцины-кандидаты, находящиеся в настоящее время в разработке, подразделяются на 4 основные категории: живые аттенуированные цельноклеточные вакцины, инактивированные цельноклеточные вакцины, адъювантные белковые субъединичные вакцины и вакцины с вирусным вектором. Иммуногенность, безопасность и эффективность каждой вакцины проверяются на доклинических моделях животных и на разных этапах клинических исследований. В данном обзоре обсуждается статус новых вакцин-кандидатов, которые в настоящее время проходят доклиническую и клиническую фазы разработки.

Ключевые слова: туберкулез, вакцины, бацилла Кальметта–Герена, клинические исследования.

Введение

Туберкулез (ТБ) – инфекционное заболевание, которое вызывается *Mycobacterium tuberculosis* [1]. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), глобальная заболеваемость ТБ достигла пика примерно в 2003 г. и медленно снижалась до 2019 г. Пандемия COVID-19, к сожалению, обратила вспять устойчивую тенденцию к снижению, поскольку в 2020 г. во многих частях мира было зарегистрировано 50% снижение выявления случаев заболевания ТБ, что не служит истинным отражением положения дел, а является результатом серьезных задержек в диагностике, поскольку системы здравоохранения были перегружены случаями COVID-19. В 2021 г. ТБ заболели 10,6 млн. человек (по сравнению с 10,1 млн. в 2020 г.) и 1,6 млн. человек умерли от ТБ (в том числе 187 000 человек, живущих с вирусом иммунодефицита (ВИЧ)) по сравнению с 1,5 млн. в 2020 г. (включая 214 000 лиц, живущих с ВИЧ). Кроме того, заболеваемость ТБ увеличилась на 3,6% в 2021 г. по сравнению с 2020 г., что свидетельствует об изменении тенденции к снижению заболеваемости почти на 2% в год в течение последних 20 лет [2]. В настоящее время во всем мире насчитывается примерно 1,7 млрд. случаев латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ), что составляет около 1/4 населения, а у 5–10% лиц с ЛТИ в течение жизни разовьется активная форма заболевания [1]. В 2014 г. ВОЗ объявила стратегию по ликвидации ТБ, целью которой является снижение глобальной смертности от ТБ на 95% и количества новых случаев заболевания на 90% к 2035 г. по сравнению с 2015 г. [3]. Успех данной стратегии зависит от ранней диагностики, эффективного лечения и вакцинации против ТБ. Вакцинация против ТБ является наиболее экономически эффективным методом борьбы с заболеванием и должна быть ключевым компонентом в стратегии его ликвидации. На сегодняшний день бацилла Кальметта–Герена (БЦЖ) – единственная доступная и одобренная ВОЗ вакцина для профилактики ТБ, несмотря на то что число случаев ТБ значительно не уменьшилось за эти годы. Это обусловливает необходимость разработки новой противотуберкулезной вакцины в глобальной борьбе с ТБ [4].

Факультет фундаментальной медицины ФГБОУ ВО “Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова”.
Полина Николаевна Асташкевич – студентка VI курса.
Лайне Яновна Французевич – ассистент кафедры внутренних болезней; ассистент кафедры пульмонологии ФДПО ФГАОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ, Москва.
Татьяна Николаевна Краснова – канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой внутренних болезней.
Контактная информация: Асташкевич Полина Николаевна, astashkevichpolina@gmail.com

Иммунный ответ на туберкулезную инфекцию

Mycobacterium tuberculosis передается от одного человека к другому через капельки слизи или мокроты, которые выделяются в воздух при кашле и чихании. Бациллы через бронхиальное дерево достигают легочные альвеолы и инфицируют альвеолярные макрофаги. Как правило, в течение нескольких недель иммунная система способна остановить инфекцию за счет образования гранулемы – скопления иммунных клеток вокруг инфицированных макрофагов. Примерно у 5–10% людей, подвергшихся воздействию *M. tuberculosis*, развивается активная форма ТБ. Однако у большинства людей организм способен контролировать ЛТИ. Развитие резистентности к *M. tuberculosis* требует согласованной работы врожденного и адаптивного иммунитета [5].

Врожденный иммунитет

Врожденный иммунитет против *M. tuberculosis* обеспечивают эпителиальные клетки дыхательных путей, макрофаги, нейтрофилы, естественные киллеры (natural killer, NK), дендритные клетки (ДК), тучные клетки и комплемент [6].

Эпителиальные клетки дыхательных путей являются первыми клетками, контактирующими с *M. tuberculosis*. Эти клетки способны обнаружить бациллы через рецепторы распознавания паттернов (pattern recognition receptors, PRR), активация которых приводит к выработке воспалительных цитокинов и активации ассоциированных со слизистой оболочкой Т-клеток, которые стимулируют выработку интерферона-γ (ИФН-γ) и фактора некроза опухоли α (ФНО-α). Альвеолярные макрофаги могут уничтожать микобактерии с помощью нескольких механизмов, таких как аутофагия, продукция активных форм кислорода и цитокинов, подкисление фагосомы. Распознавание между бациллами и макрофагами происходит посредством взаимодействия между PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны) *M. tuberculosis* и PRR макрофагов. Это взаимодействие индуцирует экспрессию в макрофагах нескольких воспалительных цитокинов, таких как ИФН-γ, интерлейкин-12 (ИЛ-12), ИЛ-1β и MIP-1α (макрофагальный воспалительный белок 1α). Эти цитокины привлекают к месту инфекции полиморфно-ядерные лейкоциты, мононуклеарные лейкоциты и Т-лимфоциты. Результатом является скопление иммунных клеток вокруг инфицированных клеток с образованием гранулемы, роль которой заключается в ограничении диссеминации *M. tuberculosis*. Персистенция гранулемы зависит от локальной продукции ИФН-γ антигенспецифическими Т-лимфоцитами, которые реагируют на присутствие антигенов *M. tuberculosis* и вызывают заметную активацию макрофагов. Если этот баланс оптимален, он приводит к полному бактериальному контролю [7].

Нейтрофилы играют сложную роль в иммунопатологии, вызванной *M. tuberculosis*. Факторы, высвобождаемые нейтрофилами во время респираторных взрывов, такие как эластаза, коллагеназа и миелопероксидаза, без разбора повреждают как бациллы, так и клетки-хозяева. Другие белки нейтрофилов (аргиназа и матриксная металлопротеиназа 9) приводят к повреждению легочной паренхимы. Кроме того, апоптоз лимфоцитов может быть индуцирован PD-L1 (лиганд программируемой смерти 1), экспрессируемым на клеточной мембране нейтрофилов [8].

NK-клетки представляют собой крупные гранулярные лимфоциты, которые распознают мишень без помощи молекул главного комплекса гистосовместимости (major histocompatibility complex, MHC). Активированные NK-клетки способны связывать различные компоненты бактериальной клеточной стенки *M. tuberculosis* через рецептор NKp44. Кроме того, эти клетки могут распознавать молекулы стресса, сверхэкспрессированные на поверхности клеток-хозяев после инфицирования *M. tuberculosis*. NK-клетки могут воздействовать на *M. tuberculosis* посредством цитотоксических механизмов, таких как продукция цитоплазматических гранул, содержащих перфорин, гранулизин и гранзим, или косвенно, стимулируя и активируя макрофаги [7].

Дендритные клетки являются наиболее интересными клеточными элементами иммунной системы, поскольку их функция находится на грани между врожденным и адаптивным иммунитетом. Поскольку Т-лимфоциты не способны напрямую распознавать сложные белковые антигены, ДК необходимы для процессинга белковых антигенов и конъюгации этих антигенных пептидов с комплексами MHC I или MHC II. Как только MHC связывается с белковым антигеном, он распознается $CD8^+$ и $CD4^+$ Т-клетками и активирует адаптивный иммунный ответ. Дендритные клетки также обладают способностью к продукции цитокинов и стимулируют дифференцировку Т-клеток. Например, секретируя ИЛ-12 и ИЛ-6, ДК способствуют дифференцировке $CD4^+$ Т-клеток в Т-хелперы 1-го типа (Th1) и Th2 соответственно [7].

Адаптивный иммунитет

Инфицированные *M. tuberculosis* антигенпрезентирующие клетки (макрофаги и ДК) представляют антигены нескольким популяциям

Т-клеток, включая $CD4^+$ Т-клетки (путь МНС класса II) и $CD8^+$ Т-клетки (путь МНС класса I) [7]. Адаптивный ответ, опосредованный Т-лимфоцитами, играет ключевую роль в элиминации *M. tuberculosis*, тогда как второстепенная роль отводится гуморальному иммунитету. Гуморальный иммунитет обычно способствует образованию антигенспецифических антител, нацеленных на вторгшиеся микробные патогены или вакцинные антигены. В-клетки и антитела чрезвычайно важны для модулирования иммунного ответа на микобактерии. В отличие от гуморального иммунитета клеточно-опосредованный иммунитет хорошо изучен. Исследования как у людей, так и на мышах показали, что $CD4^+$ Th-клетки, $CD8^+$ цитотоксические Т-клетки обеспечивают защиту от ТБ. Интерферон-γ и ФНО-α, продуцируемые Th1, действуют на макрофаги, инфицированные *M. tuberculosis*, и способствуют уничтожению бактерий. $CD8^+$ цитотоксические Т-клетки могут убивать внутриклеточные микобактерии посредством путей, опосредованных гранулизином и перфорином [9]. Хорошо известные иммунодоминантные антигены, распознаваемые Т-клетками, включают раннюю секреторную антигенную мишень 6 кДа (early secreted antigenic target of 6 kDa, ESAT-6), белок фильтрата культуры 10 кДа (culture filtrate protein of 10 kDa, CFP-10), TB10.4 и антигены 85A и 85B. Идентификация и изучение новых антигенов, распознаваемых этими Т-клетками, имеют решающее значение для лучшего понимания иммунобиологических характеристик ТБ и для разработки новых вакцин [10].

Вакцина БЦЖ

Несмотря на сильно различающуюся эффективность против респираторных форм ТБ, БЦЖ остается единственной имеющейся на рынке вакциной против ТБ, охват которой составляет более 90% в странах с высокой заболеваемостью ТБ. Бацилла Кальметта–Герена представляет собой аттенуированную вакцину, полученную из *Mycobacterium bovis*, родственного подвида *M. tuberculosis* (>90% гомологии), после 13 лет непрерывного пассажа *in vitro*. Впервые БЦЖ была внедрена в клиническую практику почти 100 лет назад, когда в 1921 г. ее ввели перорально ребенку, мать которого умерла от ТБ на следующий день после родов. У ребенка не было побочных эффектов после вакцинации БЦЖ, и, что более важно, у него не развился ТБ. В период с 1921 по 1926 г. было вакцинировано более 50 000 детей. Смертность среди вакцинированных детей составила 1,8% по сравнению со смертностью более 25% среди непривитых детей [11].

На сегодняшний день вакцинация БЦЖ рекомендована ВОЗ всем новорожденным в странах с высокой заболеваемостью ТБ. Многочисленные исследования показали, что вакцинация младенцев БЦЖ эффективна для предотвращения тяжелых форм ТБ (милиарного ТБ и туберкулезного менингита) у детей. Однако БЦЖ не имеет существенного значения для снижения общей заболеваемости ТБ во всем мире. Эффективность БЦЖ в защите от ТБ легких варьируется от 0 до 80%, а иммунитет, вызванный вакциной, со временем ослабевает. Бацилла Кальметта–Герена обеспечивает защиту на 10–20 лет, но не обеспечивает адекватной профилактики ЛТИ у подростков и взрослых [4]. Появилось несколько гипотез, объясняющих неэффективность вакцинации БЦЖ. К ним относятся климатические условия, географическая широта, генетический фон хозяина и используемый штамм БЦЖ. Предварительное воздействие микобактерий из окружающей среды, которые довольно широко распространены в тропических регионах, приводит к нарушению защиты, обеспечиваемой вакцинацией БЦЖ. Для объяснения побочных эффектов предшествующей сенсибилизации были предложены 2 гипотезы [9]:

1) гипотеза маскировки, которая предполагает, что воздействие микобактерий из окружающей среды обеспечивает некоторый уровень защитного иммунитета против ТБ, а последующая вакцинация БЦЖ не повышает уровень защиты. Таким образом, БЦЖ, которую вводят младенцам сразу после рождения, оказывает защитное действие, поскольку не происходит предварительной сенсибилизации, маскирующей действие вакцины. Напротив, из-за предшествующей сенсибилизации микобактериями окружающей среды у взрослых вакцинация БЦЖ неэффективна [12];

2) блокирующая гипотеза, которая предполагает, что репликация БЦЖ ингибируется в присутствии предшествующей сенсибилизации микобактериями из окружающей среды из-за наличия ранее существовавшего иммунного ответа на антигены, общие для микобактерий. Репликация БЦЖ является необходимым условием для возникновения реакции иммунной памяти, поскольку это живая вакцина [12].

Кроме того, различные штаммы БЦЖ имеют разную эффективность, потому что в 1920-х годах исходный штамм из Института Пастера был распространен в различных регионах мира. Отсутствие должным образом разработанных протоколов культивирования в то время привело к появлению штаммов БЦЖ, обладающих разной антигенной и иммунологической эффективно-

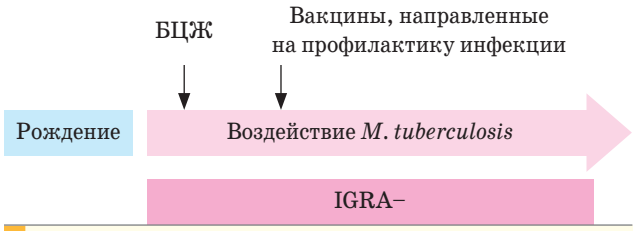

Рис. 1. Профилактика инфекции *M. tuberculosis* [18]. IGRA – interferon-γ release assays (анализ высвобождения ИФН-γ).

стью, что могло повлиять на их эффективность во всем мире [9].

Неспецифические эффекты БЦЖ

Одна из причин, по которой БЦЖ до сих пор повсеместно используется в странах со средним и низким уровнем дохода, заключается в том, что в многочисленных исследованиях продемонстрировано, что, как и другие живые аттенуированные вакцины, используемые в настоящее время, БЦЖ оказывает дополнительное положительное влияние [11]. В странах с низкой эндемичностью по ТБ введение БЦЖ при рождении было ассоциировано с сокращением числа госпитализаций среди детей из-за не связанных между собой респираторных инфекций и сепсиса [13]. Данные недавнего крупного многонационального исследования, проведенного в странах Африки к югу от Сахары, предполагают связь вакцинации БЦЖ со снижением риска малярии у детей в возрасте до 5 лет [14]. Неспецифические полезные эффекты, приписываемые БЦЖ, объясняются способностью вакцины функционально и эпигенетически перепрограммировать врожденные иммунные клетки, такие как моноциты, макрофаги и NK-клетки, – процесс, называемый “тренированным иммунитетом” [15].

На сегодняшний день при доклиническом и клиническом отборе новых кандидатов на противотуберкулезную вакцину БЦЖ используется в качестве “золотого стандарта” из-за ее хорошо зарекомендовавшего себя профиля безопасности. В настоящее время ВОЗ также поощряет учет неспецифических полезных эффектов, приписываемых способности БЦЖ индуцировать тренированный иммунитет, при разработке новых противотуберкулезных вакцин-кандидатов, особенно тех, которые предназначены для замены БЦЖ [11].

Возрождение БЦЖ с помощью изменения пути иммунизации

Недавние исследования с использованием БЦЖ на модели макак показали ее огромный потенциал против ТБ при внутривенном введении [16]. Внутривенная вакцинация БЦЖ привела к значительной инфильтрации Т-клетками легких по сравнению с внутрикожным и аэрозольным путями вакцинации. При воздействии на животных *M. tuberculosis* через 6 мес после вакцинации всё еще наблюдалось присутствие долгоживущих Т-клеток, которые могли быстро активироваться при заражении, продуцируя множество эффекторных Т-клеток. Объяснение такого быстрого притока и размножения Т-клеток может заключаться в том, что внутривенная вакцинация приводит к доставке высокой дозы БЦЖ в легкие [17]. Таким образом, это исследование вновь привлекло внимание к БЦЖ, продемонстрировав, что путь инъекции БЦЖ заметно влияет на иммунитет, который она дает, а внутривенный путь обеспечивает наиболее мощную защиту от ТБ.

Типы противотуберкулезных вакцин

Противотуберкулезные вакцины с точки зрения оказываемой ими защиты можно разделить на 4 категории: направленные на профилактику инфекции, профилактику заболевания, профилактику рецидива и терапевтические вакцины [1].

Профилактика инфекции

Цель вакцины, направленной на профилактику инфекции, – предотвратить инфицирование *M. tuberculosis* восприимчивого хозяина (рис. 1). Такие вакцины нацелены на новорожденных и детей грудного возраста в странах с высокой заболеваемостью ТБ [19]. Бацилла Кальметта–Герена является типичным примером вакцины этого типа. Исследования подобных вакцин короче по срокам и дешевле, чем исследования вакцин, направленных на профилактику заболевания, поскольку ежегодные показатели инфицирования в 8–10 раз выше, чем число случаев активного ТБ. Анализ высвобождения ИФН-γ (interferon-γ release assays, IGRA) является единственным доступным в настоящее время тестом для скрининга бессимптомной инфекции *M. tuberculosis*. Любая вакцина, которая может предотвратить либо начальную инфекцию *M. tuberculosis*, либо ее прогрессирование до активной формы, должна помочь контролировать глобальную эпидемию ТБ [20].

Профилактика заболевания

Вакцина, направленная на профилактику заболевания (рис. 2), вводится до и после контакта для защиты от прогрессирования начальной инфекции в активный ТБ. Данные вакцины могут использоваться как у инфицированных *M. tuber-*

culosis, так и у неинфицированных, что значительно повлияет на борьбу с эпидемией ТБ. Однако вакцинация лиц с ранее существовавшим антимикобактериальным иммунитетом может препятствовать репликативной способности живых вакцин, иммуностимулированию субъединичных вакцин или вакцин с вирусным вектором. Эксперты ВОЗ рекомендуют этот тип вакцины для населения с ЛТИ в качестве приоритетной меры для снижения риска реактивации и передачи ТБ [20].

Профилактика рецидива

Рецидив ТБ или повторное заражение отмечаются у 10% больных после лечения ТБ, в основном в эндемичных районах. Срок между вакцинацией и лечением ТБ может влиять на конкретные исходы у пациентов. Более чем в 90% случаев рецидив ТБ возникает в течение 12 мес после завершения лечения. Вакцина, направленная на профилактику рецидива (рис. 3), может оказать значительное влияние на эффективную борьбу с рецидивами в странах, где распространены случаи ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) и ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ), лечение которых является более длительным и дорогостоящим [21].

Терапевтические вакцины

Терапевтические вакцины вводят в качестве дополнения к лечению противотуберкулезными препаратами для повышения эффективности и/или сокращения продолжительности терапии. Существующие схемы лечения ТБ включают комбинации нескольких антибиотиков, которые вводятся в течение 6 мес при лекарственно-чувствительном ТБ и, как правило, в течение 9–20 мес при рифампицинустойчивом ТБ, МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. При существующей схеме лечения глобальный показатель успешности бактериологического излечения составляет 85% для лекарственно-чувствительного ТБ, 56% для МЛУ-ТБ и 39% для ШЛУ-ТБ. Терапевтическая вакцина должна снижать тяжесть заболевания и повышать эффективность лечения [20].

Вакцины-кандидаты, которые проходят клинические исследования

Шестнадцать вакцин-кандидатов, находящихся на разных этапах клинических исследований, представлены на рис. 4 [22]. Эти вакцины-кандидаты делятся на 4 основные группы: живые аттенуированные цельноклеточные вакцины, инактивированные цельноклеточные вакцины, адъювантные белковые субъединичные вакцины и вакцины с вирусным вектором.

Живые аттенуированные цельноклеточные вакцины

Живые аттенуированные цельноклеточные вакцины, которые первоначально разрабатывались как профилактические доконтактные вакцины для замены вакцинации БЦЖ у новорожденных, в настоящее время также оцениваются как постконтактные вакцины для взрослых для предотвращения рецидива ТБ [23]. Двумя примерами этих вакцин являются VPM1002 – рекомбинантная вакцина БЦЖ (рБЦЖ), и MTBVAC – живая аттенуированная вакцина *M. tuberculosis*.

В вакцине VPM1002 ген уреазы С заменен геном листериолизина О из *Listeria monocytogenes*, что позволяет рБЦЖ избегать лизосомы макрофагов, подобно инфекции *M. tuberculosis*. Вакцина VPM1002 продемонстрировала повышенную иммуногенность, эффективность и безопасность в доклинических исследованиях. Кроме того, она успешно прошла I и II фазы клинических исследований у взрослых и детей и в настоящее время проходит III фазу [24]. Результаты, полученные на сегодняшний день, показали, что VPM1002 значительно безопаснее, чем вакцина БЦЖ, особенно у новорожденных, подвергшихся воздействию ВИЧ и не инфицированных ВИЧ, в Южной Африке [25].

Для разработки MTBVAC были внесены 2 независимые стабильные генетические делеции в генах *phoP* и *fadD26*. Эти гены кодируют 2 основных фактора вирулентности *M. tuberculosis*. Ген *phoP* необходим для транскрипции нескольких генов вирулентности, тогда как *fadD26* не-

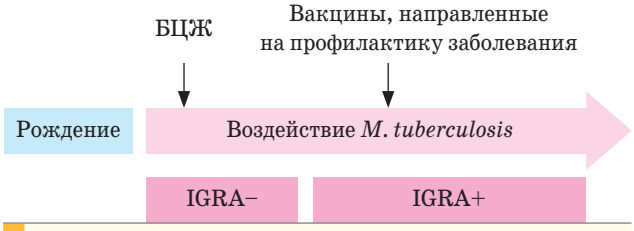

Рис. 2. Профилактика заболевания ТБ [18].

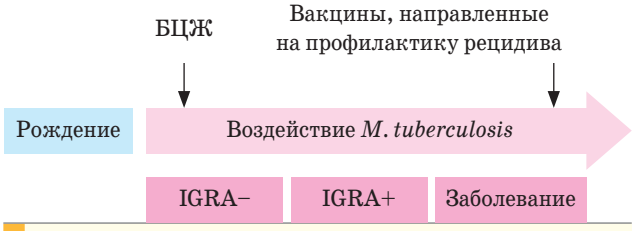

Рис. 3. Профилактика рецидива ТБ [18].

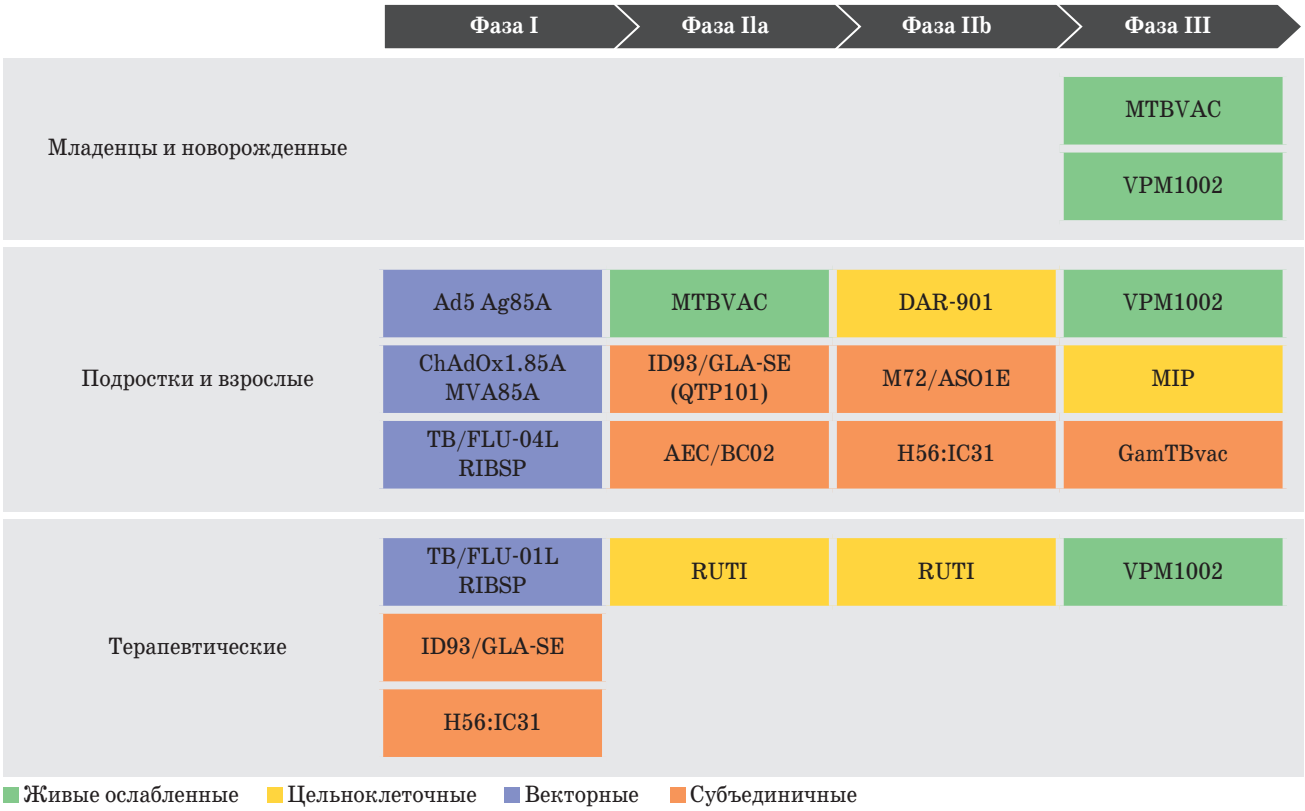

Рис. 4. Вакцины-кандидаты, проходящие клинические исследования, по состоянию на октябрь 2022 г. [22].

обходим для биосинтеза и экспорта липидов клеточной стенки, связанных с вирулентностью [26]. Данная вакцина завершила I и II фазы исследований у взрослых и новорожденных, доказав свою безопасность и эффективность по сравнению с БЦЖ [27], в то же время продолжается исследование эффективности III фазы у детей грудного возраста в эндемичных по ТБ странах.

Обе вакцины вызывают сложный и разнообразный иммунный ответ на широкий спектр антигенов, что дает им преимущество перед субъединичными вакцинами, которые вызывают иммунный ответ на ограниченное количество антигенов. Однако недостаток таких живых вакцин заключаются в том, что они склонны к ингибированию, вызванному предварительной сенсибилизацией микобактериями из окружающей среды [9].

Инактивированные цельноклеточные вакцины

В инактивированных вакцинах используются цельные инактивированные микобактерии или их расщепленные фрагменты для индукции иммунного ответа против множества антигенов *M. tuberculosis*. Эти вакцины были разработаны как для доэкспозиционной, так и для постэкспозиционной стратегии, и среди них RUTI, DAR-901 и MIP в настоящее время проходят клинические исследования [10].

Вакцину RUTI синтезируют из клеточной стенки *M. tuberculosis* в липосомной суспензии [23]. В настоящее время RUTI предлагается в качестве терапевтической вакцины для использования в сочетании со стандартным лечением антибиотиками. Комбинированные клинические исследования I/II фазы продемонстрировали приемлемую переносимость этой вакцины у лиц с ЛТИ [28, 29], в то время как небольшие исследования II фазы продолжаются для оценки эффективности, клинической безопасности и иммуногенности RUTI в качестве дополнительной терапии при лекарственно-чувствительном и рифампицинустойчивом ТБ.

В вакцинах MIP и DAR-901 используются инактивированные организмы, принадлежащие к непатогенным и экологическим видам микобактерий. Разработка данных вакцин основана на предположении, что антигены, общие для *M. tuberculosis* и этих сапрофитных микобактерий, имеют отношение к защитному иммунитету [27]. Вакцина DAR-901, полученная из *Mycobacterium obuense*, недавно завершила исследования IIb фазы в качестве бустерной вакцины

для профилактики ТБ у подростков в Танзании [30]. Наконец, MIP содержит убитую путем нагревания *Mycobacterium indicus pranii*, непатогенную микобактерию, тесно связанную с *Mycobacterium avium* [31]. Потенциальное применение MIP в качестве бустерной вакцины БЦЖ для эффективной защиты от ТБ было продемонстрировано в исследовании III фазы [32].

Адъювантные белковые субъединичные вакцины

Субъединичные вакцины-кандидаты содержат очищенные части патогена (либо белок, либо полисахарид), которые вызывают иммунный ответ у хозяина и производятся с использованием технологий рекомбинантной ДНК [33]. Хотя они специфичны и безопасны, ограниченное количество антигенов, присутствующих в субъединичных вакцинах, снижает их способность стимулировать широкий иммунный ответ по сравнению с описанными выше вакцинами, состоящими из живых аттенуированных или убитых микроорганизмов. Следовательно, эти вакцины необходимо сконструировать таким образом, чтобы повысить их иммуногенность, снизить необходимую дозу антигена, обеспечить адресную доставку и оптимизировать доставку антигена и взаимодействие с иммунными клетками [34]. Как правило, субъединичные вакцины вводят в качестве бустеров после первичной вакцины БЦЖ, но они также оцениваются на предмет их терапевтической ценности.

Субъединичные вакцины против ТБ, которые в настоящее время проходят клинические исследования, включают 5 кандидатов [35]. Среди них H56:IC31 представляет собой вакцину с адъювантом, содержащую 3 антигена *M. tuberculosis* – Ag85B, ESAT-6 и Rv2660c, и адъювант IC31 в качестве агониста TLR-9 (Toll-подобный рецептор 9). Исследования I фазы показали, что вакцинация H56:IC31 безопасна и иммуногенна у взрослых, вакцинированных БЦЖ, с инфекцией или без нее [36]. Более того, в исследованиях был отмечен терапевтический потенциал этой вакцины для лечения как лекарственно-чувствительного, так и полирезистентного ТБ [37]. Вакцина ID93 содержит 4 разных антигена *M. tuberculosis*, которые включают 2 белка внешней мембраны, Rv1813 и Rv2608, и 2 секретируемых белка, Rv3619 и Rv3620, принадлежащих к семейству ESAT-6. За последние полвека было проведено множество исследований вакцины ID93 + GLA-SE для оценки ее иммуногенности у здоровых взрослых, вакцинированных БЦЖ [38]. Эта вакцина была оценена в исследовании IIa фазы для предотвращения рецидива у неинфицированных ВИЧ пациентов, у которых был диагностирован лекарственно-чувствительный ТБ легких [39]. Вакцина M72/AS01E состоит из рекомбинантного слитого белка, полученного из 2 антигенов *M. tuberculosis* (Mtb32A и Mtb39A), в сочетании с адъювантной системой AS01. Исследования II фазы показали, что эта вакцина обеспечивает 54% защиту от активного легочного заболевания без каких-либо проблем с безопасностью. Кроме того, вакцинация M72/AS01E вызывает иммунный ответ, опосредованный как антителами, так и Т-клетками, и доказала свою эффективность на протяжении 3 лет [40].

Вакцина AEC/BC02 состоит из рекомбинантного антигена Ag85B, слитого белка ESAT-6–CFP-10 и комплексной адъювантной системы BC02. Этот кандидат завершил клинические исследования I фазы, в то время как исследования IIa фазы продолжаются. Эта вакцина также продемонстрировала хороший защитный эффект на модели ЛТИ у морских свинок, снижая степень жизнеспособной бактериальной нагрузки в селезенке и легких [41]. Также было доказано, что AEC/BC02 оказывает терапевтическое действие после химиотерапии изониазидом и рифапентином [42]. Наконец, GamTBvac представляет собой новую бустерную вакцину, которая содержит антигены Ag85A и ESAT-6–CFP-10 вместе с адъювантом CpG ODN. Это самая совершенная противотуберкулезная субъединичная вакцина, которая в настоящее время проходит исследования III фазы [43].

Вакцины с вирусным вектором

В вакцинах с вирусным вектором используются вирусы для доставки генетической последовательности, кодирующей антиген. Ограничения вакцин с вирусным вектором связаны с их иммунотоксичностью, что влияет на безопасность и эффективность вакцин. Тем не менее использование вирусных векторов для производства профилактических вакцин быстро возрастает из-за универсальности производственного процесса и возможности быстрого распространения при чрезвычайной ситуации [44].

В настоящее время противотуберкулезные вакцины с вирусным вектором проходят I фазу клинических исследований. Вакцина MVA представляет собой рекомбинантный модифицированный вирус коровьей оспы с дефицитом репликации, который позволяет встраивать большие иммуногенные последовательности размером до 10 тыс. пар нуклеотидов и эффективно индуцирует специфические Т-клеточные ответы. Вакцина MVA, экспрессирующая антиген Ag85A (MVA85A), была первым кандидатом на профи-

лактическую противотуберкулезную вакцину, которая оценивалась в ходе исследования эффективности IIb фазы. Исследование показало, что вакцина безопасна, но не может повысить эффективность БЦЖ [45]. В комбинации с MVA85A был использован другой вектор, ChAdOx1. Он представляет собой обезьяний аденовирусный вектор, который был модифицирован, чтобы избежать его репликации. Вакцина ChAdOx1.85A, кодирующая Ag85A, в сочетании с MVA85A прошла клинические исследования I и IIa фаз в качестве бустерной вакцины [45]. Клиническое исследование I фазы показало, что вакцина ChAdOx1.85A prime – MVA85A хорошо переносится и иммуногенна у здоровых взрослых в Великобритании [46].

Вакцина Ad5 Ag85A представляет собой рекомбинантный вектор аденовируса человека с дефицитом репликации (Ad5 – аденовирус 5-го типа), экспрессирующий антиген Ag85A. Доклинические исследования показали, что Ad5 Ag85A дает заметно улучшенную защиту по сравнению с БЦЖ и подходит для иммунизации респираторным путем [47].

В других вакцинах с вирусным вектором в клинических исследованиях используется векторная платформа гриппа А для введения через слизистую оболочку. Вакцина TB/FLU-01L основана на аттенуированном вирусе гриппа с дефицитом репликации, экспрессирующем микобактериальный антиген ESAT-6, тогда как для TB/FLU-04L вирусный вектор был разработан для экспрессии Ag85A и ESAT-6. Исследования I фазы показали, что эти вакцины-кандидаты, вводимые интраназально или сублингвально, безопасны и иммуногенны у здоровых взрослых, вакцинированных БЦЖ [10].

Заключение

Вакцинация необходима для снижения заболеваемости любым инфекционным заболеванием. Стратегия ВОЗ по ликвидации ТБ направлена на уменьшение смертности и распространенности ТБ к 2035 г. С этой целью было разработано большое количество вакцин, необходимых для предотвращения инфекции, заболевания или рецидива/реактивации ЛТИ. Шестнадцать вакцин-кандидатов находятся на разных стадиях клинической разработки. Однако лишь немногие из них продемонстрировали значительный защитный эффект против ТБ по сравнению с БЦЖ. Кроме того, многие вакцины несут в основном одни и те же антигены *M. tuberculosis*, и поиск новых и более эффективных антигенов попрежнему является многообещающей областью. Терапевтические вакцины могут применяться не только для профилактики ТБ, но и для обеспечения лучших результатов лечения при использовании вместе с химиотерапией, особенно в эндемичных по ТБ странах с растущим числом случаев МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ. Знания, полученные в области биологии вакцин, данные доклинических и клинических исследований помогут исследователям во всем мире разработать наиболее эффективную стратегию предотвращения инфекции *M. tuberculosis* и/или защиты от активного заболевания.

Список литературы

1. Gopalaswamy R, Subbian S. An update on tuberculosis vaccines. Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.) 2022;2410:387-409.
2. Bagcchi S. WHO's global tuberculosis report 2022. The Lancet. Microbe 2023 Jan;4(1):e20.
3. World Health Organization. Global tuberculosis programme. Available from: https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy# Accessed 2023 Oct 05.
4. Li J, Zhao A, Tang J, Wang G, Shi Y, Zhan L, Qin C. Tuberculosis vaccine development: from classic to clinical candidates. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases 2020 Aug;39(8):1405-25.
5. Scriba TJ, Coussens AK, Fletcher HA. Human immunology of tuberculosis. Jacobs WR Jr, McShane H, Mizrahi V, Orme IM, editors. Microbiology Spectrum 2016 Aug;4(4). doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0016-2016
6. Liu CH, Liu H, Ge B. Innate immunity in tuberculosis: host defense vs pathogen evasion. Cellular & Molecular Immunology 2017 Dec;14(12):963-75.
7. de Martino M, Lodi L, Galli L, Chiappini E. Immune response to *Mycobacterium tuberculosis*: a narrative review. Frontiers in Pediatrics 2019 Aug;7:350.
8. Sia JK, Rengarajan J. Immunology of *Mycobacterium tuberculosis* infections. Microbiology Spectrum 2019 Jul;7(4):10.1128/microbiolspec.GPP3-0022-2018.
9. Fatima S, Kumari A, Das G, Dwivedi VP. Tuberculosis vaccine: a journey from BCG to present. Life Sciences 2020 Jul;252:117594.
10. Romano M, Squeglia F, Kramarska E, Barra G, Choi HG, Kim HJ, Ruggiero A, Berisio R. A structural view at vaccine development against *M. tuberculosis*. Cells 2023 Jan;12(2):317.
11. Martin C, Aguilo N, Marinova D, Gonzalo-Asensio J. Update on TB vaccine pipeline. Applied Sciences 2020 Apr;10(7):2632.
12. Brazier B, McShane H. Towards new TB vaccines. Seminars in Immunopathology 2020 Jun;42(3):315-31.
13. De Castro MJ, Pardo-Seco J, Martinón-Torres F. Nonspecific (heterologous) protection of neonatal BCG vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis. Clinical Infectious Diseases 2015 Jun;60(11):1611-9.
14. Walk J, de Bree LCJ, Graumans W, Stoter R, van Gemert GJ, van de Vegte-Bolmer M, Teelen K, Hermsen CC, Arts RJW, Behet MC, Keramati F, Moorlag SJCFM, Yang ASP, van Crevel R, Aaby P, de Mast Q, van der Ven AJAM, Stabell Benn C, Netea MG, Sauerwein RW. Outcomes of controlled human malaria infection after BCG vaccination. Nature Communiations 2019 Feb;10(1):874.
15. Netea MG, Joosten LAB, Latz E, Mills KHG, Natoli G, Stunnenberg HG, O'Neill LAJ, Xavier RJ. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. Science (New York, N.Y.) 2016 Apr;352(6284):aaf1098.
16. Darrah PA, Zeppa JJ, Maiello P, Hackney JA, Wadsworth MH 2nd, Hughes TK, Pokkali S, Swanson PA 2nd, Grant NL, Rodgers MA, Kamath M, Causgrove CM, Laddy DJ, Bonavia A, Casimiro D, Lin PL, Klein E, White AG, Scanga CA, Shal-

ek AK, Roederer M, Flynn JL, Seder RA. Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization. Nature 2020 Jan;577(7788):95-102.
17. Dijkman K, Sombroek CC, Vervenne RAW, Hofman SO, Boot C, Remarque EJ, Kocken CHM, Ottenhoff THM, Kondova I, Khayum MA, Haanstra KG, Vierboom MPM, Verreck FAW. Prevention of tuberculosis infection and disease by local BCG in repeatedly exposed rhesus macaques. Nature Medicine 2019 Feb;25(2):255-62.
18. Hatherill M, Tait D, McShane H. Clinical testing of tuberculosis vaccine candidates. Microbiology Spectrum 2016 Oct;4(5). doi: 10.1128/microbiolspec.TBTB2-0015-2016.
19. Kaufmann SHE. Vaccination against tuberculosis: revamping BCG by molecular genetics guided by immunology. Frontiers in Immunology 2020 Feb;11:316.
20. Sable SB, Posey JE, Scriba TJ. Tuberculosis vaccine development: progress in clinical evaluation. Clinical Microbiology Reviews 2019 Oct;33(1):e00100-19.
21. Evans TG, Schrager L, Thole J. Status of vaccine research and development of vaccines for tuberculosis. Vaccine 2016 Jun;34(26):2911-4.
22. TuBerculosis Vaccine Initiative. Pipeline of vaccines. Available from: https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipeline-of-vaccines/ Accessed 2023 Oct 05.
23. Bouzeyen R, Javid B. Therapeutic vaccines for tuberculosis: an overview. Frontiers in Immunology 2022 Jun;13:878471.
24. Nieuwenhuizen NE, Kulkarni PS, Shaligram U, Cotton MF, Rentsch CA, Eisele B, Grode L, Kaufmann SHE. The recombinant bacille Calmette–Guérin vaccine VPM1002: ready for clinical efficacy testing. Frontiers in Immunology 2017 Sep;8:1147.
25. Cotton MF, Madhi SA, Luabeya AK, Tameris M, Hesseling AC, Shenje J, Schoeman E, Hatherill M, Desai S, Kapse D, Brückner S, Koen A, Jose L, Moultrie A, Bhikha S, Walzl G, Gutschmidt A, Kotze LA, Allies DL, Loxton AG, Shaligram U, Abraham M, Johnstone H, Grode L, Kaufmann SHE, Kulkarni PS. Safety and immunogenicity of VPM1002 versus BCG in South African newborn babies: a randomised, phase 2 non-inferiority double-blind controlled trial. The Lancet. Infectious Diseases 2022 Oct;22(10):1472-83.
26. Gonzalo-Asensio J, Marinova D, Martin C, Aguilo N. MTBVAC: attenuating the human pathogen of tuberculosis (TB) toward a promising vaccine against the TB epidemic. Frontiers in Immunology 2017 Dec;8:1803.
27. Kaufmann SHE. Tuberculosis vaccines: time to think about the next generation. Seminars in Immunology 2013 Apr;25(2):172-81.
28. Vilaplana C, Montané E, Pinto S, Barriocanal AM, Domenech G, Torres F, Cardona PJ, Costa J. Double-blind, randomized, placebo-controlled phase I clinical trial of the therapeutical antituberculous vaccine RUTI®. Vaccine 2010 Jan;28(4):1106-16.
29. Nell AS, D'Lom E, Bouic P, Sabaté M, Bosser R, Picas J, Amat M, Churchyard G, Cardona PJ. Safety, tolerability, and immunogenicity of the novel antituberculous vaccine RUTI: randomized, placebo-controlled phase II clinical trial in patients with latent tuberculosis infection. PLoS One 2014 Feb;9(2):e89612.
30. Munseri P, Said J, Amour M, Magohe A, Matee M, Rees CA, Mackenzie T, Tvaroha S, Bailey-Kellogg C, Maro I, Wieland-Alter W, Adams LV, Horsburgh CR, Nakamura K, Arbeit RD, Pallangyo K, von Reyn CF. DAR-901 vaccine for the prevention of infection with *Mycobacterium tuberculosis* among BCG-immunized adolescents in Tanzania: a randomized controlled, double-blind phase 2b trial. Vaccine 2020;38(46):7239-45.
31. Sharma P, Misra RS, Kar HK, Mukherjee A, Poricha D, Kaur H, Mukherjee R, Rani R. Mycobacterium w vaccine, a useful adjuvant to multidrug therapy in multibacillary leprosy: a report on hospital based immunotherapeutic clinical trials with a follow-up of 1–7 years after treatment. Leprosy Review 2000 Jun;71(2):179-92.
32. Saqib M, Khatri R, Singh B, Gupta A, Kumar A, Bhaskar S. *Mycobacterium indicus pranii* as a booster vaccine enhances BCG induced immunity and confers higher protection in animal models of tuberculosis. Tuberculosis 2016 Dec;101:164-73.
33. McClean S. Prospects for subunit vaccines: technology advances resulting in efficacious antigens requires matching advances in early clinical trial investment. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2016 Dec;12(12):3103-6.
34. Junqueira-Kipnis AP, Marques Neto LM, Kipnis A. Role of fused *Mycobacterium tuberculosis* immunogens and adjuvants in modern tuberculosis vaccines. Frontiers in Immunology 2014 Apr;5:188.
35. Ahsan MJ. Recent advances in the development of vaccines for tuberculosis. Therapeutic Advances in Vaccines 2015 May;3(3):66-75.
36. Luabeya AKK, Kagina BMN, Tameris MD, Geldenhuys H, Hoff ST, Shi Z, Kromann I, Hatherill M, Mahomed H, Hanekom WA, Andersen P, Scriba TJ, Schoeman E, Krohn C, Day CL, Africa H, Makhethe L, Smit E, Brown Y, Suliman S, Hughes EJ, Bang P, Snowden MA, McClain B, Hussey GD. First-in-human trial of the post-exposure tuberculosis vaccine H56:IC31 in *Mycobacterium tuberculosis* infected and non-infected healthy adults. Vaccine 2015 Aug;33(33):4130-40.
37. Jenum S, Tonby K, Rueegg CS, Rühwald M, Kristiansen MP, Bang P, Olsen IC, Sellæg K, Røstad K, Mustafa T, Taskén K, Kvale D, Mortensen R, Dyrhol-Riise AM. A phase I/II randomized trial of H56:IC31 vaccination and adjunctive cyclooxygenase-2-inhibitor treatment in tuberculosis patients. Nature Communications 2021 Nov;12(1):6774.
38. Penn-Nicholson A, Tameris M, Smit E, Day TA, Musvosvi M, Jayashankar L, Vergara J, Mabwe S, Bilek N, Geldenhuys H, Luabeya AK, Ellis R, Ginsberg AM, Hanekom WA, Reed SG, Coler RN, Scriba TJ, Hatherill M; TBVPX-114 study team. Safety and immunogenicity of the novel tuberculosis vaccine ID93 + GLA-SE in BCG-vaccinated healthy adults in South Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 1 trial. The Lancet. Respiratory Medicine 2018 Apr;6(4):287-98.
39. Day TA, Penn-Nicholson A, Luabeya AKK, Fiore-Gartland A, Du Plessis N, Loxton AG, Vergara J, Rolf TA, Reid TD, Toefy A, Shenje J, Geldenhuys H, Tameris M, Mabwe S, Bilek N, Bekker LG, Diacon A, Walzl G, Ashman J, Frevol A, Sagawa ZK, Lindestam Arlehamn C, Sette A, Reed SG, Coler RN, Scriba TJ, Hatherill M; TBVPX-203 study team. Safety and immunogenicity of the adjunct therapeutic vaccine ID93 + GLA-SE in adults who have completed treatment for tuberculosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2a trial. The Lancet. Respiratory Medicine 2021 Apr;9(4):373-86.
40. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, Scriba TJ, Akite EJ, Ayles HM, Bollaerts A, Demoitié MA, Diacon A, Evans TG, Gillard P, Hellström E, Innes JC, Lempicki M, Malahleha M, Martinson N, Mesia Vela D, Muyoyeta M, Nduba V, Pascal TG, Tameris M, Thienemann F, Wilkinson RJ, Roman F. Final analysis of a trial of M72/AS01 E vaccine to prevent tuberculosis. The New England Journal of Medicine 2019 Dec;381(25):2429-39.
41. Lu JB, Chen BW, Wang GZ, Fu LL, Shen XB, Su C, Du WX, Yang L, Xu M. Recombinant tuberculosis vaccine AEC/BC02 induces antigen-specific cellular responses in mice and protects guinea pigs in a model of latent infection. Journal of Microbiology, Immunology and Infection 2015 Dec;48(6):597-603.
42. Lu J, Guo X, Wang C, Du W, Shen X, Su C, Wu Y, Xu M. Therapeutic effect of subunit vaccine AEC/BC02 on *Mycobacterium tuberculosis* post-chemotherapy relapse using a latent infection murine model. Vaccines 2022 May;10(5):825.
43. Tkachuk AP, Bykonia EN, Popova LI, Kleymenov DA, Semashko MA, Chulanov VP, Fitilev SB, Maksimov SL, Smolyarchuk EA, Manuylov VA, Vasina DV, Gushchin VA, Gintsburg AL. Safety and immunogenicity of the GamTBvac, the re-

combinant subunit tuberculosis vaccine candidate: a phase II, multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Vaccines 2020 Nov;8(4):652.
44. Humphreys IR, Sebastian S. Novel viral vectors in infectious diseases. Immunology 2018 Jan;153(1):1-9.
45. Stylianou E, Griffiths KL, Poyntz HC, Harrington-Kandt R, Dicks MD, Stockdale L, Betts G, McShane H. Improvement of BCG protective efficacy with a novel chimpanzee adenovirus and a modified vaccinia Ankara virus both expressing Ag85A. Vaccine 2015 Nov;33(48):6800-8.
46. Wilkie M, Satti I, Minhinnick A, Harris S, Riste M, Ramon RL, Sheehan S, Thomas ZM, Wright D, Stockdale L, Hamidi A, O'Shea MK, Dwivedi K, Behrens HM, Davenne T, Morton J, Vermaak S, Lawrie A, Moss P, McShane H. A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime – MVA85A boost in healthy UK adults. Vaccine 2020 Jan;38(4):779-89.
47. Smaill F, Xing Z. Human type 5 adenovirus-based tuberculosis vaccine: is the respiratory route of delivery the future? Expert Review of Vaccines 2014 Aug;13(8):927-30.

New Tuberculosis Vaccines

P.N. Astashkevich, L.Ya. Frantsuzevich, and T.N. Krasnova

Tuberculosis continues to be one of the 10 most important causes of death worldwide. Bacillus Calmette–Guerin (BCG) is the only vaccine approved for the prevention of tuberculosis. Although BCG is effective in protecting infants against the most severe, often fatal forms of tuberculosis, the vaccine does not provide reliable protection against pulmonary tuberculosis in adults. In order to achieve the goal of the World Health Organization to eliminate tuberculosis globally by 2035, new measures will be required, including better vaccines that are effective in adults not infected with *Mycobacterium tuberculosis*, as well as in latently infected and immunocompromised people. Over the past 20 years, many new vaccine candidates have emerged. These vaccines address one or more of the following requirements: prevention of infection, prevention of disease, prevention of recurrence, and therapeutic vaccines to treat tuberculosis disease. Vaccine candidates that are currently in development can be divided into 4 main categories: live attenuated whole cell vaccine, inactivated whole cell vaccine, adjuvanted protein subunit vaccine, and viral vector vaccine. The immunogenicity, safety, and efficacy of each vaccine are tested in preclinical animal models and further tested in various phases of clinical trials. In this review, we will discuss the status of new vaccine candidates currently being developed in preclinical and clinical phases.

Key words: tuberculosis, vaccines, bacillus Calmette–Guerin, clinical trials.