



Перспективные направления в совершенствовании вакцин для профилактики полиомиелита

Е.Э. Евреинова¹, Л.М. Хантимирова^{1,✉}, В.А. Шевцов¹, В.А. Меркулов^{1,2},
В.П. Бондарев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Хантимирова Лейсан Маратовна; Khantimirova@expmed.ru

Резюме

Полиовирусы, принадлежащие к энтеровирусам группы С, являются причиной тяжелых поражений нервной системы. В эпоху после ликвидации полиомиелита Всемирная организация здравоохранения рекомендует для длительной эффективной защиты населения инактивированные вакцины против полиомиелита. Для обеспечения потребностей глобального здравоохранения предполагается увеличить применение традиционных и оптимизированных инактивированных вакцин против полиомиелита, а также внедрить вакцины нового типа, которые разрабатываются на основе современных представлений о РНК-содержащих вирусах. Цель работы – анализ аспектов усовершенствования вакцинных препаратов и обзор перспективных направлений развития иммунопрофилактики полиомиелита. Рассмотрены инновационные разработки на всех этапах технологического процесса, выполненные с целью получения оптимизированных вакцин, а также системы доставки вакцин. Представлена информация о новых вакцинных штаммах и клеточных линиях для производства вакцины. Обобщены результаты клинических исследований инактивированных вакцин, новых вакцин на основе генетически стабильных вакцинных штаммов вируса полиомиелита и вакцин, содержащих вирусоподобные частицы. Наиболее вероятно внедрение вакцин на основе вирусоподобных частиц генетически модифицированных штаммов вируса полиомиелита. В настоящее время многие вопросы, касающиеся актуальных направлений совершенствования иммунопрофилактики полиомиелита, являются дискуссионными и требуют решения в ближайшем будущем.

Ключевые слова: вирус полиомиелита; ликвидация полиомиелита; иммунизация; инактивированная вакцина против полиомиелита

Для цитирования: Евреинова Е.Э., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Перспективные направления в совершенствовании вакцин для профилактики полиомиелита. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;22(2):142–153. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-336>

Promising opportunities to improve polio vaccines

E.E. Evreinova¹, L.M. Khantimirova^{1,✉}, V.A. Shevtsov¹, V.A. Merkulov^{1,2},
V.P. Bondarev¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation

✉ Leysan M. Khantimirova; Khantimirova@expmed.ru

Abstract

Polioviruses belong to Enterovirus C species and cause severe lesions of the nervous system. In the post-polio eradication era, the World Health Organisation recommends inactivated polio vaccines for effective long-term protection of the population. In order to meet the needs of global health, it is planned to increase the use of traditional and optimised inactivated polio vaccines and introduce new types of vaccines that are being developed based on the current understanding of RNA-containing viruses. The aim of the study was to analyse ways of improving vaccine preparations and to review promising areas for polio immunoprophylaxis development. The authors considered innovations across all stages of the technological process, aimed at obtaining optimised vaccines, as well as vaccine delivery systems. The article presents information on new vaccine strains and cell lines for vaccine production. The authors summarised the results of clinical studies of inactivated vaccines, new vaccines based on genetically stable vaccine strains of poliovirus, and vaccines containing virus-like particles. The most likely candidates for introduction are the vaccines based on virus-like particles obtained from genetically modified strains of poliovirus. At the moment, many issues related to current trends in improving the immunoprophylaxis of poliomyelitis are debatable and need to be addressed in the near future.

Key words: poliovirus; eradication of poliomyelitis; immunisation; inactivated polio vaccine

For citation: Evreinova E.E., Khantimirova L.M., Shevtsov V.A., Merkulov V.A., Bondarev V.P. Promising opportunities to improve polio vaccines. *BIOPreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(2):142–153. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-336>

Введение

Для долгосрочной защиты населения после сертификации ликвидации полиомиелита с целью предотвращения возможного повторного появления полиовирусов в мировом масштабе Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) рекомендовано применять только инактивированную вакцину против полиомиелита. Вопрос о возможности насыщения мирового рынка необходимым количеством такой вакцины был поставлен более двадцати лет назад. До настоящего времени выпуск требуемого для глобального потребления объема инактивированной вакцины не налажен. В большом количестве публикаций рассматриваются вопросы возможности интенсификации процесса производства инактивированной вакцины на основе аттенуированных штаммов А. Сэбина вирусов полиомиелита 1, 2,

3 типа для получения дешевой, доступной, производимой в достаточном объеме вакцины. Для иммунопрофилактики полиомиелита предложены вакцины нового типа, разрабатываемые на основе современных представлений об особенностях репликации РНК-содержащих вирусов. Наиболее вероятно дальнейшее внедрение вакцин на основе вирусоподобных частиц, полученных из генетически модифицированных штаммов вируса полиомиелита.

Цель работы – анализ аспектов усовершенствования вакцинных препаратов и обзор перспективных направлений развития иммунопрофилактики полиомиелита.

Полиомиелит

Полиомиелит – это острое инфекционное заболевание, которое встречается только у людей.

Инфекция может протекать бессимптомно, проявляться в виде респираторных или кишечных заболеваний. Возможны неврологические формы заболевания, асептический менингит и параличи, приводящие к летальному исходу¹. Передача инфекции происходит от человека к человеку фекально-оральным путем или орально-оральным путем. Возможна передача вируса с водой, пищевыми продуктами, насекомыми (мухи) [1, 2]. Заболевание носит двухфазный характер с инкубационным периодом до появления первых симптомов от 3 до 6 дней. Выделение вируса со слюной и фекалиями начинается на 6–7-й день. Продолжительность выделения полиовирусов с фекалиями составляет около 30 дней, но может продолжаться значительно дольше. Развитие неврологических симптомов длится от 3 до 35 дней, с 7 до 21 дня. Возбудителями инфекции являются отличающиеся серологически полиовирусы 1, 2, 3 типов (ПВ1, ПВ2, ПВ3), относящиеся к энтеровирусам вида С семейства *Picornaviridae* [3]. Это безоболочечные вирусы, содержащие инфекционную одноцепочечную РНК из приблизительно 7500 нуклеотидов². В соответствии с современными представлениями РНК-содержащие вирусы существуют в виде «генетического облака» и образуют квазивиды [4–7]. Антигенная структура, строение вириона и генома полиовирусов нейровирулентных и аттенуированных вакцинных штаммов охарактеризованы, изучены механизмы аттенуации и стабилизации геномов, особенности репликации вирусов. В исследованиях на культурах клеток, инфицированных вирусами полиомиелита, было установлено, что вирус вызывает лизис, апоптоз клеток, а также показано высвобождение вирусов в составе везикул и экзосом [7–9]. Вирусы также способны высвобождаться нелимитическим путем в составе аутофагосом по механизму секреторной аутофагии, облегчающему их передачу из клетки в клетку [10, 11]. В силу особенностей строения генома и биологии полиовирусов требуется непрерывное наблюдение

за мутациями и рекомбинациями РНК вирусов производственных штаммов вакцин [12, 13].

При координации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1988 г. создана Глобальная инициатива по ликвидации полиомиелита (ГИЛП), в рамках которой, в соответствии с международными программами и стратегиями, а также в рамках выполнения Национальных программ по иммунизации осуществляется ликвидация полиомиелита³. ВОЗ подтверждена глобальная ликвидация дикого ПВ2 в 2015 г., ПВ3 – в 2019 г.⁴ По сравнению с предыдущим годом в 2021 г. произошло значительное сокращение случаев обнаружения дикого ПВ1 у здоровых детей, контактных лиц, в образцах окружающей среды и в других источниках⁵. В Российской Федерации обеспечено сохранение статуса территории, свободной от полиомиелита.

Вакцины против полиомиелита

Полиомиелит является контролируемой инфекцией. В соответствии с рекомендациями ВОЗ иммунизацию против полиомиелита проводят с использованием двух различных типов вакцины: инактивированной вакцины против полиомиелита (ИПВ) и живой ослабленной пероральной вакцины против полиомиелита (ОПВ)⁶.

Последовательное применение ИПВ и бивалентной оральной полиомиелитной вакцины (БОПВ) в схемах иммунизации позволяет уменьшить количество случаев вакциноассоциированного паралитического полиомиелита и создает популяционный иммунитет, препятствующий распространению циркулирующих полиовирусов вакцинного происхождения (цПВВП) 1, 2, 3 типов, а также вакцинородственных полиовирусов (ВРП) с повышенной способностью к циркуляции, в том числе циркулирующих ВРП (цВРП); ВРП, выделяемых лицами с иммунодефицитом, и ВРП невыясненного происхождения [14–16]. Число случаев заболевания в мире в 2021 г., вызванного цПВВП 2 типа, составило около 600 случаев, а цПВВП 1 типа – 16⁷.

¹ https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis#tab=tab_1

² <https://ictv.global/report/picornaviridae/enterovirus/>

³ Polio eradication strategy 2022–2026: delivering on a promise. WHO; 2021. <https://polioeradication.org/gpei-strategy-2022-2026/>

⁴ <https://www.who.int/ru/news-room/feature-stories/detail/two-out-of-three-wild-poliovirus-strains-eradicated>

⁵ Global wild poliovirus 2016–2021. WHO; 2021. <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2021/12/weekly-polio-analyses-WPV-20211228.pdf>

⁶ Polio vaccines: WHO position paper – March, 2016. Weekly Epidemiological Record, 2016;91(12):145–68. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254399>

Meeting of Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, October 2021: conclusions and recommendations. Weekly Epidemiological Record, 2021;96(50):613–32. <https://www.who.int/publications/i/item/meeting-of-strategic-advisory-group-of-experts-on-immunization-october-2021-conclusions-and-recommendations>

⁷ Global Circulating Vaccine-derived Poliovirus (cVDPV) 1, 2, 3. WHO; 2022. <https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2022/03/weekly-polio-analyses-cVDPV-20220308.pdf>

При этом в Афганистане и Пакистане выявлена одновременная циркуляция дикого ПВ1 и цПВВП 2 типа. В Китае зарегистрирована циркуляция цПВВП3 в образцах окружающей среды⁸.

В настоящее время одна доза ИПВ присутствует в схемах иммунизации против полиомиелита национальных календарей прививок всех стран – членов ВОЗ. К концу 2021 г. 60% стран – членов ВОЗ перешли на схемы, содержащие по крайней мере две дозы ИПВ, а 40% (78 из 194 стран) перешли на схемы с введением по крайней мере одной дозы ИПВ. В Российской Федерации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок первая, вторая, третья вакцинации и первая ревакцинация против полиомиелита детям проводятся ИПВ, а вторая и третья ревакцинации – ОПВ⁹.

В рамках ГИЛП были внесены коррективы в «Стратегический план по ликвидации полиомиелита на заключительном этапе» на основании опыта, полученного в ходе борьбы со вспышками цПВВП 2 типа. Были учтены стратегии дополнительной иммунизации; потенциальная доступность новых, генетически более стабильных вариантов вакцины; создание и поддержание соответствующих глобальных запасов пероральной вакцины против полиомиелита; интервалы времени между сертификацией ликвидации полиомиелита и прекращением использования пероральной вакцины против полиомиелита. Стратегия ГИЛП 2022–2026 г. предусматривает внедрение новой моновалентной оральной полиомиелитной вакцины (НОПВ) 2 типа на основе модифицированного генетически стабильного штамма А. Сэбина одновременно с применением комплекса организационных мероприятий¹⁰. Основными этапами плана прерывания передачи цПВВП в странах, где возникают вспышки, и в странах, подверженных риску появления полиомиелита, являются прекращение с помощью НОПВ 2 типа циркуляции цПВВП 2 типа к концу 2023 г., внедрение НОПВ 1 и 3 типа и новой трехвалентной ОПВ, чтобы остановить передачу всех цПВВП к 2028 г., и последующий переход на массовую иммунизацию только ИПВ¹¹.

После прекращения выявления полиовирусов на заключительных этапах в соответствии со стратегией ГИЛП с 2029 г. предполагается полная отмена применения оральных живых вакцин. Вместе с тем, единое мнение научной общественности о необходимости применения при будущей иммунопрофилактике полиомиелита вакцин на основе генетически модифицированных штаммов А. Сэбина или вакцин на основе вирусоподобных частиц, не содержащих генетический материал полиовирусов, полностью не сформировано. Обсуждается возможность полной отмены ОПВ и готовность к переходу на ИПВ в глобальном масштабе [17, 18]. Угроза паралитического полиомиелита может быть устранена только путем поддержания высокого уровня популяционного иммунитета [19, 20].

Способы усовершенствования традиционной ИПВ

ИПВ является одной из наиболее безопасных и эффективных среди используемых вакцин¹². В схемах иммунизации в странах, использующих «только ИПВ», применяют 3 или 4 дозы, так как две дозы обеспечивают 90% иммунитет, а три или более доз – 99% иммунитет ко всем трем типам полиовирусов. Введение второй дозы ИПВ в национальные календари прививок стран, использующих БОПВ, осложнено недостаточным количеством поставляемой на мировой рынок вакцины и значительной стоимостью одной дозы¹³. Стоимость ИПВ определена высокой концентрацией антигенов типов ПВ1, ПВ2, ПВ3 в дозе вакцины, относительно небольшим объемом выпускаемой вакцины и необходимостью обеспечения биобезопасности, сложностью условий хранения и транспортирования на местах применения, стоимостью труда медицинского персонала при парентеральном пути введения вакцины. Технологические сложности производственного процесса (низкий выход вирусных сборов, необходимость длительной инактивации формалином больших объемов нейровирулентных полупродуктов), размещение производства на территории стран, в которых высокая степень популяционного

⁸ <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Communicable-disease-threats-report-04-june-2021-public.pdf>

⁹ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

¹⁰ Polio eradication strategy 2022–2026: delivering on a promise. WHO; 2021. <https://polioeradication.org/gpei-strategy-2022-2026/>

¹¹ Там же.

¹² <https://www.who.int/teams/health-product-and-policy-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/poliomyelitis/>

¹³ <https://www.gavi.org/types-support/vaccine-support/inactivated-polio-vaccine>

иммунитета населения может сдерживать распространение вируса при внезапном попадании вирусов в окружающую среду, не позволяя его интенсифицировать. Для уменьшения расхода антигена и для снижения стоимости ИПВ¹⁴ были предприняты следующие подходы [21].

1. Оптимизированы готовая лекарственная форма ИПВ, упаковка, срок годности, пути введения и схемы иммунизации.

2. Изучены формуляция (состав) и лекарственные формы ИПВ: лиофилизаты, капсулы, патчи, возможность применения адъювантов и средств доставки, возможность использования в составе комбинированных вакцин.

3. Определены средства интенсификации технологического процесса производства ИПВ.

3.1. Клеточный субстрат при производстве вакцин: адаптация культуры клеток к большим объемам биореакторов, выращивание суспензионных культур клеток, разработка дешевых питательных сред с химически определенными составами.

3.2. Снижение потерь при инаktivации вируса.

3.3. Применение альтернативных посевных вирусов: штаммов А. Сэбина и генетически модифицированных вакцинных штаммов.

4. Перенос производства (трансфер технологии) вакцины в страны-потребители¹⁵.

ВОЗ предлагает меры по уменьшению числа отходов, в том числе возможность производить вакцину в многодозовых упаковках и увеличить срок хранения многодозовых флаконов после открытия до 28 суток при соответствующих условиях хранения¹⁶.

С целью уменьшения расхода антигена ИПВ был предложен интрадермальный путь введения вакцины, позволяющий получить иммунный ответ на меньшее количество антигена (0,1 мл, или 1/5 дозы ИПВ – фракционная доза ИПВ, ФИПВ) чем в дозе для внутримышечной инъекции [22, 23]. Схема вакцинации двумя дозами ФИПВ (на 6 и 14 неделе от рождения) взамен одной дозы ИПВ (на 14 неделе от рождения) была одобрена национальными органами здравоохранения и применяется при массовой иммунизации в странах Юго-Восточной Азии (Бангладеш, Непал, Шри-Ланка, Индия). Региональная

техническая консультативная группа для регионов Северной и Южной Америки рекомендовала странам, в которых ежегодно вводят >100000 доз ИПВ и имеется возможность обучать и контролировать работников здравоохранения по применению внутрикожных инъекций, перейти на схему иммунизации с двумя дозами ФИПВ¹⁷.

С целью уменьшения количества антигена в дозе вакцины изучена возможность усиления иммунного ответа при совместном введении ИПВ и гидроксида алюминия в качестве адъюванта. В доклинических и клинических исследованиях уровень иммунного ответа в группах, получавших внутримышечно классическую ИПВ, и в группах, получавших внутримышечно ИПВ с адъювантом и различным уровнем фракционирования антигена, не отличался. В клинических исследованиях фазы 3 использовали суспензию для инъекций, содержащую 1/10 дозы антигена в ИПВ и 0,5 мг гидроксида алюминия. Уровни сероконверсии после первичного внутримышечного применения и количество случаев выявления нежелательных явлений в обеих группах существенно не отличались, что свидетельствовало о сходной эффективности классической ИПВ и ИПВ с адъювантом, содержащей в 10 раз меньшее количество антигенов, и безопасности ИПВ с адъювантом [24, 25]. ВОЗ была проведена преквалификация ИПВ с адъювантом (IPV-AI AJV, торговое наименование Picosax[®]) производства AJ Vaccines A/S, Дания¹⁸.

При разработке новых формуляций вакцины для получения термостабильного препарата с длительным сроком хранения было показано, что применение для лиофилизации буфера на основе хлорида магния позволяет обеспечить стабильность лиофилизата ИПВ в течение 10 лет и позволяет восстанавливать антигены ПВ без потерь [26]. Предложен состав лиофилизированной формы ИПВ в капсулах для длительного высвобождения и патчах для фракционного интрадермального введения [27, 28]. Патчи более термостабильны по сравнению с ИПВ в форме раствора или суспензии. Модификация буферов и водорастворимых вспомогательных веществ в составе микропатчей HD-MAP

¹⁴ An economic analysis of strategies to reduce the cost of routine IPV immunization. Program for Appropriate Technology in Health; 2010. https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/TS_IPV_econ_analysis.pdf

¹⁵ <https://polioeradication.org/news-post/polio-vaccine-technology-transfer-continues/>

¹⁶ WHO policy statement: multi-dose vial policy (MDVP): handling of multi-dose vaccine vials after opening, Revision 2014. WHO; 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/135972>

¹⁷ <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/tables/fipv-considerations-for-decision-making-april2017.pdf>

¹⁸ <https://ajvaccines.com/breakthrough-in-the-global-battle-against-polio-aj-vaccines-granted-who-prequalification-for-new-polio-vaccine/#:~:text=International%20vaccine%20manufacturer%2C%20AJ%20Vaccines,are%20expected%20by%20mid%2D2020>

(ранее – Nanopatch), Vaxxas, Австралия, позволяет улучшить систему доставки ИПВ, использовать фракционные дозы, хранить и транспортировать вакцину без охлаждения. Микроигольные патчи не требуют привлечения специалистов для иммунизации и не создают биологически опасных отходов [29–31].

Подходы к интенсификации технологического процесса производства инактивированной полиомиелитной вакцины

Для производства ИПВ ВОЗ рекомендованы: классическая ИПВ (вакцина Солка) на основе вирулентных вакцинных штаммов вирусов полиомиелита 1, 2 и 3 типов (штаммы Mahoney, MEF-1 и Saukett, представляющие вирусы полиомиелита типа 1, 2 и 3 соответственно); ИПВ на основе аттенуированных вакцинных штаммов вирусов полиомиелита 1, 2, 3 типов А. Сэбина (С-ИПВ); ИПВ на основе альтернативных аттенуированных штаммов, в частности штаммов, полученных с применением технологии рекомбинантной ДНК¹⁹. Основными производителями ИПВ являются Bilthoven Biologicals B.V. (Нидерланды), GlaxoSmithKline Vaccines (Бельгия), Sanofi Pasteur (Франция), AJ Vaccines (Дания), Shantha Biotechnics (Индия), Serum Institute of India (Индия), ООО «Инвак» (Российская Федерация)²⁰. Совершенствование и оптимизация технологии получения ИПВ является одним из основных путей решения проблемы глобальной иммунизации против полиомиелита.

Клеточные субстраты для изготовления инактивированных полиовакцин

Производители ИПВ используют в процессе производства перевиваемую линию клеток Vero (культура клеток почек африканской зеленой мартышки). Клеточная линия Vero является наиболее признаваемым регуляторными органами клеточным субстратом из-за низкого онкогенного потенциала, высокой перmissивности для вирусов и большей чувствительности к полиовирусам, чем диплоидные клетки человека [32, 33]. Для создания производственных мастер-банков культур клеток

ВОЗ предоставляет производителям вакцин линию клеток Vero (WHO) из референтного банка клеток Vero 10-87 (WHO Vero reference cell bank 10-87), созданного в 1987 г. и хранящегося в Американской коллекции типовых культур (ATCC CCL 81) и Европейской коллекции культур клеток животных (ECACC 88020401)²¹. Перевиваемая линия клеток Vero является адгезивной. Клетки Vero могут быть выращены на микроносителях с использованием больших ферментеров и одноразовых биореакторов [34, 35]. В связи с предстоящим глобальным увеличением потребления ИПВ усиливаются требования к продуктивности клеточного субстрата для наработки вируса, стандартизации производственного процесса, качеству питательных сред. Вместе с тем масштабирование производства вакцин в адгезивных культурах остается трудоемким и затратным [36].

Адаптация клеток Vero для выращивания в суспензии с использованием бессывороточных питательных сред позволят сделать технологический процесс более контролируемым и масштабируемым, уменьшить риск контаминации и снизить себестоимость производства вакцины. Линия клеток Vero была адаптирована к росту в бессывороточной среде ИМ03 [36]. Безопасность перевиваемой линии клеток Vero была изучена в дополнительных исследованиях [37, 38]. С помощью системы редактирования генома CRISPR/Cas9 были разработаны генетически модифицированные клетки Vero с улучшенной чувствительностью к полиовирусу [39]. Доступна коммерческая клеточная линия Vero-STAT1 knockout (ATCC CCL-81-VHG), более продуктивная по сравнению с исходной клеточной линией Vero (ATCC CCL 81).

Для производства С-ИПВ предложена линия клеток PER.C6[®], полученная в 1985 г. из клеток сетчатки глаза эмбриона человека, трансформированных аденовирусом 5 типа [33]. Культура клеток обладает способностью расти в суспензии до высокой плотности клеток без добавления сыворотки или микроносителей, что позволяет в десятки раз повысить выход всех известных производственных штаммов полиовирусов [40]. Клинические исследования показали хорошую переносимость и высокую иммуногенность

¹⁹ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated). Replacement of Annex 2 of WHO Technical Report Series, No. 910. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: sixty-fifth report. WHO Technical Report Series, No. 993, Annex 3. WHO; 2015. http://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex3_IPV_Recommendations_eng.pdf?ua=1

Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of poliomyelitis vaccines (inactivated), Annex 3, TRS No 1024. WHO; 2020. <https://www.who.int/publications/m/item/poliomyelitis-vaccines-annex-3-trs-no-1024>

²⁰ <https://www.unicef.org/supply/media/791/file/inactivated%20polio%20vaccine%20IPV%20market%20update.pdf>

²¹ <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/who-reference-cell-banks>

С-ИПВ, полученной с использованием в качестве субстрата клеточной линии PER.C6[®] [41].

Инактивация полиовирусов

Стандартный (классический) технологический процесс производства ИПВ и С-ИПВ включает стадию химической инактивации полиовирусов путем длительной инкубации (от двух до трех недель) при 37 °С больших объемов вируса с формалином. После инактивации антигенная активность полиовирусов в ИПВ и С-ИПВ снижается. Кроме того, антигенные свойства полиовирусов в вакцинах ИПВ и С-ИПВ отличаются. Формалин изменяет специфичность нейтрализующих эпитопов вирусов, в том числе вирусов штаммов А. Сэбина. Показано, что после инактивации полиовируса типа 1 формалином в вакцине С-ИПВ у полиовирусов типа 1 более высокая иммуногенность по сравнению с вакциной ИПВ, тогда как после инактивации полиовирусов типа 2 и 3 в вакцине С-ИПВ у полиовирусов типа 2 и 3 меньшая иммуногенность по сравнению с ИПВ [42]. Перекись водорода, аскорбиновая кислота и эпигаллокатехин-3-галлат полностью и необратимо инактивировали полиовирусы штаммов А. Сэбина типов 1, 2, 3 в течение 24 ч с сохранением иммуногенных эпитопов полиовирусов типов 1, 2 и 3 в вакцине С-ИПВ [43].

Облучение в ультрафиолетовом диапазоне и радиационная стерилизация инфекционного биологического материала с разрушением нуклеиновых кислот и сохранением структуры поверхностных антигенов применяются в технологическом процессе производства ряда вакцин [37]. Технологический процесс получения С-ИПВ с использованием радиационной стерилизации (источник гамма-излучения – кобальт-60) и антиоксидантного комплексного соединения, полученного из устойчивого к облучению микроорганизма *Deinococcus radiodurans*, позволяет сохранить иммуногенные эпитопы полиовирусов типов 1, 2 и 3 вакцины С-ИПВ, что значительно упрощает производственный процесс и увеличивает выход вакцины [44].

Инактивированная полиомиелитная вакцина на основе аттенуированных штаммов А. Сэбина

Перед участниками стратегии реализации ГИЛП была поставлена задача получения необходимых количеств ИПВ, экономически

доступной для применения в странах-потребителях²². Производство ИПВ по классической технологии непосредственно в странах-потребителях из-за требований биологической безопасности разрешено только с использованием аттенуированных штаммов полиовирусов А. Сэбина²³. Размещение площадок по производству С-ИПВ в регионах обеспечит необходимое количество доз вакцины, позволит снизить производственные и транспортные расходы. Ожидается, что экономия средств будет обеспечена за счет производства в условиях низких затрат [45].

С-ИПВ были разрешены к применению в Японии (производство Biken Institute и Kakuketsan) [46]. На внутреннем рынке Китая доступна С-ИПВ производства Institute of Medical Biology of the Chinese Academy of Medical Sciences (IMBCAMS), произведенная по собственной технологии [47]. По механизму трансфера технологии организовано производство С-ИПВ: sIPV (Sinovac Biotech, Китай), WIBP (Sinopharm Wuhan, Китай); планируется выпуск С-ИПВ производителями: Beijing Minhai Biotechnology (Китай), Panacea Biotec (Индия) и Bharat Biotech (Индия)²⁴. Проведена пре квалификация ВОЗ вакцины С-ИПВ Eurolio™ (LG Chem, Республика Корея) что позволит поставлять вакцину в страны-потребители²⁵.

Для С-ИПВ проведены клинические исследования фазы 3, а для С-ИПВ производства IMBCAMS – клинические исследования фазы 4 [48]. При сравнении двух- и трехдозовых схем иммунизации С-ИПВ производства IMBCAMS было показано, что вакцина высокоиммуногенна и через один месяц после получения последней дозы обеспечивала иммунитет более 98% ко всем трем типам полиовирусов как в трехдозовой (2, 3 и 4 месяца), так и двухдозовой (4 месяца и на 8–11 месяцев) схемах вакцинации [49].

В Российской Федерации подготовлены технология и производственная база для промышленного выпуска зарегистрированной в 2021 г. вакцины С-ИПВ Полиоваксин (вакцина полиомиелитная культуральная очищенная концентрированная инактивированная жидкая из аттенуированных штаммов А. Сэбина, ООО «Инвак») [50].

Для стандартизации ВОЗ разработан международный стандартный образец С-ИПВ (WHO International Standard for Sabin Inactivated Polio Vaccine (sIPV) 17/160 NIBSC code: 17/160)

²² <http://polioeradication.org/tools-and-library/current-research-areas>

²³ <http://polioeradication.org/news-post/who-facilitates-new-polio-vaccine-technology-transfer/>

²⁴ Там же.

²⁵ <https://www.intravacc.nl/news/intravaccs-sabin-inactivated-polio-vaccine-sipv-outlicensed-to-lg-chem-receives-who-prequalification/>

для определения содержания антигенов вирусов полиомиелита 1, 2, 3 типа штаммов А. Сэбина в вакцине С-ИПВ²⁶ [51].

Усиление мукозального иммунитета инактивированной полиомиелитной вакцины

Особый интерес представляют способы применения и формуляции ИПВ и С-ИПВ, позволяющие усиливать местные иммунные реакции слизистой оболочки кишечника [52, 53]. Применение в составе ИПВ катионного адъюванта CAF01 (cationic adjuvant formulation) приводило к повышению уровня иммунного ответа, увеличению титра связывающих и нейтрализующих антител в сыворотке крови. Адъювант CAF01 влиял на кинетику как клеточного, так и гуморального ответа к ИПВ. При введении адъюванта наблюдалось преобладание изотипов IgG2a, IgG2b и IgG2c, а также специфических Т-клеток, секретирующих IFN- γ /IL-2. Использование CAF01 в составе ИПВ имеет перспективы при создании новой полиовакцины с целью усиления гуморального и клеточного иммунитета против вируса полиомиелита [54].

Адъювантные свойства dmLT (R192G/L211A), относящегося к семейству бактериальных АДФ-рибозилирующих энтеротоксинов и являющегося производным термолабильного энтеротоксина *E. coli*, изучены в ряде доклинических исследований на животных. Показана способность усиливать иммунный ответ на введенные вместе с dmLT антигены различных вакцин [55]. Применение ИПВ с адъювантом dmLT при парентеральном введении мышам приводило к усилению иммунитета слизистых оболочек, повышению уровня фекальной и кишечной секреции IgG и IgA, увеличению уровня нейтрализующих антител в сыворотке, а при сублингвальном введении – повышению уровня IgG, IgA в слюне и нейтрализующих антител в сыворотке [55, 56]. Иммуномодулятор 1,25-дигидроксивитамин D3 усиливал системный и мукозальный иммунный ответ мышей к ИПВ при внутрибрюшинном введении, приводил к увеличению уровня нейтрализующих антител ко всем трем типам вирусов и к повышению уровня IgA в слюне в ответ на ПВ 1 и 3 типа [57].

Альтернативной возможностью усиления системного и мукозального иммунитета является применение оральной бустерной вакцины после однократного праймирования ИПВ. Предложен вариант оральной вакцины, содержащей капсидный белок полиовируса VP1, экспрессирующийся в хлоропластах листьев табака, совместно

с растительным адъювантом-модулятором [58]. Пероральное введение мышам бустерной вакцины после однократного праймирования ИПВ приводило к значительному повышению титра IgG1 и уровня секреторных IgA в кишечнике, что обеспечивало защитный иммунитет против всех серотипов полиовируса.

Новые вакцины для применения в период после глобальной сертификации ликвидации полиомиелита

Разработка вакцин для применения в период после сертификации ликвидации полиомиелита направлена на получение безопасных, экономичных препаратов, производство которых может быть налажено в странах, являющихся потребителями вакцин против полиомиелита. С этой целью предполагается использовать генетически модифицированные вакцинные штаммы и новые технологии, позволяющие производить вакцины вне условий контейнента. Генетически стабильные штаммы А. Сэбина для новых оральных вакцин (НОПВ1, НОПВ2, НОПВ3) могут также служить недорогим и биобезопасным вариантом посевных вирусов для создания новой вакцины С-ИПВ следующего поколения. Предложено применение аттенуированных и генетически стабильных штаммов ПВ 1, 2, 3 (на основе штаммов Mahoney, MEF-1, Saukett, S19, Brunenders и на основе штаммов А. Сэбина) [59–61].

Биотехнологическое производство вирусоподобных частиц (ВПЧ) для создания вакцин против вирусных инфекций и производство рекомбинантных белков антигенов и ВПЧ в генетически модифицированных растениях («молекулярное фермерство», molecular farming) или растительных клеточных культурах не требуют культивирования живого вируса и представляются безопасным и эффективным подходом. Для получения полиовирусных ВПЧ возможно использование различных систем экспрессии в клетках млекопитающих, растений, насекомых и дрожжей [62, 63]. В настоящее время производство ВПЧ стало экономически более доступным, что позволяет ускорить внедрение нереплицирующейся вакцины на основе антигенов ПВ в виде ВПЧ. Проблемой для таких рекомбинантных ВПЧ являются низкая стабильность и тенденция к формированию С-антигенной конформации из D конформации. С помощью системы экспрессии в клетках млекопитающих (ВНК-21) путем внесения стабилизирующих мутаций были получены термостабилизированные ВПЧ,

²⁶ WHO International Standard Sabin Inactivated Polio Vaccine (sIPV) 17/160 NIBSC code: 17/160. Instructions for use (Version 2.0, Dated 11/12/2018). <https://www.nibsc.org/documents/ifu/17-160.pdf>

содержащие стабилизирующий покет-фактор и сохраняющие нативную D-антигенную конформацию [63]. Экспериментально было показано, что иммунизация крыс полученными ВПЧ вызывала индукцию высоких титров нейтрализующих антител.

Предложена векторная вакцина на основе вируса болезни Ньюкасла, в которой предшественник капсидного белка ПВ вместе с протеазой, необходимой для его процессинга, экспрессируются в векторном вирусе [64]. В этой системе полиовирусные ВПЧ продуцируются в клетках реципиентов вакцины и презентуются в контексте активной репликации вируса болезни Ньюкасла, который служит естественным адъювантом. Продемонстрировано, что интраназальное введение векторной вакцины морским свинкам приводило к индукции сильного системного и мукозального иммунного ответа.

Современные технологические подходы, основанные на достижениях в области геной инженерии и биотехнологии, усовершенствованных методах культивирования клеток, могут помочь снизить затраты и повысить объем производства, что позволит быстрее реагировать на возникающие угрозы по мере перехода на платформы для производства вакцин следующего поколения.

Вакцины на основе мРНК вирусов обладают важными преимуществами по сравнению с другими подходами, включая высокую эффективность, безопасность и потенциал для быстрого, экономичного и масштабируемого производства. В последнее время значительно увеличилось количество разработанных РНК-вакцин и проводимых клинических исследований. Показана способность РНК-вакцин вызывать мукозальный

иммунитет. Развитие технологической платформы для получения РНК-вакцин и методов их доставки, применение этих платформенных технологий в период пандемии COVID-19 повышают вероятность дальнейшей разработки и внедрения вакцины на основе РНК полиовирусов [65, 66].

Заключение

Стратегия ВОЗ предусматривает использование в схемах массовой иммунизации эффективных вакцин, не способных к репликации в организме человека. В рамках национальных календарей профилактических прививок предусмотрено применение инактивированных полиомиелитных вакцин (ИПВ или С-ИПВ) или комбинированных шестивалентных вакцин, содержащих в качестве компонента ИПВ (или С-ИПВ).

Разработки в области совершенствования технологического процесса, состава, методов доставки и схем иммунизации ИПВ и С-ИПВ, а также увеличение количества производителей С-ИПВ позволят обеспечить необходимое количество распределяемых доз вакцины. Наиболее вероятным в ближайшей перспективе представляется вариант вакцины, содержащей ИПВ на основе генетически стабильных штаммов А. Сэбина совместно с адъювантом-модулятором мукозального иммунного ответа, предназначенной для внутрикожного пути введения.

В настоящее время многие вопросы, касающиеся актуальных направлений совершенствования иммунопрофилактики полиомиелита, в том числе разработки вакцин на основе генетически модифицированных вакцинных штаммов вируса полиомиелита и вакцин, содержащих вирусоподобные частицы, являются дискуссионными и требуют решения в ближайшем будущем.

Литература/References

1. Minor PD. Live attenuated vaccines: historical successes and current challenges. *Virology*. 2015;479–480:379–92. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2015.03.032>
2. Melnick JL. My role in the discovery and classification of the enteroviruses. *Annu Rev Microbiol*. 1996;50:1–24. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.50.1.1>
3. Simmonds P, Gorbalenya AE, Harvala H, Hovi T, Knowles NJ, Lindberg AM, et al. Recommendations for the nomenclature of enteroviruses and rhinoviruses. *Arch Virol*. 2020;165(3):793–7. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04520-6>
4. Guo H, Li Y, Liu G, Jiang Y, Shen S, Bi R, et al. A second open reading frame in human enterovirus determines viral replication in intestinal epithelial cells. *Nat Commun*. 2019;10:4066. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12040-9>
5. Lulla V, Dinan AM, Hosmillo M, Chaudhry Y, Sherry L, Irigoyen N, et al. An upstream protein-coding region in enteroviruses modulates virus infection in gut epithelial cells. *Nat. Microbiol*. 2019;4:280–92. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0297-1>
6. Agol VI, Gmyl AP. Emergency services of viral RNAs: repair and remodeling. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2018;82(2):e00067–17. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00067-17>
7. Domingo E, Perales C. Viral quasispecies. *PLoS Genet*. 2019;15(10):e1008271. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1008271>
8. Harris KG, Coyne CB. Death waits for no man – does it wait for a virus? How enteroviruses induce and control cell death. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014;25(5):587–96. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.08.002>
9. Chen YH, Du W, Hagemeyer MC, Takvorian PM, Pau C, Cali A, et al. Phosphatidylserine vesicles enable efficient en bloc transmission of enteroviruses. *Cell*. 2015;160(4):619–30. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.01.032>

10. Leeks A, Sanjuán R, West SA. The evolution of collective infectious units in viruses. *Virus Res.* 2019;265:94–101. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.03.013>
11. Yang JE, Rossignol ED, Chang D, Zaia J, Forrester I, Raja K, et al. Complexity and ultrastructure of infectious extracellular vesicles from cells infected by non-enveloped virus. *Sci Rep.* 2020;10(1):7939. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64531-1>
12. Neverov A, Chumakov K. Massively parallel sequencing for monitoring genetic consistency and quality control of live viral vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(46):20063–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.1012537107>
13. Konz JO, Schofield T, Carlyle S, Wahid R, Ansari A, Strating JRPM, et al. Evaluation and validation of next-generation sequencing to support lot release for a novel type 2 oral poliovirus vaccine. *Vaccine X.* 2021;8:100102. <https://doi.org/10.1016/j.jvax.2021.100102>
14. Connor RI, Brickley EB, Wieland-Alter WF, Ackerman ME, Weiner JA, Modlin JF, et al. Mucosal immunity to poliovirus. *Mucosal Immunol.* 2022;15(1):1–9. <https://doi.org/10.1038/s41385-021-00428-0>
15. Ciapponi A, Bardach A, Rey Ares L, Glujovsky D, Cafferata ML, Cesaroni S, Bhatti A. Sequential inactivated (IPV) and live oral (OPV) poliovirus vaccines for preventing poliomyelitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD011260. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011260.pub2>
16. Li Li, Ivanova O, Driss N, Tiongo-Recto M, da Silva R, Shahmahmoodi S, et al. Poliovirus excretion among persons with primary immune deficiency disorders: summary of a seven-country study series. *J Infect Dis.* 2014;210(Suppl 1):S368–72. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu065>
17. Batson A, Federgruen A, Ganguly NK, Glassman A, Makoni S, Plotkin S. Polio eradication vaccine investment: how do we ensure polio vaccines are available to keep the world polio-free after transmission of wild poliovirus (wPV) has been interrupted? *BMJ Global Health.* 2021;6(11):e006447. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006447>
18. Modlin JF, Bandyopadhyay AS, Sutter R. Immunization against poliomyelitis and the challenges to worldwide poliomyelitis eradication. *J Infect Dis.* 2021;224(Suppl 4):S398–404. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa622>
19. Duintjer Tebbens RJ, Thompson KM. Polio endgame risks and the possibility of restarting the use of oral poliovirus vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2018;17(8):739–51. <https://doi.org/10.1080/14760584.2018.1506333>
20. Chumakov K, Ehrenfeld E, Agol VI, Wimmer E. Polio eradication at the crossroads. *Lancet Glob Health.* 2021;9(8):e1172–5. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00205-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00205-9)
21. Okayasu H, Sutter RW, Jafari HS, Takane M, Aylward RB. Affordable inactivated poliovirus vaccine: strategies and progress. *J Infect Dis.* 2014;210(Suppl 1):S459–64. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu128>
22. Jaiswal N, Singh S, Agarwal A, Chauhan A, Thumburu KK, Kaur H, Singh M. Equivalent schedules of intradermal fractional dose versus intramuscular full dose of inactivated polio vaccine for prevention of poliomyelitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;12(12):CD011780. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011780.pub2>
23. Anand A, Molodecky NA, Pallansch MA, Sutter RW. Immunogenicity to poliovirus type 2 following two doses of fractional intradermal inactivated poliovirus vaccine: a novel dose sparing immunization schedule. *Vaccine.* 2017;35(22):2993–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.008>
24. Sáez-Llorens X, Thierry-Carstensen B, Stoev LS, Sørensen C, Wachmann H, Bandyopadhyay AS, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted inactivated polio vaccine, IPV-AI, following vaccination in children at 2, 4, 6 and at 15–18 months. *Vaccine.* 2020;38(21):3780–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.066>
25. He P, Zou Y, Hu Z. Advances in aluminum hydroxide-based adjuvant research and its mechanism. *Hum Vaccin Immunother.* 2015;11(2):477–88. <https://doi.org/10.1080/21645515.2014.1004026>
26. Kraan H, van Herpen P, Kersten G, Amorij JP. Development of thermostable lyophilized inactivated polio vaccine. *Pharm Res.* 2014;31(10):2618–29. <https://doi.org/10.1007/s11095-014-1359-6>
27. Tzeng SY, McHugh KJ, Behrens AM, Rose S, Sugarman JL, Ferber S, et al. Stabilized single-injection inactivated polio vaccine elicits a strong neutralizing immune response. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2018;115(23):E5269–78. <https://doi.org/10.1073/PNAS.1720970115>
28. Kolluru C, Goma Y, Prausnitz MR. Development of a thermostable microneedle patch for polio vaccination. *Drug Deliv and Transl Res.* 2019;9:192–203. <https://doi.org/10.1007/s13346-018-00608-9>
29. Wan Y, Hickey JM, Bird C, Witham K, Fahey P, Forster A, et al. Development of stabilizing formulations of a trivalent inactivated poliovirus vaccine in a dried state for delivery in the Nanopatch™ micro-projection array. *J Pharm Sci.* 2018;107(6):1540–51. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2018.01.027>
30. Muller DA, Henricson J, Baker, SB, Togö T, Flores CMJ, Lemaire PA, et al. Innate local response and tissue recovery following application of high density microarray patches to human skin. *Sci Rep.* 2020;10:18468. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75169-4>
31. Anand A, Zaman K, Estivariz CF, Yunus M, Gary HE, Weldon WC, et al. Early priming with inactivated poliovirus vaccine (IPV) and intradermal fractional dose IPV administered by a microneedle device: a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2015;33(48):6816–22. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.09.039>
32. Barrett PN, Mundt W, Kistner O, Howard MK. Vero cell platform in vaccine production: moving towards cell culture-based viral vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(5):607–18. <https://doi.org/10.1586/erv.09.19>
33. Jordan I, Sandig V. Matrix and backstage: cellular substrates for viral vaccines. *Viruses.* 2014;6(4):1672–700. <https://doi.org/10.3390/v6041672>
34. Merten OW. Advances in cell culture: anchorage dependence. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015;370(1661):20140040. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0040>
35. Jiang Y, van der Welle JE, Rubingh O, van Eikenhorst G, Bakker WAM, Thomassen YE. Kinetic model for ad-

- herent Vero cell growth and poliovirus production in batch bioreactors. *Process Biochem.* 2019;81:156–64. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2019.03.010>
36. Shen CF, Guilbault C, Li X, Elahi SM, Ansoorge S, Kamen A, Gilbert R. Development of suspension adapted Vero cell culture process technology for production of viral vaccines. *Vaccine.* 2019;37(47):6996–7002. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.003>
37. Andreani NA, Renzi S, Piovani G, Ajmone Marsan P, Bomba L, Villa R, et al. Potential neoplastic evolution of Vero cells: in vivo and in vitro characterization. *Cytotechnology.* 2017;69(5):741–50. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0082-7>
38. Osada N, Kohara A, Yamaji T, Hirayama N, Kasai F, Sekizuka T, et al. The genome landscape of the African green monkey kidney-derived Vero cell line. *DNA Research.* 2014;21(6):673–83. <https://doi.org/10.1093/dnares/dsu029>
39. van der Sanden SM, Wu W, Dybdahl-Sissoko N, Weldon WC, Brooks P, O'Donnell J, et al. Engineering enhanced vaccine cell lines to eradicate vaccine-preventable diseases: the polio end game. *J Virol.* 2015;90(4):1694–704. <https://doi.org/10.1128/JVI.01464-15>
40. Sanders BP, Oakes Ide L, van Hoek V, Liu Y, Marissen W, Minor PD, et al. Production of high titer attenuated poliovirus strains on the serum-free PER.C6[®] cell culture platform for the generation of safe and affordable next generation IPV. *Vaccine.* 2015;33(48):6611–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.091>
41. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Shukarev G, Schuitemaker H, Cahill C, de Rooij R, et al. Safety and immunogenicity of a new Sabin inactivated poliovirus vaccine candidate produced on the PER.C6[®] cell-line: a phase 1 randomized controlled trial in adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2021;17(5):1366–73. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1812315>
42. Verdijk P, Rots NY, Bakker WA. Clinical development of a novel inactivated poliomyelitis vaccine based on attenuated Sabin poliovirus strains. *Expert Rev Vaccines.* 2011;10(5):635–44. <https://doi.org/10.1586/erv.11.51>
43. Abd-Elghaffar AA, Rashed ME, Ali AE, Amin MA. In-Vitro inactivation of Sabin-polioviruses for development of safe and effective polio vaccine. *Vaccines.* 2020;8(4):601. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040601>
44. Tobin GJ, Tobin JK, Gaidamakova EK, Wiggins TJ, Bushnell RV, Lee WM, et al. A novel gamma radiation-inactivated sabin-based polio vaccine. *PLoS One.* 2020;15(1):e0228006. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228006>
45. Thomassen YE, van 't Oever AG, van Oijen MG, Wijffels RH, van der Pol LA, Bakker WA. Next generation inactivated polio vaccine manufacturing to support post polio-eradication biosafety goals. *PLoS One.* 2013;8(12):e83374. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083374>
46. Okayasu H, Sein C, Hamidi A, Bakker W, Sutter R. Development of inactivated poliovirus vaccine from Sabin strains: a progress report. *Biologicals.* 2016;44(6):581–7. <https://doi.org/10.1016/j.biologicals.2016.08.005>
47. Sutter RS, Okayasu H, Kieny M. Next generation inactivated poliovirus vaccine: the future has arrived. *Clin Infect Dis.* 2017;64(10):1326–7. <https://doi.org/10.1093/cid/cix116>
48. Jiang R, Liu X, Sun X, Wang J, Huang Z, Li C, et al. Immunogenicity and safety of the inactivated poliomyelitis vaccine made from Sabin strains in a phase IV clinical trial for the vaccination of a large population. *Vaccine.* 2021;39(9):1463–71. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.01.027>
49. Wang Y, Xu Q, Jeyaseelan V, Ying Z, Mach O, Sutter R, Wen N, et al. Immunogenicity of two-dose and three-dose vaccination schedules with Sabin inactivated poliovirus vaccine in China: an open-label, randomized, controlled trial. *Lancet Reg Health West Pac.* 2021;10:100133. <https://doi.org/10.1016/j.lanwpc.2021.100133>
50. Pinaeva A, Ignatyev G, Kozlovskaya L, Ivin Y, Kovpak A, Ivanov A, et al. Immunogenicity and safety of inactivated Sabin-strain polio vaccine “PoliovacSin”: clinical trials phase I and II. *Vaccines.* 2021;9(6):565. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060565>
51. Modlin JF, Chumakov K. Sabin strain inactivated polio vaccine for the polio end-game. *J Infect Dis.* 2020;221(4):504–5. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz077>
52. Clements JD, Freytag LC. Parenteral vaccination can be an effective means of inducing protective mucosal responses. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(6):438–41. <https://doi.org/10.1128/CVI.00214-16>
53. Kraan H, Soema P, Amorij JP, Kersten G. Intranasal and sublingual delivery of inactivated polio vaccine. *Vaccine.* 2017;35(20):2647–53. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.090>
54. Dietrich J, Andreasen LV, Andersen P, Agger EM. Inducing dose sparing with inactivated polio virus formulated in adjuvant CAF01. *PLoS One.* 2014;9(6):e100879. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0100879>
55. Norton EB, Bauer DL, Weldon WC, Oberste MS, Lawson LB, Clements JD. The novel adjuvant dmlT promotes dose sparing, mucosal immunity and longevity of antibody responses to the inactivated polio vaccine in a murine model. *Vaccine.* 2015;33(16):1909–15. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.02.069>
56. White JA, Blum JS, Hosken NA, Marshak JO, Duncan L, Zhu C, et al. Serum and mucosal antibody responses to inactivated polio vaccine after sublingual immunization using a thermoresponsive gel delivery system. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(12):3611–21. <https://doi.org/10.4161/hv.32253>
57. Ivanov AP, Dragunsky EM, Chumakov KM. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ enhances systemic and mucosal immune responses to inactivated poliovirus vaccine in mice. *J Infect Dis.* 2006;193(4):598–600. <https://doi.org/10.1086/499970>
58. Chan HT, Xiao Y, Weldon WC, Oberste SM, Chumakov K, Daniell H. Cold chain and virus-free chloroplast-made booster vaccine to confer immunity against different poliovirus serotypes. *Plant Biotechnol J.* 2016;14(11):2190–200. <https://doi.org/10.1111/pbi.12575>
59. Yeh MT, Bujaki E, Dolan PT, Smith M, Wahid R, Konz J, et al. Engineering the live-attenuated polio vaccine to prevent reversion to

- virulence. *Cell Host Microbe*. 2020;27(5):736–51.e8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.04.003>
60. Sanders BP, de Los Rios Oakes I, van Hoek V, Bockstal V, Kamphuis T, Uil TG, et al. Cold-adapted viral attenuation (CAVA): highly temperature sensitive polioviruses as novel vaccine strains for a next generation inactivated poliovirus vaccine. *PLoS Pathog*. 2016;12(3):e1005483. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005483>
61. Knowlson S, Burlison J, Giles E, Fox H, Macadam AJ, Minor PD. New strains intended for the production of inactivated polio vaccine at low-containment after eradication. *PLoS Pathog*. 2015;11(12):e1005316. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005316>
62. Fox H, Knowlson S, Minor PD, Macadam AJ. Genetically thermo-stabilised, immunogenic poliovirus empty capsids; a strategy for non-replicating vaccines. *PLoS Pathog*. 2017;13(1):e1006117. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006117>
63. Bahar MW, Porta C, Fox H, Macadam AJ, Fry EE, Stuart DI. Mammalian expression of virus-like particles as a proof of principle for next generation polio vaccines. *NPJ Vaccines*. 2021;6(1):5. <https://doi.org/10.1038/s41541-020-00267-3>
64. Viktorova EG, Khattar SK, Kouivaskaia D, Laassri M, Zagorodnyaya T, Dragunsky E, et al. Newcastle disease virus-based vectored vaccine against poliomyelitis. *J Virol*. 2018;92(17):e00976–18. <https://doi.org/10.1128/JVI.00976-18>
65. Chan RWY, Liu S, Cheung JY, Tsun JGS, Chan KC, Chan KYY, et al. The mucosal and serological immune responses to the novel coronavirus (SARS-CoV-2) vaccines. *Front Immunol*. 2021;12:744887. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744887>
66. Pardi N, Hogan M, Porter F, Weissman D, et al. mRNA vaccines – a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261–79. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.243>

Вклад авторов. *Е.Э. Евреинова* – обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; *Л.М. Хантимирова* – дизайн статьи, обработка и анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; *В.А. Шевцов* – анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; *В.А. Меркулов* – критическое обсуждение текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации; *В.П. Бондарев* – интерпретация результатов аналитического исследования, критическое обсуждение текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. В.А. Меркулов является главным редактором журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». В.П. Бондарев является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Authors' contributions. *E.E. Evreinova*—review and analysis of literature data and drafting of the paper; *L.M. Khantimirova*—elaboration of the study design, review and analysis of literature data, editing of the paper; *V.A. Shevtsov*—analysis of literature data and editing of the paper; *V.A. Merkulov*—revision of the paper and approval of the final version for publication; *V.P. Bondarev*—interpretation of the study results and revision of the paper.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Conflict of interest. V.A. Merkulov is the Editor-in-chief of the *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. V.P. Bondarev is the Deputy Editor-in-chief of the *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Об авторах / Authors

Евреинова Елена Эдуардовна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Хантимирова Лейсан Маратовна, канд. биол. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Khantimirova@expmed.ru

Шевцов Владимир Александрович, канд. мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

merkulov@expmed.ru

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Bondarev@expmed.ru

Поступила 16.02.2021

После доработки 15.02.2022

Принята к публикации 11.03.2022

Online first 30.05.2022

Elena E. Evreinova, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3250-0937>

Leysan M. Khantimirova, Cand. Sci. (Biol.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6269-0201>

Khantimirova@expmed.ru

Vladimir A. Shevtsov, Cand. Sci. (Med.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7164-2890>

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

merkulov@expmed.ru

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Bondarev@expmed.ru

Received 16 February 2021

Revised 15 February 2022

Accepted 11 March 2022

Online first 30 May 2022