



Особенности проведения доклинических и клинических исследований вакцин для профилактики ротавирусной инфекции

А.С. Коровкин , Д.В. Горенков, А.А. Солдатов, В.А. Меркулов

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. Вакцинация признана единственным действенным методом борьбы с ротавирусной инфекцией, которая остается одной из главных причин смертности детей раннего возраста преимущественно в развивающихся странах. В настоящее время в мире существуют доступные ротавирусные вакцины для оральной иммунизации младенцев и продолжаются разработки инновационных типов ротавирусных вакцин, в том числе и российскими учеными. В то же время отсутствуют нормативные правовые акты и рекомендации, позволяющие составить разработчикам оптимальную программу доклинических (ДКИ) и клинических исследований (КИ) ротавирусных вакцин.

ЦЕЛЬ. Изучение и обобщение мирового опыта планирования и проведения доклинических и клинических исследований вакцин против ротавирусной инфекции, который может быть рекомендован отечественным разработчикам.

ОБСУЖДЕНИЕ. Проанализированы доступные данные (в том числе за последние 5 лет) о существующих в мире ротавирусных вакцинах, результаты КИ которых подтвердили их эффективность в предотвращении развития тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов и снижении числа госпитализаций по причине острых кишечных инфекций. Эффективность ротавирусных вакцин варьирует в разных регионах мира и может снижаться в развивающихся странах в силу ряда причин. Профиль безопасности оральных ротавирусных вакцин в целом считается благоприятным, однако по-прежнему существуют опасения развития инвагинаций тонкого кишечника у младенцев на фоне вакцинации. Для решения подобных проблем ведется разработка новых типов ротавирусных вакцин, преимущественно инактивированных (субъединичных или рекомбинантных), в том числе и в России. Для планирования и проведения ДКИ могут быть рекомендованы общие подходы с оценкой острой и хронической токсичности, иммуногенности, вируснейтрализующей активности поствакцинальных антител и фармакологической безопасности. При проведении КИ следует предусмотреть оценку профилактической эффективности в целевой группе детей раннего возраста по предотвращению развития ротавирусных гастроэнтеритов различной степени тяжести, числа госпитализаций и общей заболеваемости острыми кишечными инфекциями любой этиологии. Важно подтвердить безопасность и отсутствие взаимного влияния на иммуногенность при одновременном введении ротавирусной вакцины с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Для проведения ДКИ ротавирусных вакцин могут применяться стандартные и общепринятые подходы, однако планирование и проведение КИ имеет свои особенности, связанные как со спецификой ротавирусной инфекции, так и с особенностями национального календаря профилактических прививок для детей раннего возраста.

Ключевые слова: вакцины; ротавирусная инфекция; ротавирус; доклинические разработки; клинические исследования; национальный календарь профилактических прививок

Для цитирования: Коровкин А.С., Горенков Д.В., Солдатов А.А., Меркулов В.А. Особенности проведения доклинических и клинических исследований вакцин для профилактики ротавирусной инфекции. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2024;24(4):377–388. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-4-377-388>

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 редколлегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2024 г. В.А. Меркулов – главный редактор журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Preclinical and clinical development of preventive rotavirus vaccines: special considerations

Alexey S. Korovkin , Dmitry V. Gorenkov, Aleksandr A. Soldatov, Vadim A. Merkulov

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 recognised as the only effective method for preventing rotavirus disease. Rotavirus remains a leading cause of death in young children, mainly, in developing countries. Currently, oral rotavirus vaccines for infant immunisation are available worldwide, and novel types of rotavirus vaccines are also under development, in particular, in the Russian Federation. However, there are no regulations or guidelines helping developers to design an optimal preclinical and clinical programme for rotavirus vaccines.

AIM. This study aimed to analyse and summarise global experience in planning and conducting preclinical and clinical studies of rotavirus vaccines in order to provide recommendations for national vaccine developers.

DISCUSSION. This study presents an analysis of the available data (and, specifically, the data obtained for the past five years) on all rotavirus vaccines used in the world that have been clinically proven to be effective in preventing severe rotavirus gastroenteritis and reducing the number of hospital admissions due to acute intestinal infections. The effectiveness of rotavirus vaccines varies in different regions of the world and may be lower in developing countries for various reasons. The safety profile of oral rotavirus vaccines is generally considered favourable. Nevertheless, there are still some concerns regarding intestinal intussusception in infants following vaccination. To address the abovementioned problems, researchers, including those in Russia, are developing novel types of rotavirus vaccines, predominantly focusing on inactivated (subunit or recombinant) preparations. For planning and conducting preclinical studies of a rotavirus vaccine, it is advisable to adopt general approaches that involve assessing the acute and chronic toxicity, immunogenicity, and safety pharmacology of the rotavirus vaccine and the virus-neutralising activity of vaccination-induced antibodies. Clinical trials of a rotavirus vaccine should assess its effectiveness in preventing rotavirus gastroenteritis of any severity, hospitalisation, and acute viral intestinal infections of any aetiology in the target age group of young children. Furthermore, it is important to confirm the safety of the rotavirus vaccine and demonstrate the absence of mutual interference with the immunogenicity of the rotavirus vaccine and other vaccines co-administered in the vaccination schedule.

CONCLUSIONS. Preclinical studies of rotavirus vaccines may use standard and generally accepted approaches. However, planning and conducting clinical trials requires specific considerations associated with both the nature of rotavirus infection and the national infant vaccination schedule.

Keywords: vaccines; rotavirus infection; rotavirus; preclinical development; clinical trials; national vaccination schedule

For citation: Korovkin A.S., Gorenkov D.V., Soldatov A.A., Merkulov V.A. Preclinical and clinical development of preventive rotavirus vaccines: special considerations. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2024;24(4):377–388. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2024-24-4-377-388>

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. V.A. Merkulov has been the Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Острые инфекционные диареи и гастроэнтериты, вызываемые ротавирусами группы А, остаются одной из ведущих причин смертности детей первых 5 лет жизни, преимущественно в развивающихся странах [1]. Наиболее высокие показатели детской смертности от инфекционных диарей, включая ротавирусные, приходятся на Индию, Нигерию, Пакистан и Демократическую Республику Конго [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует повсеместное включение вакцинации против ротавирусной инфекции в национальные календари профилактических прививок всех государств в приоритетном порядке, независимо от уровня экономического развития и социального благополучия¹. В настоящее время в мире применяются исключительно живые аттенуированные или реассортантные вакцины для оральной иммунизации детей первого года жизни; 4 вакцины прошли преквалификацию ВОЗ. В Российской Федерации зарегистрированы и одобрены к медицинскому применению 2 ротавирусные вакцины – пентавалентные реассортантные вакцины для оральной иммунизации младенцев, поставляемые из Индии и США. К настоящему времени в нашей стране накоплен значительный опыт применения данных вакцин, подтверждающий их благоприятный профиль безопасности и профилактическую эффективность. Была подтверждена значимая эффективность иммунизации, которая при высоком уровне охвата профилактическими прививками выражалась как значимое снижение уровня заболеваемости ротавирусными гастроэнтеритами (РВГЭ) среди привитых детей по сравнению с непривитыми [3].

В России дорожная карта развития системы иммунопрофилактики инфекционных болезней утверждена Распоряжением Правительства РФ от 29 марта 2021 г. № 774-р «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года»². Согласно Стратегии включение вакцинации против ротавирусной ин-

фекции в национальный календарь профилактических прививок было предусмотрено в 2022 г. Этот план был пересмотрен в соответствии с распоряжением Правительства Российской Федерации от 15 февраля 2023 г. № 343-р, согласно которому массовую вакцинацию детей против ротавирусной инфекции планируется начать в 2025 г.

Для реализации национальной программы иммунизации детей против ротавирусной инфекции в нашей стране могут применяться как уже зарегистрированные вакцины, так и вакцины, находящиеся на различных стадиях разработки после их государственной регистрации и завершения программы доклинической и клинической разработки в достаточном объеме. В настоящее время ведется разработка новых вакцин для профилактики ротавирусной инфекции, в том числе и российскими учеными. При этом отсутствуют нормативные правовые акты и рекомендации, позволяющие составить разработчикам оптимальную программу доклинических (ДКИ) и клинических исследований (КИ) ротавирусных вакцин, которая будет, с одной стороны, обладать достаточным объемом, а с другой стороны, будет являться оптимальной и позволит своевременно реализовать национальную программу иммунизации в нашей стране согласно утвержденной Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней.

Цель работы – изучение и обобщение мирового опыта планирования и проведения доклинических и клинических исследований вакцин против ротавирусной инфекции, который может быть рекомендован отечественным разработчикам.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Особенности доклинических и клинических исследований ротавирусных вакцин

Подходы к проведению доклинических исследований

ВОЗ было разработано руководство по обеспечению качества, безопасности и эффективности

¹ Rotavirus vaccines: WHO position paper. WHO; 2021.

² Распоряжение Правительства РФ от 29.03.2021 № 774-р «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней до 2035 года».

живых аттенуированных оральных ротавирусных вакцин³, включающее разделы по организации и проведению ДКИ и КИ. Согласно данному документу ДКИ живых оральных ротавирусных вакцин должны проводиться в соответствии с общими рекомендациями ВОЗ по доклиническому изучению иммунобиологических препаратов⁴, однако во внимание следует принимать специфику ротавирусов группы А и особенности соответствующих вакцин.

Оральные ротавирусные вакцины содержат в своем составе либо в составе растворителя (если речь идет о лиофилизированном препарате) антацид для защиты вакцинных штаммов от воздействия кислой среды желудка и обеспечения прохождения штаммов в тонкий кишечник до скопления лимфоидной ткани, где и осуществляется процесс иммунизации. При проведении ДКИ на животных необходимо пероральное введение антацида, используемого для приготовления готовой лекарственной формы вакцины, в полной прививочной дозе, предназначенной для КИ. Например, исследования проводят на мышах или крысах (используя линии животных, восприимчивых к ротавирусам человека), применяя полную прививочную дозу вакцины. Поскольку ротавирусы не обладают нейротропным действием, а штаммы ротавирусов при изготовлении вакцин не пассировались через нервную ткань, проведение теста на нейровирулентность не требуется, как и нет необходимости тестировать посевной или рабочий вирусные банки. Как и в случае со всеми живыми аттенуированными вакцинами, особое внимание следует уделять оценке генетической стабильности штамма с помощью соответствующих анализов *in vitro* и *in vivo*. ДКИ по изучению вирусывыделения у вакцинированных животных не требуются ввиду отсутствия информативности⁵.

Разработчики должны оценивать любые риски для людей или животных на основании литературного анализа, если впоследствии будет подтверждена вероятность реассортации⁶ выделяемого привитыми вакцинного штамма вируса с вирусами дикого типа. Кроме того, патогенетические механизмы инвагинации тонкого кишечника, связанные с пероральной ротавирусной вакцинацией (в среднем, по данным английских исследователей, достигает 31,5 случая на 100 тыс. пациенто-лет

при рутинном применении ротавирусных вакцин [4]), в настоящее время неизвестны, и отсутствует подходящая животная модель для оценки соответствующего риска. Тем не менее по мере развития научных знаний такие модели могут появиться, и разработчикам оральных ротавирусных вакцин следует принимать их во внимание⁷.

При проведении ДКИ следует руководствоваться общими правилами, которые также подразумевают, помимо всего прочего, оценку иммуногенности вакцин-кандидатов. Основной проблемой при изучении иммуногенности ротавирусных вакцин является тот факт, что механизмы формирования специфического иммунитета до сих пор остаются окончательно не изученными, а в отношении вакцин или перенесенной инфекции отсутствуют общепринятые корреляты протекции [5].

В профессиональной литературе практически отсутствует описание результатов ДКИ ротавирусных вакцин. Доступны данные о тестировании главного и рабочего посевного вирусного банков, используемых для производства вакцины во Вьетнаме. Тестирование проведено в соответствии с руководством ВОЗ по разработке аттенуированных ротавирусных вакцин. Главный и рабочий посевные вирусные банки были протестированы на безопасность, токсичность и иммуногенность с использованием нескольких видов животных (морские свинки, мыши, кролики и обезьяны). Иммуногенность изучали на новорожденных обезьянах по показателю трехкратного прироста уровня антител методом снижения бляшкообразующей активности после введения трех вариантов вакцины-кандидата [6]. Все вакцины-кандидаты продемонстрировали трехкратный прирост сывороточных антител после трехкратной иммунизации по сравнению с исходным уровнем. Разработчики ротавирусной вакцины из Индии (Институт сыворотки крови Индии, Serum Institute of India) представили сведения о токсикологических исследованиях пентавалентной реассортантной ротавирусной вакцины (оценка однократной и многократной токсичности у крыс и кроликов при пероральном пути введения), при этом иммунологические свойства вакцины-кандидата авторами не были раскрыты [7].

ДКИ, связанные с изучением вакцин, отличающихся по своим конструктивным особенностям

³ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). WHO; 2007.

⁴ Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005.

⁵ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). WHO; 2007.

⁶ Обмен генетической информацией, приводящий к появлению новых вариантов возбудителя.

⁷ Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of live attenuated rotavirus vaccines (oral). WHO; 2007.

от рассмотренных в руководстве ВОЗ оральных живых ротавирусных вакцин, должны соответствовать общим рекомендациям по исследованиям токсичности при однократном и многократном введении, иммуногенности, протективной эффективности и фармакологической безопасности⁸ [8].

Опыт проведения клинических исследований ротавирусных вакцин, применяющихся в мире

Используемые в настоящее время ротавирусные вакцины разработаны на основе живых штаммов ротавирусов группы А, подвергшихся аттенуации либо реассортации для приобретения вакцинных свойств. Общая характеристика зарегистрированных ротавирусных вакцин приведена в таблице 1.

Первая в мире оральная живая реассортантная ротавирусная вакцина, разработанная

компанией Wyeth Pharmaceuticals Inc., была одобрена в 1998 г. в США. Однако после выявления ассоциации между повышением частоты развития инвагинаций тонкого кишечника с вакцинацией компания через год приняла решение добровольно отказаться от дальнейших поставок препарата⁹ [12]. Затем живая аттенуированная вакцина с рабочим обозначением RIX4414, разработанная компанией GSK (Бельгия), была в 2006 г. одобрена в странах Европейского союза (ЕС), а в 2008 г. получила одобрение в США¹⁰. Разработанная американской компанией MSD реассортантная живая оральная ротавирусная вакцина WC3 была создана в Вистаровском институте (Wistar Institute) под руководством выдающихся вакцинологов Стэнли Плоткина и Пола Оффита [13]; данный препарат был одобрен к применению в 2006 г. в США¹¹ и в том же году в странах ЕС¹².

Таблица 1. Лицензированные в мире ротавирусные вакцины
Table 1. Globally licensed rotavirus vaccines

Название <i>Name</i>	Страна производства <i>Country of manufacturing</i>	Вид вакцины <i>Vaccine type</i>	Возраст иммунизации <i>Immunisation age</i>	Преквалификация ВОЗ <i>WHO prequalified</i>
RotaTeq (WC3)	США <i>USA</i>	Живая реассортантная пентавалентная <i>Live reassortant pentavalent</i>	С 6 до 32 нед. <i>From 6 to 32 weeks</i>	Да <i>Yes</i>
Rotarix (RIX4414)	Бельгия <i>Belgium</i>	Живая аттенуированная моновалентная <i>Live attenuated monovalent</i>	С 6 до 24 нед. <i>From 6 to 24 weeks</i>	Да <i>Yes</i>
Rotasiil (Рота-В-Эйд, BRV-PV) <i>Rotasiil (Rota-V-Aid, BRV-PV)</i>	Индия <i>India</i>	Живая реассортантная пентавалентная <i>Live reassortant pentavalent</i>	С 6 нед. <i>From 6 weeks</i>	Да <i>Yes</i>
Rotavac (116E)	Индия <i>India</i>	Живая реассортантная моновалентная <i>Live reassortant monovalent</i>	С 6 нед. <i>From 6 weeks</i>	Да <i>Yes</i>
Rotavin	Вьетнам <i>Vietnam</i>	Живая аттенуированная моновалентная <i>Live attenuated monovalent</i>	С 6 до 24 нед. <i>From 6 to 24 weeks</i>	Нет <i>No</i>
Lanzhou lamb rotavirus vaccine (LLR3)	Китай <i>China</i>	Живая аттенуированная моновалентная дженнеровская (штамм ротавируса овец G10P[15]) <i>Live attenuated monovalent Jenner type (lamb rotavirus strain G10P[15])</i>	С 2 до 35 мес. жизни, рекомендуется курс вакцинации завершить до возраста 1 год [11] <i>From 2 to 35 months; it is recommended to complete the vaccination course before the age of 1 year [11]</i>	Нет <i>No</i>

Таблица составлена авторами с использованием источников [9] и [10] / The table is prepared by the authors using sources [9] and [10]

⁸ Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines (CPMP/SWP/465/95). CPMP; 1997. Guideline on clinical evaluation of vaccines (EMA/CHMP/VWP/164653/05 Rev. 1). EMA; 2023. FDA considerations for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications. Guidance for industry. FDA; 2006.

Japan Guideline for non-clinical studies of vaccines for preventing infectious diseases (PFSB/ELD Notification No. vaccines p0527-1) (in Japanese).

⁹ Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. CDC; 1999.

¹⁰ Approval History, Letters, Reviews, and Related Documents—Rotarix. FDA; 2008.

¹¹ RotaTeq. Summary Basis for Regulatory Action. FDA; 2017.

¹² RotaTeq Overview. EMA; 2024.

В двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III вакцины RIX4414 были включены 63225 младенцев, которые случайным образом были распределены на 2 группы: группа с введением двух доз исследуемой вакцины или группа плацебо. Исследуемые препараты вводили с 5 августа 2003 по 12 марта 2004 г. с последующим наблюдением за безопасностью до 23 июля 2004 г. География исследования была довольно обширной и включала детей из Аргентины, Бразилии, Венесуэлы, Доминиканской республики, Гондураса, Мексики, Никарагуа, Панамы, Перу, Финляндии и Чили. Такое число младенцев обеспечило статистическую мощность исследования, достаточную для выявления повышения риска развития инвагинаций тонкого кишечника в группе с введением вакцины по сравнению с группой плацебо.

Включенные в исследование первые 20169 младенцев составляли подгруппу для оценки эффективности вакцины в профилактике ротавирусных гастроэнтеритов и оставались под наблюдением до достижения возраста 1 года [14]. В результате проведенного исследования всего было выявлено 13 случаев развития инвагинаций тонкого кишечника в течение 31 сут после введения каждой из доз вакцины либо плацебо: 6 случаев – в группе с введением вакцины и 7 случаев – в группе плацебо. За время наблюдения детей до достижения ими возраста 1 года в подгруппе оценки эффективности число госпитализаций по поводу ротавирусной инфекции среди привитых детей снизилось на 85% (95% ДИ 69,6–93,5) по сравнению с группой плацебо; число случаев тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов среди привитых детей снизилось на 84,7% (95% ДИ 71,7–92,4). Расчетная эффективность вакцинации в отношении тяжелых гастроэнтеритов любой этиологии составила 40% (95% ДИ 27,7–50,4) и предотвращения госпитализаций по причине острых кишечных инфекций (ОКИ) любой этиологии – 42% (95% ДИ 28,6–53,1).

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III реассортантной вакцины WC3 проводили в 2001–2004 гг. на территории нескольких государств (Бельгия, Коста-Рика, Финляндия, Германия, Гватемала, Италия, Ямайка, Мексика, Пуэрто-Рико, Швеция, Тайвань и США). Всего в исследование были включены 68038 младенцев (34035 в группе с трехкратным введением вакцины и 34003 в группе плацебо). Наблюдение и сбор сведений о нежелательных явлениях, включая инвагинации тонкого кишечника, осуществляли в течение 42 сут после каждой введенной дозы вакцины или плацебо.

Такое большое число участников исследования было необходимо для обеспечения достаточной статистической мощности исследования, что позволило достоверно оценить риск повышения частоты развития инвагинаций тонкого кишечника на фоне приема вакцины по сравнению с плацебо. Оценку эффективности проводили в течение двух эпидемиологических сезонов по ротавирусной инфекции. Было зарегистрировано 27 случаев кишечных инвагинаций (12 в группе вакцинированных и 15 в группе плацебо) в течение 1 года после введения первой дозы вакцины или плацебо. Все участники исследования были также включены в анализ эффективности вакцины в отношении предотвращения госпитализаций. По результатам исследования число госпитализаций по поводу ротавирусных гастроэнтеритов (РВГЭ), вызванных генотипами ротавируса G1–G4, сократилось среди привитых на 94,5% (95% ДИ 91,2–96,6) по сравнению с группой плацебо, а общее число госпитализаций по поводу всех ОКИ сократилось на 58,9% (95% ДИ 51,7–65,0).

По результатам первого эпидемиологического сезона в подгруппе для оценки эффективности, включавшей 4512 участников (2207 из группы вакцинированных и 2035 из группы плацебо), эффективность вакцины составила 74% (95% ДИ 66,8–79,9) в отношении любых РВГЭ, вызванных генотипами ротавируса G1–G4, и 98% (95% ДИ 88,3–100) в отношении тяжелых форм РВГЭ. По итогам второго эпидемиологического сезона при оценке данных, полученных от 1569 участников (813 из группы вакцинированных и 756 из группы плацебо), эффективность вакцины составила 62,6% (95% ДИ 44,3–75,4) в отношении любых форм РВГЭ, вызванных генотипами ротавируса G1–G4, и 88% (95% ДИ 49,4–98,7) в отношении тяжелых форм РВГЭ [15]. Дополнительно в данном исследовании была проведена оценка иммуногенности по показателям сероконверсии сывороточных IgA к генотипам G1–G4 и P[8]. Уровни сероконверсии составили 95,2% (95% ДИ 91,2–97,8) в группе вакцинированных детей и 14,3% (95% ДИ 9,3–20,7) в группе детей, получивших плацебо.

Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III индийской ротавирусной вакцины BRV-PV проводили в 6 исследовательских центрах на территории Индии с мая 2014 г. В него были включены 7500 младенцев, распределенных случайным образом на 2 группы: 3749 и 3751 младенец получили исследуемую вакцину и плацебо соответственно. Вакцину трехкратно вводили детям в возрасте

6, 10 и 14 нед. вместе с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок. Профилактическая эффективность вакцинации составила 36% в отношении тяжелых форм ротавирусного гастроэнтерита (95% ДИ 11,7–53,6) и достоверно превышала эффективность плацебо (p -значение=0,0067). Профилактическая эффективность вакцинации в отношении тяжелых форм РВГЭ в течение двухлетнего периода наблюдения составила 39,5% (95% ДИ 26,7–50,0) и была достоверно выше эффективности плацебо (p -значение<0,0001). Эффективность применения исследуемой вакцины в предотвращении очень тяжелых форм РВГЭ (сумма баллов по шкале Везикари ≥ 16) составила 60,5% (95% ДИ 17,7–81,0) при первичном анализе и 54,7% (95% ДИ 29,7–70,8) по окончании двухлетнего периода наблюдения. Было зарегистрировано 13 случаев инвагинаций тонкого кишечника (6 – в группе вакцинированных и 7 – в группе плацебо), при этом в течение 28 сут после введения любой из доз вакцины либо плацебо подобных случаев не было зарегистрировано [16].

Другая индийская вакцина, 116Е, также прошла КИ фазы III (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование), в которое были включены 6799 младенцев в возрасте 6–7 нед. В группы с введением вакцины и плацебо были случайным образом распределены 4532 и 2267 младенцев соответственно. Вакцину вводили трехкратно в возрасте 6, 10 и 14 нед. Эффективность вакцины в предотвращении развития тяжелых форм РВГЭ при двухлетнем периоде наблюдения составила 55,1% (95% ДИ 39,9–66,4). Было зарегистрировано 8 случаев (0,2%) инвагинаций кишечника в группе вакцинированных и 3 случая (0,1%) в группе плацебо, при этом в течение 30 сут после введения любой из доз вакцины либо плацебо подобных случаев не было зарегистрировано [17].

Доступные сведения о протективной эффективности вьетнамской вакцины в КИ отсутствуют. Тем не менее была опубликована работа V.D. Thiem с соавт. [18] по результатам двойного слепого плацебо-контролируемого КИ фазы III улучшенного варианта готовой лекарственной формы вакцины, не требующей хранения в замороженном виде в отличие от оригинальной лекарственной формы вакцины (транспортируется и хранится при температуре минус 20 °С). В этой работе подтверждена сопоставимость двух вариантов вакцины по параметрам иммуногенности: сероконверсия сывороточных IgA составила 48,25% (95% ДИ 40,59–57,37) в группе с введением улучшенной

готовой лекарственной формы вакцины и 35,04% (95% ДИ 27,34–44,91) в группе с введением исходной готовой лекарственной формы вакцины [19]. В программе КИ вакцины, представленной вьетнамскими разработчиками, отсутствовала оценка клинической эффективности, а регистрация во Вьетнаме была осуществлена на основании первичной оценки безопасности и профиля иммуногенности по сравнению с вакциной RIX4414 [18, 19].

В КИ фазы III (двойное слепое плацебо-контролируемое исследование) вакцины LLR3 были включены 9985 младенцев в возрасте 6–13 нед., случайным образом распределенных в группу с введением 3 доз вакцины с интервалом 1 мес. (4993 участника) и в группу с введением плацебо (4992 участника). Эффективность вакцинации в отношении профилактики развития любых форм РВГЭ составила 56,6% (95% ДИ 50,7–61,8), тяжелых РВГЭ – 70,3% (95% ДИ 60,6–77,6) и госпитализаций – 74% (95% ДИ 57,5–84,1). Сероконверсия при 4-кратном приросте концентрации IgA-антител к ротавирусам генотипов G2, G3 и G4 составила 60,8, 58,0 и 60,6% соответственно (группа вакцинированных) по сравнению с аналогичными показателями 21,35, 22,70 и 23,10% в группе плацебо (p -значение<0,0001 для генотипов G2, G3 и G4). В обеих группах было зарегистрировано по 1 случаю инвагинаций кишечника [20].

Оценка протективной эффективности ротавирусных вакцин

Как было отмечено ранее, мерой оценки эффективности вакцин против ротавирусной инфекции является предотвращение развития ротавирусных гастроэнтеритов, в первую очередь тяжелой степени выраженности. Дополнительными мерами оценки протективной эффективности вакцин являются снижение числа госпитализаций, связанных как с ротавирусными гастроэнтеритами, так и по поводу любых случаев ОКИ; снижение числа случаев очень тяжелых ротавирусных гастроэнтеритов, случаев ротавирусных гастроэнтеритов любой степени тяжести, а также случаев всех ОКИ.

Для оценки степени тяжести ротавирусных гастроэнтеритов у детей применяют 20-балльную шкалу Везикари, представленную в *таблице 2*. Согласно данной шкале тяжелой форме острых вирусных гастроэнтеритов соответствует оценка ≥ 11 баллов, а очень тяжелым формам РВГЭ – оценка ≥ 16 баллов [21].

Считается, что шкала Везикари является достаточно точным методом оценки тяжести ОКИ в остром периоде [22] и потому

Таблица 2. Шкала Везикари для оценки тяжести острых вирусных гастроэнтеритов у детей
Table 2. Vesikari scoring system for assessing the severity of acute viral gastroenteritis in children

Критерии тяжести <i>Severity parameters</i>	Выраженность проявлений заболевания <i>Symptom severity score</i>		
	1 балл <i>1 point</i>	2 балла <i>2 points</i>	3 балла <i>3 points</i>
Длительность диареи (сут) <i>Diarrhoea duration (days)</i>	1–4	5	≥6
Максимальное количество дефекаций за 24 ч <i>Maximum number of stools for 24 h</i>	1–3	4–5	≥6
Длительность сохранения рвоты (сут) <i>Vomiting duration (days)</i>	1	2	≥3
Максимальное количество эпизодов рвоты за 24 ч <i>Maximum number of vomiting episodes for 24 h</i>	1	2–4	≥5
Повышение температуры тела (°C) <i>Fever (°C)</i>	37,1–38,4	38,5–38,9	≥39,0
Дегидратация <i>Dehydration</i>	Отсутствует <i>None</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Умеренная – тяжелая <i>Moderately severe</i>
Лечение <i>Treatment</i>	Регидратация <i>Rehydration</i>	Госпитализация <i>Hospitalisation</i>	Госпитализация <i>Hospitalisation</i>

Таблица составлена авторами с использованием источников [21] и [22] / The table is prepared by the authors using sources [21] and [22]

может использоваться в качестве инструмента для оценки эффективности вакцинации в условиях плацебо-контролируемых и сравнительных КИ.

Оценка иммуногенности ротавирусных вакцин в настоящее время представляется затруднительной именно с точки зрения информативности, поскольку механизмы формирования иммунного ответа при ротавирусной инфекции до сих пор остаются недостаточно изученными, а корреляты протекции окончательно не определены [5]. В то же время в ранее проведенных исследованиях было продемонстрировано нарастание концентрации специфических антител после вакцинации по сравнению с плацебо. Это указывает на возможность проведения сравнительной оценки иммуногенности вакцин, особенно учитывая тот факт, что регуляторный орган Вьетнама (Drug Administration of Vietnam) стал первым, кто зарегистрировал вакцину на основании суррогатных показателей концентрации сывороточных IgA [19]. В целом оценка кишечных IgA, специфичных к ротавирусу, может быть принята в качестве главного коррелята протекции, а сывороточные IgA допустимо рассматривать как суррогатный показатель иммуногенности при введении живых оральных ротавирусных вакцин. Однако имеющихся в настоящее время данных недостаточно для формирования однозначных выводов и рекомендаций [23].

Перспективные разработки ротавирусных вакцин

Преквалификация ВОЗ (услуга, оказываемая ВОЗ для оценки качества, безопасности и эффективности лекарственных препаратов; целью преквалификации является предоставление международным организациям возможности выбора среди широкого ассортимента качественных лекарств для массовых закупок)¹³ выполнена в отношении 4 оральных ротавирусных вакцин. Однако показатели их эффективности могут существенно снижаться в развивающихся странах по сравнению с экономически развитыми государствами вследствие ряда причин, среди которых, как правило, отмечают широкую распространенность грудного вскармливания младенцев, высокую напряженность иммунитета у взрослых, трансплацентарную передачу материнских антител, неполноценное питание, особенности микрофлоры кишечника и сопутствующие инфекционные и паразитарные заболевания, характерные для определенных регионов [7]. Этим обусловлена необходимость поиска новых решений для повышения эффективности программ вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции во всех регионах, в частности посредством разработки новых инактивированных вакцин системного действия [24].

В нашей стране на различных стадиях разработки находятся 3 ротавирусные вакцины, существенно отличающиеся от лицензированных

¹³ Преквалификация лекарственных средств ВОЗ. ВОЗ; 2013.

в мире и преквалифицированных ВОЗ. ФГУП «Государственный научно-исследовательский институт особо чистых биопрепаратов» ФМБА России представил вакцину-кандидат на основе рекомбинантного фьюжн-белка FliCVP6VP8, содержащего иммуногенные эпитопы поверхностных белков VP6 и VP8 ротавируса и бактериальный флагеллин. Препарат содержит также гидроксид алюминия в качестве адъюванта. Рекомбинантный белок продуцируется генно-модифицированными клетками *E. coli* [25].

Сотрудниками ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора также ведется разработка ротавирусных инактивированных вакцин-кандидатов для парентерального введения. В институте были проведены исследования по изучению возможности применения конъюгационных технологий для получения ротавирусной инактивированной вакцины [26, 27].

В ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России была разработана технология бакуловирусной экспрессии белков различных инфекционных возбудителей с последующей сборкой полученных антигенов в вирусоподобные частицы. С применением этой технологии также возможен синтез антигенов ротавирусов группы А. Для включения в состав субъединичной вакцины на основе вирусоподобных нереплицирующихся частиц были выбраны 6 наиболее распространенных в России генотипов ротавирусов группы А по поверхностным белкам VP4 и VP7 (G1, G2, G4, G9, P4, P8), а также включены капсидный белок VP6 и сердцевинный белок VP2. Полученный препарат содержит белки VP4 и VP7 6 генотипов, наиболее часто выявляемых на территории России [28]. Данная вакцина уже прошла первую фазу клинических исследований по изучению иммуногенности, реактогенности и безопасности у здоровых взрослых субъектов¹⁴.

Все вышеперечисленные вакцины-кандидаты являются инактивированными препаратами, предназначенными для парентерального введения, что существенно отличает их от применяющихся в нашей стране и в мире ротавирусных вакцин.

В других странах также ведутся разработки инактивированных ротавирусных вакцин. В частности, организация PATH (Международная некоммерческая организация здравоохранения, Сиэтл, США) завершила фазу I/II двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с эскалацией дозы субъединичной ротавирусной вакцины для па-

рентерального введения P2-VP8. Исследование было проведено с участием взрослых людей в возрасте 18–45 лет в США и детей в возрасте 2–3 лет и 6–8 нед. в ЮАР. Вакцина представляет собой рекомбинантные капсидные белки VP8 генотипов P[4], P[6] и P[8], полученные методом экспрессии в *E. coli* и адсорбированные на адъюванте гидроксиде алюминия. Несмотря на низкую частоту развития нежелательных явлений после вакцинации, применение вакцины-кандидата P2-VP8 продемонстрировало невысокие показатели сероконверсии сывороточных IgA: 4-кратный прирост был отмечен у 20–34% реципиентов вакцины по сравнению с 9–10% среди реципиентов плацебо в зависимости от исследуемой группы. В то же время введение исследуемой вакцины продемонстрировало 99–100% сероконверсию по уровню прироста типоспецифических IgG к белку VP8 в сравнении с группой плацебо, где уровни сероконверсии составляли 10–29% [29].

В университете Тампере (Финляндия) в настоящее время ведутся разработки инактивированной комбинированной вакцины против ротавирусной инфекции на основе капсидного белка VP6 и норовирусной инфекции на основе вирусоподобных частиц. Ротавирусные и норовирусные белки получены методом бакуловирусной экспрессии. На текущий момент проект находится на стадии доклинических исследований [30].

В Центре контроля и профилактики заболеваний США (Centers for Disease Control, CDC) ведется разработка аттенуированной цельновирионной вакцины для парентерального введения с использованием штамма CDC-9 генотипа G1P[8]. Однако в настоящее время доступны лишь сведения, описывающие эксперименты по проведению адаптации вирусного изолята к росту в культурах перевиваемых клеточных линий и опыты по иммунизации грызунов [31]. В экспериментах на грызунах продемонстрирована иммуногенность вакцины, созданной на основе мРНК-технологии компанией CureVac AG (Германия). По аналогии с вакциной, представленной организацией PATH, мРНК-вакцина включает в себя липидные наночастицы, содержащие мРНК, которые кодируют поверхностные ротавирусные белки VP8 генотипов P[4], P[6] и P[8]. Для усиления иммунного ответа была предложена конструкция «фьюжн-мРНК», содержащая последовательность люмазинсинтазы на 5'-конце гена, кодирующего белок VP8. Такая конструкция мРНК-вакцины индуцировала выраженный иммунный ответ у морских свинок

¹⁴ РКИ № 293. ГРЛС; 2024.

при парентеральном введении, в том числе образование антител с вируснейтрализующей активностью [32].

Таким образом, спектр разрабатываемых ротавирусных вакцин в настоящее время довольно широк, однако практически все проекты находятся на начальных этапах реализации и требуют завершения полноценных доклинических и клинических исследований для подтверждения безопасности и эффективности вакцин-кандидатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного анализа были рассмотрены рекомендации ВОЗ по проведению ДКИ ротавирусных вакцин. Однако данные рекомендации касаются в первую очередь живых оральных ротавирусных вакцин. При планировании ДКИ инактивированных ротавирусных вакцин необходимо учитывать общие подходы, связанные с оценкой острой и хронической токсичности, иммуногенности, вируснейтрализующей активности антител и фармакологической безопасности.

Изученный опыт проведения базовых КИ вакцин, одобренных к применению в мире, продемонстрировал единообразный подход к выбору конечных точек и методологии проведения исследований. При оценке эффективности ротавирусных вакцин в условиях контролируемых КИ основной задачей является демонстрация преимущества исследуемых вакцин перед плацебо в способности влиять на снижение числа регистрируемых случаев ротавирусных гастроэнтеритов (включая тяжелые и очень тяжелые случаи) и числа госпитализаций. Учитывая высокую эпидемиологическую значимость ротавирусов среди возбудителей острых кишечных инфекций у детей раннего возраста и их доминирующее положение в данной возрастной группе, закономерным является также продемонстрированное снижение общей заболеваемости острыми кишечными инфекциями в ряде исследований. Также целесообразным является

оценка сохранения защитного эффекта ротавирусных вакцин в течение нескольких эпидемиологических сезонов.

Помимо оценки эффективности вакцин в контролируемых условиях необходима оценка безопасности с учетом риска развития кишечных инвагинаций, которые потенциально могут регистрироваться на фоне применения оральных живых ротавирусных вакцин, в связи с чем в КИ таких препаратов должно быть включено достаточное число участников, что обеспечит статистическую мощность исследования и позволит выявить повышение риска развития инвагинаций в группе привитых по сравнению с плацебо. Вопрос относительно мониторинга развития инвагинаций кишечника в целом может быть снят в отношении инактивированных вакцин для парентерального применения, которые активно разрабатываются в настоящее время в разных странах, в том числе и в Российской Федерации.

Таким образом, разрабатываемые инактивированные ротавирусные вакцины для парентерального введения следует надлежащим образом изучить в ходе проведения ДКИ. После этого потребуется проведение нескольких этапов КИ по оценке безопасности и подбору дозы на начальных этапах с участием взрослых субъектов и последующим изучением безопасности и эффективности в профилактике ротавирусных гастроэнтеритов и оценке частоты госпитализаций по сравнению с плацебо в целевой группе детей раннего возраста. Также важным этапом в КИ новых вакцин, в том числе инактивированных ротавирусных препаратов для парентерального введения, является оценка одновременного введения экспериментальной вакцины с другими вакцинами национального календаря профилактических прививок, рекомендованными для данного возраста, для подтверждения безопасности совместного применения и отсутствия взаимного влияния на формирование поствакцинального иммунитета.

Литература/References

1. Du Y, Chen C, Zhang X, Yan D, Jiang D, Liu X, et al. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study. *Viral J*. 2022;19(1):166. <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01898-9>
2. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, Parashar UD. Global, regional, and national estimates of rotavirus mortality in children <5 years of age, 2000–2013. *Clin Infect Dis*. 2016;62 Suppl 2:S96–S105. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1013>
3. Коровкин АС, Игнатьев ГМ. Результаты и перспективы вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции в Российской Федерации. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(4):499–512.
4. Korovkin AS, Ignatyev GM. Results and prospects of rotavirus immunisation in the Russian Federation. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(4):499–512 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-4-499-512>
5. McGeoch LJ, Finn A, Marlow RD. Impact of rotavirus vaccination on intussusception hospital admissions in England. *Vaccine*. 2020;38(35):5618–26. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.078>
6. Latifi T, Kachooei A, Jalilvand S, Zafarian S, Roohvand F,

- Shoja Z. Correlates of immune protection against human rotaviruses: natural infection and vaccination. *Arch Virol*. 2024;169(3):72. <https://doi.org/10.1007/s00705-024-05975-y>
6. Luan LT, Trang NV, Phuong NM, Nguyen HT, Ngo HT, Nguyen H, et al. Development and characterization of candidate rotavirus vaccine strains derived from children with diarrhoea in Vietnam. *Vaccine*. 2009;27:F130–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.08.086>
 7. Zade JK, Kulkarni PS, Desai SA, Sabale RN, Naik SP, Dhare RM. Bovine rotavirus pentavalent vaccine development in India. *Vaccine*. 2014;32 Suppl 1:A124–8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.03.003>
 8. 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 Zhl, 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>
 9. Skansberg A, Sauer M, Tan M, Santosham M, Jennings MC. Product review of the rotavirus vaccines ROTASII, ROTAVAC, and Rotavin-M1. *Hum Vaccin Immunother*. 2021;17(4):1223–34. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1804245>
 10. Burke RM, Tate JE, Kirkwood CD, Steele AD, Parashar UD. Current and new rotavirus vaccines. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32(5):435–444. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000572>
 11. Li J, Zhang Y, Yang Y, Liang Z, Tian Y, Liu B, et al. Effectiveness of Lanzhou lamb rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis among children younger than 5 years of age. *Vaccine*. 2019;37(27):3611–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.03.069>
 12. Rosillon D, Buysse H, Friedland LR, Ng SP, Velázquez FR, Breuer T. Risk of intussusception after rotavirus vaccination: meta-analysis of postlicensure studies. *Pediatr Infect Dis J*. 2015;34(7):763–8. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000715>
 13. Clark HF, Offit PA, Ellis RW, Eiden JJ, Krah D, Shaw AR, et al. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis*. 1996;174 Suppl 1:S7380. https://doi.org/10.1093/infdis/174.supplement_1.s73
 14. Ruiz-Palacios GM, Pérez-Schael I, Velázquez FR, Abate H, Breuer T, Clemens SC, et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2006;354(1):11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052434>
 15. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P, Van Damme P, Santosham M, Rodriguez Z, et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 2006;354(1):23–33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052664>
 16. Kulkarni PS, Desai S, Tewari T, Kawade A, Goyal N, Garg BS, et al. A randomized phase III clinical trial to assess the efficacy of a bovine-human reassortant pentavalent rotavirus vaccine in Indian infants. *Vaccine*. 2017;35(45):6228–37. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.014>
 17. Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Bavdekar A, John J, Antony K, Taneja S, et al. Efficacy of a monovalent human-bovine (116E) rotavirus vaccine in Indian children in the second year of life. *Vaccine*. 2014;32 Suppl 1:A110–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.04.079>
 18. Thiem VD, Anh DD, Ha VH, Hien ND, Huong NT, Nga NT, et al. Safety and immunogenicity of two formulations of rotavirus vaccine in Vietnamese infants. *Vaccine*. 2021;39(32):4463–70. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.06.056>
 19. Dang DA, Nguyen VT, Vu DT, Nguyen TH, Nguyen DM, Yuhuan W, et al. A dose-escalation safety and immunogenicity study of a new live attenuated human rotavirus vaccine (Rotavin-M1) in Vietnamese children. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 1:A114–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.07.118>
 20. Xia S, Du J, Su J, Liu Y, Huang L, Yu Q, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of a trivalent live human-lamb reassortant rotavirus vaccine (LLR3) in healthy Chinese infants: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*. 2020;38(46):7393–400. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.04.038>
 21. Schnadower D, Tarr PI, Gorelick MH, O'Connell K, Roskind CG, Powell EC, et al. Validation of the modified Vesikari score in children with gastroenteritis in 5 US emergency departments. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(4):514–9. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31829ae5a3>
 22. Ермоленко КД, Гончар НВ, Бехтерева МК, Лобзин ЮВ. Сравнение информативности шкал Везикари и Кларка для определения тяжести вирусных кишечных инфекций и прогнозирования их исходов у детей. *Журнал инфектологии*. 2018;10(4):64–71. Ermolenko KD, Gonchar NV, Behtereva MK, Lobzin YuV. Comparison of Vesikari and Clark scale for determination of viral intestinal infections severity and predicting their outputs in children. *Journal Infectology*. 2018;10(4):64–71 (In Russ.). <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2018-10-4-64-71>
 23. Plotkin SA. Recent updates on correlates of vaccine-induced protection. *Front Immunol*. 2023;13:1081107. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1081107>
 24. Fix A, Kirkwood CD, Steele D, Flores J. Next-generation rotavirus vaccine developers meeting: summary of a meeting sponsored by PATH and the Bill & Melinda Gates Foundation (19–20 June 2019, Geneva). *Vaccine*. 2020;38(52):8247–54. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.11.034>
 25. Духовлинов ИВ, Богомолова ЕГ, Федорова ЕА, Симбирцев АС. Исследование протективной активности кандидатной вакцины против ротавирусной инфекции на основе рекомбинантного белка FliCVP6VP8. *Медицинская иммунология*. 2016;18(5):417–24. Dukhovlinov IV, Bogomolova EG, Fedorova EA, Simbircev AS. Protective activity study of a candidate vaccine against rotavirus infection based on recombinant protein FliCVP6VP8. *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(5):417–24 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2016-5-417-424>
 26. Яговкин ЭА, Решетов АА, Колпакова ЕП, Ковришко МВ, Ванжа ВС, Троценко АА. Изучение возможности применения конъюгационных технологий при разработке ротавирусной инактивированной вакцины. В кн.: *Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за инфекционными и паразитарными заболеваниями на Юге России. Ермольевские чтения*. Ростов-на-Дону: Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии; 2021. С. 154–8. Yagovkin EA, Reshetov AA, Kolpakova EP, Kovrizhko MV, Vanzha VS, Trotsenko AA. Study of the possibility of using conjugation technologies in the development of a rotavirus inactivated vaccine. In: *Topical issues of epidemiological surveillance of infectious and parasitic diseases in the South of Russia. Ermolyeva Readings*. Rostov-on-Don: Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology; 2021. P. 154–8 (In Russ.). EDN: [YNTIDR](https://yntidr.ru)
 27. Колпакова ЕП, Колпаков СА. Способ инактивации

- культурального ротавируса человека. Патент Российской Федерации № 2743300; 2021.
Kolpakova EP, Kolpakov SA. Method of human culture rotavirus inactivation. Patent of the Russian Federation No. 2743300; 2021.
EDN: [VLTMMH](https://doi.org/10.36233/0507-4088-27)
28. Черепушкин СА, Цибезов ВВ, Южаков АГ, Латышев ОЕ, Алексеев КП, Алтаева ЭГ и др. Синтез и характеристика вирусоподобных частиц ротавируса А (*Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A*) человека. *Вопросы вирусологии*. 2021;66(1):55–64.
Cherpushkin SA, Tsibezov VV, Yuzhakov AG, Latyshev OE, Alekseev KP, Altayeva EG, et al. Synthesis and characterization of human rotavirus A (*Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus: Rotavirus A*) virus-like particles. *Problems of Virology*. 2021;66(1):55–64 (In Russ.).
<https://doi.org/10.36233/0507-4088-27>
29. Groome MJ, Fairlie L, Morrison J, Fix A, Koen A, Masenya M, et al. Safety and immunogenicity of a parenteral trivalent P2-VP8 subunit rotavirus vaccine: a multisite, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):851–63.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30001-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30001-3)
30. Malm M, Diessner A, Tamminen K, Liebscher M, Vesikari T, Blazevic V. Rotavirus VP6 as an adjuvant for bivalent norovirus vaccine produced in *Nicotiana benthamiana*. *Pharmaceutics*. 2019;11(5):229.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11050229>
31. Resch TK, Wang Y, Moon S, Jiang B. Serial passaging of the human rotavirus CDC-9 strain in cell culture leads to attenuation: characterization from *in vitro* and *in vivo* studies. *J Virol*. 2020;94(15):e00889-20.
<https://doi.org/10.1128/JVI.00889-20>
32. Roier S, Mangala Prasad V, McNeal MM, Lee KK, Petsch B, Rauch S. mRNA-based VP8* nanoparticle vaccines against rotavirus are highly immunogenic in rodents. *NPJ Vaccines*. 2023;8(1):190.
<https://doi.org/10.1038/s41541-023-00790-z>

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; **Д.В. Горенков** — обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; **А.А. Солдатов** и **В.А. Меркулов** — критическое обсуждение и редактирование 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 and approved the final version of the manuscript for publication. **D.V. Gorenkov** reviewed and analysed published data and drafted the manuscript. **A.A. Soldatov** and **V.A. Merkulov** critically discussed and edited 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>

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

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

Солдатов Александр Алексеевич, д-р мед. наук / **Aleksandr A. Soldatov**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. / **Vadim A. Merkulov**, Dr. Sci. (Med.), Prof.

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

Поступила 03.07.2024

После доработки 01.11.2024

Принята к публикации 06.12.2024

Received 3 July 2024

Revised 1 November 2024

Accepted 6 December 2024