

ВАКЦИНА ПРОТИВ *HELICOBACTER PYLORI*: МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

Ю.П. Успенский^{1,2}, Н.В. Барышникова^{2,3}, Е.И. Ермоленко³, А.Н. Суворов³,
А.В. Сварваль⁴

¹ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет,
Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБНУ Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В обзорной статье представлены сведения о результатах современных исследований, посвященных разработке вакцин против *H. pylori*. К сожалению, вакцина, которая могла бы быть рекомендована к использованию у человека, пока не существует, несмотря на более чем 30-летнюю историю создания и большое количество примеров эффективности вакцин у животных. Механизмы действия вакцин у животных и человека ясны недостаточно и нуждаются в дальнейшем уточнении. Также еще не полностью изучены побочные эффекты вакцинации против *H. pylori*. Длительное пребывание *H. pylori* в просвете желудка ограничивает возможности клеточного иммунитета (эффект в основном связан с антителами и антимикробными пептидами), приводит к низкой эффективности системной иммунизации и слабому иммунному ответу. Дополнительные сложности при формировании естественного и искусственного (при вакцинации) иммунного ответа обусловлены высокой изменчивостью возбудителя и низкой иммуногенностью его антигенов. Выбор антигена является ключевым аспектом создания любой вакцины. Для создания как монокомпонентных, так и многокомпонентных вакцин против *H. pylori* важной является информация об основных антигенах возбудителя. В качестве антигенов для иммунизации против *H. pylori* предлагались некоторые факторы, вовлеченные в патогенетические механизмы развития хеликобактериоза: VacA, CagA, NapA, BabA, SabA и уреазы. Использование вакцин на основе этих белков являлось эффективным в профилактике экспериментального инфицирования у животных. Использование очищенных антигенов микроба успешно индуцирует защитные механизмы для борьбы с инфекцией, что продемонстрировано в исследованиях на животных (профилактических и лечебных протоколах). Ассоциация двух или трех антигенов может вызвать более сильный иммунный ответ, чем использование одного антигена. В настоящее время уреазы является наиболее перспективным кандидатом и ее ценность в качестве вакцинного антигена была подтверждена многочисленными исследованиями на мышах, хорьках и приматах. Остается неясным, какой способ введения вакцины против *Helicobacter pylori* более эффективен. Сравнение способов введения вакцин показало, что интраназальная и ректальная иммунизация мышей создавали более существенную защиту от хеликобактерной инфекции по сравнению с оральной вакцинацией. Разработка антихеликобактерной вакцины оказалась достаточно сложным проектом в силу перечисленных патофизиологических, иммунологических и технологических трудностей, которые сохраняют свою актуальность и по сей день. На сегодняшний день перспективным направлением в совершенствовании вакцин против хеликобактерий является использование мукозальных адъювантов и создание рекомбинантных штаммов пробиотиков, экспрессирующих антигены *H. pylori* и использование пробиотиков для стимуляции специфического иммунного ответа на фоне вакцинации.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, вакцины, иммунизация, цитотоксины Cag, энтерококки, пробиотики.

Адрес для переписки:

Барышникова Наталья Владимировна
197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12А,
ФГБНУ Институт экспериментальной медицины.
Тел.: 8 921 301-33-77 (моб.).
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Contacts:

Natalia V. Baryshnikova
197376, Russian Federation, St. Petersburg, Akademika
Pavlova str., 12A, Research Institute of Experimental Medicine.
Phone: +7 921 301-33-77 (mobile).
E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru

Библиографическое описание:

Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Ермоленко Е.И., Суворов А.Н.,
Сварваль А.В. Вакцина против *Helicobacter pylori*: миф или
реальность? // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 3–4. С. 457–466.
doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-457-466

Citation:

Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Ermolenko E.I., Suvorov A.N., Svarval A.V.
Anti-*Helicobacter pylori* vaccine: myth or reality? // Russian Journal
of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 3–4,
pp. 457–466. doi: 10.15789/2220-7619-2019-3-4-457-466

ANTI-HELICOBACTER PYLORI VACCINE: MITH OR REALITY?Uspenskiy Yu.P.^{a,b}, Baryshnikova N.V.^{b,c}, Ermolenko E.I.^c, Suvorov A.N.^c, Svarval A.V.^d^a St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation^b I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation^c Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation^d St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Here we review the data on the current studies aimed at developing anti-*Helicobacter pylori* vaccines. Unfortunately, no vaccines recommended for use in human are available now, despite a more than 30-year history of their development and a great body of evidence on vaccine efficiency in animals. Mechanisms underlying vaccine-related effects in animals and human are poorly determined and expect to be further clarified. Moreover, side effects related to vaccines have not investigated in detail. A long-lasting stay of *H. pylori* in the gastric lumen restricts potential protective effects of host cellular immunity (an effect is mainly associated with antibodies and antimicrobial peptides), that results in low efficacy of systemic immunization and weak immune response. In addition, further complications in developing natural and artificial (vaccination) immune response may be due to the high pathogen variability and low immunogenicity of related antigens. A choice of antigen is crucial upon generating any vaccine. The data on the main pathogen-derived antigens is of high importance while generating both mono- and multicomponent *H. pylori* vaccines. A number of various antigens was proposed for immunization against *H. pylori*, some of which are involved in the pathogenetic mechanisms of *Helicobacter pylori* infection: VacA, CagA, NapA, BabA, SabA and urease. Such vaccines turned out to be efficient in preventing experimental infection in animals. The use of purified microbial antigens successfully induces protective mechanisms to fight against infection, as demonstrated in animal studies (preventive and therapeutic protocols). Compared to using a single antigen, an association of two or three antigens can trigger stronger immune response. Currently, bacterial urease is considered as the most promising candidate antigen, which has been proved to be a valuable a vaccine antigen in numerous studies with mice, ferrets and primates. It remains unclear which route of administration for *Helicobacter pylori* vaccine would be superior compared to the remainder. Comparing various routes of vaccine administration demonstrated that that mice immunized intranasally and intrarectally resulted in markedly higher protection against *Helicobacter pylori* infection compared to oral vaccination. Development of *H. pylori* vaccine faced substantial obstacles due to the pathophysiological, immunological and technological challenges noted above, still remaining an issue so far. At present, a promising approach in advancing *H. pylori* vaccines is based on using mucosal adjuvants and generation of recombinant probiotics expressing *H. pylori*-derived antigens for triggering specific immune response upon vaccination.

Key words: *Helicobacter pylori*, vaccines, immunization, cytotoxins Cag, *Enterococcus* spp., probiotics.

Согласно международным рекомендациям, проведение эрадикации *Helicobacter pylori* рекомендуется всем инфицированным пациентам, в том числе с целью профилактики рака желудка [26, 41]. Большое внимание уделяется различным способам оптимизации и усовершенствования схем антихеликобактерной терапии с использованием богатого арсенала фармпрепаратов, биологически активных добавок и немедикаментозных способов лечения [1]. Однако использование многокомпонентных схем антихеликобактерной терапии имеет ряд недостатков: а) формирование антибиотикорезистентности; б) недостаточная приверженность пациентов к лечению; в) побочные эффекты антибиотикотерапии; г) экономический барьер при использовании антибиотиков для широкой профилактики язвенной болезни и рака желудка. В связи с этим не прекращаются попытки создания вакцины против *H. pylori*, успешное внедрение которой в широкую медицинскую практику может кардинальным образом изменить подход к ведению пациентов с *H. pylori*-ассоциированными заболеваниями [4, 17]. Предположительно, процесс повыше-

ния содержания иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке желудка на ранних этапах патогенеза хеликобактериоза приводит к истощению механизмов защиты и диктует необходимость стимуляции выработки факторов защиты посредством иммунизации (иммунизационно-стимулированной защиты) [38]. При вакцинации развивается не только специфический иммунный ответ за счет выработки антител, но и клеточный и гуморальный ответ, что должно обеспечивать полноценную защиту от *H. pylori*.

История создания вакцин против *Helicobacter pylori*

Попытки разработать вакцину против *H. pylori* продолжаются уже более 25 лет. В первой экспериментальной работе на мышах *per os* использовался лизат *H. pylori* с холерным токсином [9]. В первом клиническом исследовании использовалась пероральная терапевтическая вакцина, состоящая из рекомбинантной уреазы и термолабильного токсина *E. coli* в качестве

адьюванта [31]. В последующем были проведены еще несколько клинических исследований по оценке различных вариантов вакцин против *H. pylori* [2, 23, 27], которые показали невысокую эффективность, что в основном связано с недостаточным адьювантным эффектом термолабильного токсина *E. coli*. Современный этап изучения проблемы (2010–2017 гг.) характеризуется: а) изменением акцента с терапевтической на превентивную иммунизацию, в связи с чем в первую очередь вакцина разрабатывается для детей; б) введением вакцины большим когортам пациентов детского возраста; в) применением новых мукозальных адьювантов.

Особенности хеликобактерной инфекции и разработка вакцины

Особенностью хеликобактерной инфекции у людей является возможность длительного персистирования *H. pylori* в желудке несмотря на низкие значения рН и сравнительное небольшое количество факторов роста с учетом предпочтения голофитного способа питания бактериями. Длительное пребывание *H. pylori* в просвете желудка ограничивает возможности клеточного иммунитета (эффект в основном связан с антителами и антимикробными пептидами), приводит к низкой эффективности системной иммунизации и слабому иммунному ответу. Дополнительные сложности при формировании естественного и искусственного (при вакцинации) иммунного ответа обусловлены высокой изменчивостью возбудителя и низкой иммуногенностью его антигенов.

Разработка антихеликобактерной вакцины оказалась достаточно сложным проектом в силу перечисленных патофизиологических, иммунологических и технологических трудностей, которые сохраняют свою актуальность и по сей день. К ним можно отнести: важность использования мощного (и при этом безопасного) мукозального адьюванта, адекватный способ введения профилактических препаратов. Согласно данным ряда работ, наиболее эффективными путями введения вакцины являются внутримышечный и интраназальный, менее эффективны — интрагастральный и ректальный [19, 47]. Интересным является тот факт, что иммунизация против *H. pylori* препятствует колонизации слизистой оболочки желудка бактериями толстой кишки, что еще раз демонстрирует связь между хеликобактерной инфекцией и дисбиозом кишечника [3]. В связи с этим целесообразно рассматривать пробиотики в качестве средств, обеспечивающих не только коррекцию дисбиотических состояний, но и стимулирующих иммунный ответ.

Выбор антигенов и способов введения одно- и многокомпонентных вакцин

Выбор антигена является ключевым аспектом создания любой вакцины. Для создания как монокомпонентных, так и многокомпонентных вакцин против *H. pylori* важным является информация об основных антигенах возбудителя (табл.) [1, 32].

В качестве антигенов для иммунизации против *H. pylori* предлагались некоторые факторы, вовлеченные в патогенетические механизмы развития хеликобактериоза: VacA, CagA, NapA, BabA, SabA и уреазы. Использование вакцин на основе этих белков являлось эффективным в профилактике экспериментального инфицирования у животных [12, 20]. Использование очищенных антигенов микроба успешно индуцирует защитные механизмы для борьбы с инфекцией, что продемонстрировано в исследованиях на животных (профилактических и лечебных протоколах) [45]. Ассоциация двух или трех антигенов может вызвать более сильный иммунный ответ, чем использование одного антигена. У мышей вакцинный препарат, состоящий из HspA и субъединицы В уреазы, индуцировал более высокий уровень защиты, чем любой из указанных антигенов отдельно [15]. Комбинация уреазы и цитотоксина VacA у мышей, зараженных *H. pylori*, также оказалась высокоэффективной [16]. Феномен, присутствующий у мышей, требует анализа и при создании вакцины для людей.

В настоящее время уреазы является наиболее перспективным кандидатом и ее ценность в качестве вакцинного антигена была подтверждена многочисленными исследованиями на мышах, хорьках и приматах [22, 29, 40]. Уреазы обеспечивала защиту от инфекции *Helicobacter pylori* при пользовании либо в виде нативного белка, либо в виде ферментативно неактивного рекомбинантного белка [15, 28, 30]. Кроме того, терапевтический эффект иммунизации слизистой оболочки также наблюдался у мышей после введения лизатов *H. felis* и цитотоксинов *H. pylori* [14].

Остается неясным, какой способ введения вакцины против *Helicobacter pylori* более эффективен. Сравнение способов введения вакцин показало, что интраназальная и ректальная иммунизация мышей создавали более существенную защиту от хеликобактерной инфекции по сравнению с оральной вакцинацией [21, 24].

Оптимальной стратегией создания вакцин против хеликобактерной инфекции является стратегия возможности использования разрабатываемых вакцин у людей [18].

Таблица. Отдельные антигены *H. pylori* и их роль в патогенезе хеликобактериозаTable. Some *H. pylori*-derived antigens and their role in pathogenesis of helicobacteriosis

Гены, кодирующие синтез фактора патогенности The genes encoding synthesis of the pathogenicity factor	Факторы патогенности (белок) Factors of pathogenicity (protein)	Свойства факторов патогенности Properties of pathogenicity factors
<i>ahpC</i> (alkyl hydroperoxide reductase)	AhpC	Обеспечивает защиту <i>H. pylori</i> от оксидативного стресса Provides protection of <i>H. pylori</i> against oxidative stress
<i>babA1</i> , <i>babA2</i> (blood group antigen-binding adhesion)	BabA1, BabA2	Фактор адгезии, рецептор клеток Lewis, предположительно связан с более высокой частотой развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, осложнений инфекции <i>H. pylori</i>, а также с аденокарциномой желудка (BabA2) The adhesion factor, the Lewis cell receptor, presumably associated with an increased incidence of duodenal ulcer, complications of <i>H. pylori</i> infection, and gastric adenocarcinoma (BabA2)
<i>cagA</i> (cytotoxin-associated gene)	CagA	Цитотоксин, маркер «острова патогенности» <i>H. pylori</i>, способствует повышению активности антрального гастрита, участвует в язвообразовании, развитии атрофии, в процессе дегенерации и разрушения межклеточного матрикса и базальной мембраны, опухолевой инвазии и метастазировании, стимуляции выработки IL-8, связан со снижением эффективности эрадикации <i>H. pylori</i> A cytotoxin, marker of the <i>H. pylori</i> "pathogenicity island", promotes an increased antral gastritis activity, involved in ulceration, development of atrophy, degradation and destruction of the intercellular matrix and basement membrane, tumor invasion and metastasis, stimulation of IL-8 production, and associated with reduced efficiency of <i>H. pylori</i> eradication
<i>cagC</i> (cytotoxin-associated gene)	CagC	Цитотоксин, стимулирует выработку IL-8 Cytotoxin, stimulates production of IL-8
<i>cagE</i> (cytotoxin-associated gene)	CagE	Цитотоксин, стимулирует выработку IL-8 Cytotoxin, stimulates production of IL-8
<i>cagF</i> (cytotoxin-associated gene)	CagF	Цитотоксин, вовлечен в процесс распознавания и доставки CagA в каналы T4SS (type IV secretion system) Cytotoxin, involved in the process of recognizing and delivering CagA to the T4SS (type IV secretion system) channels
<i>cagH</i> (cytotoxin-associated gene)	CagH	Цитотоксин, маркер интактного острова патогенности, стимулирует выработку IL-8 Cytotoxin, a marker of intact island pathogenicity, stimulates the production of IL-8
<i>flaA</i> , <i>flaB</i> (flagellin A- and B-subunit)	FlaA, FlaB	Обеспечивают подвижность Responsible for cell mobility
<i>hopQ</i> , <i>hopP</i> , <i>hopZ</i> (HP outer membrane protein)	HopQ, HopP, HopZ	Обеспечивают колонизацию и обсеменение слизистой оболочки желудка Provides bacterial colonization and dissemination of the gastric mucosa
<i>hpaA</i> (adhesion gene of <i>H. pylori</i>)	HpaA	Фактор адгезии An adhesion factor
<i>iceA1</i> , <i>iceA2</i> (induced by contact with epithelium)	IceA1, IceA2	Фактор адгезии An adhesion factor
<i>napA</i> (neutrophil-activating protein)	NapA	Активатор нейтрофилов и окислительного стресса, способен индуцировать процесс освобождения свободных радикалов в нейтрофилах, что приводит к повреждению слизистой оболочки желудка человека Activates neutrophils and oxidative stress, able to induce free radicals release in neutrophils, which leads to damage of the human gastric mucosa
<i>oipA</i> (outer inflammatory protein)	OipA	Поддерживает воспаление слизистой оболочки желудка, связан с секрецией IL-8 и IL-6, со степенью обсемененности <i>H. pylori</i> слизистой оболочки желудка, выраженностью нейтрофильной инфильтрации, с развитием интерстициальной метаплазии Supports inflammation of the gastric mucosa, associated with the secretion of IL-8 and IL-6, degree of <i>H. pylori</i> dissemination on gastric mucosa, severity of neutrophil infiltration, and development of interstitial metaplasia

Гены, кодирующие синтез фактора патогенности The genes encoding synthesis of the pathogenicity factor	Факторы патогенности (белок) Factors of pathogenicity (protein)	Свойства факторов патогенности Properties of pathogenicity factors
sabA (sialic acid-binding adhesin)	SabA	Поддерживает воспаление, способствует персистенции инфекции <i>H. pylori</i> Supports inflammation, promotes persistence of <i>H. pylori</i> infection
ureA, ureB, ureC, ureI	UreA, UreB, UreC, Urel	Уреаза является собственно маркером инфекции <i>H. pylori</i> и фактором защиты микроорганизма от действия соляной кислоты, обеспечивает длительное персистирование <i>H. pylori</i> в желудке человека, усиливает воспалительные реакции посредством активации моноцитов, нейтрофилов, секреции цитокинов, образования свободных радикалов и окиси азота. Считается, что большая субъединица уреазы — UreB — действует как аттрактант для лейкоцитов Urease serves as a sole marker of <i>H. pylori</i> infection and defense factor protecting the microorganism from hydrochloric acid, ensures a prolonged <i>H. pylori</i> persistence in the human stomach, enhances inflammatory responses by activating monocytes, neutrophils, cytokine secretion, formation of free radicals and nitric oxide. It is believed that a large urease subunit — UreB — acts as a chemoattractant for leukocytes
vacA (vacuolating-associated cytotoxin)	VacA	Цитотоксин, фактор адгезии, достоверно уменьшает скорость реэпителизации экспериментальных язв и пролиферацию эпителиоцитов за счет нарушения целостности цитоскелета, обеспечивает пассивный транспорт мочевины через эпителиальные клетки желудка, влияет на выживание <i>H. pylori</i> в клетках хозяина, стимулирует апоптоз клеток Cytotoxin, an adhesion factor, significantly reduces the rate of re-epithelialization of experimental ulcers and proliferation of epithelial cells by altering cytoskeletal integrity, provides passive urea transport across the stomach epithelial cells, affects survival of <i>H. pylori</i> in host cells, and stimulates cell apoptosis
rdxA (oxygen-insensitive NADPH nitroreductase), frxA (NADPH flavin oxidoreductase), fdxB (ferredoxin-like protein)	RdxA, FrxA, FdxB	Ферменты окислительного метаболизма, участвуют в формировании резистентности к метронидазолу Enzymes of oxidative metabolism, participate in the formation of metronidazole resistance
23S rRNA	Точечные мутации A2144G, A2143G, A2143C, A2115C, A2142G, C2182T, T2717C Point mutations	Участвуют в формировании резистентности к кларитромицину Participate in formation of clarithromycin resistance
sodB	Супероксиддисмутаза Superoxidedismutase	Позволяет <i>H. pylori</i> подавлять иммунный ответ организма хозяина, катализируя реакцию превращения бактерицидных соединений кислорода, высвобождаемых активированными в результате инфекции нейтрофилами, в кислород и воду, являющиеся безвредными для микроба Allows <i>H. pylori</i> to suppress host immune response by converting bactericidal oxygen species released by activated neutrophil during ongoing infection to oxygen and water harmless to the microbe
kat	Каталаза Catalase	Позволяет <i>H. pylori</i> подавлять иммунный ответ организма хозяина, катализируя реакцию превращения бактерицидных соединений кислорода, высвобождаемых активированными в результате инфекции нейтрофилами, в кислород и воду, являющиеся безвредными для микроба Allows <i>H. pylori</i> to suppress host immune response by converting bactericidal oxygen species released by activated neutrophil during ongoing infection to oxygen and water harmless to the microbe

Существуют данные в отношении перорального назначения здоровым добровольцам рекомбинантной *Salmonella* Ty21a (аттенуированная вакцина, разрешенная для использования у людей против *Salmonella* spp.), экспрессирующей субъединицу А уреазы, которые показали, что данный препарат хорошо переносится, но не обеспечивает полноценной защиты против инфекции [2].

Многообещающим исследованием считается работа Malfertheiner P. и соавт., в которой изучали безопасность и иммуногенетику вакцины для внутримышечного введения, содержащей рекомбинантные VacA, CagA и NapA на гидроксиде алюминия, у 57 здоровых *H. pylori*-отрицательных добровольцев в рандомизированном слепом исследовании первой фазы с различными сроками и дозировками вакцины. Все лица, прошедшие вакцинацию, были обследованы через 5 и 36 месяцев после вакцинации, через 18 и 24 месяца после первой вакцинации. В результате установлено, что при всех вариантах иммунизации имела место выработка специфического иммуноглобулина IgG и активация клеточного ответа в отношении одного или двух белков, а в 86% случаев — всех трех антигенов. При этом число побочных эффектов было мало [27].

Остальные исследования проводятся на животных, преимущественно на мышах. Morihara F. и соавт. (2008) идентифицировали область генома бактерии, названную UREB138, которая играет важную роль в формировании уреазной активности. Подкожная иммунизация с использованием UREB138 снижает степень обсемененности *H. pylori* слизистой оболочки желудка. Эта защита ассоциируется с повышением уреазо-специфических антител и Th1-клеточного ответа [33]. При интраназальном введении мышам вакцины, содержащей Sydney I штамм *H. pylori* и холерный токсин, также получены положительные результаты, иммунологически проявляющиеся в повышении продукции IFN γ , T-клеточного ответа, стимуляции секреции хемокинов (MIP-2, KC, LIX), которые атакуют нейтрофилы в желудке и играют важную роль в эрадикации микроорганизма [13]. Zhao W. и соавт. (2007) разработали уникальную вакцину, используя субъединицу уреазы В и токсин холеры В: рекомбинантный пептид, названный StUBE. В этой работе использовались липосомы для инкапсуляции антигена и, соответственно, его защиты от преждевременной деградациии при пероральном введении. Преимуществами этой вакцины является пероральный путь назначения. Кроме того, секреторный иммуноглобулин IgA слизистой оболочки желудка повышался у мышей, принимающих StUBE-1-липосомную вакцину, что говорит об активации механизмов

защиты [50]. Однако у мышей с мутантными генами секреторного IgA и IL-10 может развиваться постиммунизационный гастрит, что позволяет ряду ученых ставить под сомнение теорию об исключительно положительном влиянии секреторного IgA на макроорганизм [7]. Тем не менее в других работах установлено положительное влияние усиленного секреторного IgA-ответа [35]. Sutton P. и соавт. (2007) разработали рекомбинантную вакцину на основе HpaA *H. pylori* и холерного токсина [42]. Перспективным является создание вакцин на основе флагеллинов, участвующих в обеспечении подвижности бактерии [37, 42].

Другим вариантом доставки антигенов микроба является их векторная доставка. Xu C. и соавт. (2007) создали рекомбинантный штамм *Salmonella*, экспрессирующий уреазу *H. pylori* и IL-2. У мышей, иммунизированных вакциной, содержащей *Salmonella*, экспрессирующую уреазу *H. pylori* и IL-2, определялось более выраженное снижение показателей быстрого уреазного теста по сравнению с мышами, иммунизированными *Salmonella*, экспрессирующей только уреазу В. На основании этого можно сделать вывод, что эффекты антихеликобактерных вакцин зависят не только от бактериальных факторов, но и факторов хозяина (организма человека). Уровень IFN γ и белка-дефенсина-1 в желудке также повышается на фоне иммунизации и рассматривается как непосредственный защитный фактор [19, 38, 46].

Неудачей закончились исследования на мышиной модели хеликобактериоза вакцин, полученных на основе рекомбинантного пробиотического штамма *Lactococcus lactis* MG1363, содержащего в геноме гены, кодирующие субъединицу В уреазы. Введение рекомбинантного штамма в качестве средства доставки антигена приводило к формированию специфического гуморального иммунитета, однако высокие титры антител к уреазе сохранялись кратковременно [25]. Непродолжительная эффективность рекомбинантного пробиотического штамма могла быть связана не с особенностями иммуномодулирующей активности пробиотика, а с низкой иммуногенностью выбранного антигена. Использование рекомбинантных пробиотических штаммов лактобацилл, лактококков и энтерококков для создания вакцинных препаратов для профилактики инфекций, вызванных стрептококками, листериями, сальмонеллами и патогенными эшерихиями является весьма перспективным направлением, поскольку имеется возможность стимуляции выработки специфических иммуноглобулинов за счет прямого воздействия поверхностных структур перечисленных молочнокислых бактерий. Особенно нужно отметить способность

последних нивелировать дисбиотические нарушения, часто сопровождающие хеликобактерную инфекцию.

Подтверждена эффективность ДНК-вакцин у мышей с помощью вакцины на основе субъединицы В уреазы [39]. Также доказано снижение вероятности развития гастрита, индуцированного *H. pylori* у мышей, после введения ДНК-вакцины, кодирующей белок теплового шока микроорганизма [43].

Потенциальными преимуществами ДНК-вакцин являются простота приготовления и использования (могут использоваться вместе с едой), температурная стабильность и стимуляция цитотоксического Т-клеточного ответа, что важно для лечения и профилактики хеликобактериоза [10]. Механизмы активности ДНК-вакцин изучены недостаточно. Теоретически они безопасны, но не следует забывать о том, что интеграция ДНК в клетки макроорганизма может способствовать развитию анти-ДНК-аутоиммунной реакции.

При разработке вакцин против *H. pylori* в основном используют уреазу как антиген выбора, однако есть ряд исследователей, акцентирующих внимание на других генах, например, CagL [8, 11, 44].

Крайне актуальным и перспективным является разработка многокомпонентных вакцин, применение которых может обеспечить более высокую эффективность вакцинации [5].

Мукозальные адъюванты: путь к повышению эффективности вакцины против *H. pylori*

Ключ к повышению эффективности вакцин против *H. pylori* заключается в поиске эффективных мукозальных адъювантов. Существенный прогресс в последние годы произошел в отношении мукозальных адъювантов. Nedrud J. и соавт. [34] провели исследование, демонстрирующее что СТА1-DD, дериват холерного токсина, не только безопасный, но и крайне эффективный мукозальный адъювант при интраназальном пути введения. Chionh Y. и соавт. [6] показали работу мукозальных адъювантов в серии экспериментов, используя в вакцине против *H. pylori* в качестве адъюванта белки теплового шока. При введении через респираторный тракт данная вакцина не только стимулировала выработку мукозальных антител, но и обеспечивала защиту в отношении уменьшения выраженности постиммунизационного воспаления. Ottso L. и соавт. [36] исследовали возможности создания вакцины против *H. pylori*, используя нетоксичный мутант токсина *E. coli* (R192G/L211A) (dm2T) в качестве мукозального адъю-

ванта. Zhang H. и соавт. [49] исследовали возможности рекомбинантного *Lactococcus lactis*, содержащего антиген UreB *H. pylori* и IL-2 в отношении стимуляции выработки антиуреазных антител у мышей.

Поскольку на сегодняшний день основной задачей является разработка эффективной вакцины, побочные эффекты вакцин против *H. pylori* изучаются не столь подробно и глубоко. Однако для них характерны общие нежелательные поствакцинальные явления, такие как повышение температуры, локальное покраснение и болезненность, образование инфильтрата в месте инъекции, а также аллергические реакции.

Клиническая трансляция

Одним из наиболее интересных исследований возможности применения вакцин против *H. pylori* у людей является двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое исследование Zeng M. и соавт. (2015), в котором в качестве первичной конечной точки оценивалась частота встречаемости инфекции *H. pylori* через год после вакцинации здоровых детей (6–15 лет), ранее не инфицированных данным микроорганизмом. 4464 ребенка в период с декабря 2004 по март 2005 г. были рандомизированы в соотношении 1:1 в группы вакцина (n = 2232) : плацебо (n = 2232), из которых 4403 прошли полный трехкратный курс вакцинации. В результате исследования было выявлено, что в течение первого года наблюдения имело место 64 случая первичного заражения микроорганизмом: 14 случаев в группе вакцины и 50 случаев в группе плацебо. Была рассчитана эффективность вакцины, которая составила 71,8% (95% CI 48,2–85,6). 157 (7%) участников из группы вакцины и 161 (7%) участник из группы плацебо имели побочные нежелательные реакции, при этом серьезные нежелательные реакции (не связанные с приемом вакцины) были зарегистрированы у пяти (< 1%) испытуемых из группы вакцины и у семи (< 1%) — в группе плацебо. На основании проведенного исследования было сделано заключение, что пероральная рекомбинантная вакцина против *H. pylori* является эффективной, безопасной и иммуногенной у *H. pylori*-негативных детей. Однако необходимо дальнейшее длительное наблюдение для подтверждения защитной роли вакцины против *H. pylori*-ассоциированных заболеваний [48].

Заключение

К сожалению, вакцины, которая могла бы быть рекомендована к использованию у человека, пока не существует, несмотря на более

чем 30-летнюю историю их создания и большое количество примеров эффективности вакцин у животных. Механизмы действия вакцин у животных и человека ясны недостаточно и нуждаются в дальнейшем уточнении. На сегодняшний день перспективным направлением в совершенствовании вакцин против *H. pylori* является поиск эффективных мукозальных

адьювантов и использование иммуностимулирующих пробиотиков во время введения вакцины или рекомбинантных полезных бактерий, экспрессирующих иммуногенные антигены *H. pylori*. Не следует забывать, что побочные эффекты вакцинации против *H. pylori* еще не полностью изучены, что также требует совершенствования методов создания вакцин.

Список литературы/References

1. Успенский Ю.П., Суворов А.Н., Барышникова Н.В. Инфекция *Helicobacter pylori* в клинической практике. СПб.: ИнформМед, 2011. 572 с. [Uspenskiy Y.P., Suvorov A.N., Baryshnikova N.V. *Helicobacter pylori* infection in clinical practice. St. Petersburg: Informmed, 2011. 572 p. (In Russ.)]
2. Aebischer T., Bumann D., Epple H.J., Metzger W., Schneider T., Cherepnev G., Walduck A.K., Kunkel D., Moos V., Loddenkemper C., Jiadze I., Panasyuk M., Stolte M., Graham D.Y., Zeitz M., Meyer T.F. Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with *Helicobacter pylori* revealed by randomised controlled vaccination with Ty21a-based *Salmonella* vaccines. *Gut*, 2008, vol. 57 (8), pp. 1065–1072. doi: 10.1136/gut.2007.145839
3. Aebischer T., Fischer A., Walduck A., Schlotelburg C., Lindig M., Schreiber S., Meyer T.F., Bereswill S., Gobel U.B. Vaccination prevents *Helicobacter pylori*-induced alterations of the gastric flora in mice. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2006, vol. 46, pp. 221–229. doi: 10.1111/j.1574-695X.2005.00024.x
4. Aebischer T., Schmitt A., Walduck A.K., Meyer T.F. *Helicobacter pylori* vaccine development: facing the challenge. *Int. J. Med. Microbiol.*, 2005, vol. 295, pp. 343–353. doi: 10.1016/j.ijmm.2005.06.005
5. Anderl F., Gerhard M. *Helicobacter pylori* vaccination: Is there a path to protection? *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20 (34), pp. 11939–11949. doi: 10.3748/wjg.v20.i34.11939
6. Chionh Y.T., Arulmuruganar A., Venditti E., Ng G.Z., Han J.X., Entwisle C., Ang C.-S., Colaco C.A., McNulty S., Sutton P. Heat shock protein complex vaccination induces protection against *Helicobacter pylori* without exogenous adjuvant. *Vaccine*, 2014, vol. 32, pp. 2350–2358. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.02.051
7. Chmiela M., Michetti P. Inflammation, immunity, vaccines for *Helicobacter* Infection. *Helicobacter*, 2006, vol. 11, suppl. 1, pp. 21–26. doi: 10.1111/j.1478-405X.2006.00422.x
8. Choudhari S.P., Pendleton K.P., Ramsey J.D., Blanchard T.G., Picking W.D. A systematic approach toward stabilization of CagL, a protein antigen from *Helicobacter pylori* that is a candidate subunit vaccine. *J. Pharm. Sci.*, 2013, vol. 102, pp. 2508–2519. doi: 10.1002/jps.23643
9. Czinn S.J., Nedrud J.G. Oral immunization against *Helicobacter pylori*. *Infect. Immun.*, 1991, vol. 59 (7), pp. 359–363.
10. D'Elios M.M., Andersen L.P. *Helicobacter pylori* inflammation, immunity and vaccines. *Helicobacter*, 2007, vol. 12, suppl. 1, pp. 15–19. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00530.x
11. D'Elios M.M., Czinn S.J. Immunity, inflammation, and vaccines for *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2014, vol. 19, pp. 19–26. doi: 10.1111/hel.12156
12. Del Giudice G., Covacci A., Telford J.L., Montecucco C., Rappuoli R. The design of vaccines against *Helicobacter pylori* and their development. *Annu. Rev. Immunol.*, 2001, vol. 19, pp. 523–563. doi: 10.1146/annurev.immunol.19.1.523
13. DeLyria E.S., Redline R.W., Blanchard T.G. Vaccination of mice against *H. pylori* induces a strong Th-17 response and immunity that is neutrophil dependent. *Gastroenterology*, 2009, vol. 136, pp. 247–256. doi: 10.1053/j.gastro.2008.09.017
14. Doidge C., Gust I., Lee A., Buck F., Hazell S., Manne U. Therapeutic immunisation against *Helicobacter* infection. *Lancet*, 1994, vol. 343, pp. 914–915
15. Ferrero R.L., Thiberge J.M., Kansau I., Wuscher N., Huerre M., Labigne A. The GroES homolog of *Helicobacter pylori* confers protective immunity against mucosal infection in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, vol. 92, pp. 6499–6503.
16. Ghiara P., Marchetti M., Arico B., Burrioni D., Figura N., Rappuoli R. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science*, 1995, vol. 267 (5204), pp. 1655–1658.
17. Giudice G.D., Malferttheiner P., Rappuoli R. Development of vaccines against *Helicobacter pylori*. *Expert Rev. Vac.*, 2009, vol. 8 (8), pp. 1037–1049. doi: 10.1586/erv.09.62
18. Graham D.Y., Opekun A.R., Osato M.S., El-Zimaity H.M.T., Lee C.K., Yamaoka Y., Qureshi W.A., Cadoz M., Monath T.P. Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. *Gut*, 2004, vol. 53, pp. 1235–1243. doi: 10.1136/gut.2003.037499
19. Hatzifoti C., Roussel Y., Harris A.G., Wren B.W., Morrow J.W., Bajaj-Elliott M. Mucosal immunization with a urease B DNA vaccine induces innate and cellular immune responses against *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*, 2006, vol. 2, pp. 113–122. doi: 10.1111/j.1523-5378.2006.00385.x
20. Ilver D., Arnqvist A., Ogren J., Frick I.-M., Kersulyte D., Incecik E.T., Berg D.E., Covacci A., Engstrand L., Boren T. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science*, 1998, vol. 279, pp. 373–377. doi: 10.1126/science.279.5349.373
21. Kleanthous H., Myers G., Georgakopoulos K., Tibbitts T., Ingrassia J.W., Gray H., Ding R., Zhang Z.-Z., Lei W., Nichols R., Lee C.K., Ermak T.H., Monath T.P. Rectal and intranasal immunizations with recombinant urease induce distinct local and serum immune responses in mice and protect against *Helicobacter pylori* infection. *Infect. Immun.*, 1998, vol. 66 (6), pp. 2879–2886.
22. Kolesnikow T., Radcli V.F.J., Hazell S.L., Doidge C., Lee A. *Helicobacter pylori* catalase: a novel antigen for vaccination. *Gut*, 1996, vol. 39 (suppl.), p. A46.

23. Kotloff K.L., Sztein M.B., Wasserman S.S., Losonsky G.A., DiLorenzo S.C., Walker R.I. Safety and immunogenicity of oral inactivated whole-cell *Helicobacter pylori* vaccine with adjuvant among volunteers with or without subclinical infection. *Infect. Immun.*, 2001, vol. 69 (6), pp. 3581–3590. doi: 10.1128/IAI.69.6.3581-3590.2001
24. Kozlowski P.A., Cu-Uvin S., Neutra M., Flanigan T.P. Comparison of the oral, rectal, and vaginal immunization routes for induction of antibodies in rectal and genital tract secretions of women. *Infect. Immun.*, 1997, vol. 65, pp. 1387–1394
25. Lee M.H., Roussel Y., Wilks M., Tabaqchali S. Expression of *Helicobacter pylori* urease subunit B gene in *Lactococcus lactis* MG1363 and its use as a vaccine delivery system against *H. pylori* infection in mice. *Vaccine*, 2001, vol. 19, iss. 28–29, pp. 3927–3935.
26. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J., Axon A.T., Bazzoli F., Gasbarrini A., Atherton J., Graham D.Y., Hunt R., Moayyedi P., Rokkas T., Rugge M., Selgrad M., Suerbaum S., Sugano K., El-Omar E.M. Management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 2017, vol. 6, pp. 6–30. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312288
27. Malfertheiner P., Schultze V., Rosenkranz B., Kaufmann S.H.E., Ulrichs T., Novicki D., Norelli F., Contorni M., Peppoloni S., Berti D., Tornese D., Ganju J., Palla E., Rappuoli R., Scharschmidt B.F., Del Giudice G. Safety and immunogenicity of an intramuscular *Helicobacter pylori* vaccine in noninfected volunteers: a phase I study. *Gastroenterology*, 2008, vol. 135, pp. 787–795. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.054
28. Marchetti M., Arico B., Burroni D., Figura N., Rappuoli R., Ghiara P. Development of a mouse model of *Helicobacter pylori* infection that mimics human disease. *Science*, 1995, vol. 267, pp. 1655–1658.
29. Michetti Cuenca R., Blanchard T.G., Czinn S.J., Nedrud J.G., Monath T.P., Lee C.K., Redline R.W. Therapeutic immunization against *Helicobacter mustelae* in naturally infected ferrets. *Gastroenterology*, 1996, vol. 110, pp. 1770–1775.
30. Michetti P., Corthésy-Theulaz I., Davin C., Haas R., Vaney A.C., Heitz M., Bille J., Kraehenbuhl J.P., Saraga E., Blum A.L. Immunization of BALB/c mice against *Helicobacter felis* infection with *H. pylori* urease. *Gastroenterology*, 1994, vol. 107, pp. 1002–1011.
31. Michetti P., Kreiss C., Kotloff K.L., Porta N., Blanco J.L., Bachmann D., Herranz M., Saldinger P.F., Corthésy-Theulaz I., Losonsky G., Nichols R., Simon J., Stolte M., Ackerman S., Monath T.P., Blum A.L. Oral immunization with urease and *Escherichia coli* heat-labile enterotoxin is safe and immunogenic in *Helicobacter pylori*-infected adults. *Gastroenterology*, 1999, vol. 116 (4), pp. 804–812.
32. Mirzaei N., Poursina F., Moghim S., Rashidi N., Ghasemian Safaei H. The study of *H. pylori* putative candidate factors for single- and multi-component vaccine development. *Crit. Rev. Microbiol.*, 2017, vol. 43 (5), pp. 631–650. doi: 10.1080/1040841X.2017.1291578
33. Morihara F., Hifumi E., Yamada M., Nishizono A., Uda T. Therapeutic effects of molecularly designed antigen UREB138 for mice infected with *Helicobacter pylori*. *Biotechnol. Bioeng.*, 2008, vol. 100, pp. 634–643. doi: 10.1002/bit.21804
34. Nedrud J.G., Bagheri N., Schön K., Xin W., Bergroth H., Eliasson D.G., Lycke N.Y. Subcomponent vaccine based on CTA1-DD adjuvant with incorporated UreB class II peptides stimulates protective *Helicobacter pylori* immunity. *PLoS One*, 2013, vol. 8, pp. 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0083321
35. Nystrom J., Raghavan S., Svennerholm A.M. Mucosal immune responses are related to reduction of bacterial colonization in the stomach after therapeutic *Helicobacter pylori* immunization in mice. *Microbes Infect.*, 2006, vol. 8, pp. 442–449. doi: 10.1016/j.micinf.2005.07.010
36. Ottsjö L.S., Flach C.F., Clements J., Holmgren J., Raghavan S. A double mutant heat-labile toxin from *Escherichia coli*, LT (R192G/L211A), is an effective mucosal adjuvant for vaccination against *Helicobacter pylori* infection. *Infect. Immun.*, 2013, vol. 81, pp. 1532–1540. doi: 10.1128/IAI.01407-12
37. Sanders C.J., Yu Y., Moore D.A., Williams I.R., Gewirtz A.T. Humoral immune response to flagellin requires T cells and activation of innate immunity. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177, pp. 2810–2818.
38. Shi T., Liu W.Z., Gao F., Shi G., Xiao S. Intranasal CpG-oligodeoxynucleotide is a potent adjuvant of vaccine against *Helicobacter pylori*, and T helper 1 type response and interferon-gamma correlate with the protection. *Helicobacter*, 2005, vol. 10, pp. 71–79. doi: 10.1111/j.1523-5378.2005.00293.x
39. Smythies L.E., Novak M.J., Waites K.B., Lindsey J.R., Morrow C.D., Smith P.D. Poliovirus replicons encoding the B subunit of *Helicobacter pylori* urease protect mice against *H. pylori* infection. *Vaccine*, 2005, vol. 23, pp. 901–909. doi: 10.1016/j.vaccine.2004.07.037
40. Stadlander C.T., Gangemi J.D., Khanolvar S.S., Kitsos C.M., Farris H.E. Jr, Fulton L.K., Hill J.E., Huntington F.K., Lee C.K., Monath T.P. Immunogenicity and safety of recombinant *Helicobacter pylori* urease in a nonhuman primate. *Dig. Dis. Sci.*, 1996, vol. 41, pp. 1853–1862.
41. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., Haruma K., Asaka M., Uemura N., Malfertheiner P. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*, 2015, vol. 64, pp. 1–15. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309252
42. Sutton P., Doidge C., Pinczower G., Wilson J., Harbour S., Swierczak A., Lee A. Effectiveness of vaccination with recombinant HpaA from *Helicobacter pylori* is influenced by host genetic background. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, 2007, vol. 50, pp. 213–219. doi: 10.1111/j.1574-695X.2006.00206.x
43. Todoroki I., Joh T., Watanabe K., Miyashita M., Seno K., Nomura T., Ohara H., Yokoyama Y., Tochikubo K., Itoh M. Suppressive effects of DNA vaccines encoding heat shock protein on *Helicobacter pylori*-induced gastritis in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2000, vol. 277 (1), pp. 159–163. doi: 10.1006/bbrc.2000.3632
44. Velin D., Straubinger K., Gerhard M. Inflammation, immunity, and vaccines for *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 2016, vol. 21, pp. 26–29. doi: 10.1111/hel.12336
45. Vorobjova T., Chiba T.W.T. *Helicobacter pylori*. Immunology and vaccines. *Helicobacter*, 2008, vol. 13, suppl. 1, pp. 18–22. doi: 10.1111/j.1523-5378.2008.00636.x
46. Xu C., Li Z.S., Du Y.Q., Gong Y.F., Yang H., Sun B., Jin J. Construction of recombinant attenuated *Salmonella typhimurium* DNA vaccine expressing *H. pylori* ureB and IL-2. *World J. Gastroenterol.*, 2007, vol. 13, pp. 939–944.

47. Zavala-Spinetti L., Breslin M.B., Correa H., Begue R.E. Development and evaluation of a DNA vaccine based on *Helicobacter pylori* urease B: failure to prevent experimental infection in the mouse model. *Helicobacter*, 2006, vol. 11, pp. 517–522. doi: 10.1111/j.1523-5378.2006.00453.x
48. Zeng M., Mao X.H., Li J.X., Tong W.D., Wang B., Zhang Y.J., Guo G., Zhao Z.J., Li L., Wu D.L., Lu D.S., Tan Z.M., Liang H.Y., Wu C., Li D.H., Luo P., Zeng H., Zhang W.J., Zhang J.Y., Guo B.T., Zhu F.C., Zou Q.M. Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2015, vol. 386 (10002), pp. 1457–1464. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60310-5
49. Zhang H.X., Qiu Y.Y., Zhao Y.H., Liu X.T., Liu M., Yu A.L. Immunogenicity of oral vaccination with *Lactococcus lactis* derived vaccine candidate antigen (UreB) of *Helicobacter pylori* fused with the human interleukin 2 as adjuvant. *Mol. Cell. Probes*, 2014, vol. 28, pp. 25–30. doi: 10.1016/j.mcp.2013.08.003
50. Zhao W., Wu W., Xu X. Oral vaccination with liposome-encapsulated recombinant fusion peptide of urease B epitope and cholera toxin B subunit affords prophylactic and therapeutic effects against *H. pylori* infection in BALB/c mice. *Vaccine*, 2007, vol. 25, pp. 7664–7673. doi: 10.1016/j.vaccine.2007.08.034

Авторы:

Успенский Ю.П., д.м.н., зав. кафедрой факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана, ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия;

Барышникова Н.В., к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней Стоматологического факультета, ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия; научный сотрудник отдела молекулярной микробиологии ФГБУН Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

Ермоленко Е.И., д.м.н., зав. лабораторией биомедицинской микроэкологии ФГБУН Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

Суворов А.Н., член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия; зав. отделом молекулярной микробиологии, ФГБУН Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

Сварваль А.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории идентификации патогенов ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Uspenskiy Yu.P., PhD, MD (Medicine), Head of the Department of Professor V.A. Valdman Faculty Therapy, St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Baryshnikova N.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Internal Diseases, Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation; Researcher, Department of Molecular Microbiology, Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

Ermolenko E.I., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Biomedical Microecology, Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

Suvorov A.N., RAS Corresponding Member, PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Department of Fundamental Problems of Medicine and Medical Technologies, Faculty of Dentistry and Medical Technologies, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation; Head of the Department of Molecular Microbiology, Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russian Federation;

Svarval A.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory for Pathogens Identification, St. Petersburg Pasteur Institute, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.09.2018
Отправлена на доработку 18.03.2019
Принята к печати 26.03.2019

Received 25.09.2018
Revision received 18.03.2019
Accepted 26.03.2019