

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИСПЫТАНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ИЗДЕЛИЙ

УДК 616-036.22

В.А. Лёдов, П.Г. Апарин

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАКЦИННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ДИЗЕНТЕРИИ ФЛЕКСНЕРА НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОГО ЛИПОПОЛИСАХАРИДА *SHIGELLA FLEXNERI* (ПО РЕЗУЛЬТАТАМ I ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ)

Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России (Москва)

Представлены результаты I фазы клинических исследований вакцинного препарата для профилактики дизентерии Флекснера на основе модифицированного липополисахарида *Shigella flexneri* на ограниченном контингенте взрослых добровольцев (26 человек). Изучение общих и местных постпрививочных реакций показало хорошую переносимость и низкую реактогенность кандидатной вакцины «ФЛЕКСВАК®» в диапазоне доз от 25 до 100 мкг. У большинства добровольцев, иммунизированных кандидатной вакциной «ФЛЕКСВАК®», была зарегистрирована сероконверсия в 4 и более раз антител IgG- и IgA-классов, играющих основополагающую роль в формировании адаптивного противошигеллезного иммунного ответа.

Ключевые слова: дизентерия Флекснера, *Shigella flexneri* 2a, шигеллез, вакцины против *S. flexneri* 2a

CLINICAL STUDIES OF THE VACCINE PREPARATION FOR PREVENTION OF FLEXNER DYSENTERY ON THE BASIS OF MODIFIED *SHIGELLA FLEXNERI* LIPOPOLYSACCHARIDE (BASED ON THE RESULTS OF THE I PHASE OF CLINICAL TRIALS)

V.A. Lyodov, P.G. Aparin

National Research Center "Institute of Immunology" of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow

The article presents the results of the I phase of clinical trials of a vaccine preparation for prevention of Flexner dysentery on the basis of modified *Shigella flexneri* lipopolysaccharide on the limited contingent of adult volunteers (26 persons). Studying general and local post-inoculative reactions showed good acceptability and low reactogenicity of candidate vaccine "FLEXVAC®" in the doses from 25 to 100 µg. In the majority of volunteers immunized by the candidate vaccine "FLEXVAC®" we registered 4 and more times seroconversion of IgG and IgA classes antibodies playing basic role in the formation of adaptive anti-shigella immune response.

Key words: Flexner dysentery, *Shigella flexneri* 2a, shigellosis, *S. flexneri* 2a vaccines

ВВЕДЕНИЕ

Шигеллы – антропофильные бактерии, вызывающие дизентерию. По своей распространенности дизентерия уступает лишь респираторно-вирусным заболеваниям [9]. Дизентерия Флекснера имеет преимущественно водный путь передачи. Заражение происходит по фекально-оральному механизму. Для возникновения болезни у клинически здорового взрослого человека достаточно небольшого количества возбудителей (несколько тысяч или даже сотен бактерий) [7]. Соответственно, риск возникновения эпидемии дизентерии Флекснера многократно увеличивается при ухудшении санитарно-гигиенической обстановки.

Ежегодно повсеместно в мире регистрируется 164,7 млн случаев дизентерии, из них 163,2 млн случаев приходится на развивающиеся страны (1,1 млн смертельных исходов) и 1,5 млн случаев – на индустриальные. При этом заболеваемость и смертность

детей младше 5 лет составляет, соответственно, 69 % всех случаев и 61 % всех смертей. Заболеваемость по отдельным видам шигелл *Shigella flexneri*, *S. sonnei*, *S. boydii*, *S. Dysenteriae* в развивающихся странах составляет 60 %, 15 %, 6 % и 6 %, в индустриальных странах – 16 %, 77 %, 2 % и 1 % соответственно. Доминирующим возбудителем дизентерии Флекснера как в развивающихся, так и в индустриальных странах является *S. Flexneri* серогруппы 2a [8].

Удельный вес дизентерии в структуре заболеваемости ОКИ в Российской Федерации с 2007 г. остаётся стабильно высоким. Заболеваемость дизентерией детей до 14 лет существенно превышает заболеваемость взрослых [5]. Вероятно, это связано с эпидемической заболеваемостью дизентерией в местах массовых скоплений детей [6].

Значительные трудности в терапии бактериальных ОКИ создает повсеместное появление и

распространение полирезистентных к антибиотикам штаммов [2, 6]. В связи с этим, согласно отечественным и европейским рекомендациям, энтеропатогены (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии и др.) входят в группу микроорганизмов, требующих постоянного мониторинга за их чувствительностью к антимикробным препаратам. По результатам многоцентрового исследования чувствительности шигелл, проведённого за период с 1998 по 2000 гг., наибольшей резистентностью отличались штаммы *S. flexneri*, которые практически полностью были устойчивы к аминопенициллинам, ко-тримоксазолу, тетрациклину и хлорамфениколу с незначительными вариациями устойчивости в различных регионах. Все штаммы *Shigella* spp. были чувствительны к ципрофлоксацину, норфлоксацину, налидиксовой кислоте и цефотаксиму [1, 3].

Однако, несмотря на высокую эпидемическую значимость и существенную прогрессирующую антибиотикорезистентность, лицензированного вакцинного препарата против дизентерии Флекснера так и не было разработано.

В настоящее время существует два основных направления в создании вакцин против дизентерии: получение живых аттенуированных штаммов шигелл для пероральной иммунизации и инъекционная форма вакцины, которая представляет собой конъюгат О-полисахарида с белковым носителем. Живые вакцины обладают высокой реактогенностью, недостаточной иммуногенностью и поэтому пока не могут быть использованы для массовой иммунизации [4].

Полисахарид-содержащим антигеном микроорганизма *S. flexneri* 2a является липополисахарид (ЛПС), который локализован на внешней поверхности бактериальной клетки.

При введении в макроорганизм ЛПС индуцирует высокий уровень специфических иммуноглобулинов, а также синтез провоспалительных цитокинов, α -фактора некроза опухоли и γ -интерферона, то есть является как эндотоксином, так и мощным бактериальным иммуностимулятором.

Конструирование вакцины «ФЛЕКСВАК®» проводится на основе модифицированного липополисахарида (мЛПС), полученного от вирулентного штамма *S. flexneri* 2a. Использование химических и иммунологических методов исследования позволили нам определить тонкую структуру мЛПС *S. flexneri* 2a, демонстрирующую апирогенную реакцию при внутривенном введении кроликам.

Препарат «ФЛЕКСВАК®» вызывает индукцию иммунологической памяти и высокий вторичный иммунный IgG-ответ к О-специфическому антигену *S. flexneri* 2a у лабораторных животных. Серии кандидат-вакцины обладают протективными свойствами при моделировании инфекции шигеллеза Флекснера 2a на морских свинках.

Данные, полученные при доклиническом исследовании препарата «ФЛЕКСВАК®», позволили нам перейти к клиническому исследованию препарата с участием здоровых добровольцев.

Цель работы: изучение безопасности и иммуногенности вакцины против дизентерии Флекснера 2a

– «ФЛЕКСВАК®» – с участием ограниченного контингента здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Схема иммунизации препаратом «ФЛЕКСВАК®». Вакцинация препаратом «ФЛЕКСВАК®» осуществлялась однократно в верхнюю треть плеча. Кровь для иммунологических исследований забирали через 30 и 60 дней после иммунизации.

Отбор участников и формирование групп исследования. В исследовании приняли участие здоровые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет, соответствовавшие критериям включения и подписавшие согласие на клиническое исследование. Распределение по группам проводилось равномерно независимо от возраста и пола.

Всего в исследовании приняли участие 26 добровольцев, которые вошли в состав 3 групп. 1-я группа из 8 человек была иммунизирована препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозе 25 мкг; 2-я группа из 8 человек – препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозе 50 мкг; 3-я группа из 10 человек – препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозе 100 мкг.

Оценка местных реакций на введение вакцины «ФЛЕКСВАК®». Из проявлений местной реакции учитывали болезненность, покраснение и припухлость в месте введения препарата, возникновение инфильтратов, болезненность и увеличение регионарных лимфоузлов.

Оценка общих реакций на введение вакцины «ФЛЕКСВАК®». В структуре общих реакций подлежали учету температура тела, повышение артериального давления, учащение пульса, недомогание, головная боль, тошнота, рвота, жидкий стул, его кратность и консистенция, боль в животе и другие симптомы, а также клинические, биохимические анализы крови.

Клинический и биохимический анализы крови. Содержание в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, мочевины, мочевой кислоты и глюкозы проводили по стандартным методикам на базе клинического исследования.

Постановка реакции пассивной гемагглютинации. Постановка реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) осуществлялась с использованием коммерческого эритроцитарного шигеллёзного диагностикума Флекснера 1–5 (ФГУП «НПО Микроген», № 6–153).

Постановка твёрдофазного иммуноферментного анализа. Твёрдофазный иммуноферментный анализ (ТИФА) проводили на наличие специфических антител (Ат) А, G, М классов с использованием вторичных Ат, конъюгированных с пероксидазой хрена (Sigma-Aldrich). Подсчёт результатов осуществлялся на фотометре (Bio-RadiMark) при двухволновом считывании при 490/630 нМ.

Оценка результатов иммунологических исследований. Титр специфических сывороточных Ат был определён у добровольцев до иммунизации, через 30 и 60 дней после иммунизации препаратом «ФЛЕКСВАК®». Учёту подлежали увеличения титров специфических Ат (сероконверсии) у каждого добровольца в 2 и более и в 4 и более раза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Оценка безопасности препарата «ФЛЕКСВАК®». Нежелательное явление может представлять собой любой неблагоприятный симптом (включая отклонение лабораторного показателя от нормы), жалобу или заболевание, время возникновения которого не исключает причинно-следственной связи с применением кандидатной вакцины вне зависимости от наличия или отсутствия такой связи. Нежелательные явления оценивали по частоте и интенсивности общих и местных реакций у добровольцев, иммунизированных препаратом «ФЛЕКСВАК®».

Оценка местных реакций на введение препарата «ФЛЕКСВАК®». Местные реакции на введение кандидатной вакцины «ФЛЕКСВАК®» были зарегистрированы у 3 добровольцев и выражались незначительной гиперемией в месте введения препарата в первые 2 часа после инъекции. Болезненности, образования инфильтратов, увеличения регионарных лимфоузлов выявлено не было за весь период наблюдения ни у одного из наблюдаемых лиц.

Оценка общих реакций на введение препарата «ФЛЕКСВАК®». В структуре общих реакций подлежали учету температура тела, повышение артериального давления, учащение пульса, недомогание, головная боль, тошнота, рвота, жидкий стул, его кратность и консистенция, боль в животе и другие симптомы, а также клинические, биохимические анализы крови.

Общее самочувствие добровольцев после вакцинации – без изменений. Жалоб на недомогание, головную боль, повышение температуры и артери-

ального давления, ускорение пульса, тошноту, рвоту, понос, боль в животе не предъявляли. По данным инструментальных методов исследования отрицательной динамики после иммунизации препаратом «ФЛЕКСВАК®» не выявлено.

Оценка изменений общих и биохимических показателей крови у добровольцев, вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®». Общий и биохимический анализы крови брали у добровольцев до вакцинации, через 6 часов и через 30 суток после вакцинации. Отклонений от норм в биохимических и общих показателях крови ни до, ни после иммунизации не зарегистрировано (табл. 1, 2).

Таким образом, результаты изучения общих и местных постпрививочных реакций свидетельствуют о хорошей переносимости, низкой реактогенности кандидатной вакцины «ФЛЕКСВАК®» в диапазоне доз от 25 до 100 мкг.

Оценка иммуногенности препарата «ФЛЕКСВАК®». Иммуногенность кандидатной вакцины «ФЛЕКСВАК®» оценивали по сероконверсии О-специфических анти-*S. Flexneri* 2a Ат в сыворотках крови добровольцев после иммунизации.

Сероконверсия специфических агглютининов у добровольцев, вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®». Результаты РПГА сывороток крови вакцинированных дизентерийной кандидатной вакциной с коммерческим поливалентным диагностикумом *S. Flexneri* 1–5 представлены в таблице 3.

Данные, представленные в таблице 3, показывают, что на 30-е сутки после вакцинации препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозах 25 мкг, 50 мкг и 100 мкг

Таблица 1
Данные биохимического исследования крови у добровольцев, вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®»

Показатели	До вакцинации ($M \pm m$)	Через 6 часов ($M \pm m$)	30-е сутки ($M \pm m$)	Норма
АЛТ (ед./л)	21 $\pm$ 12	29 $\pm$ 17	17 $\pm$ 14	5–40
АСТ(ед./л)	24 $\pm$ 14	31 $\pm$ 16	19 $\pm$ 12	5–40
Креатинин (мкмоль/л)	108 $\pm$ 22	119 $\pm$ 20	113 $\pm$ 17	70–130
Мочевина (моль/л)	4,6 $\pm$ 3,1	4,7 $\pm$ 4,1	3,9 $\pm$ 2,8	3,38–8,32
Мочевая кислота (мкмоль/л)	325 $\pm$ 128	340 $\pm$ 142	290 $\pm$ 118	240–500
Глюкоза (моль/л)	4,6 $\pm$ 3,5	5,1 $\pm$ 4,2	4,1 $\pm$ 3,8	3,5–6,1

Примечание (здесь и далее): $M \pm m$ – среднее значение $\pm$ стандартное отклонение.

Таблица 2
Данные общих исследований крови у добровольцев, вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®»

Показатели	До вакцинации ($M \pm m$)	Через 6 часов ($M \pm m$)	30-е сутки ($M \pm m$)	Норма
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	5,0 $\pm$ 0,6	4,9 $\pm$ 0,4	4,7 $\pm$ 0,7	4,5–5,0
Гемоглобин (г/л)	159 $\pm$ 24	154 $\pm$ 28	142 $\pm$ 33	130–160
Цветовой показатель	0,97 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,06	0,96 $\pm$ 0,06	0,9–1,1
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	5,6 $\pm$ 1,2	5,8 $\pm$ 1,4	9,0 $\pm$ 3,2	4,5–9,5
Сегментоядерные (%)	69 $\pm$ 11	71 $\pm$ 3	70 $\pm$ 5	50–72
Лимфоциты (%)	26 $\pm$ 14	23 $\pm$ 15	25 $\pm$ 17	18–38
Моноциты (%)	5 $\pm$ 2	5 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	2–10
СОЭ (мм/час)	4 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	3 $\pm$ 2	1–5

Таблица 3

Сероконверсия агглютининов у добровольцев, вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®»

Доза (мкг)	Кол-во добровольцев с сероконверсией ≥ 2		Кол-во добровольцев с сероконверсией ≥ 4	
	30-е сутки	60-е сутки	30-е сутки	60-е сутки
25	6 / 7 (86 %)	5 / 5 (100 %)	3 / 7 (43 %)	5 / 5 (100 %)
50	8 / 8 (100 %)	4 / 4 (100 %)	7 / 8 (88 %)	4 / 4 (100 %)
100	6 / 9 (67 %)	4 / 4 (100 %)	2 / 9 (22 %)	3 / 4 (75 %)

Таблица 4

Сероконверсия О-специфических Ат у добровольцев, вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®»

Доза (мкг)	30-е сутки после вакцинации						60-е сутки после вакцинации					
	Сероконверсия ≥ 2			Сероконверсия ≥ 4			Сероконверсия ≥ 2			Сероконверсия ≥ 4		
	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM	IgA	IgG	IgM
25	4 / 7 (57 %)	5 / 7 (71 %)	1 / 7 (14 %)	3 / 7 (43 %)	3 / 7 (43 %)	1 / 7 (14 %)	4 / 5 (80 %)	5 / 5 (100 %)	2 / 5 (40 %)	2 / 5 (40 %)	2 / 5 (40 %)	0 / 5
50	7 / 8 (88 %)	6 / 8 (75 %)	4 / 8 (50 %)	3 / 8 (38 %)	6 / 8 (75 %)	2 / 8 (25 %)	4 / 4 (100 %)	4 / 4 (100 %)	2 / 4 (50 %)	2 / 4 (50 %)	3 / 4 (75 %)	1 / 4 (25 %)
100	5 / 9 (56 %)	7 / 9 (78 %)	2 / 9 (22 %)	4 / 9 (44 %)	2 / 9 (22 %)	0 / 9	2 / 4 (50 %)	3 / 4 (75 %)	2 / 4 (50 %)	1 / 4 (25 %)	2 / 4 (50 %)	0 / 4

сероконверсия в 2 и более раза была выявлена у 86 %, 100 % и 67 %, сероконверсия в 4 и более раза – у 43 %, 88 % и 22 % добровольцев соответственно.

На 60-е сутки двукратная сероконверсия агглютининов среди добровольцев составила 100 % независимо от используемой дозы препарата. Сероконверсия в 4 и более раза при вакцинации дозами 25 мкг, 50 мкг и 100 мкг была определена у 100 %, 100 % и 75 % добровольцев соответственно.

Изучение классов О-специфических антител у добровольцев, вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®». Основные классы О-специфических Ат определяли с помощью ТИФА, используя в качестве детектирующего антигена нативный ЛПС *S. Flexneri* 2a (табл. 4).

На 30-е сутки после иммунизации сероконверсия в 2 и более раза Ат IgA-класса была зарегистрирована максимально у 88 % добровольцев, в группе вакцинированных препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозе 50 мкг. Сероконверсия в 4 и более раза Ат IgA-класса была зарегистрирована примерно у 40 % добровольцев независимо от используемой дозы препарата.

Количество сероконверсий в 2 и более раза Ат IgG-класса было высоким во всех группах иммунизированных и колебалось от 71 % (25 мкг) до 78 % (100 мкг). Максимальное количество сероконверсий в 4 и более раза Ат IgG-класса было зарегистрировано в группе добровольцев, иммунизированных препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозе 50 мкг, и составило 75 %.

Наиболее высокое количество сероконверсий в 2 и более раза Ат IgM-класса было зарегистрировано у группы добровольцев, иммунизированных препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозе 50 мкг, и составило 50 %. Количество сероконверсий в 4 и более раза Ат IgM-класса также было больше в группе добровольцев, иммунизированных препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозе 50 мкг, и составило 25 %.

На 60-е сутки после иммунизации сероконверсия Ат исследуемых классов остаётся высокой с сохране-

нием тенденций в количествах 2- и 4-кратных сероконверсий у добровольцев, иммунизированных препаратом «ФЛЕКСВАК®» в дозах 25 мкг, 50 мкг и 100 мкг.

ВЫВОДЫ

1. Результаты изучения общих и местных постпрививочных реакций показали, что испытываемая вакцина «ФЛЕКСВАК®» безопасна и обладает низкой реактогенностью на используемых дозах.
2. В группах лиц, иммунизированных кандидатной вакциной «ФЛЕКСВАК®», зарегистрирована высокая частота выявления 4-кратных сероконверсий агглютининов в реакции РПГА с коммерческим поливалентным диагностиком (*S. Flexneri* 1–5), используемым в клинической практике для диагностики дизентерии.
3. У большинства добровольцев, иммунизированных кандидатной вакциной «ФЛЕКСВАК®», была зарегистрирована сероконверсия в 4 и более раза Ат IgG- и IgA-классов, играющих основополагающую роль в формировании адаптивного противошигеллезного иммунного ответа.
4. На 60-е сутки после иммунизации добровольцев отмечено сохранение высоких сероконверсий Ат, что позволяет предположить индукцию длительного серотип-специфического иммунного ответа на вакцинный антиген.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Ахметова Л.И., Розанова С.М. Чувствительность к антимикробным препаратам штаммов шигелл и сальмонелл, выделенных в Екатеринбурге // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 58–62.
- Akhmetova L.I., Rozanova S.M. Sensitivity to germicides of *Shigella* and *Salmonella* strains isolated in Yekaterinburg // Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. – 2000. – Vol. 2, N 3. – P. 58–62. (in Russian)

2. Егорова С.А., Кожухова Е.А., Кафтырева Л.А., Макарова М.А. Клинико-микробиологическая характеристика сальмонеллеза и шигеллеза в Санкт-Петербурге // Биомедицинский журнал Medline.ru. – 2006. – Т. 7, Ст. 53. – С. 531–540.

Egorova S.A., Kozhukhova E.A., Kaftyreva L.A., Makarova M.A. Clinical and microbiologic characteristics of salmonellosis and shigellosis in Saint Petersburg // Biomedicinskij zhurnal Medline.ru. – 2006. – Vol. 7, Article 53. – P. 531–540. (in Russian)

3. Иванов А.С., Кречикова О.И., Сухорукова М.В. и др. Мониторинг антибиотикорезистентности шигелл в России // Юбилейная науч.-практ. конф., посв. 80-летию образования кафедры инфекционных болезней ММА им. И.М. Сеченова «Инфекционные и паразитарные болезни в современном обществе. Клинико-лабораторное обеспечение инфектологии». – Москва, 2003. – С. 86.

Ivanov A.S., Krechikova O.I., Sukhorukova M.V. et al. Monitoring of antibiotic resistance of Shigella in Russia // Proceedings of the research-to-practice conference, dedicated to the 80th anniversary of the foundation of the Department of Infections Diseases of Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov "Infections and Parasitic Diseases in Modern Society. Clinical-Laboratory Providing of Infectology". – Moscow, 2003. – P. 86. (in Russian)

4. Лёдов В.А., Апарин П.Г., Каира А.Н. К вопросу о разработке вакцины против дизентерии Флекснера // Сан. врач. – 2012. – № 10. – С. 13–20.

Lyodov V.A., Aparin P.G., Kaira A.N. To the problem of development of the Flexner dysentery vaccine // San. vrach. – 2012. – N 10. – P. 13–20. (in Russian)

5. Миндлина А.Я. Заболеваемость кишечными инфекциями в России // Вест. РАМН. – 2010. – № 11. – С. 30–33.

Mindlina A.Ya. Morbidity of enteric infections in Russia // Vest. RAMN. – 2010. – N 11. – P. 30–33. (in Russian)

6. Солодовников Ю.П., Иваненко А.В., Зыкова Н.А. и др. Эпидемиологическая диагностика вспышки острых кишечных инфекций в детском дошкольном учреждении // Ж. микробиол. – 2007. – № 3. – С. 117–120.

Solodovnikov Yu.P., Ivanenko A.V., Zyкова N.A. et al. Epidemiological diagnostics of outbreak of acute enteric infections in children's pre-school institutions // Zh. mikrobiol. – 2007. – N 3. – P. 117–120. (in Russian)

7. Харрисон Т.Р. Внутренние болезни. – М.: Медицина, 2002. – С. 1165–1168.

Harrison T.R. Internal diseases. – Moscow: Meditsina, 2002. – P. 1165–1168. (in Russian)

8. Kotloff K.L., Winickoff J.P., Ivanoff B. et al. Global burden of *Shigella* infections: implications for vaccine development and implementation of control strategies // Bull. WHO. – 1999. – Vol. 77, N 8. – P. 651–666.

9. Levine M.M., Kotloff K.L., Barry E.M. et al. Clinical trials of *Shigella* vaccines: two steps forward and one step back on a long, hard road // Nat. Rev. Microbiol. – 2007. – Vol. 5, N 7. – P. 540–553.

Сведения об авторах

Лёдов Владимир Алексеевич – младший научный сотрудник лаборатории № 22 полисахаридных вакцин Государственного научного центра «Институт иммунологии» ФМБА России (115478, г. Москва, Каширское шоссе, 24, корп. 2; e-mail: vldov@mail.ru)

Апарин Петр Геннадьевич – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией № 22 полисахаридных вакцин Государственного научного центра «Институт иммунологии» ФМБА России

Information about the authors

Lyodov Vladimir Alekseevich – Junior Research Officer of the Laboratory N 22 of Polysaccharide Vaccines of National Research Center "Institute of Immunology" of Federal Medical-Biological Agency of Russia (Kashirskian highway, 24, build. 2, Moscow, 115478; e-mail: vldov@mail.ru)

Aparin Pyotr Gennadjevich – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory N 22 of Polysaccharide Vaccines of National Research Center "Institute of Immunology" of Federal Medical-Biological Agency of Russia