

УДК 615.038: 615.371: 615.375
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-249-265>



Обзорная статья | Review article



Перспективные направления разработки вакцинных препаратов для профилактики шигеллеза

М.В. Абрамцева ✉, Е.О. Неманова, Н.С. Алехина

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

✉ Абрамцева Марина Витальевна; Abramtceva@expmed.ru

Резюме

Шигеллез (бактериальная дизентерия) – острое инфекционное заболевание, вызываемое возбудителями *Shigella* spp. семейства *Enterobacteriaceae*, характеризуется наибольшим показателем смертности населения от бактериальных кишечных инфекций. Значительная доля случаев заболевания приходится на детей в возрасте до 5 лет. В 2017 г. штаммы *Shigella* spp. были включены в опубликованный ВОЗ список устойчивых к действию большинства антибиотиков «приоритетных патогенов», представляющих угрозу мировому здравоохранению, что послужило стимулом к разработке новых противомикробных препаратов для терапии шигеллезов. Наряду с созданием антимикробных средств против *Shigella* spp. важную роль в борьбе с шигеллезами играет комплекс превентивных мер, изложенный в программе иммунизации ВОЗ 2030, в который, помимо санитарии, гигиены и потребления чистой воды, входит вакцинация. Разработка вакцины против шигеллеза остается одним из приоритетных направлений программы ВОЗ уже более 20 лет. Цель работы – анализ перспективных направлений разработки вакцинных препаратов против шигеллеза. Проведенный анализ данных литературы показал, что в настоящее время на мировом рынке зарегистрирована только одна вакцина против шигеллеза – российская вакцина Шигеллвак, полисахаридная дизентерийная вакцина против шигелл Зонне. Рассмотрен ряд вакцинных препаратов (цельноклеточные, полисахаридные конъюгированные и неконъюгированные, препараты на основе белковых антигенов и др.), находящихся на различных этапах клинических испытаний. Отмечено, что важным направлением является создание комбинированных мультивалентных препаратов против инфекций, вызываемых *Shigella* spp. и другими кишечными патогенами. Сделан вывод о том, что наиболее перспективными являются разработки субъединичных вакцин на основе Ipa-белков, обеспечивающих перекрестную защиту против *Shigella* spp., а также конъюгированных поливалентных вакцин, предназначенных для детей в возрасте до 5 лет.

Ключевые слова: шигеллез; вакцины против шигеллеза; полисахаридные вакцины; конъюгированные вакцины

Для цитирования: Абрамцева М.В., Неманова Е.О., Алехина Н.С. Перспективные направления разработки вакцинных препаратов для профилактики шигеллеза. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;22(3):249–265. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-249-265>

Promising directions for vaccine development to prevent shigellosis

M.V. Abramtseva✉, E.O. Nemanova, N.S. Alekhina

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

✉ Marina V. Abramtseva; Abramtceva@expmed.ru

Abstract

Shigellosis (bacterial dysentery) is an acute infectious disease caused by *Shigella* spp., members of the *Enterobacteriaceae* family. The disease has the highest mortality rate amongst bacterial enteric infections. A considerable proportion of *Shigella* infections occur in children under the age of five. In 2017, WHO included *Shigella* spp. strains into the list of “priority pathogens” that are resistant to most antibiotics and pose a threat to global public health. This provided a stimulus for the development of new antibiotics to treat shigellosis. Apart from the creation of new antimicrobial therapies for *Shigella* infections, an important role in fighting against shigellosis belongs to the preventative measures set out in WHO’s Immunisation Agenda 2030. These include sanitation, hygiene, consumption of clean water, and vaccination. The development of *Shigella* vaccines has been a priority of the WHO programme for more than 20 years. The aim of the study was to analyse promising approaches to *Shigella* vaccine development. According to the analysis of literature, only one vaccine against shigellosis has been approved so far—Shigellvac, the Russian polysaccharide dysentery vaccine against *Shigella sonnei*. This study covers a number of vaccine candidates (whole-cell, polysaccharide, polysaccharide conjugate, protein antigen-based vaccines, etc.) that are at different stages of clinical trials. The importance of researching combination (multivalent) vaccines against *Shigella* spp. and other enteric pathogens is noted. However, the authors consider subunit vaccines based on Ipa proteins, providing broad cross-protection against *Shigella* spp., and conjugate polyvalent vaccines for children under 5 the most promising for further development.

Key words:

shigellosis; *Shigella* vaccines; polysaccharide vaccines; conjugate vaccines

For citation:

Abramtseva M.V., Nemanova E.O., Alekhina N.S. Promising directions for vaccine development to prevent shigellosis. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(3):249–265. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-3-249-265>

Введение

Шигеллез (бактериальная дизентерия) – высококонтагиозное острое антропонозное заболевание инфекционной этиологии, с фекально-оральным механизмом передачи, характеризующееся поражением кишечника, преимущественно дистального отдела (сигмовидная и прямая кишка).

Бактериальная дизентерия регистрируется во всем мире, но распространена преимущественно в развивающихся странах среди населения с неудовлетворительными санитарно-гигиеническими условиями жизни. Повышение качества жизни населения, в том числе и в вопросах санитарии и гигиены, привело к значительному снижению в последние годы общего количества случаев данного заболевания [1].

В эндемичных регионах шигеллез характеризуется наибольшим показателем смертности среди бактериальных кишечных инфекций: 2,9 на 100 тыс. населения всех возрастов и 10,1 на 100 тыс. детей в возрасте младше 5 лет [2].

Особое беспокойство вызывает способность возбудителя шигеллеза вырабатывать устойчивость к антимикробным препаратам в экстремально короткие сроки (в течение одного десятилетия) [3], что существенно усложняет терапию заболевания. В условиях активного распространения антибиоткорезистентных штаммов одним из наиболее эффективных средств контроля заболеваемости бактериальной дизентерией является разработка и применение вакцинных препаратов для профилактики данного заболевания.

Цель работы – анализ перспективных направлений разработки вакцинных препаратов против шигеллеза.

Характеристика заболевания

Возбудителем шигеллеза являются бактерии рода *Shigella* семейства *Enterobacteriaceae*. Впервые возбудитель бактериальной дизентерии был обнаружен и описан в 1891 г. армейским врачом А.В. Григорьевым. Однако название «шигеллы» дано в честь Kiyoshi Shiga (1871–1951), японского врача и микробиолога, выделившего в 1898 г. чистую культуру бактерий, отнесенных в настоящее время к серогруппе *Shigella dysenteriae*, серовар 1.

В последующие годы были описаны шигеллы других видов. В 1900 г. американским микробиологом S. Flexner выделены дизентерийные бактерии *Shigella flexneri*, в 1915 г. датским бактериологом C. Sonne – бактерии *S. sonnei*. В 1917 г. советским бактериологом М.И. Штуценом и немецким бактериологом К.Е.Ф. Schmitz выделена дизентерийная палочка, впоследствии отнесенная к *S. dysenteriae*, серовар 2, в которую также были включены бактерии, выделенные D. Large и O. Sankaran в 1934 г. и A. Sachs в 1943 г. В 1932 г. J. Boyd описал бактерии, которые сформировали группу *S. boydii*. Все эти исследователи в разное время занимались изучением возбудителя, морфологических свойств, патогенеза, клинической симптоматики, диагностики и лечения шигеллеза.

Шигеллы – короткие неподвижные граммотрицательные палочки с закругленными концами, не образующие спор и капсул. Шигеллы имеют сложную антигенную структуру, которая представлена различными по специфичности О-антигенами: от общих для семейства *Enterobacteriaceae* до типоспецифических [4]. Термостабильный соматический О-антиген является компонентом клеточной стенки бактерий и определяет серологическую специфичность шигелл, которая зависит от химического строения боковых полисахаридных цепей липополисахарида. Современная классификация разделяет шигеллы на 4 вида, которые совпадают с соответствующими серогруппами [5]:

- шигелла дизентерии (*Shigella dysenteriae*), серогруппа А, включает 15 серотипов (1–15);
- шигелла Флекснера (*Shigella flexneri*), серогруппа В, включает 19 серотипов и субсеротипов (1a, 1b, 1d, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4av, 4b, 5a, 5b, 6, X, Y и недавно идентифицированные Xv, Yv, 7a, 7b);
- шигелла Бойда (*Shigella boydii*), серогруппа С, включает 20 серотипов;

– шигелла Зонне (*Shigella sonnei*), серогруппа D, – серологически не дифференцируют, 1 серотип. Приобретенный после заболевания шигеллезом иммунитет носит краткосрочный характер [6] и является строго серотип-специфическим [7].

Согласно мировой статистике, наиболее часто выявляемыми возбудителями бактериальной дизентерии являются: *S. sonnei*, преобладающий в индустриально развитых регионах, и *S. flexneri*, доминирование которого традиционно отмечается в странах Азии, Африки и Латинской Америки с низким уровнем дохода [8].

В Российской Федерации в период с 2005 по 2017 г. в общей структуре лабораторно подтвержденных случаев шигеллеза выявлены возбудители: *S. flexneri* – 53%, *S. sonnei* – 44%, прочие редко встречаемые возбудители – 3% [9]. По итогам 2018 г. на территории Российской Федерации усилилось преобладание серогруппы *S. flexneri* (63,7%), доля *S. sonnei* составила 30,9% [9].

Вспышки шигеллеза, вызванного токсигенным возбудителем *S. dysenteriae*, серотип 1, ставшего причиной пандемий, в том числе зарегистрированных во второй половине XX столетия в Центральной Америке, Азии и Африке [10], в последние 20 лет носят эпизодический характер с небольшим охватом населения: Западная Африка в 1999–2000 гг., Центральная Африка в 2003–2004 г., Индия в 2002 и 2003 гг. В 2008 г. в Швеции была зарегистрирована вспышка завезенного предположительно из Кении *S. dysenteriae* серотип 2 [3].

Распространение *S. boydii* ограничено пределами Индийского субконтинента и охватывает незначительное количество населения [11].

Общее число случаев заболевания шигеллезом различной этиологии по всему миру по состоянию на 2016 г. превысило 269 млн, из них более 212 тыс. – с летальным исходом. Значительную долю в структуре заболевания занимают случаи возникновения шигеллеза у детей младше 5 лет, число которых превысило 74 млн, около 64 тыс. – со смертельным исходом. В целом в период наблюдения с 1990 по 2016 г. общемировой показатель смертности по причине шигеллеза снизился с 6,45 до 2,87 на 100 тыс. населения [1].

Преобладающее число случаев заболевания по-прежнему регистрируют в эндемичных странах Южной Азии, Африке и Латинской Америке [1], однако вспышки шигеллеза возникают и в индустриально развитых странах [12].

В Российской Федерации за последние 15 лет отмечена четкая тенденция к снижению показателя заболеваемости шигеллезами: с 2005 по 2020 г. заболеваемость снизилась

с 42,8 до 2,0 на 100 тыс. населения¹. Доля детей в заболеваемости шигеллезами по Российской Федерации в 2018 г. составила 56%, при этом, наибольший процент составляет возрастная группа от 3 до 13 лет – 35% [9].

Основой лечебных мероприятий при шигеллезе является комплексный подход, включающий антимикробную терапию. Однако возникновение и широкое распространение антибиотикорезистентных штаммов значительно осложняет этиотропную терапию шигеллезов.

Резистентность *Shigella* spp. к антимикробным препаратам обусловлена различными механизмами, в том числе: низкой проницаемостью клеточных мембран, наличием эффективных эффлюксных насосов, присутствием мутаций в генах, а также сверхэкспрессией ферментов, модифицирующих или инактивирующих антимикробный препарат [13].

Детерминанты устойчивости *Shigella* spp. к антимикробным препаратам локализованы на мобильных генетических элементах: плазидах, транспозонах, интегронах [14], горизонтальный перенос которых между представителями семейства *Enterobacteriaceae* способствует широкому распространению мультирезистентных граммотрицательных бактерий по всему миру [15].

Отмечена устойчивость *Shigella* spp. к β-лактамным антибиотикам, цефалоспорином, фосфомицину, аминогликозидам, тетрациклину, фениколам, полимиксинам, ко-тримоксазолу. Установлена возрастающая резистентность к макролидам, устойчивость к хинолонам и пониженная чувствительность к фторхинолонам [13, 16]. В 2017 г. устойчивые к фторхинолонам возбудители шигеллеза вошли в список Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) антибиотикорезистентных патогенов, представляющих угрозу мировому здравоохранению [17].

Основные направления разработки вакцин против шигеллеза

Согласно Программе иммунизации ВОЗ 2030², наиболее эффективным в борьбе с острыми кишечными инфекциями является сочетание таких превентивных мер, как потребление чистой воды, санитария, гигиена и вакцинация. Разработка вакцины для профилактики шигеллеза,

в свою очередь, уже более 20 лет остается приоритетом первой степени в стратегии ВОЗ³.

По мнению ряда авторов, сложности в разработке вакцинных препаратов против шигеллеза связаны, в первую очередь, с отсутствием подходящих биологических моделей и неполным пониманием механизма подавления *Shigella* spp. врожденного и адаптивного иммунного ответа человека [18, 19].

Естественный иммунитет к штаммам *Shigella* spp. основывается в большей степени на иммунном ответе к О-антигенам [20]. В работах конца XX века была продемонстрирована важность наличия выработанных ранее антител к О-антигену в снижении риска заболевания шигеллезом, вызванного *S. sonnei*, *S. flexneri* 2a [21]. Исследования последних лет значительно расширили представление о механизмах формирования протективного иммунитета, показав, что на снижение риска инфицирования и уменьшение тяжести протекания заболевания оказывает влияние не только присутствие антител к О-полисахаридам, но и антител к белкам инвазинам (Ipa-белкам) *Shigella* spp. [22].

С. Ferreccio с соавт. выявили, что преобладающими серотипами *Shigella* являются *S. sonnei*, *S. flexneri* 2a, *S. flexneri* 6, и показали, что перенесенный шигеллез впоследствии дает 75% защиту от возникновения заболевания, вызванного теми же серотипами, но не вызывает существенную перекрестную защиту от заболевания, вызванного другими серотипами *Shigella* [23], что определило серотип-специфический характер иммунного ответа к *Shigella* spp. и свидетельствовало о необходимости создания поливалентных вакцин.

На основании 1130 изученных случаев шигеллезов, S. Livio с соавт. [24] подтвердили результаты С. Ferreccio с соавт. [23], касающиеся преобладающих серотипов *Shigella* spp. (*S. sonnei*, *S. flexneri* 2a, *S. flexneri* 6), дополнив их данными о существенной доле *S. flexneri* 3a в заболеваемости шигеллезами. По мнению авторов, комбинирование этих серотипов позволит создать 4-валентную вакцину, обеспечивающую формирование иммунитета к наиболее распространенным штаммам *Shigella* spp.

Первые контролируемые испытания вакцинных кандидатов против шигеллеза были проведены с участием добровольцев еще в 1960-х гг.

¹ Смелов ПА, Никитина СЮ, Агеева ЛИ, Александрова ГА, Голубев НА, Кириллова ГН, ред. Здравоохранение в России. 2021. Статистический сборник. М.: Росстат; 2021.

² Immunisation Agenda 2030: a global strategy to leave no one behind. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/strategies/ia2030>

³ WHO preferred product characteristics for vaccines against Shigella. WHO: Geneva, Switzerland; 2021. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240036741>

В качестве кандидатных вакцин были применены препараты на основе аттенуированных штаммов *S. flexneri* 2a [25].

В настоящее время во многих странах мира ведутся разработки различных типов вакцинных препаратов для профилактики шигеллеза, изучается их безопасность и иммуногенность. На проведение этих работ выделяются значительные денежные средства. Данные проекты финансируются международными организациями и национальными институтами стран Европы и США, такими как Национальный институт аллергических и инфекционных болезней (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, NIAID), Национальный институт здоровья (National Institutes of Health, NIH), Министерством здравоохранения и социальных служб США (United States Department of Health and Human Services, HHS), Европейской инициативой по вакцинам (European Vaccine Initiative, EVI), Партнерством по клиническим испытаниям в Европе и развивающихся странах (European and Developing Countries Clinical Trials Partnership, EDCTP), Глобальным альянсом по вакцинам и иммунизации (Global Alliance for Vaccines and Immunisation, GAVI) и др.

Основные направления исследований касаются создания: цельноклеточных (живых аттенуированных [26–31], инактивированных [32]), субъединичных полисахаридных (неконъюгированных [33], конъюгированных [34–37]) и белковых вакцинных кандидатов, в том числе препаратов нового поколения: частицы внешних мембран *Shigella* spp., созданных на основе генетически модифицированных бактерий и состоящие из липополисахаридов, белков и растворимых периплазматических компонентов, полученных с помощью технологии GMMA (Generalised Modules for Membrane Antigens) [38, 39]; мультикомпонентный вакцинный комплекс рекомбинантных IpaB- и IpaC-белков и липополисахаридов *Shigella* spp. [40, 41].

Цельноклеточные вакцины

Значительные результаты достигнуты в области разработки цельноклеточных вакцин (табл. 1), в частности живых аттенуированных вакцин, полученных с применением стратегии удаления участка плазмиды вирулентности, содержащего ген *virG* (*icsA*). Препарат на основе аттенуированного штамма WRSS1 *S. sonnei* в ходе клинических исследований (КИ) показал свою безопасность и иммуногенность.

При введении трех доз препарата в концентрации 3×10^6 КОЕ у 100% взрослых (18–45 лет) и 40% детей (5–9 лет) выявлено увеличение титра специфических IgA антител к *S. sonnei* в 4 и более раз [26, 27], однако у детей 12–24 месяцев препарат не вызвал эффективного иммунного ответа⁴. Вакцинные кандидаты нового поколения, WRSs2 и WRSs3, модифицированные путем удаления генов *virG* (*icsA*), *senA*, *senB* и дополнительно для WRSs3 гена *msbB2*, продемонстрировали высокий профиль безопасности и иммуногенности в I фазе КИ с участием лиц 18–45 лет в дозах 10^5 – 10^6 КОЕ [28].

Неконъюгированные полисахаридные вакцины

Наибольший успех достигнут в направлении создания неконъюгированных полисахаридных препаратов против шигеллеза (табл. 2). В Российской Федерации ООО «Гритвак» разработана и в 2002 г. зарегистрирована полисахаридная дизентерийная вакцина против шигелл Зонне, торговое наименование Шигеллвак (Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная). Препарат представляет собой высокоочищенный полисахарид, извлеченный из культуры *S. sonnei*. В качестве консерванта в препарате использован фенол.

Вакцина обеспечивает быстрое образование специфических антител в крови и интенсивное нарастание их титра в течение 2–3 недель, что обеспечивает защиту от инфекции в течение одного года.

Отсутствие выраженных общих и местных поствакцинальных реакций и клинических проявлений эндотоксикоза у участников КИ свидетельствуют о благоприятном профиле безопасности. Иммунизация участников КИ препаратом в дозе 50 мкг показала быструю индукцию устойчивого, специфического иммунного ответа к *S. sonnei*. После вакцинации выявлен высокий уровень сероконверсии антител к О-антигену (4-кратное увеличение титра антител) как у взрослых, так и у детей: IgA – 77 и 92%, IgG – 71 и 73%, IgM – 29 и 48% соответственно. Иммунный ответ после вакцинации препаратом Шигеллвак характеризуется значительно выраженной активацией синтеза антител класса IgA, уровень которых в сыворотке крови возрастает в 28 раз. Оценка профилактической эффективности вакцины Шигеллвак была проведена при массовой иммунизации населения основных возрастных групп в рамках Государственных полевых испытаний

⁴ Safety study of live attenuated oral Shigella (WRSS1) vaccine in Bangladeshi adults and children. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01813071>

Таблица 1. Цельноклеточные кандидатные вакцинные препараты для профилактики шигеллеза

Table 1. Whole-cell vaccine candidates for the prevention of shigellosis

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клинических исследований <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участников клинических исследований <i>Route of administration. Age of trial participants</i>	Источник <i>Reference</i>
WRSS1	Армейский научно-исследовательский институт имени Уолтера Рида, США <i>Walter Reed Army Institute of Research, USA</i>	Штамм <i>S. sonnei</i> , аттенуированный путем удаления гена <i>virG</i> <i>S. sonnei</i> attenuated by deletion of the <i>virG</i> gene	Завершена I фаза КИ (per. № NCT02934178, NCT01813071) <i>Phase I: completed (ClinicalTrials.gov identifiers NCT02934178, NCT01813071)</i>	Перорально. Взрослые 18–39 лет <i>Oral. Adults (18–39 years)</i>	[26, 27] Сноска ⁵ <i>Footnote⁵</i>
WRSS2 WRSS3	Национальный институт аллергических и инфекционных болезней, США <i>National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA</i>	Штамм <i>S. sonnei</i> , аттенуированный путем удаления генов <i>virG</i> , <i>senA</i> и <i>senB</i> <i>S. sonnei</i> attenuated by deletion of <i>virG</i> , <i>senA</i> , and <i>senB</i> genes Штамм <i>S. sonnei</i> , аттенуированный путем удаления генов <i>virG</i> , <i>senA</i> , <i>senB</i> , <i>msbB2</i> <i>S. sonnei</i> attenuated by deletion of <i>virG</i> , <i>senA</i> , <i>senB</i> , <i>msbB2</i> genes	Завершена I фаза КИ вакцин WRSS2 и WRSS3 (per. № NCT01336699). Проведение II фазы испытаний вакцины WRSS2; июль 2022 – январь 2023 (per. № NCT04242264) <i>Phase I (WRSS2 and WRSS3): completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT01336699)</i> <i>Phase II (WRSS2): in progress, July 2022 – January 2023 (ClinicalTrials.gov identifier NCT04242264)</i>	Перорально. Взрослые от 18 до 45 лет <i>Oral. Adults (18–45 years)</i>	[28] Сноска ⁶ <i>Footnote⁶</i>
SC599	Институт Пастера, Франция <i>Institut Pasteur, France</i>	Штамм <i>S. dysenteriae</i> 1, аттенуированный путем удаления генов <i>icsA</i> , <i>ent</i> , <i>fep</i> и <i>stxA</i> <i>S. dysenteriae</i> 1 attenuated by deletion of <i>icsA</i> , <i>ent</i> , <i>fep</i> , and <i>stxA</i> genes	Завершена II фаза КИ (per. № NCT00210288) <i>Phase II: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT00210288)</i>	Перорально. Взрослые от 18 до 50 лет <i>Oral. Adults (18–50 years)</i>	[29] Сноска ⁷ <i>Footnote⁷</i>
WRSSd1	Армейский научно-исследовательский институт имени Уолтера Рида, США <i>Walter Reed Army Institute of Research, USA</i>	<i>S. dysenteriae</i> 1 штамм 1617, аттенуированный путем удаления генов <i>virG(icsA)</i> , <i>stxAB</i> <i>S. dysenteriae</i> 1 strain 1617 attenuated by deletion of <i>virG(icsA)</i> and <i>stxAB</i> genes	Завершена I фаза КИ <i>Phase I: completed</i>	Перорально. Взрослые от 18 до 45 лет <i>Oral. Adults (18–45 years)</i>	[30]

⁵ Shigella WRSS1 vaccine trial in Bangladesh. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02934178>

⁶ Safety and immunogenicity of two live, attenuated oral Shigella sonnei vaccines: WRSS2 and WRSS3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01336699>
Phase 2 Shigella vaccine and challenge. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04242264>

⁷ Healthy adult volunteer study for two doses of a Shigella vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00210288>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клинических исследований <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участников клинических исследований <i>Route of administration. Age of trial participants</i>	Источник <i>Reference</i>
Shigella-ETEC CVD (1208S-122)	Мэрилендский университет, Балтимор, США <i>University of Maryland, Baltimore, USA</i>	Штамм <i>S. flexneri</i> 2a, аттенуированный путем удаления генов <i>guaBA</i> , <i>sen</i> , <i>set</i> , экспрессирующий антиген CFA/I и термолabile ETEC энтеротоксин ETEC <i>S. flexneri 2a attenuated by deletion of guaBA, sen, and set genes, expressing the CFA/I antigen and the heat-labile ETEC enterotoxin</i>	Проведение I фазы КИ; июнь 2022 – декабрь 2024 (рег. № NCT04634513) <i>Phase I: in progress, June 2022 – December 2024 (ClinicalTrials.gov identifier NCT04634513)</i>	Перорально. Взрослые от 18 до 49 лет <i>Oral. Adults (18–49 years)</i>	Сноска ⁸ <i>Footnote⁸</i>
ShigEETEC	Evelique Biotechnologies GmbH, Австрия <i>EveliQure Biotechnologies GmbH, Austria</i>	Штамм <i>S. flexneri</i> 2a, аттенуированный путем удаления генов <i>rjbF</i> , <i>setBA</i> , <i>ipaBC</i> , экспрессирующий термолabile ETEC энтеротоксин и термостабильный токсин ETEC <i>S. flexneri 2a, attenuated by deletion of rjbF, setBA, and ipaBC genes, expressing two ETEC enterotoxins (heat-labile and heat-stable toxins)</i>	I фаза КИ (начало – сентябрь 2020). На проведение II фазы КИ заключен государственный контракт (№ 75N93020C00048) с Национальным институтом аллергических и инфекционных болезней, США <i>Phase I: in progress, started in September 2020; Phase II to be funded by the National Institute of Allergy and Infectious Diseases (contract #75N93020C00048)</i>	Перорально. Взрослые <i>Oral. Adults</i>	[31] Сноска ⁹ <i>Footnote⁹</i>
Sf2aWC	Программа соответствующих технологий в области здравоохранения, США <i>Program for Appropriate Technology in Health, USA</i>	<i>S. flexneri</i> 2a штамм 2457T, инактивированный формалином <i>Formalin-inactivated S. flexneri 2a strain 2457T</i>	Завершена I фаза КИ (рег. № NCT01509846). II фаза испытаний (№ NCT03038243) отменена по причине отсутствия финансирования <i>Phase I: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT01509846) Phase II: withdrawn for lack of funding (ClinicalTrials.gov identifier NCT03038243)</i>	Перорально. Взрослые от 18 до 45 лет <i>Oral. Adults (18–45 years)</i>	[32] Сноска ¹⁰ <i>Footnote¹⁰</i>

⁸ Shigella CVD 31000: study of responses with Shigella-ETEC vaccine strain CVD 1208S-122. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634513>

⁹ ShigEETECvax. <https://www.euvaccine.eu/diarrheal-diseases/ShigEETECvax>

¹⁰ Safety study of inactivated Shigella whole-cell vaccine in adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01509846>
Safety, immunogenicity and efficacy study of inactivated whole-cell Shigella flexneri 2a vaccine with and without dmLT in adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03038243>

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клинических исследований <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участников клинических исследований <i>Route of administration. Age of trial participants</i>	Источник <i>Reference</i>
ShigOraVax	Центр исследований инфекционных заболеваний в Замбии, Замбия; Европейская инициатива по вакцинации, Германия; Группа исследований и действий в области здравоохранения, Буркина-Фасо; Лаборатории Хиллемана, Индия; Медицинский центр Лейденского университета, Бельгия; Гетеборгский университет, Швеция <i>Centre for Infectious Disease Research in Zambia, Zambia; European Vaccine Initiative, Germany; Groupe de Recherche Action en Santé, Burkina Faso; Hilleman Laboratories, India; Leiden University Medical Centre, Belgium; University of Gothenburg, Sweden</i>	Инактивированные штаммы <i>S. flexneri</i> (2a, 3a, 6), <i>S. sonnei</i> <i>Inactivated S. flexneri (strains 2a, 3a, 6) and S. sonnei</i>	Завершение I/II фаз КИ (сентябрь 2024), в рамках программы Партнерства по клиническим испытаниям в Европе и развивающихся странах по гранту ЕС № RIA2018V-2308 (рег. № NCT04312906) <i>Phase I/II: in progress, due in September 2024, part of the European & Developing Countries Clinical Trials Partnership programme supported by the European Union under grant agreement RIA2018V-2308 (ClinicalTrials.gov identifier NCT04312906)</i>	Перорально. Дети до 5 лет <i>Oral. Children (under 5 years)</i>	Сноска ¹¹ <i>Footnote¹¹</i>

Примечание. КИ – клинические исследования, ЕТЕС – энтеротоксигенные *E. coli*.
Note. ETEC – enterotoxigenic *E. coli*.

в эндемичном по дизентерии Зонне регионе. Испытания показали, что уровень заболеваемости шигеллезом в группе лиц, вакцинированных препаратом Шигеллвак, существенно ниже данного показателя в когорте плацебо – 0,55 против 7,89 случаев на 1000 человек. По результатам испытаний коэффициент эффективности препарата Шигеллвак и индекс эффективности составили 92,4 и 14,3% соответственно¹².

Проведение иммунизации вакциной Шигеллвак рекомендуется для лиц, относящихся к группам риска¹³. Профилактические прививки против шигеллеза в Российской Федерации включены в национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям¹⁴.

Ввиду того, что значительная доля заболеваемости шигеллезом вызвана *S. flexneri*, актуальным направлением является разработка вакцины против дизентерии Флекснера.

Успешно прошел III фазу КИ отечественный вакцинный препарат для профилактики дизентерии Флекснера ФЛЕКСВАК® (ООО «Гритвак», Российская Федерация), представляющий собой водный раствор модифицированных липополисахаридов, извлеченных из вирулентной культуры *S. flexneri*. Модификация липополисахаридов заключается в химической детоксикации, позволившей резко снизить токсичность и пирогенность, но не затронувшей O-специфический полисахарид, отвечающий за антиген-

¹¹ The ShigOraVax project. <https://www.shigoravax.org/>
<https://www.euvaccine.eu/diarrheal-diseases/ShigOraVax>
A baseline study in support of clinical evaluation of an oral Shigella vaccine development in Africa. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04312906>

¹² Зверев ВВ, Хаитов РМ, ред. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.

¹³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Шигеллвак (вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная); PN002660/01-201119.

¹⁴ Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

ные свойства [42]. В ходе исследований, проведенных на группе добровольцев от 18 до 60 лет, при однократном введении вакцины в дозировке 125 мкг/0,5 мл препарат показал безопасность, высокую иммуногенность и низкую реактогенность¹⁵.

Конъюгированные полисахаридные вакцины

Поскольку около 30% случаев шигеллеза различной этиологии приходится на детей в возрасте до 5 лет [2], разработка вакцин для этой возрастной категории является одной из первоочередных задач. Перспективными в данном отношении могут стать конъюгированные вакцинные препараты (табл. 3).

По данным K.L. Kotloff с соавт. [3], впервые концепция применения полисахаридных вак-

цин, конъюгированных с белковыми носителями, для иммунизации младенцев и детей в возрасте от 2 до 5 лет против инфекций, вызываемых *Shigella* spp. и другими кишечными патогенами, была озвучена J.B. Robbins и R. Schneerson, что привлекло значительный интерес ученых к данному направлению исследований и положило начало этапу разработки конъюгированных вакцинных препаратов против шигеллеза. КИ конъюгированного препарата, полученного путем связывания O-антигена *S. sonnei* с рекомбинантным экзопротеином A *Pseudomonas aeruginosa* (rEPA), показали высокую эффективность у взрослых в возрасте 18–22 года (74%) [43] и детей 3–4 лет (71%) [44], однако среди детей 2–3 лет была продемонстрирована низкая эффективность (36%), при полном ее отсутствии у детей в возрасте 1–2 года [44].

Таблица 2. Неконъюгированные полисахаридные вакцины и вакцинные кандидаты для профилактики шигеллеза
Table 2. Unconjugated polysaccharide vaccines and vaccine candidates for the prevention of shigellosis

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клинических испытаний <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участников клинических исследований <i>Route of administration. Age of trial participants</i>	Источник <i>Reference</i>
Шигеллвак® <i>Shigellvac®</i>	ООО «Гритвак», Российская Федерация <i>Gritvac OOO, Russia</i>	Низкотоксичный полисахарид <i>S. sonnei</i> , очищенный ферментативными и физико-химическими методами <i>Low-toxicity polysaccharide of S. sonnei, purified by enzymatic and physicochemical methods</i>	Препарат зарегистрирован <i>The vaccine is licensed</i>	Внутримышечно, подкожно. Дети от 3 лет, взрослые <i>Intramuscular, subcutaneous. Children (aged 3 and older), adults</i>	Сноска ¹⁶ <i>Footnote¹⁶</i>
ФЛЕКСВАК® <i>FLEXVAC®</i>	ООО «Гритвак», Российская Федерация <i>Gritvac OOO, Russia</i>	Модифицированные липополисахариды <i>S. flexneri</i> серотипы 2a, 3a, 1b, Y, 6, очищенные ферментативными и физико-химическими методами <i>Modified lipopolysaccharides of S. flexneri serotypes 2a, 3a, 1b, Y, 6, purified by enzymatic and physicochemical methods</i>	Завершена III фаза КИ (Протокол ФКК-III-07/18) <i>Phase III: completed (Protocol FKK-III-07/18)</i>	Подкожно. Взрослые от 18 до 60 лет <i>Subcutaneous. Adults (18–60 years)</i>	[33] Сноска ¹⁷ <i>Footnote¹⁷</i>

Примечание. КИ – клинические исследования.

¹⁵ Протокол ФКК-III-07/18. Открытое несравнительное исследование безопасности и иммуногенности вакцины ФЛЕКСВАК® на добровольцах в возрасте 18–60 лет. 04.04.2019–01.12.2020. Реестр Клинических исследований. <https://clinical.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/161-04.04.2019.html>

¹⁶ Зверев ВВ, Хаитов РМ, ред. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Шигеллвак (вакцина дизентерийная против шигелл Зонне полисахаридная); PN002660/01-201119.

¹⁷ Протокол ФКК-III-07/18. Открытое несравнительное исследование безопасности и иммуногенности вакцины ФЛЕКСВАК® на добровольцах в возрасте 18–60 лет. 04.04.2019–01.12.2020. Реестр Клинических исследований. <https://clinical.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/161-04.04.2019.html>

В сентябре 2019 г. начались КИ (I/II фаза) четырехвалентной конъюгированной вакцины *Shigella*4V с участием лиц в возрасте от 9 мес. до 5 лет¹⁸. Проведение исследований включает два этапа: 1-й этап – оценка безопасности и реактогенности вакцины при иммунизации в первую очередь взрослых, а затем детей и младенцев; 2-й этап – оценка иммуногенности вакцины при иммунизации младенцев в возрасте 9 мес. и определение оптимальной иммунизирующей дозы. Препарат проходит испытания в двух формах: с применением адъюванта и без применения адъюванта. Двухвалентная конъюгированная вакцина ZF0901¹⁹ (Beijing Zhifei Luzhu Biopharmaceutical Co., Ltd, Китай), полученная на основе O-специфических полисахаридов *S. sonnei* и *S. flexneri* 2a, конъюгированных со столбнячным анатоксином, успешно прошла II фазу КИ, продемонстрировав высокую иммуногенность при вакцинации детей в возрасте от 3 мес. до 5 лет при отсутствии серьезных нежелательных явлений [34].

Испытания полисахаридных вакцин против шигеллеза, полученных с применением технологии биоконъюгации, продемонстрировали иммуногенные и протективные свойства данного типа препаратов [35]. В КИ фазы II, проведенных компанией LimmaTech Biologics AG (Швейцария) с участием лиц в возрасте 18–45 лет, показано, что эффективность защиты кандидатной биоконъюгированной вакцины Flexyn2a против тяжелого протекания заболевания составила 72,4% [36]. В КИ (фаза I) другой кандидатной биоконъюгированной вакцины, GVXN SD133 (GlycoVaxyn AG, Швейцария), выявлен удовлетворительный профиль безопасности препарата. Установлено, что введение кандидатной вакцины в двух концентрациях (2 мкг и 10 мкг O-полисахарида *Shigella dysenteriae* 1, конъюгированного rEPA) приводит к индукции гуморального иммунного ответа в обеих группах вакцинированных. Статистически значимой разницы между средними геометрическими значениями титров антител классов IgG и IgA двух групп вакцинированных не установлено [37].

Таблица 3. Полисахаридные конъюгированные вакцинные кандидаты для профилактики шигеллеза
Table 3. Polysaccharide conjugate vaccine candidates for the prevention of shigellosis

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клинических испытаний <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участников клинических исследований <i>Route of administration. Age of trial participants</i>	Источник <i>Reference</i>
<i>Shigella sonnei</i> -rEPA	Национальный институт детского здоровья и развития человека, США <i>Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, USA</i>	O-специфический полисахарид <i>S. sonnei</i> , ковалентно связанный с rEPA <i>S. sonnei O-specific polysaccharide covalently bound to rEPA</i>	Завершена III фаза КИ (рег. № NCT00368316) <i>Phase III: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT00368316)</i>	Внутримышечно. Дети от 1 до 4 лет <i>Intramuscular. Children (1–4 years)</i>	[43, 44] Сноска ²⁰ <i>Footnote</i> ²⁰
<i>Shigella flexneri</i> 2a-rEPA	Национальный институт детского здоровья и развития человека, США <i>Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, USA</i>	O-специфический полисахарид <i>S. flexneri</i> 2a, ковалентно связанный с rEPA <i>S. flexneri 2a O-specific polysaccharide covalently bound to rEPA</i>	Завершена III фаза КИ (рег. № NCT00368316) <i>Phase III: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT00368316)</i>	Внутримышечно. Дети от 1 до 4 лет <i>Intramuscular. Children (1–4 years)</i>	[44] Сноска ²¹ <i>Footnote</i> ²¹

¹⁸ Immunogenicity and safety of *S. flexneri* 2a-*S. sonnei* bivalent conjugate vaccine in volunteers aged from 3 months to 5 years old. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865497>

¹⁹ Там же.

²⁰ Safety, immunogenicity, and efficacy of *Shigella* conjugate vaccines in 1–4 year olds in Israel. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00368316>

²¹ Там же.

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клиниче- ских испытаний <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участни- ков клинических исследований <i>Route of administration. Age of trial participants</i>	Источник <i>Reference</i>
1790GAHB (GSK3536852A)	GlaxoSmithKline, Великобритания <i>GlaxoSmithKline, UK</i>	<i>S. sonnei</i> 1790-GMMA комплекс: O-антиген / везикулы наружных мембран <i>S. sonnei</i> 1790-GMMA complex: O-antigen and outer membrane vesicles	Завершены I (№ NCT02017899, NCT02034500, NCT03089879) и II фазы КИ (рег. № NCT02676895, NCT03527173) <i>Phase I: completed (ClinicalTrials.gov identifiers NCT02017899, NCT02034500, NCT03089879) Phase II: completed (ClinicalTrials.gov identifiers NCT02676895, NCT03527173)</i>	Внутримышечно. Взрослые от 18 до 45 лет <i>Intramuscular. Adults (18–45 years)</i>	[38] Сноска ²² <i>Footnote²²</i>
SF2a-TT15	Мэрилендский университет, Балтимор, США <i>University of Maryland, Baltimore, USA</i>	Синтетический пента- декасахарид, имити- рующий O-антиген <i>S. flexneri</i> 2a, конъюги- рованный со столбняч- ным анатоксином <i>Synthetic pentadecasaccharide, imitating O-antigen of S. flexneri 2a, conjugated to tetanus toxoid</i>	Заверше- на I фаза КИ (№ NCT02797236). Завершение IIa фазы КИ – сен- тябрь 2022 (рег. № NCT04602975) и IIb (рег. № NCT04078022) фаз сентябрь 2022 г. <i>Phase I: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT02797236) Phase IIa: in progress, due in September 2022 (ClinicalTrials.gov identifier NCT04602975), Phase IIb: in progress, due in February 2021 (ClinicalTrials.gov identifier NCT04078022)</i>	Внутримышечно. IIa фаза – взрос- лые (18–50 лет), дети (2–5 лет), младенцы (9 мес.). IIb фаза – взрос- лые от 18 до 45 лет <i>Intramuscular. Phase IIa: adults (18–50 years), children (2–5 years), infants (9 months). Phase IIb: adults (18–45 years)</i>	[45] Сноска ²³ <i>Footnote²³</i>

²² A phase 1, dose-escalation study to evaluate a new *Shigella sonnei* vaccine in healthy adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017899>
Evaluate a new *Shigella sonnei* vaccine administered either by intradermal, intranasal, or intramuscular route in healthy adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034500>
A study to evaluate safety and immunogenicity of 1 booster dose of 1790GAHB vaccine in healthy adults primed with 3 doses of 1790GAHB vaccine in study H03_01TP compared to 1 vaccination of 1790GAHB in either subjects who received placebo in the same study or naive subjects not part of H03_01TP study. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03089879>
A study of the safety and immune response of 2 doses of a new *Shigella* vaccine in Kenyan adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02676895>
A study to evaluate the efficacy, safety, and immunogenicity of a vaccine designed to protect against infection with *Shigella sonnei* in healthy adults. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03527173>

²³ SF2a-TT15 conjugate vaccine in healthy adult volunteers. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02797236>
A study to investigate the safety and immunogenicity of the SF2a-TT15 synthetic carbohydrate-based conjugate vaccine against *Shigella flexneri* 2a (GlycoShig3). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04602975>
Shigella CVD 30000: study of responses to vaccination with *Shigella* vaccine. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04078022>

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клинических испытаний <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участников клинических исследований <i>Route of administration. Age of trial participants</i>	Источник <i>Reference</i>
Flexyn2a (биоconjugат) <i>Flexyn2a (bioconjugate)</i>	LimmaTech Biologics AG, Швейцария <i>LimmaTech Biologics AG, Switzerland</i>	О-полисахарид <i>S. flexneri</i> 2a, полученный путем экспрессии в <i>E. coli</i> , конъюгированный с rEPA <i>O-polysaccharide of S. flexneri 2a, expressed in E. coli and conjugated to rEPA</i>	Завершены I и II фазы КИ (рег. № NCT02388009, NCT02646371) <i>Phases I and II: completed (ClinicalTrials.gov identifiers NCT02388009, NCT02646371)</i>	Внутримышечно. Взрослые от 18 до 50 лет <i>Intramuscular. Adults (18–50 years)</i>	[36] Сноска ²⁴ <i>Footnote²⁴</i>
GVXN SD133 (биоconjugат) <i>GVXN SD133 (bioconjugate)</i>	GlycoVaxyn AG, Швейцария <i>GlycoVaxyn AG, Switzerland</i>	О-полисахарид <i>S. dysenteriae</i> 1, полученный путем экспрессии в <i>E. coli</i> , конъюгированный с rEPA <i>O-polysaccharide of S. dysenteriae 1, expressed in E. coli and conjugated to rEPA</i>	Завершена I фаза КИ (рег. № NCT01069471) <i>Phase I: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT01069471)</i>	Внутримышечно. Взрослые от 18 до 50 лет <i>Intramuscular. Adults (18–50 years)</i>	[37] Сноска ²⁵ <i>Footnote²⁵</i>
ZF0901	Beijing Zhifei Luzhu Biopharmaceutical Co., Ltd, Китай <i>Beijing Zhifei Luzhu Biopharmaceutical Co., Ltd, China</i>	Очищенные О-специфичные полисахариды <i>S. sonnei</i> и <i>S. flexneri</i> 2a, конъюгированные со столбнячным анатоксином <i>O-specific polysaccharides of S. flexneri 2a and S. sonnei, purified and conjugated to tetanus toxoid</i>	Завершена II фаза КИ (рег. № NCT04865497) <i>Phase II: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT04865497)</i>	Внутримышечно. Дети от 3 месяцев до 5 лет. <i>Intramuscular. Infants (3–24 months), children (2–5 years)</i>	[34] Сноска ²⁶ <i>Footnote²⁶</i>
<i>Shigella</i> 4V	LimmaTech Biologics AG, Швейцария <i>LimmaTech Biologics AG, Switzerland</i>	О-полисахариды <i>S. sonnei</i> , <i>S. flexneri</i> 2a, <i>S. flexneri</i> 3a, <i>S. flexneri</i> 6, конъюгированные с rEPA <i>O-polysaccharides of S. sonnei, S. flexneri 2a, S. flexneri 3a, and S. flexneri 6, conjugated to rEPA</i>	Завершение I/II фаз КИ июль 2022 г. (рег. № NCT04056117) <i>Phase I/II: in progress, due in July 2022 (ClinicalTrials.gov identifier NCT04056117)</i>	Внутримышечно. Младенцы 9±1 мес., дети от 2 до 5 лет, взрослые от 18 до 50 лет <i>Intramuscular. Infants (9±1 months), children (2–5 years), and adults (18–50 years)</i>	Сноска ²⁷ <i>Footnote²⁷</i>

Примечание. КИ — клинические исследования, rEPA — рекомбинантный экзопротеин А *P. aeruginosa*.
Note. rEPA—recombinant exoprotoein A of *P. aeruginosa*.

²⁴ Safety and tolerability of a bioconjugate vaccine against *Shigella flexneri* 2a. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02388009> Phase 2b challenge study with the bioconjugate vaccine Flexyn2a. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02646371>

²⁵ Safety and reactogenicity of bioconjugate vaccine to prevent Shigella. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01069471>

²⁶ Immunogenicity and safety of *S. flexneri* 2a–*S. sonnei* bivalent conjugate vaccine in volunteers aged from 3 months to 5 years old. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865497>

²⁷ A study to determine if a new Shigella vaccine is safe, induces immunity and the best dose among Kenyan infants. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056117>

Таблица 4. Вакцинные кандидаты для профилактики шигеллеза на основе белковых антигенов
Table 4. Protein antigen-based vaccine candidates for the prevention of shigellosis

Наименование вакцинного препарата <i>Vaccine name</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Действующее вещество <i>Active ingredient</i>	Стадия клинических испытаний <i>Clinical trial status</i>	Путь введения. Возраст участников клинических исследований. <i>Route of administration. Age of trial participants.</i>	Источник <i>Reference</i>
Invaplex 50	Командование медицинских исследований и разработок армии США, США <i>U.S. Army Medical Research and Development Command, USA</i>	Макромолекулярный комплекс О-полисахарида <i>S. flexneri</i> 2a штамм 2457T и белков IpaB, IpaC и IpaD <i>A macromolecular complex containing O-polysaccharide of S. flexneri 2a strain 2457T with IpaB, IpaC, and IpaD proteins</i>	Завершена II стадия КИ (рег. № NCT00485134) <i>Phase II: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT00485134)</i>	Интраназально. Взрослые от 18 до 45 лет <i>Intranasal. Adults (18–45 years)</i>	[40] Сноска ²⁸ <i>Footnote²⁸</i>
InvaplexAR	Командование медицинских исследований и разработок армии США, США <i>U.S. Army Medical Research and Development Command, USA</i>	Макромолекулярный комплекс О-полисахарида <i>S. flexneri</i> 2a штамм 2457T и белков IpaB, IpaC <i>A macromolecular complex containing O-polysaccharide of S. flexneri 2a strain 2457T with IpaB and IpaC proteins</i>	Завершена I стадия КИ (рег. № NCT02445963) <i>Phase I: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT02445963)</i>	Интраназально. Взрослые от 18 до 45 лет <i>Intranasal. Adults (18–45 years)</i>	Сноска ²⁹ <i>Footnote²⁹</i>
InvaplexAR-DETOX	Программа соответствующих технологий в области здравоохранения, США <i>Program for Appropriate Technology in Health, USA</i>	Макромолекулярный комплекс деацетилированного О-полисахарида, генетически аттенуированного путем удаления гена <i>msbB</i> мутантного штамма <i>S. flexneri</i> 2a и белков IpaB, IpaC <i>A macromolecular complex containing under-acylated O-polysaccharide of S. flexneri 2a mutant strain, genetically attenuated by deletion of msbB, with IpaB and IpaC proteins</i>	Завершена I стадия КИ (рег. № NCT03869333) <i>Phase I: completed (ClinicalTrials.gov identifier NCT03869333)</i>	Внутримышечно. Взрослые от 18 до 50 лет <i>Intramuscular. Adults (18–50 years)</i>	Сноска ³⁰ <i>Footnote³⁰</i>

Примечание. КИ – клинические исследования.

Вакцинные кандидаты на основе белковых антигенов и комбинированные вакцинные препараты

Одним из перспективных направлений в области разработки вакцинных препаратов, обеспечивающих перекрестную защиту против *Shigella* spp., является создание субъединичных вакцин на основе Ipa-белков или комплекса липополисахаридов *Shigella* spp. и Ipa-белков (табл. 4) [40,

41, 46]. Препарат InvaplexAR-DETOX (PATH, США) на основе О-полисахарида *S. flexneri* 2a и белков IpaB и IpaC в фазе I КИ продемонстрировал высокую иммуногенность и безопасность, отмечена индукция выраженных антительных ответов к трем основным компонентам вакцинного кандидата (О-полисахарид, IpaB и IpaC белки)³¹.

Активно развивается направление поиска новых, наиболее иммуногенных вакцинных

²⁸ *Shigella flexneri* 2a Invaplex 50 vaccine dose finding and assessment of protection. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00485134>

²⁹ Immunogenicity and safety of *S. flexneri* 2a–*S. sonnei* bivalent conjugate vaccine in volunteers aged from 3 months to 5 years old. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04865497>

³⁰ A study to determine if a new *Shigella* vaccine is safe, induces immunity and the best dose among Kenyan infants. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04056117>

³¹ Dose escalating study of intramuscular Invaplex[AR-DETOX]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03869333>

кандидатов на основе белков наружных мембран *Shigella* spp. [39], в том числе с помощью технологий обратной вакцинологии (reverse vaccinology) [47].

Важным направлением является разработка комбинированных вакцин для профилактики шигеллеза и других бактериальных кишечных инфекций. Исследования в области разработки живых аттенуированных вакцин против инфекций, вызываемых *Shigella* spp. и энтеротоксигенными штаммами *E. coli* (EТЕС), достигли I–II фаз КИ³² [31]. Живая аттенуированная вакцина против инфекций, вызываемых *S. sonnei* и *Salmonella typhi*, и конъюгированная вакцина против инфекций, вызываемых *Shigella* spp., EТЕС, *Campylobacte jejuni*, находятся на этапе доклинических испытаний [48].

Наряду с аспектами безопасности и иммуногенности вакцинных кандидатов, существенную роль в процессе разработки новых препаратов играет фармако-экономическая эффективность их применения. Анализ потенциальной социально-экономической эффективности вакцинации против шигеллеза в 79 странах с высокой эпидемиологической нагрузкой (страны со средним и низким уровнем дохода), произведенный на основании модели, включающей данные по иммунизации детей в возрасте до 5 лет (с эффективностью 60%) и охватывающей период времени в течение 10 лет после ее проведения, показал, что вакцинация может предотвратить более 52% детских смертей, вызванных шигеллезом [49].

Заключение

На фоне непрерывно возрастающей устойчивости *Shigella* spp. к антимикробным препаратам наиболее эффективным способом сдерживания распространения шигеллеза является иммунизация населения. Однако вакцинопрофилактика этой инфекции не носит повсеместный характер. Невзирая на существенные финансовые потоки и усилия значительного количества научных кол-

лективов, направленные на разработку вакцинных препаратов для профилактики шигеллеза, в настоящее время на мировом рынке зарегистрирована только одна вакцина против шигеллеза (производства Российской Федерации).

Анализ перспективных направлений разработки данных препаратов показал, что:

- в настоящее время существует несколько направлений исследований в области создания вакцин против шигеллеза; значительное количество вакцинных кандидатов достигло различных стадий клинических испытаний, показав свою безопасность и высокую иммуногенность, однако на данном этапе преждевременно делать вывод о том, какие типы вакцин наиболее эффективны и безопасны;
- использование полисахаридных антигенов в качестве вакцинных препаратов против шигеллеза приводит к формированию эффективного иммунного ответа, что подтверждено внедрением в практику здравоохранения отечественной шигеллезной полисахаридной вакцины;
- перспективным направлением в создании вакцин против шигеллеза для иммунизации младенцев и детей в возрасте от 2 до 5 лет является разработка полисахаридных вакцин, конъюгированных с белковыми носителями;
- продолжаются исследования в области разработки субъединичных вакцин на основе Iра-белков и белков наружных мембран *Shigella* spp.; отсутствие серологической специфичности данных белков, позволяет препаратам на основе этих антигенов претендовать на лидирующие позиции в ряду вакцинных кандидатов;
- приоритетным направлением развития вакцинопрофилактики острых кишечных инфекций является разработка комбинированных вакцин, позволяющих увеличить охват населения иммунизацией и эффективно контролировать заболеваемость в эндемичных регионах.

Литература/References

1. Khalil IA, Troeger C, Blacker BF, Rao PC, Brown A, Atherly DE, et al. Morbidity and mortality due to *Shigella* and enterotoxigenic *Escherichia coli* diarrhoea: the Global Burden of Disease Study 1990–2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1229–40. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30475-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30475-4)
2. Troeger C, Blacker BF, Khalil I, Rao PC, Cao S, Zimsen SRM, et al. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(11):1211–28. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30362-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30362-1)
3. Kotloff KL, Riddle MS, Platts-Mills JA, Pavlinac P, Zaidi AKM. Shigellosis. *Lancet.* 2018;391(10122):801–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33296-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33296-8)
4. Liu B, Knirel YA, Feng L, Perepelov AV, Senchenkova SN, Wang Q, et al. Structure and genetics of *Shigella* O antigens. *FEMS Microbiol Rev.* 2008;32(4):627–53. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2008.00114.x>

³² *Shigella* CVD 31000: study of responses with *Shigella*-EТЕС vaccine strain CVD 1208S-122. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04634513>

5. Wu Y, Lau HK, Lee T, Lau DK, Payne J. *In silico* serotyping based on whole-genome sequencing improves the accuracy of *Shigella* identification. *Appl Environ Microbiol.* 2019;85(7):e00165-19. <https://doi.org/10.1128/AEM.00165-19>
6. Mattock E, Blocker AJ. How do the virulence factors of *Shigella* work together to cause disease? *Front Cell Infect Microbiol.* 2017;7:64. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00064>
7. Barry EM, Pasetti MF, Szein MB, Fasano A, Kotloff KL, Levine MM. Progress and pitfalls in *Shigella* vaccine research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(4):245–55. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2013.12>
8. Shad AA, Shad WA. *Shigella sonnei*: virulence and antibiotic resistance. *Arch Microbiol.* 2021;203:45–58. <https://doi.org/10.1007/s00203-020-02034-3>
9. Черепанова ЕА, Симонова ЕГ, Раичич РР, Линок АВ, Филатов НН. Оценка эпидемиологического риска в системе надзора за актуальными для Российской Федерации острыми кишечными инфекциями. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНУСО.* 2018;(3):23–8. [Cherepanova EA, Simonova EG, Raichich RR, Linok AV, Filatov NN. Assessment of epidemiological risk in the system of surveillance for acute intestinal infections relevant to the Russian Federation. *Public Health and Life Environment – PH&LE.* 2018;(3):23–8 (In Russ.)]
10. Njamkepo E, Fawal N, Tran-Dien A, Hawkey J, Strockbine N, Jenkins C, et al. Global phylogeography and evolutionary history of *Shigella dysenteriae* type 1. *Nat Microbiol.* 2016;1:16027. <https://doi.org/10.1038/nmicrobiol.2016.27>
11. Baker S, The HC. Recent insights into *Shigella*: a major contributor to the global diarrhoeal disease burden. *Curr Opin Infect Dis.* 2018;31(5):449–54. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000475>
12. Kozyreva VK, Jospin G, Greninger AL, Watt JP, Eisen JA, Chaturvedi V. Recent outbreaks of shigellosis in California caused by two distinct populations of *Shigella sonnei* with either increased virulence or fluoroquinolone resistance. *mSphere.* 2016;1(6):e00344–16. <https://doi.org/10.1128/msphere.00344-16>
13. Ranjbar R, Farahani A. *Shigella*: antibiotic-resistance mechanisms and new horizons for treatment. *Infect Drug Resist.* 2019;12:3137–67. <https://doi.org/10.2147/IDR.S219755>
14. Soltan Dallal MM, Omid S, Douraghi M, Haghi Ashiani MT, Sharifi Yazdi MK, Okazi A. Molecular analysis of integrons and antimicrobial resistance profile in *Shigella* spp. isolated from acute pediatric diarrhea patients. *GMS Hyg Infect Control.* 2018;13:Doc02. <https://dx.doi.org/10.3205/dgkh000308>
15. Thompson CN, Duy PT, Baker S. The rising dominance of *Shigella sonnei*: an intercontinental shift in the etiology of bacillary dysentery. *PLoS Negl Trop Dis.* 2015;9(6):e0003708. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003708>
16. Chung The H, Bodhidatta L, Pham DT, et al. Evolutionary histories and antimicrobial resistance in *Shigella flexneri* and *Shigella sonnei* in Southeast Asia. *Commun Biol.* 2021;4:353. <https://doi.org/10.1038/s42003-021-01905-9>
17. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet DL, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(3):318–27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
18. Brunner K, Samassa F, Sansonetti PJ, Phalipon A. *Shigella*-mediated immunosuppression in the human gut: subversion extends from innate to adaptive immune responses. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(6):1317–25. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1594132>
19. Cohen D, Muhsen K. Vaccines for enteric diseases. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(6):1205–14. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1611200>
20. Levine MM, Kotloff KL, Barry EM, Pasetti MF, Szein MB. Clinical trials of *Shigella* vaccines: two steps forward and one step back on a long, hard road. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(7):540–53. <https://doi.org/10.1038/nrmicro1662>
21. Cohen D, Green MS, Block C, Slepon R, Ofek I. Prospective study of the association between serum antibodies to lipopolysaccharide O antigen and the attack rate of shigellosis. *J Clin Microbiol.* 1991;29(2):386–9. <https://doi.org/10.1128/jcm.29.2.386-389.1991>
22. Clarkson KA, Frenck RW, Jr, Dickey M, Suvarnapunya AE, Chandrasekaran L, Weerts HP, et al. Immune response characterization after controlled infection with lyophilized *Shigella sonnei* 53G. *mSphere.* 2020;5(5):e00988-19. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00988-19>
23. Ferreccio C, Prado V, Ojeda A, Cayyazo M, Abrego P, Guers L, Levine MM. Epidemiologic patterns of acute diarrhea and endemic *Shigella* infections in a poor periurban setting in Santiago, Chile. *Am J Epidemiol.* 1991;134(6):614–27. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116134>
24. Livio S, Strockbine NA, Panchalingam S, Tennant SM, Barry EM, Marohn ME, et al. *Shigella* isolates from the global enteric multicenter study inform vaccine development. *Clin Infect Dis.* 2014;59(7):933–41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu468>
25. DuPont HL, Hornick RB, Snyder MJ, Libonati JP, Formal SB, Gangarosa EJ. Immunity in shigellosis. II. Protection induced by oral live vaccine or primary infection. *J Infect Dis.* 1972;125(1):12–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/125.1.12>
26. Sarker P, Mily A, Ara A, Haque F, Maier N, Wierzb TF, et al. Functional antibodies and innate immune responses to WRSS1, a live oral *Shigella sonnei* vaccine candidate, in Bangladeshi adults and children. *J Infect Dis.* 2021;224(12 Suppl 2):S829–39. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab395>
27. Raqib R, Sarker P, Zaman K, Alam NH, Wierzb TF, Maier N, et al. A phase I trial of WRSS1, a *Shigella sonnei* live oral vaccine in Bangladeshi adults and children. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(6):1326–37. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1575165>
28. Venkatesan MM, Ballou C, Barnoy S, McNeal M, El-Khorazaty J, Frenck R, Baqar S. Antibody in Lymphocyte Supernatant (ALS) responses after oral vaccination with live *Shigella sonnei* vaccine candi-

- dates WRSs2 and WRSs3 and correlation with serum antibodies, ASCs, fecal IgA and shedding. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259361. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259361>
29. Launay O, Sadorge C, Jolly N, Poirier B, Béchet S, van der Vliet D, et al. Safety and immunogenicity of SC599, an oral live attenuated *Shigella dysenteriae* type-1 vaccine in healthy volunteers: results of a Phase 2, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2009;27(8):1184–91. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.12.021>
30. McKenzie R, Venkatesan MM, Wolf MK, Islam D, Grahek S, Jones AM, et al. Safety and immunogenicity of WRSd1, a live attenuated *Shigella dysenteriae* type 1 vaccine candidate. *Vaccine*. 2008;26(26):3291–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.03.079>
31. Harutyunyan S, Neuhauser I, Mayer A, Aichinger M, Szijártó V, Nagy G, et al. Characterization of ShigE-TEC, a novel live attenuated combined vaccine against *Shigellae* and ETEC. *Vaccines*. 2020;8(4):689. <https://doi.org/10.3390/vaccines8040689>
32. Chakraborty S, Harro C, Deneering B, Bream J, Bauers N, Dally L, et al. Evaluation of the safety, tolerability, and immunogenicity of an oral, inactivated whole-cell *Shigella flexneri* 2a vaccine in healthy adult subjects. *Clin Vaccine Immunol*. 2016;23(4):315–25. <https://doi.org/10.1128/CVI.00608-15>
33. Лёдов ВА, Апарин ПГ. Клинические исследования вакцинного препарата для профилактики дизентерии Флекснера на основе модифицированного липополисахарида *Shigella flexneri* (по результатам I фазы клинических исследований). *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;4(98):91–5. [Lyodov VA, Aparin PG. Clinical studies of the vaccine preparation for prevention of Flexner dysentery on the basis of modified *Shigella flexneri* lipopolysaccharide (based on the results of the I phase of clinical trials). *Acta Biomedica Scientifica*. 2014;4(98):91–5 (In Russ.)]
34. Mo Y, Fang W, Li H, Chen J, Hu X, Wang B, et al. Safety and immunogenicity of a *Shigella* bivalent conjugate vaccine (ZF0901) in 3-month- to 5-year-old children in China. *Vaccines*. 2022;10(1):33. <https://doi.org/10.3390/vaccines10010033>
35. Martin P, Alaimo C. The ongoing journey of a *Shigella* bioconjugate vaccine. *Vaccines*. 2022;10(2):212. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020212>
36. Talaat KR, Alaimo C, Martin P, Bourgeois AL, Dreyer AM, Kaminski RW, et al. Human challenge study with a *Shigella* bioconjugate vaccine: analyses of clinical efficacy and correlate of protection. *EBioMedicine*. 2021;66:103310. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103310>
37. Hatz CF, Bally B, Rohrer S, Steffen R, Kramme S, Siegrist CA. Safety and immunogenicity of a candidate bioconjugate vaccine against *Shigella dysenteriae* type 1 administered to healthy adults: a single blind, partially randomized Phase I study. *Vaccine*. 2015;33(36):4594–601. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.102>
38. Frenck RW, Jr, Conti V, Ferruzzi P, Ndiaye AGW, Parker S, McNeal MM, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the *Shigella sonnei* 1790GAHB GMMA candidate vaccine: results from a phase 2b randomized, placebo-controlled challenge study in adults. *EclinicalMedicine*. 2021;39:101076. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101076>
39. Qasim M, Wrage M, Nüse B, Mattner J. *Shigella* outer membrane vesicles as promising targets for vaccination. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):994. <https://doi.org/10.3390/ijms23020994>
40. Riddle MS, Kaminski RW, Williams C, Porter C, Baqar S, Kordis A, Gilliland T, et al. Safety and immunogenicity of an intranasal *Shigella flexneri* 2a Invaplex 50 vaccine. *Vaccine*. 2011;29(40):7009–19. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.033>
41. Turbyfill KR, Clarkson KA, Vortherms AR, Oaks EV, Kaminski RW. Assembly, biochemical characterization, immunogenicity, adjuvanticity, and efficacy of *Shigella* artificial Invaplex. *mSphere*. 2018;3(2):e00583-17. <https://doi.org/10.1128/mSphere.00583-17>
42. Ledov VA, Golovina ME, Markina AA, Knirel YA, L'vov VL, Kovalchuk AL, Aparin PG. Highly homogeneous tri-acylated S-LPS acts as a novel clinically applicable vaccine against *Shigella flexneri* 2a infection. *Vaccine*. 2019;37(8):1062–72. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.12.067>
43. Cohen D, Ashkenazi S, Green MS, Gdalevich M, Robin G, Slepon R, et al. Double-blind vaccine-controlled randomised efficacy trial of an investigational *Shigella sonnei* conjugate vaccine in young adults. *Lancet*. 1997;349(9046):155–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)06255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(96)06255-1)
44. Passwell JH, Ashkenazi S, Banet-Levi Y, Ramon-Saraf R, Farzam N, Lerner-Geva L, et al. Age-related efficacy of *Shigella* O-specific polysaccharide conjugates in 1–4-year-old Israeli children. *Vaccine*. 2010;28(10):2231–5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.12.050>
45. Cohen D, Atsmon J, Artaud C, Meron-Sudai S, Gougeon ML, Bialik A, et al. Safety and immunogenicity of a synthetic carbohydrate conjugate vaccine against *Shigella flexneri* 2a in healthy adult volunteers: a phase 1, dose-escalating, single-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(4):546–58. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30488-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30488-6)
46. Seo H, Duan Q, Zhang W. Vaccines against gastroenteritis, current progress and challenges. *Gut Microbes*. 2020;11(6):1486–517. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1770666>
47. Leow CY, Kazi A, Hisyam Ismail CMK, Chuah C, Lim BH, Leow CH, et al. Reverse vaccinology approach for the identification and characterization of outer membrane proteins of *Shigella flexneri* as potential cellular- and antibody-dependent vaccine candidates. *Clin Exp Vaccine Res*. 2020;9(1):15–25. <https://doi.org/10.7774/cevr.2020.9.1.15>
48. Walker R, Kaminski RW, Porter C, Choy RKM, White JA, Fleckenstein JM, et al. Vaccines for protecting infants from bacterial causes of diarrheal disease. *Microorganisms*. 2021;9(7):1382. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9071382>

49. Anderson JD, Bagamian KH, Muhib F, Baral R, Layner LA, Amaya M, et al. Potential impact and cost-effectiveness of future ETEC and *Shigella* vac-

cines in 79 low- and lower middle-income countries. *Vaccine X*. 2019;2:100024. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2019.100024>

Вклад авторов. *М.В. Абрамцева* – разработка дизайна обзорно-аналитического исследования; анализ и систематизация данных литературы; написание и редактирование текста рукописи; утверждение окончательного варианта статьи для публикации; *Е.О. Неманова* – сбор, анализ и систематизация данных литературы; написание текста рукописи; оформление и редактирование рукописи; *Н.С. Алехина* – сбор, анализ и систематизация данных литературы; оформление 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.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. *M.V. Abramtseva*—elaboration of the concept and design of the analytical review; analysis and systematisation of literature data; writing and editing of the text of the manuscript; approval of the final version of the article for publication; *E.O. Nemanova*—collection, analysis and systematisation of literature data; writing of the text of the manuscript; formatting and editing of the manuscript; *N.S. Alekhina*—collection, analysis and systematisation of literature data; formatting of the manuscript. **Acknowledgments.** The study reported in this publication was carried out as part of 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.** Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Об авторах / Authors

Абрамцева Марина Витальевна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-1303>
Abramtceva@expmed.ru

Неманова Екатерина Олеговна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-6379>
Nemanova@expmed.ru

Алехина Наталья Сергеевна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-4887>
NAlekhina@expmed.ru

Marina V. Abramtseva. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0714-1303>
Abramtceva@expmed.ru

Ekaterina O. Nemanova. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2604-6379>
Nemanova@expmed.ru

Natalia S. Alekhina. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1583-4887>
NAlekhina@expmed.ru

Поступила 28.03.2022
После доработки 06.07.2022
Принята к публикации 26.08.2022

Received 28 March 2022
Revised 6 July 2022
Accepted 26 August 2022