

Вакцины против вируса папилломы человека: организация и опыт проведения доклинических исследований

А.С. Коровкин , Т.Н. Никитина, Т.Ю. Козлова, Д.В. Горенков, А.Р. Волгин

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

 Коровкин Алексей Сергеевич; korovkinas@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Основным мероприятием в первичной профилактике заболеваний, вызываемых вирусом папилломы человека (ВПЧ), является вакцинация. Разработка новых вакцин-кандидатов ведется во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. В то же время серьезной проблемой на пути к внедрению новых ВПЧ-вакцин в практику здравоохранения является отсутствие четких и однозначных рекомендаций по проведению их доклинических исследований (ДКИ).

ЦЕЛЬ. Анализ нормативных документов, изучение опыта проведения ДКИ ВПЧ-вакцин и обобщение подходов к ДКИ, которые могут быть рекомендованы разработчикам и заявителям при регистрации новых вакцин для профилактики папилломавирусной инфекции, в том числе разрабатываемых в Российской Федерации.

ОБСУЖДЕНИЕ. Изучены как нормативные правовые документы ВОЗ, ИСН, ЕЭК, так и результаты экспериментальной части в рамках проведения ДКИ ВПЧ-вакцин. Зарегистрированные и разрабатываемые ВПЧ-вакцины схожи по своим характеристикам и конструктивным особенностям, но могут различаться по спектру перекрываемых серотипов и методам получения капсидного белка L1 ВПЧ. В настоящее время подтверждена роль белка L1 в формировании специфического протективного иммунитета, поэтому отсутствует необходимость проведения тестов заражения с использованием животных моделей. Моделирование папилломатоза может потребоваться при выборе альтернативных иммунологических мишеней или при изучении иного пути введения вакцины, отличного от парентерального. В программу ДКИ могут быть включены отдельные этапы по проведению комплексной оценки новых адъювантов и иных дополнительных компонентов в составе новых ВПЧ-вакцин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. На основании изучения международного опыта систематизированы методы и подходы к проведению ДКИ ВПЧ-вакцин. Сформулированы рекомендации для разработчиков ВПЧ-вакцин по планированию и организации ДКИ, включая изучение иммуногенности, токсикологических свойств, местной переносимости, необходимых для государственной регистрации новых препаратов.

Ключевые слова: папилломавирусные вакцины; папилломавирусная инфекция; ВПЧ-вакцины; вакцинация; капсидные белки; белок L1; адъюванты; серотипы ВПЧ; животные; доклинические исследования

Для цитирования: Коровкин А.С., Никитина Т.Н., Козлова Т.Ю., Горенков Д.В., Волгин А.Р. Вакцины против вируса папилломы человека: организация и опыт проведения доклинических исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024;24(3):243–254. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-243-254>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00026-24-01 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. А.С. Коровкин является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2024 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

© А.С. Коровкин, Т.Н. Никитина, Т.Ю. Козлова, Д.В. Горенков, А.Р. Волгин, 2024

Human papillomavirus vaccines: organisation and experience of preclinical studies

Alexey S. Korovkin ✉, Tatiana N. Nikitina, Tatiana Yu. Kozlova, Dmitry V. Gorenkov, Andrey R. Volgin

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

✉ Alexey S. Korovkin; korovkinas@expmed.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. Vaccination is the main measure for the primary prevention of human papillomavirus (HPV)-related diseases. The development of novel vaccine candidates is underway worldwide, including in the Russian Federation. At the same time, the clinical introduction of new HPV vaccines is seriously hampered by the lack of clear and unambiguous recommendations for conducting preclinical studies of these vaccines.

AIM. This study aimed to analyse regulatory documents on HPV vaccines, to study the experience of conducting preclinical studies, and to summarise the preclinical approaches that could be recommended for developers and applicants seeking approval for new preventive HPV vaccines, including the vaccines being developed in the Russian Federation.

DISCUSSION. The authors have analysed regulatory documents issued by the World Health Organisation (WHO), the International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH), and the Council of the Eurasian Economic Commission (EEC). Additionally, the authors have reviewed the experimental results of preclinical studies of HPV vaccines. The known licensed and pipeline HPV vaccines are similar in terms of their characteristics and constructive features. However, there may be some differences in the HPV serotype coverage and the methods used to produce the HPV L1 capsid protein. To date, studies have confirmed the role of the HPV L1 capsid protein in the development of specific immunity, rendering challenge tests in animal models unnecessary. Papillomatosis modelling may be required for choosing an alternative immunological target or for studying an alternative (non-parenteral) route for vaccine administration. Preclinical study programmes may be supplemented with individual stages of comprehensive assessment of adjuvants and other additives included in novel HPV vaccine compositions.

CONCLUSIONS. The authors have studied the international experience and presented a systemic overview of the methods and approaches used in preclinical studies of HPV vaccines. The authors have formulated recommendations for developers for the planning and organisation of preclinical studies of HPV vaccines (including immunogenicity, toxicity, and local tolerance assessments required for licensing new vaccines).

Keywords: papillomavirus vaccines; papillomavirus infections; HPV vaccines; vaccination; capsid proteins; L1 protein; adjuvants; HPV serotypes; animals; preclinical studies

For citation: Korovkin A.S., Nikitina T.N., Kozlova T.Yu., Gorenkov D.V., Volgin A.R. Human papillomavirus vaccines: organisation and experience of preclinical studies. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(3):243–254. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-3-243-254>

Funding. This study was conducted by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of the applied research funded under State Assignment No. 056-00026-24-01 (R&D Registry No. 124022200103-5).

Disclosure. A.S. Korovkin has been a member of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2024. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Вирусы папилломы человека (ВПЧ) относят к группе глобально распространенных ДНК-содержащих вирусов, поражающих эпителий кожных покровов и слизистых оболочек [1]. Одним из тяжелейших заболеваний, вызываемых ВПЧ, является рак шейки матки (РШМ) [1, 2]. В настоящее время РШМ считается наиболее

распространенным раком у женщин во всем мире после рака молочной железы и ведущей причиной смерти от рака в некоторых из беднейших стран (например, в странах Африки) [2]. РШМ входит в число трех наиболее распространенных типов рака среди женщин моложе 45 лет в 146 странах из 185 (79%)¹, при этом, согласно данным исследования CONCORD-3, глобальная

¹ ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report on 10 March 2023. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>

5-летняя выживаемость при РШМ составляет 50–70% (период наблюдения 2000–2014 гг.) [3].

В мире было проведено много исследований по эпидемиологии ВПЧ-инфекции и изучению онкогенных свойств различных генотипов ВПЧ. В настоящее время хорошо известно и доказано, что наиболее вирулентными генотипами (далее – типы) высокого онкогенного риска являются 16 и 18 типы ВПЧ, вызывающие около 70% всех инвазивных форм РШМ [4–6]. ВПЧ 6 и 11 типов вызывают большинство наружных аногенитальных бородавок, рецидивирующий респираторный папилломатоз и изменения в эпителиальных тканях шейки матки по типу появления низкодифференцированных клеток [7, 8].

На Всемирной ассамблее здравоохранения в 2020 г. была утверждена глобальная стратегия по ускорению элиминации РШМ на период 2020–2030 гг.² Основными инструментами ее реализации являются вакцинация против ВПЧ и пожизненный регулярный скрининг шейки матки (не реже чем 1 раз в 5 лет) с первичным тестированием на наличие ВПЧ и последующим лечением предраковых поражений при их выявлении. Комплекс мер позволит предотвратить возникновение до 13,4 млн новых случаев РШМ в течение следующего полувека [9, 10]. Таким образом, вакцинация против ВПЧ как наиболее ранняя мера воздействия является «краеугольным камнем» стратегии элиминации и средством первичной профилактики РШМ.

Для профилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний в мире применяется ряд вакцин, различающихся по своим конструктивным особенностям и перекрытию типов ВПЧ [11]. Распоряжением Правительства Российской Федерации от 29 марта 2021 г. № 774-р «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года» начало массовой программы вакцинопрофилактики ВПЧ-инфекции в России было запланировано на 2024 г., однако данный срок был скорректирован распоряжением Правительства Российской Федерации от 15 февраля 2023 г. № 343-р, и начало массовых прививочных мероприятий запланировано на 2026 г. Таким образом, существует объективная необходимость разработки вакцин для профилактики ВПЧ-инфекции.

Цель работы – анализ нормативных документов, изучение опыта проведения доклинических исследований (ДКИ) ВПЧ-вакцин

и обобщение подходов к ДКИ, которые могут быть рекомендованы разработчикам и заявителям при регистрации новых вакцин для профилактики папилломавирусной инфекции, в том числе разрабатываемых в Российской Федерации.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Вакцины для профилактики ВПЧ-инфекции

В мире зарегистрировано несколько вакцин для профилактики ВПЧ-инфекции (табл. 1) [11]. Данные вакцины сконструированы на основе рекомбинантного (синтетического) капсидного белка L1 ВПЧ, собранного в неинфекционные вирусоподобные частицы (virus-like particles, далее VLP). Иммуногенный белок L1 получают путем его синтеза в генетически модифицированных дрожжах или в бакуловирусной системе экспрессии с использованием реассортантных вирусов и клеток насекомых. Иммунизация такими вакцинами проводится путем внутримышечного введения двух или трех доз препарата в течение 6 мес. в зависимости от возраста реципиента.

VLP ВПЧ обладают отличительными иммуногенными свойствами, способствуя стимуляции выраженного гуморального ответа на иммунизацию [12]. При введении в организм человека VLP стратегия выживаемости ВПЧ, заключающаяся в избегании воздействия на него иммунной системы организма, полностью отменяется и синтезируются противовирусные антитела в высоких концентрациях. Поствакцинальные антитела легко проникают в слизистую оболочку половых органов и обнаруживаются в женских половых выделениях [13]. Ранее было продемонстрировано, что поствакцинальные антитела взаимодействуют с вирионами, представленными инфицированным партнером, и препятствуют развитию инфекции [14, 15].

Российские фармпроизводители ведут разработки по созданию ВПЧ-вакцин. В частности, компания АО «НПО «Комбиотех» запатентовала способ получения рекомбинантных белков L1 ВПЧ типов 6, 11, 16 и 18 [16], а компания АО «Нанолек» ведет работы по коммерциализации данной вакцины, завершая в настоящее время программу клинических исследований (КИ) и осуществляя процедуру государственной регистрации³. Российский фармацевтический холдинг «Р-Фарм» объявил о партнерстве с китайской компанией для коммерциализации в Российской Федерации будущего продукта – 9-валентной

² Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Geneva: WHO; 2020. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/336583/9789240014107-eng.pdf?sequence=1>

³ <https://pharmvestnik.ru/content/news/Nanolek-zavershila-III-fazu-klinissledovaniy-pervoi-rossiiskoi-vakciny-ot-VPCh.html>

Таблица 1. Вакцины для профилактики ВПЧ-инфекции, доступные в мире
Table 1. Preventive HPV vaccines available worldwide

Вакцина <i>Vaccine</i>	Разработчик <i>Developer</i>	Типы ВПЧ <i>HPV types</i>	Год регистрации** <i>Year of licensure**</i>
Церварикс <i>Cervarix</i>	GSK (Бельгия) <i>GSK (Belgium)</i>	16, 18	2007
Гардасил <i>Gardasil</i>	MSD (США) <i>MSD (USA)</i>	6, 11, 16, 18	2006
Гардасил 9* <i>Gardasil 9*</i>	MSD (США) <i>MSD (USA)</i>	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58	2014
Цервавак* <i>Cervavac*</i>	Serum Institute of India (Индия) <i>Serum Institute of India (India)</i>	6, 11, 16, 18	2022
Цеколин* <i>Cecolin*</i>	Xiamen Innovax Biotechnology (КНР) <i>Xiamen Innovax Biotechnology (China)</i>	16, 18	2020
Рекомбинантная бивалентная ВПЧ-вакцина* <i>Recombinant bivalent HPV vaccine*</i>	Shanghai Zerun Biotechnology (КНР) <i>Shanghai Zerun Biotechnology (China)</i>	16, 18	2022

Таблица составлена авторами по материалам [11] с изменениями, лицензия CC BY / The table is adapted by the authors from [11] under CC BY

Примечание. * — вакцина не зарегистрирована в Российской Федерации; ** — год первой государственной регистрации.
Note. *, vaccine not licensed in Russia; **, year of the first approval.

ВПЧ-вакцины, разработка которой в настоящее время еще не завершена⁴.

Общие подходы к проведению доклинических исследований ВПЧ-вакцин

ДКИ являются важным этапом в разработке и оценке качества лекарственных препаратов (ЛП). Проведение ДКИ позволяет изучить фармакологические и токсикологические свойства ЛП, а также оценить их эффективность и безопасность. Материалы ДКИ составляют значительную часть регистрационного досье, которое формируется с целью государственной регистрации ЛП.

До начала КИ ВПЧ-вакцин проводятся ДКИ *in vitro* и *in vivo* на животных, как это происходит при разработке любых иммунобиологических ЛП. ДКИ позволяют первично сформулировать показания и потенциальные противопоказания к применению исследуемых препаратов, выявить возможные побочные эффекты, чтобы обосновать возможность реализации программ клинических разработок, а также виды и объем КИ.

Программы ДКИ папилломавирусных вакцин необходимо планировать и проводить

в соответствии с действующими требованиями правил надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP)⁵. Частичное несоответствие правилам GLP не может быть препятствием к проведению КИ и последующей регистрации ЛП. При формировании регистрационного досье необходимо указать области несоответствия и оценить степень их значимости по отношению к общей оценке безопасности⁶.

В процессе доклинической разработки можно выделить три основных направления: изучение фармакологической активности (фармадинамика), фармакокинетических и токсикологических свойств исследуемой вакцины и веществ, входящих в ее состав. При проведении исследований необходимо выбирать релевантные виды животных, наиболее чувствительные к фармакологическому и токсическому действию вакцины, включая физиологическое состояние и возраст экспериментальных животных⁷. Программа оценки безопасности, как правило, должна включать исследования на двух релевантных видах животных⁸ (млекопитающие), одним из которых должны быть негрызуны. Если исследуемый препарат фармакологически активен

⁴ https://newchina.mid.ru/ru/news/r_farm_i_beijing_health_guard_podpisali_soglashenie_po_razrabotke_vaktsiny_dlya_profilaktiki_vpch/

⁵ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики».

ГОСТ 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики.
Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств».

⁶ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

⁷ Там же.

⁸ Там же.

только у конкретного вида животного, то для исследований общей токсичности допускается использование одного вида животного⁹.

В настоящее время в целях гуманного отношения к экспериментальным животным рекомендуется соблюдать принцип «3R» (replacement / refinement / reduction, замена / улучшение / сокращение), обеспечивающий благополучие животных в целом. Это позволит сократить объем исследований и существенно снизить в эксперименте число животных, подвергаемых эвтаназии [17]. В исследованиях должно быть использовано достаточное количество животных для достоверной оценки токсического действия препарата. Повышение частоты и продолжительности мониторинга за состоянием животных может частично компенсировать малый объем выборки, который нередко имеет место в исследованиях на нечеловекообразных приматах.

Важным вопросом при разработке программы исследования является выбор способа и объемов введения вакцины, расчет дозы, определение пути введения и режима дозирования. При выборе доз необходимо представить научное обоснование с учетом характеристик зависимости «доза — эффект». Следует учитывать фармакокинетические и фармакодинамические особенности препарата, а также его биодоступность у используемых видов животных¹⁰.

После проведения фармакологических и токсикологических исследований на животных необходимо предусмотреть период последующего наблюдения до тех пор, пока не будет продемонстрирована обратимость эффектов, имеющих потенциальное значение для развития нежелательных реакций у человека, возникающих в ответ на введение клинически значимых доз препарата.

Включение периода восстановления только с целью оценки иммуногенного потенциала исследуемого препарата не требуется¹¹.

Перед проведением КИ любой новой ВПЧ-вакцины на людях она должна быть максимально подробно охарактеризована. Необходимо провести предварительные исследования иммуногенности и безопасности

на животных. Объем ДКИ зависит от сложности технологического процесса изготовления вакцины и ее состава и должен определяться индивидуально для каждого случая.

В соответствии с руководством ВОЗ по доклинической оценке вакцин¹² при проведении ДКИ следует использовать формулировку¹³ вакцины, которую предполагается применять в КИ. Такие исследования необходимо проводить на соответствующих животных моделях, принимая во внимание предполагаемое клиническое использование вакцины. Они могут включать введение вакцины до и во время беременности¹⁴.

Особенности планирования и проведения доклинических исследований ВПЧ-вакцин Фармакодинамические исследования ВПЧ-вакцин и оценка иммуногенности

В зависимости от состава исследуемой вакцины допускается проведение испытаний в условиях *in vitro* и *in vivo*. Для оценки непосредственного влияния препарата на фенотип клеток и их пролиферацию допустимо использование клеточных линий и/или первичных клеточных культур. Для количественной оценки относительной чувствительности различных видов животных, а также человека, к данному биологическому ЛП и для прогнозирования активности в экспериментах *in vivo* могут быть также выполнены эксперименты *in vitro* на клеточных линиях, полученных из клеток млекопитающих.

Проведение ДКИ по изучению иммуногенных свойств вакцины подразумевает изучение типа и выраженности иммунного ответа с определением титра (концентрация) антител; определение количества животных, у которых обнаружена выработка антител (сероконверсия); изучение свойств индуцированных антител (нейтрализующая активность или отсутствие таковой, степень связывания с антигеном, специфичность взаимодействия).

В рамках реализации программы разработки 4-валентной вакцины [18] была проведена серия экспериментов по оценке иммуногенности моновалентных препаратов (VLP на основе белка L1 типов 6, 8, 16 и 18) и комплексного

⁹ ГОСТ Р 56699-2015. Лекарственные средства для медицинского применения. Доклинические исследования безопасности биотехнологических лекарственных препаратов. Общие рекомендации.

¹⁰ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹¹ Там же.

¹² WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex1nonclinical.p31-63.pdf?sfvrsn=d11d7789_3&download=true

¹³ Под формулировкой понимается готовый препарат, имеющий определенный состав и технологию производства.

¹⁴ Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/vaccine-standardization/trs_987_annex2.pdf?sfvrsn=ea91caca_3&download=true

квадривалентного препарата (объединенный препарат VLP на основе белков L1 типов 6, 8, 16 и 18), адсорбированных на гидроксифосфате алюминия, у шимпанзе. Была проведена оценка выработки антител, цитотоксических Т-лимфоцитов и цитокинового профиля (интерферон гамма, интерлейкин-5, фактор некроза опухоли альфа). Приматов иммунизировали трехкратно с интервалом 8 нед. между первой и второй дозами и 16 нед. между второй и третьей дозами. Антитела выявляли с помощью радиоиммунного анализа. Наивысшие значения титров сывороточных антител к типоспецифичным, нейтрализующим и конформационным эпитопам белка L1 ВПЧ типов 11 и 16 были достигнуты через 4 нед. после второй и третьей иммунизации. Антитела к белку L1 ВПЧ типов 11 и 16 также были обнаружены в соответствующие временные точки с помощью анализа нейтрализации ВПЧ с использованием псевдовироионов. Цитокиновые реакции, специфичные для различных типов ВПЧ, чаще всего наблюдали через 4 нед. после второй или третьей иммунизации и между 44–52 нед. наблюдения. Активность цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичную для белка L1 ВПЧ типа 16, регистрировали между 16 и 24 нед. наблюдения у 3 из 22 (13,6%) иммунизированных шимпанзе.

Анализ полученных результатов подтвердил, что иммунизация олиговалентными адсорбированными ВПЧ-вакцинами приводит к продукции нейтрализующих антител и цитокиновым реакциям в ответ на вакцинацию, однако индукция активности цитотоксических Т-лимфоцитов регистрируется редко [18]. Данное исследование можно отнести к пионерским ввиду того, что зарегистрированных вакцин против ВПЧ-инфекции на тот момент в мире не существовало и механизмы формирования иммунного ответа на иммунизацию экспериментальными препаратами на основе белка L1 ВПЧ, представленного в форме VLP, не были должным образом изучены.

Y. Gu с соавт. при доклинической разработке бивалентной ВПЧ-вакцины исследовали ее иммуногенность в сравнении с широко применяемыми 4-валентной ВПЧ-вакциной американского производства и 2-валентным бельгийским препаратом на мышах линии BALB/c и макаках-резус. Оценку иммуногенности проводили в реакции нейтрализации с псевдовиральными моделями ВПЧ типов 16 и 18. Высокие значения титров нейтрализующих антител были отмечены уже спустя 2 нед. после первичной вакцинации и ревакцинации. Все 3 препарата продемонстрировали сопоставимую иммуногенность в отношении обоих типов ВПЧ [19].

Моделирование папилломатоза у животных в доклинических исследованиях ВПЧ-вакцин

При изучении безопасности вакцин-кандидатов для профилактики папилломавирусной инфекции отдельно стоит вопрос выбора релевантных животных моделей, тем более что в настоящее время отсутствуют общепринятые модели, используемые для экспериментального воспроизведения ВПЧ-инфекции. Семейство вирусов *Papillomaviridae* обладает выраженной видовой и тканевой специфичностью, что существенно затрудняет моделирование инфекции при изучении вакцин-кандидатов [20]. По этой причине для доклинического изучения ВПЧ-вакцин предлагается использовать животных модели с видоспецифическими типами папилломавирусов, например кроликов, собак, мышей и крупного рогатого скота (КРС) [21].

Кролики представляют собой самую распространенную животную модель для доклинического изучения ЛП (профилактического и терапевтического назначения), разрабатываемых для борьбы с ВПЧ. В экспериментах используют вирус папилломы американского кролика (cottontail rabbit papillomavirus, CRPV) с моделированием папилломатоза Шоупа [22, 23]. Однако применение кроликов для изучения протективного действия профилактических вакцин, индуцирующих иммунный ответ к капсидным белкам папилломавируса, имеет ограничения из-за невозможности моделирования ВПЧ-инфекции, вызванной релевантными типами ВПЧ (например, типы 16 и 18), и в большей степени адаптировано для изучения терапевтического действия ЛП.

Моделирование папилломатоза у собак. Для моделирования развития папиллом и повреждений, сходных с повреждениями аногенитальной области человека и обычно вызываемых типами ВПЧ низкого онкогенного риска, может применяться инфицирование собак-биглей вирусом орального папилломатоза собак [24], что, собственно, и было использовано при реализации программ доклинической разработки профилактических ВПЧ-вакцин [25, 26].

Моделирование ВПЧ-ассоциированных инфекций у мышей. В качестве животной модели для изучения иммунопатогенеза ВПЧ-инфекции, вызываемой типами ВПЧ высокого онкогенного риска, может использоваться линия мышей C57BL/6 [27], при этом развитие инфекционного процесса, проявляющегося в виде карцином, воспроизводится посредством трансплантации опухолевых клеток линий C3 и TC-1 [28, 29].

Моделирование папилломатоза у крупного рогатого скота. Возбудители вирусного папилломатоза КРС так же, как и ВПЧ, относятся

к представителям семейства *Papillomaviridae* и обладают высоким онкогенным потенциалом. Вирус папилломы КРС вызывает образование кондилом (фибропапиллом) на коже и на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, рак желудочно-кишечного тракта и рак мочевого пузыря. Эти вирусы заражают кератиноциты и вызывают пролиферацию кератиноцитов и фибробластов, то есть различаются проявления инфекционного процесса, вызванные различными типами вируса папилломатоза КРС [30].

В области ветеринарии были опубликованы работы, посвященные моделированию инфекции с применением вируса папилломатоза КРС типа 4. Однако существенные различия в патогенезе заболевания, аутобредность животных и сложность оценки экспериментальных повреждений в динамике значительно ограничивают применение данной модельной системы для исследований вакцин, в том числе обладающих терапевтическим действием [27, 31].

Моделирование папилломатоза у обезьян. У нечеловекообразных приматов были выявлены 12 типов папилломавирусов макак-резус *Macaca mulatta* (RhPV) и 1 папилломавирус яванских макак *Macaca fascicularis* (MfPVa), поражающих урогенитальный тракт [32]. Половая система самок макак-резус по своему строению и физиологическим особенностям подобна человеческой. У самок макак-резусов встречается плоскоклеточная карцинома шейки матки, развитие которой ассоциировано с RhPV1, обладающим онкогенным потенциалом. У яванских макак также были выявлены эпизоды развития дисплазий шейки матки, ассоциированных с воздействием папилломавируса [33]. Повреждения имели морфологическое сходство с цервикальной интраэпителиальной неоплазией человека (cervical intraepithelial neoplasia, CIN) [32].

Несмотря на то что приматы (макак-резус и яванский макак) используются для моделирования папилломавирусной инфекции и CIN в целях доклинического изучения профилактических и терапевтических папилломавирусных вакцин [33], ряд факторов (этические аспекты, высокая стоимость животных, особые требования к условиям содержания приматов в вивариях) могут существенно ограничить выбор данной животной модели.

В ДКИ с использованием различных животных моделей продемонстрировано, что VLP, содержащие белок L1, являются сильными иммуногенами, которые индуцируют образование высоких титров нейтрализующих антител и предотвращают образование вирус-ассоциированных папиллом [34–36].

На основании изложенных данных можно сформулировать следующие выводы относительно моделирования ВПЧ-инфекции у животных:

- нет необходимости в дальнейшем проведении тестов с заражением при исследовании моно- или поливалентных ВПЧ-вакцин, сконструированных на основе капсидных белковых антигенов;
- нейтрализующие антитела, вероятнее всего, являются первичными медиаторами иммунной защиты. Представляется маловероятным, что клеточно-опосредованный иммунитет напрямую связан с механизмами протективного действия; таким образом, данный аспект не нуждается в дальнейшем освещении для целей государственной регистрации.

Рекомендуется, чтобы фармакодинамические свойства ВПЧ-вакцин изучали в ходе исследований иммуногенности (например, на грызунах, кроликах и/или нечеловекообразных приматах) с рассмотрением следующих параметров:

- оценка и установление характеристик индуцированных сывороточных нейтрализующих антител к каждому типу VLP, содержащих белок L1 ВПЧ, включенных в состав предлагаемой вакцины в том случае, если ВПЧ-вакцина содержит новые типы в дополнение к типам, имеющимся в составе уже зарегистрированной вакцины, или была разработана новая лекарственная форма; в данном случае включение в дизайн исследования дополнительной группы (групп) животных позволит получить подтверждающие данные;
- при использовании в готовой лекарственной форме вакцины специфического адъюванта необходимо изучить дополнительный эффект и возможную пользу, которую предполагается получить в результате планируемого усиления иммунного ответа (гуморального и/или клеточного, например вовлечение в него Т-хелперов или индукция клеток специфической памяти), с использованием по крайней мере одного вида животных;
- получение данных, подтверждающих выбор оптимального состава вакцины-кандидата, включающих результаты возможной, но не обязательной, оценки сывороточных антител с перекрестной нейтрализующей активностью к широкому спектру типов ВПЧ, не включенных в состав вакцины-кандидата.

Фармакокинетические исследования ВПЧ-вакцин

Необходимо изучить механизмы абсорбции, распределения, метаболизма и выведения из организма веществ, входящих в состав

исследуемой вакцины, время начала и длительность фармакологических эффектов [37].

Токсикологические исследования ВПЧ-вакцин

Токсикологические исследования проводятся при однократном и многократном введении изучаемого препарата. Полученные результаты исследований при однократном введении могут быть использованы для выбора доз при исследовании токсичности при многократном введении. По возможности данные исследования должны включать изучение токсикокинетики.

Ввиду того что целевая популяция для ВПЧ-вакцин включает в себя женщин детородного возраста, исследования репродуктивной и онтогенетической токсичности являются обязательными. Оценка репродуктивной токсичности должна проводиться на видах животных, которые подходят по фармакологическим параметрам. Если препарат, который предполагается применять в клинике, проявляет свою фармакологическую активность у грызунов и кроликов, то оба вида этих животных должны использоваться в исследованиях эмбриофетальной токсичности за исключением случаев, когда для одного из видов животных установлена эмбриофетальная летальность или тератогенное действие.

Исследование онтогенетической токсичности на нечеловекообразных приматах допускается проводить только в случае, если они являются единственным релевантным видом животных¹⁵.

Исследования токсичности с многократным введением и онтогенетической токсичности должны включать оценку иммунного ответа в группе вакцинированных животных в дополнение к обязательно изучаемым токсикологическим параметрам, с учетом существующих руководств ВОЗ¹⁶.

Если для производства ВПЧ-вакцины, содержащей VLP, используется новый клеточный субстрат, который ранее не использовался на производстве зарегистрированных вакцин для человека или биологических препаратов, то необходимо исследовать соответствующие аспекты безопасности, такие как потенциальный иммунный ответ, вызванный остаточными количествами белков клеток-хозяина, на подходящей животной модели. В особенности подобные

исследования необходимо проводить, если финальный продукт содержит адъювант, который может повысить иммунный ответ на контаминирующие белки в препарате. Также важно учитывать возможную токсичность веществ, входящих в состав препарата, как по отдельности, так и при их сочетании и взаимодействии между собой.

При проведении исследований токсичности при многократном введении следует определять концентрацию антител, появление которых обусловлено введением препарата. Также необходимо при интерпретации результатов исследования учитывать влияние образования антител на фармакокинетические (фармакодинамические) параметры препарата, частоту развития и/или тяжесть проявления нежелательных явлений, активацию системы комплемента, появление новых токсических эффектов. Обязательной является оценка возможности появления патологических изменений, обусловленных образованием и отложением иммунных комплексов в тканях¹⁷.

В ходе проведения ДКИ и КИ прогнозируемый минимально допустимый порог иммуногенности вакцины может быть пересмотрен и ужесточен в соответствии с полученными результатами.

Изучение местной переносимости

При изучении местной переносимости необходимо использовать препарат, который имеет состав для применения у человека и в дальнейшем будет представлен к регистрации. Оценку местного действия осуществляют на основании данных осмотра, проводимого в течение срока введения препарата и последующих 7 сут, а также результатов гистологического исследования тканей в месте введения и регионарных лимфатических узлов. Местная переносимость изучаемого препарата может быть оценена в рамках исследований токсичности при однократном или многократном введении.

Изучение канцерогенности

Исследования канцерогенности экспериментального препарата проводятся только в случае, если существуют опасения относительно канцерогенного потенциала. Для оценки такого риска могут быть использованы различные подходы.

¹⁵ Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза».

¹⁶ Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/biologicals/annex1nonclinical.p31-63.pdf?sfvrsn=d11d7789_3&download=true

¹⁷ Рекомендация Коллегии Евразийской экономической комиссии от 21.05.2020 № 10 «О Руководстве по проведению доклинических исследований токсичности при повторном (многократном) введении действующих веществ лекарственных препаратов для медицинского применения».

Стандартные тесты на канцерогенность с использованием биологических систем, как правило, не проводятся для биотехнологических ЛП. Кроме того, иммунизация инактивированными вакцинами предполагает разовые введения (до трех доз) с длительными интервалами времени между иммунизирующими дозами, что позволяет обосновать отсутствие необходимости исследовать канцерогенный потенциал ВПЧ-вакцин.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представители ВПЧ относятся к семейству *Papillomaviridae* и подразделяются на типы, подтипы и варианты в зависимости от последовательности нуклеотидов в геноме, при этом последовательности генов, кодирующие белки L1, должны отличаться друг от друга не менее чем на 10%, 2–10% и максимум на 2% соответственно [38]. К настоящему времени описано порядка 200 типов ВПЧ¹⁸ [39], которые в зависимости от их способности вызывать клинические проявления ВПЧ-инфекции у человека подразделяют на типы высокого и низкого онкогенного риска [5, 39]. Типы высокого риска включают в себя 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68 и 59. Типы низкого онкогенного типа — 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 [5, 10, 40]. Следует отметить, что инфицирование одним из типов ВПЧ не снижает риск инфицирования филогенетически родственным типом, тем более что ранее были описаны случаи коинфицирования несколькими типами ВПЧ одновременно [41, 42]. Считаем необходимым отметить тот факт, что за открытие роли ВПЧ в развитии онкологических заболеваний, в первую очередь РШМ, исследовательской группе под руководством профессора Гаральда цур Хаузена в 2008 г. была присуждена Нобелевская премия по медицине [43].

Согласно позиции ВОЗ, вакцинация против папилломавирусной инфекции является одним из глобальных приоритетов расширения национальных программ иммунизации [44]. Существующие в настоящее время ВПЧ-вакцины в целом схожи по своим характеристикам и конструктивным особенностям, однако могут различаться по спектру перекрываемых серотипов и методу получения капсидного белка L1 ВПЧ [11, 44]. Показатели специфического иммунного ответа к белку L1 в настоящее время определены, как и роль белка L1 в формировании специфического иммунитета к соответствующим вариантам ВПЧ, а также подтверждено длительное сохранение поствакцинального иммунитета [11, 45–47]. Таким образом, отсутствует

необходимость проведения тестов заражения на животных в дальнейшем, так как ранее проведенные эксперименты подтвердили правильно выбранную иммунологическую мишень.

В ряде случаев может потребоваться моделирование папилломатоза на животных — при выборе альтернативных иммунологических мишеней или при изучении иного пути введения вакцины, отличного от парентерального.

Принимая во внимание то, что новые вакцины потенциально будут разрабатываться с применением инновационных адъювантных систем, в программу ДКИ могут быть включены отдельные этапы по изучению комплексного действия антигенов и адъювантов, в первую очередь для подтверждения безопасности новых препаратов [48]. В частности, компания GSK (Бельгия) разработала адъювант AS04, представляющий собой комбинацию солей алюминия и 3-О-деацилированного монофосфориллипида А (МФЛ) — детоксицированного производного липида А с сохраненной иммуностимулирующей способностью. МФЛ индуцирует продукцию провоспалительных цитокинов в значительно меньшей степени по сравнению с исходной молекулой липида А.

В соответствии с требованиями Европейского Союза и ВОЗ были проведены ДКИ безопасности на нескольких видах животных, результаты которых подтвердили отсутствие системной токсичности МФЛ и AS04. Включение AS04 в состав вакцин приводило к образованию более высоких концентраций антител и выраженной пролиферации В-лимфоцитов, а также формированию В-клеток памяти по сравнению с вакцинами, содержащими только соли алюминия в качестве адъюванта. Проведенные исследования, по оценке авторов, стали основой для успешного применения AS04, в первую очередь в вакцинах против вируса гепатита В и ВПЧ [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целях реализации национальной программы иммунизации детей и подростков в Российской Федерации могут применяться только зарегистрированные в установленном порядке вакцины. Адекватно спланированные и организованные доклинические исследования, наряду с рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями, важны и необходимы для разработки вакцин-кандидатов против ВПЧ, их последующей государственной регистрации и включения в национальный календарь профилактических прививок.

¹⁸ The papillomavirus episteme. https://pave.niaid.nih.gov/explore/reference_genomes/human_genomes

С учетом изученного мирового опыта проведения ДКИ ВПЧ-вакцин и ввиду отсутствия национальных методических рекомендаций по организации и проведению ДКИ папилломавирусных вакцин в Российской Федерации и странах Евразийского экономического союза нами были сформулированы следующие рекомендации по результатам обзора данных литературы.

1. Необходимо проведение фармакодинамических исследований с оценкой иммуногенности разрабатываемых ВПЧ-вакцин по показателям титров сывороточных антител к вариантам белка L1 в составе вакцин.
2. Требуется проведение ДКИ токсичности при однократном и многократном введении с оценкой репродуктивной и онтогенетиче-

ской токсичности ввиду особенностей целевой группы, подлежащей профилактической вакцинации против ВПЧ-инфекции.

3. При использовании новых адъювантных систем также необходимо включение в программу ДКИ этапов проведения комплексной оценки эффективности и безопасности.

Анализ требований нормативной документации и различных рекомендаций по проведению ДКИ на территории Российской Федерации, стран Европы и США в отношении вакцин, содержащих рекомбинантные белки ВПЧ, позволит в дальнейшем адаптировать используемые подходы и методы для качественного планирования ДКИ, результаты которых необходимы при государственной регистрации новых ВПЧ-вакцин.

Литература/References

1. Steenbergen RD, Snijders PJ, Heideman DA, Meijer CJ. Clinical implications of (epi)genetic changes in HPV-induced cervical precancerous lesions. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(6):395–405. <https://doi.org/10.1038/nrc3728>
2. Garland SM, Stanley MA, Giuliano AR, Moscicki AB, Kaufmann A, Bhatla N, et al. IPVS statement on “Temporary HPV vaccine shortage: Implications globally to achieve equity”. *Papillomavirus Res*. 2020;9:100195. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2020.100195>
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
4. Escobar-Escamilla N, González-Martínez BE, Araiza-Rodríguez A, Fragoso-Fonseca DE, Pedroza-Torres A, Landá-Flores MG, et al. Mutational landscape and intra-host diversity of human papillomavirus type 16 long control region and E6 variants in cervical samples. *Arch Virol*. 2019;164(12):2953–61. <https://doi.org/10.1007/s00705-019-04407-6>
5. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2019;40(5):602–8. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1674261>
6. Nelson CW, Mirabello L. Human papillomavirus genomics: Understanding carcinogenicity. *Tumour Virus Res*. 2023;15:200258. <https://doi.org/10.1016/j.tvr.2023.200258>
7. Skoczyński M, Goździcka-Józefiak A, Kwaśniewska A. Co-occurrence of human papillomavirus (HPV) in newborns and their parents. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):930. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4503-4>
8. Tumban E. A current update on human papillomavirus-associated head and neck cancers. *Viruses*. 2019;11(10):922. <https://doi.org/10.3390/v11100922>
9. Simms KT, Steinberg J, Caruana M, Smith MA, Lew JB, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020–99: a modelling study. *Lancet Oncol*. 2019;20(3):394–407. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30836-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30836-2)
10. Singh D, Vignat J, Lorenzoni V, Eslahi M, Ginsburg O, Lauby-Secretan B, et al. Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*. 2023;11(2):e197–e206. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(22\)00501-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(22)00501-0)
11. Illah O, Olaitan A. Updates on HPV vaccination. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(2):243. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13020243>
12. Pasmans H, Berkowska MA, Diks AM, de Mooij B, Groenland RJ, de Rond L, et al. Characterization of the early cellular immune response induced by HPV vaccines. *Front Immunol*. 2022;13:863164. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.863164>
13. Pattyn J, Van Keer S, Tjalma W, Matheeuissen V, Van Damme P, Vorsters A. Infection and vaccine-induced HPV-specific antibodies in cervicovaginal secretions. A review of the literature. *Papillomavirus Res*. 2019;8:100185. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2019.100185>
14. Téblick L, Lipovac M, Molenberghs F, Delputte P, De Vos WH, Vorsters A. HPV-specific antibodies in female genital tract secretions captured via first-void urine retain their neutralizing capacity. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2330168. <https://doi.org/10.1080/21645515.2024.2330168>
15. Spinner C, Ding L, Bernstein DI, Brown DR, Franco EL, Covert C, Kahn JA. Human papillomavirus vaccine effectiveness and herd protection in young women. *Pediatrics*. 2019;143(2):e20181902. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-1902>
16. Крымский МА, Борисов ИА, Яковлев МС. Способ получения рекомбинантной вакцины для профилактики папилломавирусной инфекции человека, рекомбинантная вакцина. Патент Российской Федерации № 2681174; 2019. Krymskij MA, Borisov IA, Yakovlev MS. Method of obtaining a recombinant vaccine for prevention of human papilloma virus infection, recombinant vaccine. Patent of the Russian Federation No 2681174; 2019 (In Russ.). EDN: ZDZWYH
17. Franco NH, Kerton A, Lewis DI. Education in laboratory animal science and the 3Rs. *Lab Anim*. 2023;57(2):109–11. <https://doi.org/10.1177/00236772231162166>
18. Palker TJ, Monteiro JM, Martin MM, Kakareka C, Smith JF, Cook JC, et al. Antibody, cytokine and cytotoxic

- T lymphocyte responses in chimpanzees immunized with human papillomavirus virus-like particles. *Vaccine*. 2001;19(27):3733–43.
[https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(01\)00093-7](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(01)00093-7)
19. Gu Y, Wei M, Wang D, Li Z, Xie M, Pan H, et al. Characterization of an *Escherichia coli*-derived human papillomavirus type 16 and 18 bivalent vaccine. *Vaccine*. 2017;35(35 Pt B):4637–45.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.084>
 20. Кухаренко АЕ, Гравель ИВ, Хамитов РА. Использование моделей in vivo для оценки иммуногенности терапевтических вакцин против ВПЧ на основе онкобелка Е7. *Иммунология*. 2015;36(1):52–7
Kukhareenko AE, Gravel IV, Khamitov RA. Use of models in vivo to assess the immunogenicity of therapeutic vaccines against HPV on the basis of the oncoprotein E7. *Immunology*. 2015;36(1):52–7 (In Russ.).
EDN: [TNIIGE](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.084)
 21. Christensen ND, Pickel MD, Budgeon LR, Kreider JW. In vivo anti-papillomavirus activity of nucleoside analogues including cidofovir on CRPV-induced rabbit papillomas. *Antivir Res*. 2000;48(2):131–42.
[https://doi.org/10.1016/s0166-3542\(00\)00124-8](https://doi.org/10.1016/s0166-3542(00)00124-8)
 22. Christensen ND. Cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) model system to test antiviral and immunotherapeutic strategies. *Antivir Chem Chemother*. 2005;16(6):355–62.
<https://doi.org/10.1177/095632020501600602>
 23. Rich LJ, Sexton S, Curtin L, Seshadri M. Spatiotemporal optoacoustic mapping of tumor hemodynamics in a clinically relevant orthotopic rabbit model of head and neck cancer. *Transl Oncol*. 2017;10(5):839–45.
<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2017.08.004>
 24. Nicholls PK, Moore PF, Anderson DM, Moore RA, Parry NR, Gough GW, Stanley MA. Regression of canine oral papillomas is associated with infiltration of CD4+ and CD8+ lymphocytes. *Virology*. 2001;283(1):31–9.
<https://doi.org/10.1006/viro.2000.0789>
 25. Bell JA, Sundberg JP, Ghim SJ, Newsome J, Jensen AB, Schlegel R. A formalin-inactivated vaccine protects against mucosal papillomavirus infection: a canine model. *Pathobiology*. 1994;62(4):194–8.
<https://doi.org/10.1159/000163910>
 26. Zhou D, Wang A, Maxwell S, Schlegel R, Yuan H. Long-term culture of canine ocular cells that maintain canine papillomaviruses. *Viruses*. 2022;14(12):2675.
<https://doi.org/10.3390/v14122675>
 27. Fausch SC, Da Silva DM, Eiben GL, Le Poole IC, Kast WM. HPV protein/peptide vaccines: from animal models to clinical trials. *Front Biosci*. 2003;8:s81–s91.
<https://doi.org/10.2741/1009>
 28. Accardi L, Paolini F, Mandarino A, Percario Z, Di Bonito P, Di Carlo V, et al. In vivo antitumor effect of an intracellular single-chain antibody fragment against the E7 oncoprotein of human papillomavirus 16. *Int J Cancer*. 2014;134(11):2742–7.
<https://doi.org/10.1002/ijc.28604>
 29. Maynard SK, Marshall JD, MacGill RS, Yu L, Cann JA, Cheng LI, et al. Vaccination with synthetic long peptide formulated with CpG in an oil-in-water emulsion induces robust E7-specific CD8 T cell responses and TC-1 tumor eradication. *BMC Cancer*. 2019;19(1):540.
<https://doi.org/10.1186/s12885-019-5725-y>
 30. Yamashita-Kawanishi N, Tsuzuki M, Wei Z, Kok MK, Ishiyama D, Chambers JK, et al. Identification of bovine papillomavirus type 1 and 2 from bovine anogenital fibropapillomas. *J Vet Med Sci*. 2019;81(7):1000–5.
<https://doi.org/10.1292/jvms.19-0017>
 31. Bassi PB, Araujo FF, Garcia GC, Costa E Silva MF, Bittar ER, Bertonha CM, et al. Haematological and immunophenotypic evaluation of peripheral blood cells of cattle naturally infected with bovine papillomavirus. *Vet J*. 2019;244:112–5.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.12.004>
 32. Wood CE, Chen Z, Cline JM, Miller BE, Burk RD. Characterization and experimental transmission of an oncogenic papillomavirus in female macaques. *J Virol*. 2007;81(12):6339–45.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00233-07>
 33. Wood CE, Borgerink H, Register TC, Scott L, Cline JM. Cervical and vaginal epithelial neoplasms in cynomolgus monkeys. *Vet Pathol*. 2004;41(2):108–15.
<https://doi.org/10.1354/vp.41-2-108>
 34. Roberts JN, Kines RC, Katki HA, Lowy DR, Schiller JT. Effect of Pap smear collection and carrageenan on cervicovaginal human papillomavirus-16 infection in a rhesus macaque model. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):737–43.
<https://doi.org/10.1093/jnci/djr061>
 35. Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995;92(25):11553–7.
<https://doi.org/10.1073/pnas.92.25.11553>
 36. Park MH, You JW, Kim HJ, Kim HJ. IgG and IgM responses to human papillomavirus L1 virus-like particle as a function of dosing schedule and vaccine formulation. *J Microbiol*. 2019;57(9):821–7.
<https://doi.org/10.1007/s12275-019-9308-z>
 37. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Лысикова СЛ, Меркулов ВА. Фармакокинетические свойства препаратов белковой природы. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2015;(2):24–35.
Soldatov AA, Avdeeva ZH, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Lysikova SL, Merkulov VA. Pharmacokinetic properties of the preparations of protein origin. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2015;(2):24–35 (In Russ.).
EDN: [UCKKPR](https://doi.org/10.1007/s12275-019-9308-z)
 38. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004;324(1):17–27.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>
 39. Shimizu A, Yamaguchi R, Kuriyama Y. Recent advances in cutaneous HPV infection. *J Dermatol*. 2023;50(3):290–8.
<https://doi.org/10.1111/1346-8138.16697>
 40. Nygård M, Hansen BT, Kjaer SK, Hortlund M, Tryggvadóttir L, Munk C, et al. Human papillomavirus genotype-specific risks for cervical intraepithelial lesions. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):972–81.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1814097>
 41. Zhang H, Zhang S. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection among female outpatients in Northeast China: a population-based survey of 110,927 women. *Arch Gynecol Obstet*. 2023;308(1):35–41.
<https://doi.org/10.1007/s00404-022-06653-7>
 42. Gaete S, Auguste A, Bhaknan B, Peruvien J, Herrmann-Storck C, Socrier Y, et al. Frequent high-risk HPV co-infections excluding types 16 or 18 in cervical neoplasia in Guadeloupe. *BMC Cancer*. 2021;21(1):281.
<https://doi.org/10.1186/s12885-021-07940-3>
 43. zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers – a brief historical account. *Virology*. 2009;384(2):260–5.
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2008.11.046>
 44. World Health Organization. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 – Recommendations. *Vaccine*. 2017;35(43):5753–5.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.069>
 45. Mariz FC, Gray P, Bender N, Eriksson T, Kann H, Apter D, et al. Sustainability of neutralising antibodies induced by bivalent or quadrivalent HPV vaccines and correlation with efficacy: a combined follow-up analysis of data from two randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trials.

- Lancet Infect Dis.* 2021;21(10):1458–68.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30873-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30873-2)
46. Hoes J, Pasmans H, Schurink-van't Klooster TM, van der Klis FRM, Donken R, Berkhof J, de Melker HE. Review of long-term immunogenicity following HPV vaccination: Gaps in current knowledge. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1908059.
<https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1908059>
47. Joshi S, Anantharaman D, Muwonge R, Bhatla N, Panicker G, Butt J, et al. Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine.* 2023;41(1):236–45.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.044>
48. Горенков ДВ, Комаровская ЕИ, Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Бондарев ВП. Современные нормативные требования к проведению доклинических исследований профилактических вакцин. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(1):7–25.
 Gorenkov DV, Komarovskaya EI, Soldatov AA, Avdeeva ZH, Bondarev VP. Current regulatory requirements for non-clinical evaluation of prophylactic vaccines. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(1):7–25 (In Russ.).
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-7-25>
49. Garçon N. Preclinical development of AS04. *Methods Mol Biol.* 2010;626:15–27.
https://doi.org/10.1007/978-1-60761-585-9_2

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.С. Коровкин** — концепция работы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации; **Т.Н. Никитина** — обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; **Т.Ю. Козлова** и **Д.В. Горенков** — критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; **А.Р. Волгин** — критическое обсуждение текста рукописи.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.S. Korovkin** conceptualised the study, approved the final version for publication. **T.N. Nikitina** reviewed and analysed literature data, and drafted the manuscript. **T.Yu. Kozlova** and **D.V. Gorenkov** participated in the critical discussion and editing of the manuscript. **A.R. Volgin** participated in the critical discussion of the manuscript.

Об авторах / Authors

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук / **Alexey S. Korovkin**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>

Никитина Татьяна Николаевна, канд. мед. наук / **Tatiana N. Nikitina**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-5655>

Козлова Татьяна Юрьевна / **Tatiana Yu. Kozlova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0819-2978>

Горенков Дмитрий Витальевич / **Dmitry V. Gorenkov**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Волгин Андрей Рудольфович, канд. мед. наук / **Andrey R. Volgin**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8097-2680>

Поступила 21.05.2024

После доработки 21.08.2024

Принята к публикации 12.09.2024

Received 21 May 2024

Revised 21 August 2024

Accepted 12 September 2024