



Современное состояние разработок в области создания вакцин против респираторно-синцитиального вируса

Котомина Т.С.

Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) является основной причиной инфекций верхних дыхательных путей у детей и пожилых. В отношении РСВ одобрено единственное специфическое средство лечения — препарат моноклональных антител паливизумаб для пассивной иммунопрофилактики у младенцев из группы высокого риска. Спустя 60 лет с момента обнаружения вируса были лицензированы несколько безопасных вакцинных кандидатов против РСВ. Этому способствовали исследования по выявлению структуры РСВ, изучению основных функций компонентов РСВ, механизмов врождённого и приобретённого иммунного ответа на инфекцию. Был учтён отрицательный опыт клинического испытания формалин-инактивированной вакцины против РСВ на детях, закончившийся смертью нескольких вакцинированных.

Цель исследования — обобщить данные исследований вакцинных кандидатов против РСВ на лабораторных животных и в клинических испытаниях на различных возрастных группах.

Поиск статей для анализа доклинических и клинических испытаний вакцин против РСВ осуществляли с использованием электронно-поискового ресурса PubMed по ключевым словам «respiratory syncytial virus and vaccine». В качестве критериев отбора указывали, что оригинальные статьи должны содержать сведения о доклинических и клинических исследованиях, причём последние включали в себя I–IV фазы рандомизированных контролируемых испытаний. За 1967–2025 гг. обнаружено 296 статей, обобщающих данные по исследованию вакцинных кандидатов против РСВ, и 1788 статей, в которых суммированы данные об испытаниях вакцинных кандидатов на животных. В обзоре суммированы данные доклинических исследований вакцинных кандидатов с указанием разработчиков, состава вакцинных препаратов, животных моделей, на которых проводились исследования, с кратким описанием основных результатов. Представлены данные о клинических испытаниях вакцинных кандидатов с указанием целевых групп населения, номера клинического исследования и источников, где опубликованы результаты этих исследований.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальный вирус, вакцина, доклинические исследования, клинические исследования, обзор литературы

Источник финансирования. Исследование поддержано грантом РНФ №24-75-10088.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Котомина Т.С. Современное состояние разработок в области создания вакцин против респираторно-синцитиального вируса. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2025;102(2): 239–264.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-675>

EDN: <https://www.elibrary.ru/LFGPNA>

Current status of developments in the field of respiratory syncytial virus vaccines

Tatiana S. Kotomina

Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

Abstract

Respiratory syncytial virus (RSV) is the leading cause of upper respiratory tract infections in children and the elderly. The only specific treatment approved for RSV is the monoclonal antibody Palivizumab for passive immunoprophylaxis in high-risk infants. Sixty years after the virus was discovered, several safe RSV vaccine candidates have been licensed. This was facilitated by research to identify the structure of RSV, to study the basic

functions of RSV components as well as the mechanisms of innate and acquired immune responses to infection. The negative result of a clinical trial of formalin-inactivated RSV vaccine in children, which resulted in the death of several vaccinated individuals, was taken into account.

The aim of the study was to summarize data from studies of RSV vaccine candidates in laboratory animals and in clinical trials on different age groups.

Articles for the analysis of preclinical and clinical trials of RSV vaccines were found, using the PubMed search engine with “respiratory syncytial virus and vaccine” as the keywords. The selection criteria were that original articles should contain information on preclinical and clinical studies, the latter including phase I–IV randomized controlled trials. From 1967 to the present year, 296 articles summarizing data from studies of RSV vaccine candidates and 1788 articles summarizing data from animal trials of vaccine candidates were found. The review summarizes data from preclinical studies of vaccine candidates and their developers, vaccine formulations, animal models on which the studies were conducted, as well as a brief description of the main findings. Data on clinical trials of vaccine candidates are presented, including target populations, clinical trial number and sources where the results of these trials were published.

Keywords: *respiratory syncytial virus, vaccine, preclinical studies, clinical studies, literature review*

Funding source. The study was supported by RNF grant No. 24-75-10088

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Kotomina T.S. Current status of developments in the field of respiratory syncytial virus vaccines. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology*. 2025;102(2):239–264.

DOI: <https://doi.org/10.36233/0372-9311-675>

EDN: <https://www.elibrary.ru/LFGPNA>

Введение

Среди тяжёлых острых респираторных заболеваний человека на долю респираторно-синцитиального вируса (РСВ) приходится примерно 22% случаев. При этом количество смертельных исходов ежегодно варьирует в промежутке примерно от 55 000 до 199 000, в том числе 50 000–75 000 среди детей в возрасте до 5 лет [1, 2]. После заболевания РСВ не формируется стойкого иммунитета, из-за чего не обеспечивается устойчивость организма к последующим заражениям [3, 4]. Причины, по которым так происходит, до сих пор не установлены. В 2023 г. компаниями «GlaxoSmithKline» (Великобритания) и «Pfizer» (США) были лицензированы субъединичные вакцины для профилактики инфекции, вызванной РСВ (РСИ), у людей старше 60 лет. Разработчик «Moderna» (США) представил матричную (мРНК) вакцину для профилактики РСИ у пожилых. Многие альтернативные вакцинные кандидаты находятся на разных стадиях клинических испытаний.

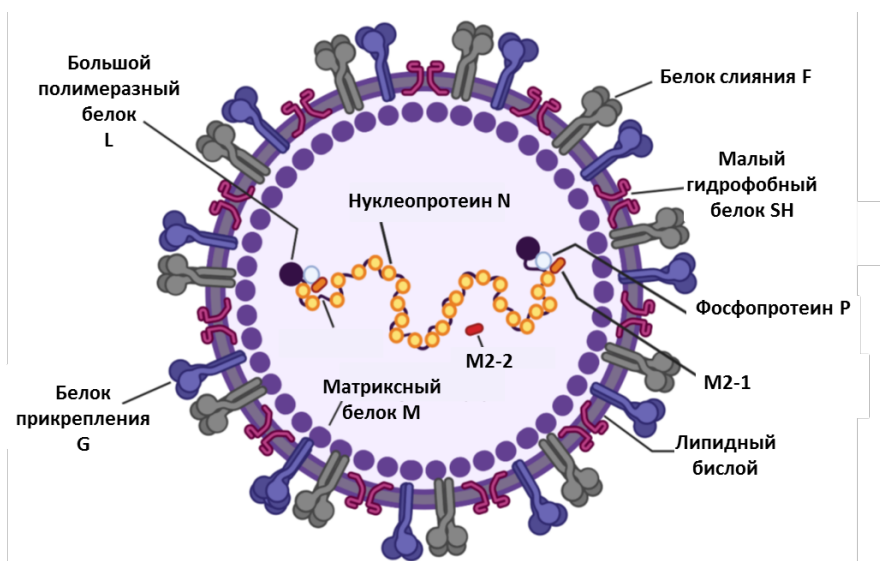
Цель обзора — суммировать данные о разработках вакцин против РСВ с использованием различных платформ и методических подходов, результаты их доклинических исследований на различных животных моделях и клинических испытаний на разных возрастных группах.

Общая характеристика респираторно-синцитиального вируса

РСВ принадлежит к порядку *Mononegavirales*, семейству *Pneumoviridae* (пневмовирусов), роду *Orthopneumovirus*. До 2016 г. вирус относили к семейству *Paramyxoviridae* [5]. Другим представите-

лем семейства пневмовирусов является метапневмовирус человека. Оба пневмовируса занимают лидирующее положение в структуре заболеваемости детей с рождения до года, пожилых людей и лиц с ослабленным иммунитетом [6]. РСИ сопровождается тяжёлыми пневмониями и бронхолитами. По экспертным оценкам, в 2019 г. в мире по причине РСИ было около 3,6 млн случаев госпитализаций людей и 101 400 смертельных случаев, связанных с РСИ, среди детей в возрасте 0–60 мес [7].

Вирионы РСВ плеоморфны: различают сферические формы с диаметром 100–350 нм и нитевидные длиной до 10 мкм и диаметром 60–200 нм [8, 9]. Генетический материал РСВ представлен одноцепочечной РНК с отрицательной полярностью размером 15,2 т. н. Геном РСВ несегментирован и содержит 10 открытых рамок считывания, кодирующих 9 структурных и 2 неструктурных белка. Ген *M2* содержит 2 открытые рамки считывания и кодирует 2 белка: *M2-1* и *M2-2*. Вирусная РНК упакована внутрь нуклеокапсида спирального типа симметрии, представляющего собой рибонуклеопротеиновый комплекс (РНП) (рисунок). Репликация происходит с участием РНК-зависимой РНК-полимеразы, состоящей из большого *L*-белка и фосфопротеина *P* (кофактор *L*). В процессе транскрипции принимают участие *P*-, *L*- и *M2-1*-белки [10, 11]. РСВ относится к оболочечным вирусам, генетический материал которых окружён белковой оболочкой и липидным бислоем, приобретённым от клетки-хозяина в процессе сборки вируса и его отпочковывания. Матриксный белок *M* располагается между капсидом и внешним липидным бислоем. Во внешний липидный бислой встроены интеграль-



Структура РСВ.

Геном РСВ несегментирован, с отрицательной полярностью размером 15,2 т. н., кодирует 11 вирусных белков. Вирусная оболочка РСВ содержит 3 трансмембранных гликопротеина: белок прикрепления G, белок слияния F и малый гидрофобный белок SH. С внутренней стороны вирусной оболочки расположен матриксный белок М. Вирусная РНК инкапсулирована нуклеопротеином (N) и большим белком (L). Фосфопротеины Р и M2-1 опосредуют транскрипцию вирусной РНК. M2-2 регулирует синтез вирусной РНК. Рисунок адаптирован из [16].

ный мембранный белок-слияния F, белок прикрепления G и малый гидрофобный SH белок. Белок F относится к гликопротеинам I класса. Его основная функция — обеспечение проникновения вируса в клетку-мишень. До взаимодействия с клеткой-мишенью белок F находится на поверхности РСВ в конформации «до слияния» (pre-F) и приобретает конформацию «после слияния» (post-F) вследствие слияния вирусной и клеточной мембран [12].

Белок M2-2 участвует в процессах репликации и транскрипции [13]. Белки NS1 и NS2 не входят в состав вириона, их основная роль заключается в том, что они выступают в качестве антагонистов α -/ β -интерферонов, которые вырабатываются организмом человека в ответ на вирусную инфекцию [14, 15].

Прототипы вакцин против РСВ

Впервые РСВ был обнаружен в 1956 г. [17], и уже более 60 лет ведутся работы по созданию вакцины против РСВ. Успешный опыт по созданию формалин-инактивированных вакцин против полиомиелита, кори и парагриппа был применён и для создания первых вакцин против РСВ, однако попытки оказались неудачными и требовались новые подходы к этой проблеме.

Большинство вакцин против РСВ разрабатываются на основе одного из самых консервативных белков РСВ — F, поскольку именно этот поверхностный белок является антигенной мишенью для вируснейтрализующих антител [18]. Получили развитие подходы, в которых F-белок стабилизирован в форме pre-F либо в форме post-F [19, 20]. Одна-

ко чаще разработчики выбирают pre-F, поскольку вируснейтрализующие антитела индуцируются в большем количестве именно к этой форме F-белка в условиях естественной инфекции или иммунизации [21].

История создания вакцин против РСВ

В 1950-х гг. одним из успешных приёмов было признано получение вакцин путём инактивации вируса формалином [22]. В США в 1960-х гг. были проведены сначала пилотные испытания формалин-инактивированной вакцины против РСВ (ФИ-РСВ) на младенцах, а затем крупномасштабные клинические испытания этой вакцины в группе детей разных возрастов. Самая молодая когорта включала детей в возрасте 2–7 мес. В опытной группе дети (в возрасте от 4 мес до 10 лет) получали 2 дозы ФИ-РСВ внутримышечно, а в контрольных группах — трёхвалентную вакцину против парагриппа [23]. У 68% вакцинированных ФИ-РСВ наблюдали 4-кратное увеличение уровня антител к РСВ по сравнению с контрольными группами [23]. В сезон циркуляции РСВ дети, получавшие ФИ-РСВ, болели тяжелее (7,9%), чем в группе контроля (4,7%) [23]. Усиление протекания заболевания наблюдали у детей младше 2 лет [23]. В другом исследовании участвовали дети в возрасте 2–7 мес; после вакцинации ФИ-РСВ наблюдали прирост нейтрализующих антител в 6 раз по сравнению с группой контроля [24]. В последующий за вакцинацией зимний период (1966/1967 гг.) в группе вакцинированных ФИ-РСВ детей заболел 21 ребёнок из 30 при естественном столкнове-

нии с РСВ, тогда как в группе контроля — в 5% случаев. Шестнадцати детям из группы ФИ-РСВ потребовалась госпитализация, 2 младенца погибли [24]. При сравнении результатов испытаний среди разных возрастных групп установлено, что дети из самой младшей группы в наибольшей степени подвержены риску тяжёлого протекания заболевания при иммунизации ФИ-РСВ в случае естественного заражения РСВ. Установлено, что развитие вакцин-индуцированного усиления протекания заболевания было вызвано тем, что детей первично иммунизировали ФИ-РСВ. Один из аргументов заключался в том, что у детей, ранее болевших РСВ, после иммунизации ФИ-РСВ не развивалось состояние иммунопатологии после заражения РСВ. Согласно другому аргументу, при внутримышечном введении живого РСВ РСВ-наивному ребёнку не наблюдается защитный эффект от вакцинации, однако и не развивается состояние иммунопатологии. Таким образом, при разработке вакцинных кандидатов против РСВ следует подробно охарактеризовать фенотип формирующихся Т-клеток памяти, а также В-клеток памяти с определённой антигенной специфичностью.

После неудачных клинических испытаний ФИ-РСВ начались попытки создания живой аттенуированной вакцины. Логика данной стратегии состоит в том, что при иммунизации РСВ будет реплицироваться исключительно в верхних дыхательных путях, в результате чего синтезированный вирусный антиген будет подвержен внутриклеточному процессингу и презентации на поверхности антигенпрезентирующих клеток, что будет способствовать формированию сбалансированного Т- и В-клеточного иммунного ответа. При вакцинации младенцев иммунный ответ будет формироваться локально в слизистой оболочке дыхательных путей, где наблюдается низкий уровень материнских IgG-антител [25]. Основное преимущество использования такой технологии — способ введения путём распыления в нос, рекомендованный к применению в педиатрии.

На начальных этапах возникли определённые трудности при создании живых аттенуированных вакцин, связанные с особенностями культивирования РСВ, термолабильностью и его низкой жизнеспособностью. Живой аттенуированный РСВ может быть получен несколькими способами: с помощью многократного пассирования вируса при пониженной температуре, либо с помощью мутагенеза, который предполагает обработку вирусов специальными мутагенами, либо путём введения мутаций в «дикий» вирус. Для ослабления РСВ обычно проводят манипуляции в белках SH или G [26]. Однако клинические испытания вакцинных кандидатов, полученных с помощью мутагенеза, показали, что не удаётся достигнуть баланса меж-

ду достаточной жизнеспособностью вакцинного штамма и его иммуногенностью. В 1980-х гг. под руководством Н.П. Лещинской был модифицирован низкотемпературный штамм, полученный от профессора П.М. Чанок (США), путём проведения дополнительных 16 последовательных пассажей при пониженной температуре. При интраназальной иммунизации данным вакцинным кандидатом детей в возрасте 1–2 лет наблюдали клинические реакции средней тяжести, которые коррелировали с 4-кратным приростом специфических РСВ-антител. Высокие титры антител сохранялись лишь в течение 6–8 нед после вакцинации, а затем снижались до исходного уровня [27]. Таким образом, благодаря механизмам аттенуации не удалось получить готовый вакцинный препарат, обеспечивающий поддержание длительного защитного иммунитета. При этом не было показано развития вакцин-индуцированной патологии при применении живых аттенуированных вакцин. В связи с неудачей классических методов начали разрабатываться альтернативные методы получения вакцин против РСВ.

Современные подходы к разработке вакцин против РСВ

После неудачного клинического испытания ФИ-РСВ разработка вакцин в этом направлении замедлилась, поскольку новые кандидаты проходили тщательную проверку на безопасность. С другой стороны, привлечение новых подходов и технологий для борьбы с РСИ привели к заметным достижениям в области вакцинопрофилактики.

Сведения о вакцинных кандидатах против РСВ, прошедших клинические испытания, подробно представлены во многих обзорах [28–31]. Отметим, что подобные обзоры следует обновлять каждый год в связи с актуальностью и важностью вопроса охвата вакцинацией групп населения, которым требуется вакцина против РСВ. Для доклинических испытаний по проверке эффективности и безопасности вакцин важно выбирать релевантные виды животных. В случае вакцин против РСВ необходимо целенаправленно изучать модель вакцин-индуцированного усиления протекания заболевания. Эта проблема подробно рассмотрена в обзоре G. Zhang и соавт. [32]. Совокупность ряда показателей, характеризующих врождённый и приобретённый иммунитет, которые связаны с тяжестью протекания РСИ у разных животных, представлена в обзоре S.B. Drysdale и соавт. [33]. В нашем обзоре собраны данные по испытаниям вакцинных кандидатов против РСВ на лабораторных животных, которые впоследствии тестировались на людях.

мРНК-вакцины

Альтернативой традиционным вакцинам служат вакцины на основе нуклеиновых кислот,

в частности, мРНК-вакцины. В их состав входят синтетические молекулы мРНК со структурой, позволяющей синтезировать целевой белок антигена при попадании в клетку-мишень. При разработке мРНК-вакцин особое значение придаётся системам доставки мРНК, поскольку молекулы мРНК являются нестабильными и подвергаются разрушению внеклеточными рибонуклеазами. Чаще применяются липидные наночастицы, но в настоящее время развиваются другие направления стратегии доставки. Например, технология клеточно-проникающих пептидов, позволяющая доставлять мРНК прицельно в антигенпрезентирующие клетки для индукции эффективного иммунного ответа [34].

Вакцинный кандидат mRNA-1345 («Moderna Inc.», США) кодирует поверхностный антиген F в конформации pre-F, который доставляется с помощью липидных наночастиц (LNP) [35]. Вакцина Spikevax («Moderna Inc.», США), используемая для иммунизации пациентов от 12 лет и старше против COVID-19, была разработана на основании результатов, полученных при исследованиях mRNA-1345 [36]. В 2024 г. вакцинный кандидат mRNA-1345 с названием mResvia был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для иммунизации пациентов старше 60 лет. Изначально разработчик создал несколько вакцинных кандидатов, содержащих мРНК, необходимых для получения экспрессии белка F в конформации pre-F (mRNA-1777 и mRNA-1172) [37, 38]. Вакцинный кандидат mRNA-1345 был получен в результате генетической модификации мРНК в составе mRNA-1172, проведённой для повышения экспрессии F-белка и изменения его распределения в инфицированных клетках [39, 40]. В 2023 г. были объявлены результаты III фазы клинических испытаний (ConquerRSV, NCT05127434) mRNA-1345 (впоследствии mResvia), согласно которым эффективность данной вакцины составила 83,7%. В исследовании оценивали клинический эффект от иммунизации в отношении двух симптомов, связанных с заболеваниями нижнего респираторного тракта у людей, вызванными РСИ [41]. В настоящее время ведутся клинические испытания вакцинного кандидата mRNA-1345 на детях в возрасте от 5 мес до 2 лет (NCT05743881). Проводятся клинические испытания на безопасность и эффективность mRNA-1345 у иммунизированных беременных и рождённых ими младенцев (NCT06143046).

В 2024 г. начались исследования I фазы клинических испытаний первой в мире двухвалентной мРНК-вакцины IN006 («InnoRNA», Китай), одобренной не только Национальным управлением по контролю за лекарственными средствами Китая, но и FDA. Данная мРНК-вакцина нацелена на экспрессию F-белка в конформации pre-F обоих серотипов

PCB — А и В. В качестве системы доставки используются липидные наночастицы¹.

В настоящее время проводятся исследования I и II фаз клинических испытаний вакцинных кандидатов мРНК-вакцины LNP CL-0059 и LNP CL-0137 против PCB («Sanofi», Франция). В описании исследования сообщается, что тестируются две разные липидные наночастицы для доставки мРНК (NCT05639894).

Векторные вакцины

Основу векторных вакцин составляют векторы-носители для доставки антигенов PCB в клетки-мишени и индукции иммунного ответа в отношении антигенов вируса, находящихся во вставке. В настоящий момент клинические испытания проходят вакцины против PCB, в которых в качестве вектора используются модифицированные вирусы осповакцины Анкара (MVA), аденовирусы, вирусы парагриппа крупного рогатого скота, вирус Сендай и вирусы гриппа.

В исследованиях Института экспериментальной медицины (Россия) в качестве вектора выступает живая гриппозная вакцина (ЖГВ). Три полиэпитопные кассеты PCB отобраны для интегрирования в геном аттенуированного вируса гриппа [42]. Первая кассета содержит фрагмент F_{243–294}, с антигенным сайтом II F-белка PCB, с которым связываются моноклональные антитела Паливизумаб. Две другие кассеты нацелены преимущественно на активацию цитотоксических Т-лимфоцитов при вакцинации и представлены эпитопами в составе белка M2-1 PCB.

В экспериментах на лабораторных мышах выявлено, что рекомбинантные вакцинные штаммы ЖГВ, кодирующие полиэпитопную Т-клеточную кассету, индуцируют развитие устойчивого, полностью функционального PCB-специфического системного и локального CD8⁺-Т-клеточного иммунного ответа, обеспечивающего защиту иммунизированных животных от размножения PCB в лёгких. Доказано, что иммунизация Т-клеточной векторной вакциной вызывает образование тканерезидентных Т-клеток памяти к встроенному иммунодоминантному CD8⁺-Т-клеточному эпитопу [43]. В то же время обнаружено, что встраивание фрагмента PCB F_{243–294} в молекулу НА вируса гриппа является недостаточным для индукции защитных уровней PCB-специфических антител у мышей. Однако иммунизация таким химерным вирусом препятствует развитию РС-индуцированной лёгочной патологии [44].

В НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева (Россия) разработчики используют в качестве вектора

¹ Innorna Announces First Participant Dosed in Phase 1 Clinical Trial of Investigational Bivalent RSV mRNA Vaccine IN006; 2024. Available at: <https://innorna.com/news/330.html>

для доставки трансгена F-белка РСВ, содержащего антигенные сайты II и IV, модифицированный вирус гриппа A/PR/8/34, ослабленный за счёт укорочения NS1-белка до 124 аминокислотных остатков [45]. Полученный вакцинный кандидат RSV/Flu-01E прошёл I фазу клинических испытаний (NCT05970744) на добровольцах двух возрастных групп — 18–59 лет и пожилых старше 60 лет и II фазу клинических испытаний на добровольцах старше 60 лет.

Вакцинный кандидат MVA-BN-RSV («Bavarian Nordic A/S», Дания) сконструирован на основе модифицированного вируса осповакцины Ankara (MVA). Рекомбинантный вакцинный штамм MVA экспрессирует F- и G-белки обоих подтипов (A и B) РСВ, а также N- и M2-белки РСВ. Результаты фазы I клинических испытаний показали, что иммунизация MVA-BN-RSV индуцировала выработку гуморального и клеточного иммунного ответа против РСВ у людей в возрасте 18–65 лет [46]. Во II фазе клинических испытаний (NCT02873286) установлено, что MVA-BN-RSV хорошо переносилась иммунизированными людьми старше 55 лет и приводила к формированию стойкого иммунного ответа, сохраняющегося в течение как минимум 6 мес после однократного введения вакцины. По результатам второй иммунизации, проведённой через год после первой, выявлено, что уровень Т-клеточного иммунного ответа выше или схож с тем, который наблюдался после первой иммунизации [47]. Однако в ходе III фазы клинических испытаний эффективности у лиц старше 60 лет было признано, что иммунизация MVA-BN-RSV не достигла конечной точки исследования и неэффективна².

В исследовании RSV001 (NCT01805921) были изучены две рекомбинантные вакцины: PanAd3-RSV и MVA-RSV («ReiThera», Италия). PanAd3-RSV была разработана на основе аденовируса обезьян, MVA-RSV — на основе модифицированного вируса коровьей оспы Ankara [48, 49]. В качестве антигенов РСВ использовали белки: F (F₀ ΔTM — полноразмерный, F — без трансмембранного домена), N и M2-1, которые доставляются в клетку-мишень аденовирусным вектором обезьян с дефектом репликации (PanAd3) либо MVA-вектором [50]. Вакцинные кандидаты PanAd3-PCB и MVA-PCB, вводимые в разных комбинациях разными способами (внутримышечное и интраназальное введение PanAd3, внутримышечное — MVA), хорошо переносились и были иммуногенны у взрослых людей (18–50 лет) [51]. В исследовании RSV001 (NCT01805921) у пожилых лиц (60–75 лет) фикси-

ровалась индукция гуморального и клеточного иммунного ответа после иммунизации [52].

Вакцинный кандидат VXA-RSV-f («Vaxart», США) разработан на основе аденовируса 5-го подтипа, экспрессирующего F-белок РСВ и молекулярный адъювант в виде двухцепочечной РНК [53]. I фаза клинических испытаний (NCT02830932) была проведена на людях в возрасте 18–49 лет и закончилась в 2018 г.³ Результаты до настоящего времени не опубликованы.

Вакцинный кандидат Ad26.RSV.Pre-F («Janssen», Бельгия) сконструирован на основе аденовируса 26-го типа, экспрессирующего F-белок в конформации pre-F [54]. В I и II фазах клинических испытаний (NCT03502707) на пожилых (старше 60 лет) были опробованы разные схемы введения вакцины, в том числе в сочетании с рекомбинантным F-белком. У иммунизированных по комбинированной схеме людей наблюдалась более интенсивная выработка гуморального и клеточного иммунного ответа по сравнению с группой, которой вводили только Ad26.RSV.preF [55]. Во II фазе (NCT03339713) клинических испытаний оценивали сочетанное введение Ad26.RSV.preF и вакцины против сезонного гриппа («Fluarix», GSK). Показано, что у пожилых людей (старше 60 лет) вакцина продемонстрировала приемлемый профиль безопасности и отсутствие признаков иммунной интерференции [56]. В ходе I/a фазы (NCT03303625) клинических испытаний Ad26.RSV.Pre-F показано, что благодаря иммунизации у РСВ-серопозитивных детей в возрасте 12–24 мес и взрослых (18–50 лет) вырабатываются РСВ-специфические нейтрализующие антитела, сохраняющиеся в течение 7 мес. Кроме того, иммунизированные Ad26.RSV.Pre-F были менее подвержены заражению РСВ в естественных условиях [57].

ChAd155-RSV («GlaxoSmithKline», Великобритания) разработана на основе аденовируса-155 шимпанзе и кодирует белки РСВ F, N и M2-1 [58]. Вакцинный кандидат был предварительно протестирован на телятах, у которых механизмы иммунного ответа на РСИ наиболее приближены к детям. После вакцинации телят индуцировались нейтрализующие антитела к РСВ, отсутствовали признаки вакцин-индуцированного усиления заболевания и была продемонстрирована защита против бычьего РСВ [59]. В ходе I/II фазы клинических испытаний (NCT02927873) РСВ-серопозитивных детей в возрасте 12–23 мес иммунизировали ChAd155-RSV и наблюдали в течение 2 лет после вакцинации. В результате отмечалось дозозависимое увеличение титров нейтрализующих антител к РСВ [60].

² Bavarian Nordic. Bavarian Nordic Provides Update on RSV Vaccine Program. URL: <https://www.bavarian-nordic.com/investor/news/news.aspx?news=6808>

³ ClinicalTrials.gov. Dose-Ranging Trial of Safety & Immunogenicity of an Oral Adenoviral-Vector Based RSV Vaccine (VXA-RSV-f). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02830932>

По опубликованным результатам I/II фазы клинических испытаний (NCT03636906) ChAd155-RSV на детях в возрасте 6–7 мес показано, что иммунизация вызывала индукцию гуморального иммунного ответа у иммунизированных, при этом не развивались признаки вакцин-индуцированного усиления заболевания [61].

Вакцинный кандидат MEDI-534 («MedImmune», в данный момент «AstraZeneca», США) разработан на основе химерного вируса парагриппа для крупного рогатого скота и человека третьего типа (PIV3), экспрессирующего F-белок РСВ [62]. В I фазе клинических испытаний (NCT00345670) с участием детей, ранее болевших РСВ, эта живая аттенуированная интраназальная вакцина была безопасной, но иммуногенность была очень низкой [63]. Однако при тестировании на младенцах, серонегативных к РСВ, являющихся целевой популяцией для этой вакцины, MEDI-534 хорошо переносилась иммунизированными и индуцировала иммунный ответ против РСВ примерно в 50% случаев, а против вектора PIV3 — во всех случаях [64].

Вакцинный кандидат SeVRSV (NIAID, США) представляет собой способный к репликации вирус Сендай, штамм мышинного парагриппа первого типа (PIV-1), который экспрессирует F-белок РСВ. На основании I фазы клинических испытаний (NCT03473002) выявлено, что иммунизация SeVRSV людей в возрасте 18–45 лет приводит к формированию низкого уровня иммунного ответа к РСВ. Этот факт объясняется наличием предсуществующего иммунитета в этой возрастной группе к вектору [65].

Живая аттенуированная вакцина

Существует несколько подходов к созданию живых аттенуированных вакцин против РСВ. В основе традиционного подхода лежит чувствительность вируса к определённым температурам репродукции или к воздействию химических агентов. Альтернативный подход базируется на использовании методов обратной генетики для получения ослабленного репликационно-компетентного вируса. Вакцины, разработанные при помощи методов обратной генетики, тестировались на младенцах в возрасте от 4 нед [66, 67]. Живые аттенуированные вакцины рассматриваются как безопасные для детей, ранее не болевших РСВ, поскольку их использование не вызывает вакцининдуцированного усиления протекания заболевания после инфицирования РСВ [24, 68]. Кроме этого, живые аттенуированные вакцины обычно выпускают в виде назальных капель. Попадая в дыхательные пути, они реплицируются в них, независимо от наличия материнских антител, обеспечивая формирование как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [69, 70].

Одним из способов получения аттенуированного штамма РСВ является делеция гена *SH*. Таким

образом были разработаны несколько вариантов вакцин.

Вакцинный кандидат rA2cp248/404/1030ΔSH сконструирован с несколькими температурочувствительными мутациями, с мутациями, полученными при пассировании вируса при низкой температуре, и с делецией гена *SH*. При исследовании иммуногенности rA2cp248/404/1030ΔSH на РСВ-серонегативных детях в возрасте 1–2 мес отмечена высокая иммуногенность вакцины. Вакцинный кандидат был слабо иммуногенным у РСВ-серопозитивных детей и взрослых [67].

Вакцинный кандидат MEDI-559 («MedImmune», в данный момент «AstraZeneca», США) отличается от предыдущего кандидата наличием 39 молчащих нуклеотидных замен [71]. Оба вакцинных кандидата — rA2cp248/404/1030ΔSH и MEDI-559 — были протестированы на здоровых детях в возрасте 5–24 мес, ранее не болевших РСВ. Однако по результатам исследований была обнаружена недостаточная генетическая стабильность обоих кандидатов, склонность к реверсии отдельных точечных мутаций, приводящих к снижению температурной чувствительности, которая наблюдалась у более трети изолятов вакцинного вируса [71, 72].

Вакцинный кандидат RSVcps2 (NIAID, NIH/Wyeth, США) представляет собой стабилизированную версию вакцины MEDI-559. Согласно результатам I фазы клинических испытаний (NCT01852266 и NCT01968083) на детях в возрасте 6–24 мес, RSVcps2 хорошо переносится и обладает умеренной иммуногенностью [73].

Аттенуированного фенотипа живой вакцины можно добиться с помощью делеции гена *M2-2* РСВ. Делеция *M2-2* приводит к сдвигу в программе синтеза вирусной РНК, что увеличивает уровень транскрипции вирусной РНК и экспрессию вирусного антигена, но снижает репликацию вирусного генома [74].

Оценивали два вакцинных кандидата MEDI/ΔM2-2 (NIAID, США) и LID/ΔM2-2 (NIAID, США) [75, 76]. Оба варианта содержат делецию *M2-2*, оба получены из разных производных кДНК РСВ одного подтипа A2, отличающихся на 21 нуклеотидную последовательность, расположенную в разных местах генома. У вакцинного кандидата LID/ΔM2-2 удалены нетранслируемые области гена *SH* и добавлены молчащие замены (сайлент мутации) в *SH*-белок РСВ. Внесённые мутации не влияют на фенотип собранного вируса, что подтверждается экспериментами на мышах [77]. Вакцинация обоими кандидатами стимулировала выработку РСВ-нейтрализующих антител, при этом LID/ΔM2-2 считалась более эффективной, поскольку обеспечивала небольшое увеличение репликации. В среднем пиковое значение титра вируса, выделяемого вакцинированными, было в 100 раз выше у тех, кто

получил LID/ Δ M2-2 [75, 76]. В связи с этим было предложено модифицировать вакцинный кандидат LID/ Δ M2-2 путём внесения либо дополнительной мутации в L-белок, вызывающей температурочувствительность, либо 5 точечных мутаций в белки N, F и L, которые ранее были обнаружены в аттенуированном штамме РСВ и связаны с адаптацией к пониженной температуре. Из-за активной репликации кандидат LID/ Δ M2-2 был модифицирован. Однако впоследствии вакцинный кандидат LID/cp/ Δ M2-2 оказался гиператтенуированным, имел низкий инфекционный титр и стимулировал выработку антител лишь у части участников клинических испытаний [76].

Вакцинный кандидат LID/ Δ M2-2/1030s был создан путём добавления генетически стабилизированной мутации 1030s. По результатам I фазы клинических испытаний (NCT02237209, NCT02040831) на детях в возрасте 6–24 мес был установлен высокий титр нейтрализующих антител у иммунизированных, который, по экспертным оценкам, был клинически эквивалентным титру антител, образующихся при натуральной РСИ [78].

Модифицированный вакцинный кандидат на основе LID — D46/NS2/N/ Δ M2-2-HindIII был сконструирован так, чтобы добиться сходного фенотипа с кандидатом MEDI/ Δ M2-2. В целом он оказался более аттенуированным по сравнению с LID/ Δ M2-2, но демонстрировал высокие значения вирусных титров [76].

В исследованиях, проведённых C.C. Stobart и соавт., показано, что рекомбинантный штамм PCB OE4 (RSV-A2-dNS1-dNS2- Δ SH-dG_m-Gs_{null}-line19F) с повышенным уровнем антигена F в конформации pre-F демонстрирует термостабильность и иммуногенность, несмотря на сильную аттенуацию в дыхательных путях хлопковых крыс [79].

Другая многообещающая стратегия заключается в делециях NS1 и NS2, которые нарушают TGF β -сигнальный путь клетки хозяина, преобразуя иммунный ответ с целью повышения репликации вируса [80, 81].

В результате I фазы клинических испытаний фазы (NCT03227029 и NCT03422237) вакцинного кандидата RSV/ Δ NS2/ Δ I1313/I1314L («Sanofi», Франция) установлены иммуногенность и защитная эффективность вакцины у РСВ-серонегативных детей в возрасте 6–24 мес [82]. В настоящее время проходит III фаза клинических испытаний (NCT06252285) вакцинного кандидата RSV/ Δ NS2/ Δ I1313/I1314L, в которой принимают участие 6300 детей в возрасте 6–22 мес.

Субъединичные вакцины

Большинство разрабатываемых субъединичных вакцин против РСВ содержат поверхностный F-белок в конформации pre-F [83]. Повышение

иммуногенности таких вакцин достигается использованием адъювантов либо проведением многократных иммунизаций [84]. Принимая во внимание состав субъединичных вакцин и учитывая неудачу клинических испытаний ФИ-PCB, особое внимание уделяют безопасности. Установлено, что иммунизация ФИ-PCB приводит к недостаточной выработке антител с нейтрализующей активностью. Последующие признаки вакцин-индуцированного усиления заболевания объясняются в том числе слабой стимуляцией Toll-подобных рецепторов в В-клетках, что влечёт за собой отсутствие процесса аффинного созревания антител [85]. Таким образом, созревание аффинности вследствие стимуляции Toll-подобных рецепторов является ключевым фактором, помогающим предотвратить состояние вакцин-индуцированного усиления заболевания. В настоящее время субъединичные вакцины разрабатываются для беременных, пожилых и подростков, которые ранее болели PCB, чтобы снизить риск развития вакцин-индуцированного заболевания [30, 86].

Вакцинный кандидат DS-Cav1 (NIAID, США) создан на основе F-белка в конформации pre-F [87]. В ходе I фазы клинических испытаний DS-Cav1 на взрослых в возрасте 18–50 лет (NCT03049488) обнаружено, что у иммунизированных наблюдался прирост PCB-F-специфических антител с нейтрализующей активностью. При этом уровень нейтрализующих антител был выше базового уровня на протяжении 10 мес после иммунизации [88]. В данном исследовании в качестве адъюванта использовали гидроксид алюминия.

Вакцинный кандидат DepoVax-RSV или DPX-RSV («ImmunoVaccine Technologies Inc.», Канада) разработан на основе эктодомена белка SH (SHe) PCB. Этот пептид вводится с адъювантом DepoVax, благодаря которому обеспечивается длительное воздействие антигена на иммунную систему. Согласно результатам I фазы клинических испытаний (NCT02472548), после введения DPX-RSV у иммунизированных людей в возрасте 50–64 лет был зафиксирован прирост анти-SHe-специфических антител [89].

В мае 2023 г. FDA одобрило первую вакцину Arexvy («GlaxoSmithKline», Великобритания) для людей старше 60 лет. Эта вакцина содержит F-белок PCB в конформации pre-F и вводится вместе с адъювантом AS01E для обеспечения защитного эффекта в отношении PCB подтипов А и В. По результатам I фазы клинических испытаний (NCT03814590 и NCT04090658) Arexvy на людях в возрасте 60–80 лет установлено, что иммунизация способствовала образованию PCB-специфических IgG-антител, нейтрализующих антител и CD4⁺-Т-клеток, которые обнаруживались у иммунизированных спустя год [90, 91]. По результатам II фазы клинических испытаний (NCT04657198) зафиксиро-

ровано повышение эффективности иммунизации после ревакцинации участников исследования спустя 1,5 года после первой иммунизации [92]. В период с 2023 г. по июнь 2025 г. было анонсировано 2b рандомизированное открытое исследование эффективности и безопасности Agexvu. Участниками исследования стали люди в возрасте 18 лет и старше, перенёвшие трансплантацию лёгких или почек, а также подверженные повышенному риску заболеваний нижних дыхательных путей в сравнении со здоровыми людьми в возрасте 50 лет и старше (NCT05921903). В одном из исследований в рамках III фазы клинических испытаний (NCT04732871) сообщалось об увеличении титра нейтрализующих антител к РСВ и о случаях нежелательных явлений, вызванных иммунизацией [93]. По последним опубликованным данным III фазы клинических испытаний (NCT04886596) оценена эффективность иммунизации Agexvu у 24 967 участников в течение 2 эпидемиологических сезонов циркуляции РСВ. Эффективность иммунизации Agexvu составила около 67,2% в отношении заболеваний нижнего респираторного тракта и около 78,8% в отношении тяжёлой формы протекания заболеваний нижних дыхательных путей, вызванных РСВ [94].

На основании промежуточных результатов III фазы клинических испытаний (NCT05035212) была одобрена ещё одна субъединичная вакцина для профилактики РСИ у пожилых — Abyrsvo («Pfizer», США), в состав которой входит F-белок РСВ в конформации pre-F. По результатам I фазы клинических испытаний Abyrsvo у иммунизированных вырабатывались РСВ-специфические IgG-антитела к А- и В-штаммам РСВ [95]. Во II фазе клинических испытаний Abyrsvo тестировалась на небеременных и беременных женщинах (NCT04071158 и NCT04032093). Недавно завершилось клиническое исследование III фазы (NCT04424316) у беременных женщин. Установлено, что РСВ-ассоциированные заболевания у младенцев, рождённых у иммунизированных во время беременности матерей, выявлялись реже, чем у неиммунизированных [96]. В рамках III фазы клинического исследования RENOIR (NCT05035212) определено, что эффективность профилактики заболеваний нижних дыхательных путей, вызванных РСВ, составляет около 66,7% [97]. В рамках клинического исследования III фазы MONET (NCT05842967) иммунизировали людей в возрасте 18–59 лет с хроническими заболеваниями, подверженных риску развития РСИ в тяжёлой форме. Вакцина хорошо переносилась, была безопасной и иммуногенной [98]. В целом, показатели РСВ-специфических нейтрализующих антител у иммунизированных из исследования MONET были не ниже, чем у иммунизированных пожилых старше 60 лет из исследования RENOIR (NCT05035212).

Вакцины на основе вирусоподобных частиц

Вакцины на основе вирусоподобных частиц принято считать одним из подклассов субъединичных вакцин. Эти вакцины синтезируются путём самосборки наночастиц, которые экспонируют на своей поверхности множественные копии выбранного вирусного антигена. Высокий уровень гуморального и клеточного иммунного ответа достигается благодаря не только многократному повторению участков антигена, но и иммуностимулирующим свойствам матрицы для иммобилизации наночастиц [99]. Отсутствие вирусного генома в составе этих вакцинных кандидатов делает их безопасными ввиду неспособности воспроизводить жизнеспособные вирионы.

Вакцинный кандидат ResVax («Novavax», США) создан на основе F-белка РСВ и представляет собой вакцину на основе вирусоподобных частиц. Вакцина разрабатывается для защиты младенцев путём вакцинации будущих матерей, детей в возрасте от 6 мес до 5 лет и пожилых лиц старше 60 лет. В результате II фазы клинических испытаний (NCT02247726) установлено, что иммунизация здоровых беременных женщин вызвала выработку нейтрализующих антител к РСВ, которые эффективно передавались новорождённому [100]. Успехи этого этапа исследований позволили включить вакцинный кандидат ResVax в программу исследований PREPARE (многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование III фазы, NCT02624947). В рамках клинического исследования велись наблюдения за младенцами, рождёнными в самом начале эпидемического сезона циркуляции РСВ от матерей, иммунизированных ResVax в III триместре [101]. Оказалось, что иммунизация ResVax не была эффективной. Несмотря на это, было заявлено, что благодаря использованию ResVax удалось снизить на 44% случаи госпитализаций у детей, связанных с инфекциями нижних дыхательных путей, вызванными РСВ. Кроме того, было зафиксировано снижение РСВ-специфических заболеваний нижних отделов респираторного тракта на 39,4% и снижение РСВ-ассоциированной гипоксемичной дыхательной недостаточности у младенцев младше 3 мес на 58,8% [101].

Вакцинный кандидат SynGEM («Virtuvax», Нидерланды) представляет собой мукозальную вакцину, содержащую F-белок в конформации pre-F, связанный с бактериоподобными частицами, полученными из *Lactococcus lactis*. Благодаря бактериоподобным частицам вакцинный антиген РСВ предстает в более естественной конформации, а также наблюдается усиленный иммунный ответ в отношении РСВ [102]. Клинические испытания вакцины без адъюванта были неэффективны в группе пожилых. Вакцинация способствовала снижению на 61% случаев госпитализации пожилых с хронической обструктивной болезнью лёгких. По результатам

I фазы клинических испытаний у иммунизированных лиц не наблюдался прирост нейтрализующих антител в сыворотках крови, которые распознают эпитопы в составе уникального Ø сайта F-белка [103, 104]. Тем не менее вакцина индуцировала выработку паливизумаб-подобных антител. В настоящее время клинические испытания данной вакцины приостановлены.

Вакцинный кандидат V-306 («Viometrix», Швейцария) содержит пептид, состоящий из миметиков F-белка РСВ, имитирующих антигенный сайт II. Пептид конъюгирован с синтетическими наночастицами, изготовленными из самоорганизующихся липопептидов. В ходе I фазы клинических испытаний (NCT04519073) установлено, что вакцина V-306 безопасна и иммуногенна для здоровых женщин в возрасте 18–45 лет [105].

Закключение

РСВ является причиной тяжёлых респираторных заболеваний у детей 1-го года жизни, людей с ослабленным иммунитетом и пожилых лиц [106, 107]. Клиническая картина протекания РСИ проявляется по-разному — от лёгких инфекций верхних и нижних дыхательных путей до пневмоний и бронхоиолитов у детей.

На настоящий момент FDA одобрило использование 3 вакцин для профилактики РСИ у людей. Двухвалентная субъединичная вакцина Abrysvo («Pfizer», США) одобрена для использования у беременных и пожилых людей. Субъединичная вакцина Arexvy («GlaxoSmithKline», Великобритания) и мРНК-вакцина mRESVIA («Moderna», США) разрешены для применения у людей старше 60 лет.

Продолжаются разработки и исследования эф-

фективности вакцин против РСВ для детей, представляющих основную целевую группу. В данном случае к основным проблемам относят необходимость вакцинировать младенцев на раннем этапе (2–4 мес), выявленный эффект усиления протекания заболевания, связанный с введением ФИ-РСВ с адьювантом квасцов, трудности в достижении требуемых показателей профилактической эффективности. Долгое время единственным специфическим средством лечения РСИ являлся препарат моноклональных антител Паливизумаб, обычно назначаемый лицам, подверженным высокому риску развития тяжёлых форм заболевания. В данном случае значимым фактором является высокая стоимость курса лечения этим препаратом, что делает его недоступным в странах с наибольшим ущербом от РСВ [108].

В 2022–2023 гг. был одобрен препарат моноклональных антител Нирсевимаб («AstraZeneca», Великобритания; «Sanofi», Франция), рекомендованный для назначения детям в случаях тяжёлого протекания РСИ и её осложнениях [109].

На данный момент разрабатываются вакцины для женщин репродуктивного возраста и беременных с целью защиты когорты наивных младенцев, а также для защиты пожилых лиц и детей. На разных фазах клинических испытаний находятся вакцины на основе вирусоподобных частиц, векторные, субъединичные и живые аттенуированные вакцины.

Актуальные сведения о вакцинных кандидатах, находящихся на стадии доклинических исследований, представлены в **табл. 1**. Сведения о кандидатах, изученных в разных фазах клинических испытаний, суммированы в **табл. 2**.

Таблица 1. Результаты доклинических испытаний вакцинных кандидатов против РСВ

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адьювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
Живые аттенуированные вакцины				
RSV-MinL4•0 («Codagenix», США)	RSV-Min L — вакцинный кандидат, полученный при помощи внесения «молчащих» мутаций (кодонная деоптимизация) (без адьюванта)	Африканские зелёные мартышки (и.н. + и.т.)	RSV-MinL4•0 более аттенуирован, чем РСВ A2, при введении 2×10^6 БОЕ (по 10^6 и.н. и и.т.): значение пиковых вирусных титров в мазках из трахеи в группе иммунизированных RSV-MinL4 в 100 раз меньше, чем в группе wt РСВ. При заражении РСВ A2 в дозе 2×10^6 БОЕ на 104-й день эксперимента выявили защитный потенциал RSV-MinL4•0: пиковые значения по выделению вируса на 6-й день в мазках из трахеи и из ротоглотки были в 1000 и в 100 раз меньше, чем в группе наивных мартышек соответственно	[110]
IT-RSVΔG («Intravacc», Нидерланды)	Изолят РСВ штамм 98-25147-X (pPCB-X), у которого удалён ген, кодирующий G-белок (ΔG) (без адьюванта)	Хлопковые крысы (и.н.)	pPCB-X ΔG был более аттенуирован по сравнению с вектором pPCB-X при введении 10^5 ТЦИД ₅₀ : значение пиковых титров в лёгких и носках было в 4–5 раз ниже, чем в группе pPCB-X. Однократная вакцинация pPCB-X ΔG защитила крыс от заражения вирусом РСВ-X в дозе 10^6 ТЦИД ₅₀ : на 5-й день после челленджа вирус не обнаруживали в лёгких иммунизированных животных, тогда как в группе плацебо вирус размножился до $5 \log_{10}$ ТЦИД ₅₀ в лёгких. Вакцинация pPCB-X ΔG не приводила к развитию бронхолёгочной патологии, а гистопатологические признаки поражения были значительно снижены по сравнению с группой наивного контроля	[111]

Продолжение табл. 1

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адъювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
MV-012–968 («Meissa», США)	RSV-A2-dNS1-dNS2-ΔSH-dGmGsnul-line19F кодонная деоптимизация генов NS1, NS2; удалён ген SH (ΔSH). F-белок в конформации «до слияния». В ген G введена точечная мутация (M48I) для подавления экспрессии секретируемой формы белка G (Gsnul). Мембраносвязывающая форма Gm подвергнута кодонной оптимизации (dGm) (без адъюванта)	Мыши BALB/c (и.н.)	При введении MV-012–968 в дозе 10 ⁶ фокус-формирующих единиц (FFU) вирусная нагрузка в лёгких была достоверно ниже, чем у мышей, заражённых PCB A2 и PCB A2-19F. Вакцинация MV-012–968 обеспечивала защиту мышей от заражения PCB A2-line19F в дозе 10 ⁵ БОЕ: в группе MV-012–968 вирус не выделялся спустя 5 дней после челленджа. Продукция слизи в лёгких у кандидата MV-012–968 была достоверно ниже, чем у PCB A2-line 19F и RSV A2-del-M2 на 5 сутки после челленджа	[79]
		Хлопковые крысы (и.н.)	Репликация MV-012–968 (OE4), введённого в дозе 10 ⁵ FFU, отсутствовала в носках и лёгких хлопковых крыс. MV-012–968 (OE4) полностью защищала крыс от заражения PCB-A2-line19F в дозе 10 ⁶ FFU на 42-й день после вакцинации. В отличие от ФИ-PCB, вакцинация MV-012–968 (OE4) не вызывала гистопатологических изменений в лёгких после заражения PCB	[19]
RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L (NIAID/NIH, «Sanofi», США)	Кандидат с ts-мутациями в L-белке (делеция в 1313-м положении, компенсаторная мутация I1314L, которая появляется в результате пассирования вируса при постепенном повышающихся температурах); делеция NS2 (ΔNS2) (без адъюванта)	Мыши BALB/c (и.н.)	Кандидат RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L гиператтенуирован для мышей. Вариант RSV/Δ1313 при введении в дозе 10 ⁵ БОЕ размножался в дыхательных путях мышей значительно слабее по сравнению с wt PCB. Эта животная модель не подходит для оценки иммуногенности и защитной эффективности гиператтенуированных вакцинных кандидатов	[112, 113]
		Ювенильные шимпанзе (и.н. + и.т.)	При иммунизации шимпанзе RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L в дозе по 10 ⁶ БОЕ (и.н. + и.т.) пиковые значения вирусной нагрузки были в 3–25 раз ниже по сравнению с высокоаттенуированными кандидатами MEDI-559 (rA2 cp248/404/1030ΔSH) и cps2 (генетически стабилизированная версия MEDI-559) в носовых смывах. Титр вируса RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и смывах из трахеи, наоборот, был в 20 раз выше, чем в группах сравнения. Вакцина индуцировала высокие уровни PCB вируснейтрализующих антител, однако экспериментов по защите от РСИ в данной работе не проводились	[113]
Рекомбинантные векторные вакцины				
MVA-BN RSV («Bavarian Nordic BN», Дания)	MVA (модифицированная вакцина Анкара), в состав которой включены гены, кодирующие F, G, N и M2-1 (PCB A) и G (PCB B) (без адъюванта)	Мыши: BALB/c (и.н.)	Мышей иммунизировали MVA-BN RSV в дозе 1 × 10 ⁸ ТЦИД ₅₀ с интервалом 3 нед и через 2 нед заражали PCB A2 в дозе 1 × 10 ⁶ БОЕ. Через 4 дня после челленджа вирус в лёгких не был обнаружен. В группах, в которых применяли селективную деплецию CD4 и CD8 Т-клеток, вирус размножался в лёгких в 600–2000 раз слабее, чем в группе контроля	[114]
PanAd3-RSV и MVA-RSV («ReiThera», Италия)	PanAd3 (аденовирус обезьян) и MVA, в состав которых включены гены, кодирующие F, N, M2-1 (PCB) (без адъюванта)	Хлопковые крысы (и.н., в.м.)	PanAd3-RSV (5 × 10 ⁸ вирусных частиц) и MVA-RSV (1 × 10 ⁷ БОЕ) вводили в разных комбинациях с интервалом 4 нед. Во всех группах крысы были защищены от PCB, введённого в дозе 1 × 10 ⁵ БОЕ: на 5-е сутки вирус не размножался в лёгких. Челлендж-вирус не размножался в носках в группах PanAd3-RSV/MVA (в.м.) и PanAd3-RSV/PanAd3-RSV. Патологические изменения в лёгких после челленджа были менее выражены в группе PanAd3-RSV/MVA (в.м.) по сравнению с группой ФИ-PCB, тогда как остальные группы демонстрировали гистопатологию, схожую с группой наивного контроля после челленджа	[115]

Продолжение табл. 1

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адъювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
Ad26.RSV.F и Ad35.RSV.F («Janssen Vaccines», Нидерланды)	Аденовирусы 26-го и 35-го типов, в состав которых входит ген, кодирующий F, в конформации pre-F (нет адъюванта)	Телята (2–4 нед) (и.н., в.м.)	PanAd3-RSV (5×10^{10} вирусных частиц) и MVA (2×10^7 БОЕ) вводили телятам в разных комбинациях с интервалом 4 нед. На 6-й день после челленджа PCB, введённый в дозе 10^4 БОЕ, не реплицировался в дыхательных путях телят из групп PanAd3-RSV/MVA (в.м.), PanAd3-RSV (в.м.)/PanAd3-RSV (в.м.), PanAd3-RSV/PanAd3-RSV (в.м.), PanAd3-RSV (в.м.)/MVA (в.м.). В группе PanAd3-RSV/PanAd3-RSV вирус размножался в лёгких. В группе PanAd3-RSV/MVA (в.м.) вирус не обнаруживали в носах и не обнаруживали макроскопических поражений лёгких. У телят, иммунизированных по схеме гетерологичного прайм-буста, после челленджа в меньшей степени развивалась массивная инфильтрация полиморфно-ядерных нейтрофилов в лёгких и БАЛ по сравнению с телятами из групп гомологичного прайм-буста	[115]
		Макаки (и.н., в.м.)	PanAd3-RSV (5×10^{10} вирусных частиц) и MVA (2×10^7 БОЕ) вводили макакам в разных комбинациях с интервалом 8 нед. Продукция интерферона- γ и интерлейкина-4 в мононуклеарных клетках периферической крови усиливалась в 6 раз после буста. Продукция интерлейкина-4 в мононуклеарных клетках была выше в группе PanAd3-RSV/MVA (в.м.) по сравнению с PanAd3-RSV (в.м.)/MVA (в.м.). Спустя 1 нед после 2-й иммунизации в мононуклеарных клетках преобладала популяция CD4 ⁺ -Т-клеток. Только у макак, иммунизированных PanAd3-RSV, вырабатывались PCB-специфические IgA. У макак, иммунизированных PanAd3-RSV (в.м.), в 40 раз был выше титр нейтрализующих антител по сравнению с PanAd3-RSV. Защитный эффект иммунизации не оценивали	[50]
		Мыши BALB/c (в.м.)	Двукратная иммунизация мышей с интервалом 4 нед кандидатами Ad26.RSV.F и Ad35.RSV.F в разных комбинациях в дозе 10^{10} вирусных частиц стимулировала выработку PCB F-специфического Т-клеточного иммунного ответа на 12-й неделе: высокие уровни продукции интерферона- γ , фактора некроза опухоли- α и интерлейкина-2 CD8 ⁺ -Т-клетками были в группе Ad35.RSV.F/Ad26.RSV.F и Ad26.RSV.F/Ad35.RSV.F. Иммунный ответ у мышей во всех группах развивался по типу Th1: фиксировались высокие соотношения IgG2a/IgG1 по сравнению с группой ФИ-PCB. Высокий уровень нейтрализующих антител в группах Ad35.RSV.F/Ad26.RSV.F и Ad26.RSV.F/Ad35.RSV.F	[54]
		Хлопковые крысы (в.м.)	Двукратная иммунизация вариантами Ad26.RSV.F и Ad35.RSV.F по схеме гомологичного и гетерологичного прайм-буста в дозе 10^{10} вирусных частиц индуцировала высокие уровни вируснейтрализующих антител и полностью защищала животных от репликации PCB в респираторном тракте, не вызывая патологических изменений в тканях лёгких после челленджа. Была оценена возможность снижения дозы вакцины, для чего животных однократно иммунизировали Ad26.RSV.F и Ad35.RSV.F в дозах 10^6 – 10^8 вирусных частиц и подвергали заражению PCB A2 спустя 7 нед. Все иммунизированные животные были полностью защищены от размножения вируса в лёгких, а репликация в носах была значительно снижена во всех группах по сравнению с контролем. Баллы гистопатологии в обеих группах были одинаковы и не отличались от группы наивного контроля. Длительность и кросс-протективный потенциал вакцины оценивали путём двукратной иммунизации крыс по схеме гомологичного и гетерологичного прайм-буста кандидатами, взятыми в дозах 10^8 и 10^{10} вирусных частиц, и заражением животных PCB A2 либо PCB B15/9 через 30-й неделе после иммунизации. Челлендж-вирусы не реплицировались в лёгких во всех вакцинных группах, при этом комбинация Ad26.RSV.F/Ad35.RSV.F (10^{10} вирусных частиц) лучше защищала животных от репликации PCB B15/9 в носах. В отличие от ФИ-PCB, исследуемые вакцины не вызывали гистопатологических изменений в тканях лёгких после челленджа	[54]
		Хлопковые крысы (в.м.)	Сравнивали защитную эффективность однократной иммунизации Ad26.RSV.preF в дозе 10^5 – 10^8 вирусных частиц и двукратной иммунизации белком RSV.preF. На 49-й день крысам вводили PCB A2 в дозе 10^5 БОЕ. В группе Ad26.RSV.preF челлендж-вирус не размножался в носах и лёгких в отличие от группы RSV.preF. Была установлена корреляция между выработкой нейтрализующих антител и защитой животных от заражения PCB	[116]

Продолжение табл. 1

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адъювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
VXA-RSV f пероральная («Vaxart», США)	Ad-RSVF — аденовирус 5-го типа, который содержит ген, кодирующий полноразмерный F белок (нет адъюванта)	Хлопковые крысы (п.о.)	Двукратная иммунизация крыс Ad-RSVF в разных дозах (10^8 – 10^{10} БОЕ) защитила крыс от заражения РСВ А2 в дозе 1×10^5 БОЕ на 70-й день: вирус не размножился в носгах и лёгких в группе, где доза вакцины была больше (дозозависимый защитный эффект иммунизации). Уровень гистопатологии в группе Ad-RSVF был намного ниже, чем в группе ФИ-РСВ. В группе Ad-RSVF уровень индукции провоспалительных цитокинов был минимальным	[117]
ChAd155-RSV GS («GSK», Великобритания)	Аденовирус шимпанзе, содержащий гены, кодирующие F-белок (дефекция трансмембранной области), N, M2-1 (нет адъюванта)	Телята (в.м.)	Телят иммунизировали ChAd155-RSV в дозе 5×10^{10} . Челлендж проводили спустя короткий (4 нед) или длинный (16 нед) период после иммунизации. В отличие от иммунизированных ChAd155-RSV, у неиммунизированных телят наблюдались лихорадка, высокая температура, респираторный дистресс-синдром, высокий уровень лёгочной консолидации и гистопатологические изменения в лёгочной ткани после челленджа. Когда челлендж проводили спустя 4 нед, репликация вируса в БАЛ и назофарингеальных смывах у неиммунизированных была в 500–1000 раз и в 10 раз выше соответственно, чем в группе ChAd155-RSV. В случае, когда челлендж проводили на 16-й неделе, в группах ChAd155-RSV и PBS пиковые значения вирусного титра в БАЛ и носовых смывах были примерно одинаковыми, но вирусный клиренс наступал раньше. Для установления роли предсуществующего иммунитета к РСВ телят кормили молозивом с содержанием антител к РСВ до иммунизации ChAd155-RSV или PBS. В группе ChAd155-RSV у телят с антителами к РСВ отсутствовали признаки РСИ (недомогание, лихорадка, учащение дыхания) в отличие от группы PBS, где у телят были антитела к РСВ. В группах ChAd155-RSV с антителами к РСВ челлендж-вирус размножался в 100 и 10 раз меньше в БАЛ и носовой полости, чем в группе PBS	[118]
SeV/RSV (NIAID, США)	Вирус Сендай (вирус парагриппа 1-го типа), который содержит ген, кодирующий полноразмерный F (PCB) (нет адъюванта)	Африканские зелёные мартышки (и.н. + и.т.)	SeV/RSV был аттенуированным при введении в дозе 2×10^6 ЭИД ₅₀ . Вирус не выделялся в носовых смывах, был в 1000 раз более ослабленным, чем b/h PIV-3 RSV F2. На 28-й день мартышек заражали RSV A2 в дозе $1,4 \times 10^6$ БОЕ. Челлендж-вирус выделялся в верхних дыхательных путях в группе SeV/RSV в меньшей степени по сравнению с контролем и не выделялся из БАЛ. В группе SeV/RSV после челленджа не наблюдались побочные эффекты. В срезах лёгких были обнаружены небольшие очаги лимфогистиоцитарного воспаления вокруг терминальных и респираторных бронхиол	[119]
rBCG-N-hRSV (Католический университет Чили, Чили)	Бактерия Bacillus Calmette-Guerin (BCG), которая содержит ген, кодирующий N-белок РСВ (нет адъюванта)	Мыши BALB/c (п.к.)	Мышам вводили rBCG-N-hRSV либо BCG-WT в дозе 3×10^5 БОЕ. Через 3 нед мышей заражали РСВ в дозе 1×10^7 БОЕ. В группах BCG-WT и неиммунизированных мышей потеря веса составила примерно 10%, тогда как в группе rBCG-N-hRSV потеря веса была незначительной. В группе rBCG-N-hRSV вирусная нагрузка в БАЛ была меньше в 7 и 300 раз, чем в группах BCG-WT и неиммунизированных мышей соответственно. В гистологических срезах лёгких в группе rBCG-N-hRSV воспаление было выражено в меньшей степени, чем в группах неиммунизированных мышей и BCG-WT. В исследовании долговременной защиты челлендж проводили спустя 50 дней после иммунизации. В группе rBCG-N-hRSV мыши меньше теряли вес по сравнению с другими группами, количество инфильтрирующих клеток в БАЛ и вирусная нагрузка были ниже, чем в группах неиммунизированных мышей и BCG-WT	[120]
		Мыши BALB/c (п.к.)	Мышей иммунизировали BCG-N, BCG-M2 в дозе 1×10^8 БОЕ. Мышей заражали интраназально РСВ в дозе 1×10^7 БОЕ. После челленджа мыши значительно теряли вес в группах контроля (BCG-WT, UV-RSV, BCG-OVA). В группах BCG-N и BCG-M2 потеря веса не происходила. Компьютерная томография продемонстрировала отсутствие признаков пневмонии и воспаления в лёгочной ткани в группах BCG-N, BCG-M2, в отличие от группы неиммунизированных мышей после челленджа. После челленджа в группах BCG-N, BCG-M2 не фиксировали активную инфильтрацию нейтрофилов в БАЛ по сравнению с неиммунизированными мышами. После челленджа группам BCG-N и BCG-M2 присваивали низкие баллы лёгочной гистопатологии, эквивалентные группе наивного контроля, которую не заражали РСВ. Установили, что иммунизация	[121]

Продолжение табл. 1

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адьювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
MVA-F и MVA-G (National Heart and Lung Institute, Великобритания) (Institute of Molecular Virology, Германия)	Вектор MVA, несущий гены, кодирующие F- и G-белки РСВ	Мыши BALB/c (с дефицитом RAG-1) (п.к.)	BCG-N и BCG-M2 стимулирует прежде всего Т-клеточный иммунитет: активируются Т-клетки с Th1-подобным паттерном секреции цитокинов Мышей иммунизировали 2 раза с интервалом 10 дней BCG-N, BCG-M2, BCG-WT в дозе 1×10^8 БОЕ. Через 21 день мышей заражали РСВ в дозе 1×10^7 БОЕ. Мыши из группы BCG-N активно теряли вес (наравне с неиммунизированными мышами, заражёнными РСВ). После заражения РСВ в группах BCG-N и BCG-WT в БАЛ было большое количество инфильтрующих клеток — нейтрофилов и эозинофилов. На 6-й день после челленджа вирусная нагрузка в лёгких во всех группах была практически одинаковая. На 12-й день снижение РС вирусной нагрузки наблюдали в группе мышей BALB/c (не RAG-1). Эти результаты свидетельствуют о том, что для РСВ клиренса необходимы Т-клетки, а механизмов врождённого иммунитета недостаточно для защиты от РСИ	[122]
		Телята голштинской породы (п.к.)	Телятам вводили rBCG-N-hRSV либо WT-BCG в дозе 10^6 БОЕ 2 раза с интервалом 2 нед. Через 2 нед телят заражали РСВ в дозе 10^4 ТЦИД ₅₀ . У всех телят развивались признаки РСИ (лихорадка, вялость, выделения из носа и глаз, лёгкая одышка), однако баллы по оценке клинического состояния в группах rBCG-N-hRSV и WT-BCG были ниже, чем у неиммунизированных. Не было различий в баллах по степени поражения лёгочной ткани в группах rBCG-N-hRSV, WT-BCG и неиммунизированных телят после челленджа и отсутствовали признаки вакцин-индуцированного усиления заболевания	[123]
		Мыши BALB/c (и.п.)	Двукратная иммунизация мышей вариантами MVA-F и MVA-G в дозе 10^8 инфекционных единиц приводила к образованию выраженного гуморального и Т-клеточного иммунитета к РСВ. Заражение иммунизированных мышей РСВ в дозе $1,2 \times 10^6$ БОЕ показало ускоренную элиминацию вируса в группах MVA-F и MVA-G по сравнению с группой мышей, иммунизированных вектором MVA. Признаки эозинофилии после челленджа отсутствовали в группах MVA-F и wtMVA и были небольшими в группе MVA-G. Тем не менее в группе MVA-F был выражен лимфоцитоз (~50%) по сравнению с MVA-G (~20%). В группе MVA-G было больше полиморфноядерных клеток, что сопоставимо с группой ФИ-РСВ. После челленджа мыши активно теряли вес в группах MVA-G (до 15%), MVA-F (~12%) и ФИ-РСВ (~10%) по сравнению с группой контрольных животных после РСВ-челленджа, что свидетельствует об обострении протекания заболевания после иммунизации и заражения РСВ	[124]
		Мыши BALB/c (в.б., скар.)	Иммунизация мышей rVVf, rVVG и rVVGmet приводила к индукции высоких уровней антител, независимо от способа введения. В группе rVVGsol уровень РСВ-специфических антител был в ~550 раз выше при в.б. введении, чем при иммунизации посредством скарификации. При заражении иммунизированных мышей штаммом РСВ A2 вирус не выделялся из лёгких в группах rVVf, rVVG, rVVGmet и rVVGsol. При иммунизации посредством скарификации в группах rVVG и rVVGsol наблюдали повышение количества эозинофилов в БАЛ после челленджа. В группе rVVGmet эозинофилов было в 10 раз, чем в группах rVVG и rVVGsol. При в.б. введении эозинофилы в БАЛ не обнаруживались. Способ введения вакцины влиял на развитие лёгочной патологии	[125]
LAIV + NA/RSV и LAIV + NS1/RSV (Институт экспериментальной медицины, Россия)	Рекомбинантные вакцинные штаммы ЖГВ, кодирующие полиэпитопную Т-клеточную кассету РСВ M2-1 (70-101+114-146)	Мыши BALB/c (и.н.)	Мышей иммунизировали 2 раза с интервалом 3 нед вакцинными вариантами LAIV + NA/RSV или LAIV + NS1/RSV в дозе 10^6 ЭИД ₅₀ на мыш. Спустя 3 нед после 2-й иммунизации мышей заражали интраназально РСВ штаммом A2 в дозе 2×10^5 БОЕ/особь. Обнаружено, что РСВ детектировался на незначительном уровне в группах LAIV + NA/RSV и LAIV + NS1/RSV, в отличие от группы PBS и LAIV в лёгких, собранных на 5-е сутки. В отличие от группы ФИ-РСВ, вакцинные варианты LAIV + NA/RSV и LAIV + NS1/RSV не вызывали лёгочную эозинофилию и лёгочную патологию после заражения РСВ	[126]

Продолжение табл. 1

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адъювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
LAIV + NA/RSV и LAIV + NS1/RSV (Институт экспериментальной медицины, Россия)	Рекомбинантные вакцинные штаммы ЖГВ, кодирующие полиэпитопную Т-клеточную кассету PCB M2-1 (70-101+114-146)	Мыши BALB/c (и.н.)	Мышей иммунизировали 2 раза с интервалом 3 нед вакцинными вариантами LAIV + NA/RSV или LAIV + NS1/RSV в дозе 10^6 ЭИД ₅₀ . Спустя 7 дней после 2-й иммунизации у мышей собирали лёгкие для идентификации субпопуляций резидентных Т-клеток. Обнаружено, что иммунизация LAIV + NA/RSV или LAIV + NS1/RSV приводит к выработке высоких уровней тканерезидентных Т-клеток памяти к встроенному иммунодоминантному CD8 ⁺ -Т-клеточному эпитопу. При этом уровни грипп-специфических Т-клеток памяти CD8 ⁺ -Т-клеток в группах ЖГВ + NA/PCB и ЖГВ + NS1/PCB были выше, чем в группе ЖГВ	[43]
LAIV-HA + G-RSV и LAIV-HA + A-RSV (Институт экспериментальной медицины, Россия)	Встраивание целевого фрагмента F ₂₄₃₋₂₉₄ PCB в молекулу HA, который является целевым фрагментом ЖГВ	Мыши BALB/c (и.н.)	Векторные вакцинные кандидаты отличались составом химерного гена HA + PCB: PCB-вставка соединялась с субъединицей HA1 с помощью линкера AAAPGAA (A) либо G ₄ SG ₄ S (G). Мышей иммунизировали 2 раза с интервалом 3 нед вакцинными вариантами LAIV-HA + G-RSV или LAIV-HA + A-RSV в дозе 10^6 ЭИД ₅₀ . Спустя 3 нед после 2-й иммунизации мышей заражали интраназально PCB штаммом A2 в дозе 5×10^5 БОЕ/особь. На 5-е сутки после заражения оценивали степень репликации PCB в лёгочной ткани. Иммунизация LAIV-HA + G-RSV и LAIV-HA + A-RSV не смогла предотвратить развитие РСИ. Тем не менее была зафиксирована достоверная разница между значениями титра вируса в группе ЖГВ-HA + G-PCB по сравнению с PBS. Оценка состояния эпителия бронхов мышей выявила, что в группе ЖГВ-HA + G-PCB степень повреждения была достоверно ниже по сравнению с группой ЖГВ, тогда как для вакцинного варианта ЖГВ-HA + A-PCB достоверной разницы не выявлено. Гистопатологическая оценка сегментов лёгких мышей после заражения PCB показала высокую степень защиты в группах, иммунизированных векторными вакцинами ЖГВ-HA + A-PCB и ЖГВ-HA + G-PCB, в отличие от ФИ-PCB	[45]
PR8-NS-F, PR8-sF-NS (НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Россия)	Вирус гриппа A/PR/8/34 с усечённым до 124-й аминокислоты (NS ₁₂₄) в состав которой включена иммуногенная кассета F-белка (фрагмент F ₂₄₈₋₂₉₀ и F ₄₀₉₋₄₅₁) с добавлением или без сигнального пептида IgGk (для внеклеточной доставки)	Мыши BALB/c (и.н.)	Мышей однократно иммунизировали вакцинными кандидатами NS-2AF (содержит сайт 2A на N-конце PCB-вставки), NS-2AsF (NS-2AF, который содержит IgGk), NS-F (укороченный NS1), sF-NS (NS-F, который содержит IgGk) в дозе $6 \log_{10}$ ТЦИД ₅₀ . На 28-й день заражали PCB A2 в дозе $6 \log_{10}$ БОЕ. После челленджа уровни вирусной нагрузки у иммунизированных мышей были на $1,5 \log_{10}$ БОЕ/мл и $2,26 \log_{10}$ БОЕ/мл меньше в группах NS-2AsF и NS-2AF соответственно по сравнению с группой неиммунизированных мышей. Во 2-м эксперименте в группе sF-NS вирусная нагрузка после челленджа была на $2 \log_{10}$ БОЕ/мл меньше, чем в группе неиммунизированных мышей. В группе NS-F репродукция челлендж-вируса была сопоставима с группой неиммунизированных мышей. У мышей из группы NS-2AsF наблюдались низкие показатели воспаления и минимальная лимфоцитарная инфильтрация. Минимальные изменения в морфологии лёгочной ткани наблюдались в группе sF-NS	[46]
Субъединичные вакцины				
DS-Cav1 (NIAID, США)	Растворимая версия F-белка в конформации pre-F с антигенным сайтом Ø (poly I:C)	Мыши CB6F1/J (♀ BALB/cJ + ♂ C57BL/6J (в.м.))	Мышам вводили PCB pre-F в разных вариантах (DS, Cav1, TriC, DS-Cav1) в дозе 10 мкг с интервалом 3 нед. Во всех группах в сыворотках крови титр нейтрализующих антител против PCB был в 4 раза выше, чем в группе PCB post-F, и в 60 раз выше установленного защитного порога	[127]
	Растворимая версия F-белка в конформации pre-F с антигенным сайтом Ø (poly I:C)	Макаки резус (в.м.)	Макакам вводили PCB pre-F в разных вариантах (DS, DS-Cav1) в дозе 50 мкг с интервалом 4 нед. В группах DS и DS-Cav1 титр нейтрализующих антител был в 5–10 раз больше в сыворотках, чем в группе PCB post-F. К 8-й неделе в группе DS-Cav1 титр нейтрализующих антител был выше, чем в группе DS, и в 60 раз выше, чем в группе PCB post-F	[127]
	Растворимая версия F-белка в конформа-	Африканские мартышки	Мартышек иммунизировали трижды DS-Cav1 (125 мкг) в разных объёмах с разными адъювантами. На 70-й день животных заражали PCB в дозе $2 \times 5,5 \log_{10}$ БОЕ. В группе DS-Cav1 (введён в объёме 0,25 мл) значение пиковых PCB титров было на $3 \log_{10}$	[128]

Продолжение табл. 1

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адъювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
DPX-RSV («Immuno-vaccine», США)	ции pre-F с антигенным сайтом Ø (на-ноэмульсия, Adju-Phos)		и 2 log ₁₀ ниже в лёгких и носовой полости, чем в контрольной группе. Была обнаружена корреляция между защитным эффектом в носовой полости и стимуляцией IgA, а также защитой в лёгких и Fc-опосредованной антительной активностью	
	Растворимая версия F-белка в конформации pre-F с антигенным сайтом Ø (Алюм, Poly I :C, Poly (IC:LC), MPLA, SAS, Alum + MPLA, SAS + Carborol, Adjuvex, AddaVax)	Мыши CB6F1/J (в.м.)	Мышам вводили RSV F DS-Cav1 в комбинации с разными адъювантами 2 раза с интервалом 3 нед в дозе 10 мкг. Во всех группах не наблюдали побочные эффекты. В группах RSV F DS-Cav1 с адъювантами SAS + Carborol наблюдались самые высокие титры нейтрализующих антител, которые были в 15 раз выше, чем в группах Алюм + MPLA и Alum, и в 5 раз выше, чем в Poly (I:C). В группах с MPLA, Alum + MPLA, AddaVax и Adjuvex фиксировали IgG1-иммунный ответ в сыворотках. Вакцинация в группах с комбинацией адъювантов SAS, SAS + Carborol, Poly (I:C) и Poly (IC:LC) индуцировала IgG1- и IgG2a-иммунный ответ. Титр нейтрализующих антител в группе RSV F DS-Cav1 без адъюванта был ниже защитного порогового значения	[129]
	Растворимая версия F-белка в конформации pre-F с антигенным сайтом Ø (ISA 71 VG, либо ISA 71 VG + Карбопол))	Телята (в.м.)	Телятам вводили bRSV F DS-Cav1 с разными адъювантами 2 раза с интервалом на 4-й неделе в дозе 50 мкг. Разницы между нейтрализующими титрами в группах с адъювантом ISA 71 VG и ISA 71 VG + Carborol не наблюдали. Эта комбинация адъювантов незначительно усиливает иммунный ответ у крупного рогатого скота	
	Внеклеточный домен SH белка PCB (подтип А) — SHe, включённый в платформу на масляной основе DepoVax (Pam3CSK4 и алюмин)	Мыши CD-1 (в.м.)	Мышам вводили SHe в дозе 25 мкл, смешанный с алюмином (Алюм-SHe), либо в составе DPX (DPX-SHe) один либо 2 раза (с интервалом 3 нед). У мышей, иммунизированных 1 или 2 дозами DPX-SHe, титр IgG-антител был выше, чем в группе Алюм-SHe, и сохранялся в течение 20 нед после иммунизации. Иммунизация Алюм-SHe не приводила к развитию побочных реакций (снижение активности, цианоз, снижение температуры тела, сгорбленность), в отличие от группы DPX-SHe. В группе Алюм-SHe наблюдалось снижение белков комплимента (C3 и C4) и проявление реакций гиперчувствительности, в отличие от DPX-SHe	[130]
	BARS13 (или CSA+G состоит из CSA — циклоспорин А (может индуцировать Treg) и рекомбинантного G-PCB (укороченный)	Мыши BALB/c (в.м.)	Мышам вводили BARS13 в дозе 10 мкг 2 раза с интервалом 2 нед. Через 2 нед мышей заражали PCB A2 в дозе 5 × 10 ⁷ БОЕ. В группе BARS13 вирусная нагрузка в лёгких после челленджа была в 10 раз ниже, чем в группах ФИ-PCB и G-белка. В группе BARS13 динамика изменения веса у мышей была сопоставима с группой мышей, которых не заражали PCB. В лёгких мышей из группы BARS13 отсутствовали признаки гистопатологии. Защитный эффект в группе BARS13 объясняли вкладом Treg-клеток, которые были высоки в БАЛ и лимфоузлах после челленджа	[131]
BARS13 (Advaccine) («Biopharmaceuticals Suzhou Co», Китай)			BARS13 модифицировали включением в состав вакцины, вводили с PCB pre-F. Мышей иммунизировали по 10 мкг BARS13 либо BARS13 + pre-F 2 раза с интервалом 2 нед. Через 2 нед мышей заражали PCB в дозе 2 × 10 ⁶ БОЕ. Уровни сывороточных IgG-антител были выше в группе BARS13 + pre-F, чем BARS13. В группе BARS13 + pre-F были высокие уровни Treg-клеток по сравнению с группами ФИ-PCB и pre-F. В группе BARS13 + pre-F уровень нейтрализующих антител был выше в 6 раз, чем в группе BARS13. После челленджа PC нагрузка в лёгочной ткани в группе BARS13 + pre-F была на 10% меньше, чем в группе BARS13. Степень лёгочного воспаления в группе BARS13 + pre-F была минимальной	[132]
RSVPre-F3/ (GSK3844766A «GlaxoSmith-Kline», Великобритания)	Пептид F, стабилизированный в конформации «до слияния» (AS01)	Кролики (в.м.)	Кроликам вводили RSVPre-F3 в одиночку либо в комбинации с вакциной Boostrix трижды. В группах RSVPreF3, RSVPreF3/AS01, RSVPreF3 +Boostrix титры IgG-антител к RSVPre-F3 были высокими. Иммунизация RSVPre-F3 не оказывала влияния на массу тела, зрение, кожные покровы, аппетит и температуру тела. Клинико-патологические изменения (увеличение лейкоцитов, нейтрофилов, фибриногена и концентрации С-реактивного белка,	[133]

Окончание табл. 1

Вакцина (разработчик)	Состав вакцины (адъювант)	Животные (путь введения)	Исследование и результаты	Источник
PCB-F (NIAID, США)	Очищенный F-белок PCB		снижение альбумина) фиксировались на следующий день после введения вакцины, и показатели приходили в норму в течение 4 нед. Кроликам вводили RSVPre-F3 за несколько недель до спаривания, во время беременности и во время лактации. Наблюдался пассивный перенос антител от иммунизированных самок крольчатам	[134]
		Крысы (в.м.)	Крысам вводили RSVPre-F3 за несколько недель до спаривания, во время беременности и лактации. У большинства крыс IgG к RSVPre-F3 обнаруживались перед спариванием (31/48), во время беременности (14/31) и в период лактации (16/31), и антитела передавались потомству. Иммунизация самок RSVPre-F3 не влияла на фертильность, беременность, лактацию, выживаемость и к изменениям внешних признаков висцерального и скелетного развития у потомства	
		Хлопковые крысы (в.м.)	Двукратная иммунизация белком в дозах 0,05–5,00 мкг приводила к образованию высоких уровней PCB F-специфических антител, которые циркулировали в течение 6 мес после вакцинации, однако их нейтрализующая активность была низкой. Заражение крыс PCB через 3 мес после иммунизации показало снижение вирусной нагрузки в лёгких в группе PCB-F в 100 раз по сравнению с контрольной группой. Через 6 мес после иммунизации защита от PCB практически отсутствовала — в группах ФИ-PCB и PCB-F. В группе PCB F (5 мкг) наблюдалось состояние вакцин-индуцированного усиления заболевания после PCB челленджа, сопоставимое с ФИ-PCB	

Вакцины на основе вирусоподобных частиц

V306-SVLP («Вирометикс», Швейцария)	Миметик пептида, который связывается с мотавизумабом V-306 (алюм для дозы 15 мкг V-306)	Мыши BALB/c (в.м.)	Мышам вводили V306-SVLP в разных дозах дважды с интервалом 3 нед. На 31-й день мышей заражали PCB в дозе 10 ⁶ БОЕ. Иммунизация V306-SVLP стимулировала выработку нейтрализующих антител к PCB. На 5-е сутки челлендж вирус не репродуцировался в группах V306-SVLP (50–300 мкг), в отличие от PBS, ФИ-PCB и группы V306-SVLP (15 мкг). Во всех группах V306-SVLP не наблюдалось гистопатологических изменений в лёгких, в отличие от ФИ-PCB	[135]
		Кролики (в.м.)	Кроликам вводили V306-SVLP в дозе 140 мкг трижды с интервалом в 28 дней. Наблюдись высокие уровни нейтрализующих антител к 8 разным штаммам PCB подтипов А и В	
		Хлопковые крысы (в.м.)	Хлопковым крысам вводили препарат моноклональных антител 10D11 анти-V-306 и паливизумаб в разных дозах. Через 1 сут крыс заражали PCB в дозе 10 ⁴ БОЕ. Высокие титры PCB в лёгких наблюдались в группе PBS. В группах 10D11 и паливизумаба наблюдалось дозозависимое снижение репликации. Вакцинация V-306 стимулировала выработку антител с паливизумаб-подобными свойствами	
VX-121 («Икосавакс», США)	Наночастица I53-50 с несколькими тримерами DS-Cav1 (тример F, стабилизированный в конформации «до слияния») на поверхности (AddaVax)	Мыши BALB/c (п.к.)	Мышам вводили DS Cav1-I53-50 либо DS Cav1 в дозе 5 мкг трижды с интервалом 2 нед. DS Cav1-I53-50 индуцировала более сильный антиген-специфичный и нейтрализующий иммунный ответ. Иммунизация DS Cav1-I53-50 индуцировала образование фолликулярных Т-хелперов у иммунизированных мышей в 5,3 раза выше, чем DS Cav1. Поскольку фолликулярные Т-хелперы контролируют пролиферацию В-лимфоцитов в фолликулах лимфоидных органов, то количество В-клеток в лимфоузлах мышей из группы DS Cav1-I53-50 было больше, чем в группе DS Cav1	[136]
	Наночастица I53-50 с несколькими тримерами DS-Cav1 на поверхности (SWE)	Макаки (индийские) (п.к.)	Макак иммунизировали дважды DS-Cav1 (50 мкг) и DS-Cav1-I53-50 (96 мкг) с интервалом 28 дней. DS-Cav1-I53-50 индуцировал в 5 раз сильнее выработку антиген-специфических в 25 раз интенсивнее нейтрализующих антител, чем DS-Cav1. Установлено, что специфические антитела в сыворотках макак направлены на F-белок PCB в конформации pre-F	

Примечание. и.н. — интраназально; и.т. — интратрахеально; в.м. — внутримышечно; п.к. — подкожно; п.о. — перорально; в.б. — внутрибрюшинно; скар. — скарификация.

Таблица 2. Обзор вакцин, находящихся на разных стадиях клинических испытаний

Вакцина (разработчик)	Фаза клинических испытаний (целевая группа)	Период	№ испытания в реестре	Источник
Рекомбинантные векторные вакцины				
RSV001 (PanAd3-RSV и MVA-RSV) («ReiThera», Италия)	Фаза I (В.; П.)	2013–2015	NCT01805921	Да [48, 49]
VXA-RSV f («Vaxart», США)	Фаза I (В.)	2016–2018	NCT02830932	Нет
ChAd155-RSV GS («GSK», Великобритания)	Фаза I (В.)	2016–2017	NCT02491463	Да [58]
	Фаза I/II (141)	2016–2021	NCT02927873	Да [60]
	Фаза I/II (Д)	2018–2022	NCT03636906	Нет
	Фаза II (В. ♀)	2015–2018	NCT02360475	Да [138]
MVA-BN RSV («Bavarian Nordic BN», Дания)	Фаза I (В. П.)	2015–2016	NCT02419391	Да [46]
	Фаза I (В.)	2016–2018	NCT02864628	Да [46]
	Фаза II (П.)	2016–2018	NCT02873286	Да [47]
	Фаза 2a (В.)	2021–2021	NCT04752644	Да [139]
	Фаза III (П.)	2022–2024	NCT05238025	Да [140]
SeV/RSV (NIAID, США)	Фаза I (В.)	2018–2019	NCT03473002	Да [65]
Ad26.RSV.preF («Janssen Vaccines & Prevention B.V.», Нидерланды)	Фаза I (В.; П.)	2016–2019	NCT02926430	Да [141]
	Фаза I (Д)	2022	NCT03606512	Да [57]
	Фаза I/2a (В.; Д)	2017–2022	NCT03303625	Да [57]
Ad26.RSV.preF («Janssen Vaccines & Prevention B.V.», Нидерланды)	Фаза II (П.)	2017–2021	NCT03339713	Да [56]
	Фаза II (В.; П.)	2017–2021	NCT03334695	Да [142]
rBCG-N-hRSV (Католический университет Чили, Чили)	Фаза I (В. ♂)	2017–2018	NCT03213405	Да [143]
RSV/Flu-01E (НИИ гриппа им. А.А. Смородинцева, Россия)	Фаза I (В.; П.)	2022–2023	РКИ 736 (NCT05970744)	Нет
	Фаза II (П.)	2023–2024	РКИ 694	Нет
Ad26.RSV.FA2, Ad35.RSV.FA2 («Cruce Holland BV», Нидерланды)	Фаза I (В.)	2015–2016	NCT02561871	Нет
	Фаза I (В.)	2015–2016	NCT02440035	Нет
Живые аттенуированные вакцины				
MV-012–968 («Meissa», США)	Фаза I (В.)	2020–2020	NCT04227210	Нет
	Фаза I (141)	2021–2023	NCT04909021	Нет
RSV MEDI ΔM2-2 (NIAID/NIH, MedImmune («AstraZeneca»), США)	Фаза I (141)	2011–2015	NCT01459198	Да [75]
RSV cps2 (NIAID/NIH, MedImmune («AstraZeneca»), США)	Фаза I (141)	2013–2015	NCT01968083	Да [73]
	Фаза I (141)	2013–2016	NCT01852266	
RSV LID ΔM2-2, NIAID («Sanofi Pasteur»)	Фаза I (141)	2014–2016	NCT02040831	[76]
	Фаза I (141)	2014–2015	NCT02237209	[76]
RSV LID/ΔM2-2/1030s (NIAID, США, «Sanofi Pasteur», Франция)	Фаза I (141)	2020–2023	NCT04520659	Нет
	Фаза I (141)	2016–2018	NCT02952339	Да [78]
	Фаза I (141)	2015–2017	NCT02794870	Да [78]
RSV LID cp ΔM2-2 (NIAID, США)	Фаза I (141)	2015–2018	NCT02890381	Да [144]
	Фаза I (141)	2015–2018	NCT02948127	Да [144]
RSV D46/NS2/N/ΔM2-2-HindIII (NIAID, США)	Фаза I (141)	2017–2018	NCT03102034	Да [145]
	Фаза I (141)	2017–2018	NCT03099291	Да [145]
RSV ΔNS2/Δ1313/11314L (NIAID, США)	Фаза I (141)	2013–2018	NCT01893554	Да [82]
	Фаза I (141)	2017–2022	NCT03227029	Да [146]
RSV 6120/ΔNS2/1030s (NIAID, США)	Фаза I (141)	2017–2022	NCT03387137	Нет
RSV 6120/ΔNS1 и RSV 6120/F1/G2/ΔNS1	Фаза I (141)	2018–2023	NCT03596801	Нет
RSV ΔNS2/Δ1313/11314L; RSV 6120/ΔNS2/1030s; RSV 276, (NIAID, США)	Фаза I и II (141)	2019–2022	NCT03916185	Нет
RSV ΔNS2/Δ1313/11314L; RSV 276 (NIAID, США)	Фаза I и II (141)	2017–2020	NCT03422237	Да [146]
RSV D46 cpΔM2-2, (NIAID, США)	Фаза I (141)	2015–2019	NCT02601612	Нет
MEDI-559, (MedImmune) («AstraZeneca», США)	Фаза I и II (141)	2008–2011	NCT00767416	Да [72]
Субъединичные рекомбинантные вакцины				
GSK3888550A RSVPreF3 («GSK», Великобритания)	Фаза I (В. ♀)	2018–2019	NCT03674177	Да [147]
	Фаза II (В. ♀)	2019–2022	NCT04126213	Да [148]
	Фаза II (В. ♀)	2019–2020	NCT04138056	Нет

Окончание табл. 1

Вакцина (разработчик)	Фаза клинических испытаний (целевая группа)	Период	№ испытания в реестре	Источник
GSK3844766A RSVPreF3, Arexvy («GSK», Великобритания)	Фаза III (В. ♀)	2020–2023	NCT04605159	Нет
	Фаза I/II (В., П.)	2019–2021	NCT03814590	Да [91]
	Фаза I (П.)	2019–2022	NCT04090658	Да [90]
	Фаза II (П.)	2020–2021	NCT04657198	Да [92]
	Фаза III (П.)	2021–2024	NCT04886596	Да [94, 149]
	Фаза III (В., П.)	2023–наст. вр.	NCT05921903	Нет
	Фаза III (П.)	2021–наст. вр.	NCT04732871	Да [93]
	Фаза III (П.)	2021–2022	NCT04841577	Да [150]
	Фаза III (П.)	2021–2022	NCT05059301	Да [151]
	Фаза III (П.)	2022–2023	NCT05559476	Да [152]
	Фаза III (П.)	2022–2023	NCT05568797	Да [153]
	Фаза III (П.)	2023–2024	NCT05590403	Да [154]
RSVPreF3 («GSK», Великобритания)	Фаза III (П.)	2023–2024	NCT05879107	Нет
	Фаза I (В.)	2014–2018	NCT02298179	Да [155]
DPX-RSV(A)(Immunovaccine, США и Университет Далхаузи, Канада)	Фаза I (В.)	2015–2017	NCT02472548	Да [89]
RSV F DS-Cav1 (NIH/NIAID/VRC, США)	Фаза I (В.)	2017–2020	NCT03049488	Да [86]
RSVpreF Abrysvo («Pfizer», США)	Фаза II (В. ♀)	2019–2019	NCT04071158	Да [156]
	Фаза I/II (В., П.)	2018–2021	NCT03529773	Да [95, 157]
	Фаза 2b (В. ♀)	2019–2022	NCT04032093	Да [158]
	Фаза II (П.)	2018–2021	NCT03572062	Да [159]
	Фаза III (Д., В. ♀)	2020–наст. вр.	NCT04424316	Да [160]
	Фаза Ib (П.)	2023–2023	NCT05788237	Нет
	Фаза II (В. ♀)	2019–2019	NCT04071158	Да [156]
	Фаза II (В.)	2020–2021	NCT04785612	Да [161]
	Фаза III (П.)	2021–наст. вр.	NCT05035212	Нет
	Фаза III (В.)	2021–2022	NCT05096208	Да [162]
	Фаза III (П.)	2022–2022	NCT05301322	Да [163]
	Фаза III (В., П.)	2023–2024	NCT05842967	Нет
RSV F vaccine (RSVpreF) («Pfizer», США)	Фаза I/II (П.)	2018–2020	NCT03572062	Да [159]
BARS13, (Advaccine) (Suzhou) «Biopharmaceuticals Co., Ltd», Китай)	Фаза I (В.)	2019–2019	NCT04851977	Да [164]
	Фаза II (В., П.)	2020–2023	NCT04681833	Нет
	Фаза II (В.)	2018–2019	ACTRN12618000948291	Нет
Вакцины на основе вирусоподобных частиц				
V306-SVLP («Virometix AG», Швейцария)	Фаза I (В. ♀)	2020–2022	NCT04519073	Да [105]
SynGEM («Mucosis B.V.», Нидерланды)	Фаза I (В. ♀♂)	2016–2017	NCT02958540	Да [104]
RSV F (ResVax) («Novavax», США)	Фаза I (В.)	2010–2011	NCT01290419	Да [165]
	Фаза II (В. ♀)	2012–2013	NCT01704365	Да [166]
	Фаза II (В. ♀)	2013–2014	NCT01960686	Да [167]
	Фаза II (В. ♀)	2014–2016	NCT02247726	Да [100]
	Фаза III (В. ♀)	2015–2020	NCT02624947	Да [102]
RSV F наночастица, («Novavax», США)	Фаза I (П.)	2012–2014	NCT01709019	Да [168]
	Фаза II (П.)	2014–2016	NCT02266628	Нет
	Фаза II (П.)	2015–2016	NCT02593071	Нет
	Фаза III (П.)	2015–2016	NCT02608502	Нет
	Фаза II (П.)	2017–2018	NCT03026348	Нет
	Фаза I (141)	2014–2016	NCT02296463	Нет
Вакцины на основе матричной РНК				
mRNA-1345	Фаза I (Д.)	2023–наст. вр.	NCT05743881	Нет
	Фаза I (Д., В., П.)	2020–2024	NCT04528719	Да [35]
	Фаза II (В. ♀)	2023–наст. вр.	NCT06143046	Нет
	Фаза II–III (П.)	2021–наст. вр.	NCT05127434	Да [41, 169]
RSV mRNA LNP CL-0059; LNP CL-0137	Фаза I–II (В., П.)	2022–наст. вр.	NCT05639894	Нет

Примечание. Д. — дети; П. — люди старше 50 лет; В. — взрослые (от 18 лет, верхний порог различный).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ | REFERENCES

- Shi T., McAllister D.A., O'Brien K.L., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30938-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30938-8)
- Nair H., Nokes D.J., Gessner B.D., et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9725):1545–55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
- Walsh E.E., Falsey A.R. Respiratory syncytial virus infection in adult populations. *Infect. Disord. Drug Targets*. 2012;12(2):98–102. DOI: <https://doi.org/10.2174/187152612800100116>
- Hall C.B., Walsh E.E., Long C.E., Schnabel K.C. Immunity to and frequency of reinfection with respiratory syncytial virus. *J. Infect. Dis.* 1991;163(4):693–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/163.4.693>
- Rima B., Collins P., Easton A., et al. ICTV virus taxonomy profile: Pneumoviridae. *J. Gen. Virol.* 2017;98(12):2912–3. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000959>
- Kinder J.T., Moncman C.L., Barrett C., et al. Respiratory syncytial virus and human metapneumovirus infections in three-dimensional human airway tissues expose an interesting dichotomy in viral replication, spread, and inhibition by neutralizing antibodies. *J. Virol.* 2020;94(20):e01068-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01068-20>
- Li Y., Wang X., Blau D.M., et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399(10340):2047–64. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0)
- Cao D., Gao Y., Liang B. Structural insights into the respiratory syncytial virus RNA synthesis complexes. *Viruses*. 2021;13(5):834. DOI: <https://doi.org/10.3390/v13050834>
- Jeffrey C.E., Rixon H.W., Brown G., et al. Distribution of the attachment (G) glycoprotein and GM1 within the envelope of mature respiratory syncytial virus filaments revealed using field emission scanning electron microscopy. *Virology*. 2003;306(2):254–67. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0042-6822\(02\)00016-8](https://doi.org/10.1016/S0042-6822(02)00016-8)
- Rincheval V., Lelek M., Gault E., et al. Functional organization of cytoplasmic inclusion bodies in cells infected by respiratory syncytial virus. *Nat. Commun.* 2017;8(1):563. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00655-9>
- Shahriari S., Gordon J., Ghildyal R. Host cytoskeleton in respiratory syncytial virus assembly and budding. *Virol. J.* 2016;13(1):161. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-016-0618-z>
- McLellan J.S., Ray W.C., Peeples M.E. Structure and function of RSV surface glycoproteins. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013;372:83–104. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_4
- Scudero O.B., Santiago V.F., Palmisano G., et al. The respiratory syncytial virus M2-2 protein is targeted for proteasome degradation and inhibits translation and stress granules assembly. *PLoS One*. 2023;18(7):e0289100. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0289100>
- Fontana J.M., Bankamp B., Rota P.A. Inhibition of interferon induction and signaling by paramyxoviruses. *Immunol. Rev.* 2008;225:46–67. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2008.00669.x>
- Wu W., Tran K.C., Teng M.N., et al. The interactome of the human respiratory syncytial virus NS1 protein highlights multiple effects on host cell biology. *J. Virol.* 2012;86(15):7777–89. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.00460-12>
- Jung H.E., Kim T.H., Lee H.K. Contribution of dendritic cells in protective immunity against respiratory syncytial virus infection. *Viruses*. 2020;12(1):102. DOI: <https://doi.org/10.3390/v12010102>
- Chanock R., Finberg L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am. J. Hyg.* 1957;66(3):291–300. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a119902>
- Connors M., Collins P.L., Firestone C.Y., Murphy B.R. Respiratory syncytial virus (RSV) F, G, M2 (22K), and N proteins each induce resistance to RSV challenge, but resistance induced by M2 and N proteins is relatively short-lived. *J. Virol.* 1991;65(3):1634–7. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.65.3.1634-1637.1991>
- Graham B.S. Immunological goals for respiratory syncytial virus vaccine development. *Curr. Opin. Immunol.* 2019;59:57–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.03.005>
- Swanson K.A., Settembre E.C., Shaw C.A., et al. Structural basis for immunization with postfusion respiratory syncytial virus fusion F glycoprotein (RSV F) to elicit high neutralizing antibody titers. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011;108(23):9619–24. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1106536108>
- Andreano E., Paciello I., Bardelli M., et al. The respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F-protein functional antibody repertoire in adult healthy donors. *EMBO Mol. Med.* 2021;13(6):e14035. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202114035>
- Salk J.E. Studies in human subjects on active immunization against poliomyelitis. I. A preliminary report of experiments in progress. *J. Am. Med. Assoc.* 1953;151(13):1081–98.
- Chin J., Magoffin R.L., Shearer L.A., et al. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am. J. Epidemiol.* 1969;89(4):449–63. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120957>
- Kim H.W., Canchola J.G., Brandt C.D., et al. Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am. J. Epidemiol.* 1969;89(4):422–34. DOI: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a120955>
- Vissers M., Ahout I.M., de Jonge M.I., Ferwerda G. Mucosal IgG levels correlate better with respiratory syncytial virus load and inflammation than plasma IgG levels. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015;23(3):243–5. DOI: <https://doi.org/10.1128/CVI.00590-15>
- Karron R.A., Buonagurio D.A., Georgiu A.F., et al. Respiratory syncytial virus (RSV) SH and G proteins are not essential for viral replication in vitro: clinical evaluation and molecular characterization of a cold-passaged, attenuated RSV subgroup B mutant. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997;94(25):13961–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.25.13961>
- Лещинская Н.П. СЕА. Клиника и лечение гриппа и других ОРЗ. В кн.: *Сборник научных трудов ВНИИ гриппа МЗ СССР*. Ленинград;1982:172–7. Leshchinskaya N.P. СЕА. Clinic and treatment of influenza and other acute respiratory infections. In: *Collection of Scientific Papers of the All-Russian Research Institute of Influenza of the Ministry of Health of the USSR*. Leningrad;1982:172–7.
- Topalidou X., Kalergis A.M., Papazisis G. Respiratory syncytial virus vaccines: A review of the candidates and the approved vaccines. *Pathogens*. 2023;12(10):1259. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12101259>
- Mazur N.I., Terstappen J., Baral R., et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect. Dis.* 2023;23(1):e2–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00291-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00291-2)
- Mazur N.I., Higgins D., Nunes M.C., et al. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and

- promising candidates. *Lancet Infect. Dis.* 2018;18(10):e295–311. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30292-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30292-5)
31. Kelleher K., Subramaniam N., Drysdale S.B. The recent landscape of RSV vaccine research. *Ther. Adv. Vaccines Immunother.* 2025;13:25151355241310601. DOI: <https://doi.org/10.1177/25151355241310601>
32. Zhang G., Zhao B., Liu J. The development of animal models for respiratory syncytial virus (RSV) infection and enhanced RSV disease. *Viruses*. 2024;16(11):1701. DOI: <https://doi.org/10.3390/v16111701>
33. Drysdale S.B., Thwaites R.S., Price J., et al. What have we learned from animal studies of immune responses to respiratory syncytial virus infection? *J. Clin. Virol.* 2024;175:105731. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2024.105731>
34. Yuan M., Han Z., Liang Y., et al. mRNA nanodelivery systems: targeting strategies and administration routes. *Biomater. Res.* 2023;27(1):90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40824-023-00425-3>
35. Shaw C.A., Mithani R., Kapoor A., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an mRNA-based respiratory syncytial virus vaccine in healthy young adults in a phase 1 clinical trial. *J. Infect. Dis.* 2024;230(3):e637–46. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae035>
36. Corbett K.S., Edwards D.K., Leist S.R., et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccine design enabled by prototype pathogen preparedness. *Nature*. 2020;586(7830):567–71. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2622-0>
37. Aliprantis A.O., Shaw C.A., Griffin P., et al. A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2021;17(5):1248–61. DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1829899>
38. Nussbaum J., Cao X., Railkar R.A., et al. Evaluation of a stabilized RSV pre-fusion F mRNA vaccine: Preclinical studies and Phase 1 clinical testing in healthy adults. *Vaccine*. 2023;41(44):6488–501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.062>
39. Oomens A.G., Bevis K.P., Wertz G.W. The cytoplasmic tail of the human respiratory syncytial virus F protein plays critical roles in cellular localization of the F protein and infectious progeny production. *J. Virol.* 2006;80(21):10465–77. DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01439-06>
40. Mauger D.M., Cabral B.J., Presnyak V., et al. mRNA structure regulates protein expression through changes in functional half-life. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2019;116(48):24075–83. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1908052116>
41. Wilson E., Goswami J., Baqui A.H., et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2023;389(24):2233–44. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307079>
42. Исакова-Сивак И.Н., Кореньков Д.А., Федорова Е.А. и др. Поиск иммунодоминантных эпитопов респираторно-синцитиального вируса для конструирования векторных вакцин на основе вирусов гриппа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016;161(4):523–7. EDN: <https://elibrary.ru/vscven>
- Isakova-Sivak I.N., Korenkov D.A., Fedorova E.A., et al. Analysis of immune epitopes of respiratory syncytial virus for designing of vectored vaccines based on influenza virus platform. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2016;161(4):533–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-016-3454-7> EDN: <https://elibrary.ru/yuxboh>
43. Matyushenko V., Kotomina T., Kudryavtsev I., et al. Conserved T-cell epitopes of respiratory syncytial virus (RSV) delivered by recombinant live attenuated influenza vaccine viruses efficiently induce RSV-specific lung-localized memory T cells and augment influenza-specific resident memory T-cell responses. *Antiviral Res.* 2020;182:104864. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104864>
44. Kotomina T., Isakova-Sivak I., Stepanova E., et al. Neutralizing epitope of the fusion protein of respiratory syncytial virus embedded in the HA molecule of LAIV virus is not sufficient to prevent RS virus pulmonary replication but ameliorates lung pathology following RSV infection in mice. *Open Microbiol. J.* 2020;14(1):147–56. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874285802014010147>
45. Pulkina A., Vasilyev K., Muzhikyan A., et al. IgGκ signal peptide enhances the efficacy of an influenza vector vaccine against respiratory syncytial virus infection in mice. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(14):11445. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241411445>
46. Samy N., Reichhardt D., Schmidt D., et al. Safety and immunogenicity of novel modified vaccinia Ankara-vectored RSV vaccine: A randomized phase I clinical trial. *Vaccine*. 2020;38(11):2608–19. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.055>
47. Jordan E., Lawrence S.J., Meyer T.P.H., et al. Broad antibody and cellular immune response from a phase 2 clinical trial with a novel multivalent poxvirus-based respiratory syncytial virus vaccine. *J. Infect. Dis.* 2021;223(6):1062–72. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa460>
48. Green C.A., Scarselli E., Voysey M., et al. Safety and immunogenicity of novel respiratory syncytial virus (RSV) vaccines based on the RSV viral proteins F, N and M2-1 encoded by simian adenovirus (PanAd3-RSV) and MVA (MVA-RSV); protocol for an open-label, dose-escalation, single-centre, phase 1 clinical trial in healthy adults. *BMJ Open*. 2015;5(10):e008748. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008748>
49. Green C.A., Scarselli E., Sande C.J., et al. Chimpanzee adenovirus- and MVA-vectored respiratory syncytial virus vaccine is safe and immunogenic in adults. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(300):300ra126. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5745>
50. Pierantoni A., Esposito M.L., Ammendola V., et al. Mucosal delivery of a vectored RSV vaccine is safe and elicits protective immunity in rodents and nonhuman primates. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2015;2:15018. DOI: <https://doi.org/10.1038/mtm.2015.18>
51. Shan J., Britton P.N., King C.L., Booy R. The immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus vaccines in development: A systematic review. *Influenza Other Respir. Viruses*. 2021;15(4):539–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/irv.12850>
52. Green C.A., Sande C.J., Scarselli E., et al. Novel genetically-modified chimpanzee adenovirus and MVA-vectored respiratory syncytial virus vaccine safely boosts humoral and cellular immunity in healthy older adults. *J. Infect.* 2019;78(5):382–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2019.02.003>
53. Rezaee F., Linfield D.T., Harford T.J., Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis. *Curr. Opin. Virol.* 2017;24:70–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2017.03.015>
54. Widjoatmodjo M.N., Bogaert L., Meek B., et al. Recombinant low-seroprevalent adenoviral vectors Ad26 and Ad35 expressing the respiratory syncytial virus (RSV) fusion protein induce protective immunity against RSV infection in cotton rats. *Vaccine*. 2015;33(41):5406–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.08.056>
55. Comeaux C.A., Bart S., Bastian A.R., et al. Safety, immunogenicity, and regimen selection of Ad26.RSV.preF-based vaccine combinations: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a study. *J. Infect. Dis.* 2024;229(1):19–29. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad220>
56. Sadoff J., De Paepe E., Haazen W., et al. Safety and immunogenicity of the Ad26.RSV.preF investigational vaccine coadmin-

- istered with an influenza vaccine in older adults. *J. Infect. Dis.* 2021;223(4):699–708.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa409>
57. Stuart A.S.V., Virta M., Williams K., et al. Phase 1/2a safety and immunogenicity of an adenovirus 26 vector respiratory syncytial virus (RSV) vaccine encoding prefusion F in adults 18–50 years and RSV-seropositive children 12–24 months. *J. Infect. Dis.* 2022;227(1):71–82.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac407>
 58. Cicconi P., Jones C., Sarkar E., et al. First-in-human randomized study to assess the safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus (RSV) vaccine based on chimpanzee-adenovirus-155 viral vector-expressing RSV fusion, nucleocapsid, and antitermination viral proteins in healthy adults. *Clin. Infect. Dis.* 2020;70(10):2073–81.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz653>
 59. Lee L.Y., Ha do L.A., Simmons C., et al. Memory T cells established by seasonal human influenza A infection cross-react with avian influenza A (H5N1) in healthy individuals. *J. Clin. Invest.* 2008;118(10):3478–90. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI32460>
 60. Díez-Domingo J., Sáez-Llorens X., Rodríguez-Weber M.A., et al. Safety and immunogenicity of a ChAd155-vectored respiratory syncytial virus (RSV) vaccine in healthy RSV-seropositive children 12–23 months of age. *J. Infect. Dis.* 2023;227(11):1293–302.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac481>
 61. Saez-Llorens X., Norero X., Mussi-Pinhata M.M., et al. Safety and immunogenicity of a ChAd155-vectored respiratory syncytial virus vaccine in infants 6–7 months of age: a phase 1/2 randomized trial. *J. Infect. Dis.* 2024;229(1):95–107.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad271>
 62. Haller A.A., Miller T., Mitiku M., Coelingh K. Expression of the surface glycoproteins of human parainfluenza virus type 3 by bovine parainfluenza virus type 3, a novel attenuated virus vaccine vector. *J. Virol.* 2000;74(24):11626–35.
DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.74.24.11626-11635.2000>
 63. Gomez M., Mufson M.A., Dubovsky F., et al. Phase-I study MEDI-534, of a live, attenuated intranasal vaccine against respiratory syncytial virus and parainfluenza-3 virus in seropositive children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009;28(7):655–8.
DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318199c3b1>
 64. Bernstein D.I., Malkin E., Abughali N., et al. Phase 1 study of the safety and immunogenicity of a live, attenuated respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 vaccine in seronegative children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012;31(2):109–14.
DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31823386f1>
 65. Scaggs Huang F., Bernstein D.I., Slobod K.S., et al. Safety and immunogenicity of an intranasal sendai virus-based vaccine for human parainfluenza virus type I and respiratory syncytial virus (SeVRSV) in adults. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2021;17(2):554–9.
DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1779517>
 66. Wright P.F., Karron R.A., Belshe R.B., et al. Evaluation of a live, cold-passaged, temperature-sensitive, respiratory syncytial virus vaccine candidate in infancy. *J. Infect. Dis.* 2000;182(5):1331–42. DOI: <https://doi.org/10.1086/315859>
 67. Karron R.A., Wright P.F., Belshe R.B., et al. Identification of a recombinant live attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate that is highly attenuated in infants. *J. Infect. Dis.* 2005;191(7):1093–104. DOI: <https://doi.org/10.1086/427813>
 68. Wright P.F., Karron R.A., Belshe R.B., et al. The absence of enhanced disease with wild type respiratory syncytial virus infection occurring after receipt of live, attenuated, respiratory syncytial virus vaccines. *Vaccine.* 2007;25(42):7372–8.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.08.014>
 69. Soto J.A., Stephens L.M., Waldstein K.A., et al. Current insights in the development of efficacious vaccines against RSV. *Front. Immunol.* 2020;11:1507.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01507>
 70. Karron R.A., Buchholz U.J., Collins P.L. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccines. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2013;372:259–84.
DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_13
 71. Schickli J.H., Kaur J., Tang R.S. Nonclinical phenotypic and genotypic analyses of a Phase 1 pediatric respiratory syncytial virus vaccine candidate MEDI-559 (rA2cp248/404/1030ΔSH) at permissive and non-permissive temperatures. *Virus Res.* 2012;169(1):38–47.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.06.027>
 72. Malkin E., Yogev R., Abughali N., et al. Safety and immunogenicity of a live attenuated RSV vaccine in healthy RSV-seronegative children 5 to 24 months of age. *PLoS One.* 2013;8(10):e77104.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077104>
 73. Buchholz U.J., Cunningham C.K., Muresan P., et al. Live respiratory syncytial virus (RSV) vaccine candidate containing stabilized temperature-sensitivity mutations is highly attenuated in RSV-seronegative infants and children. *J. Infect. Dis.* 2018;217(9):1338–46.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy066>
 74. Bermingham A., Collins P.L. The M2-2 protein of human respiratory syncytial virus is a regulatory factor involved in the balance between RNA replication and transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;96(20):11259–64.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.96.20.11259>
 75. Karron R.A., Luongo C., Thumar B., et al. A gene deletion that up-regulates viral gene expression yields an attenuated RSV vaccine with improved antibody responses in children. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(312):312ra175.
DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac8463>
 76. McFarland E.J., Karron R.A., Muresan P., et al. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate with deletion of RNA synthesis regulatory protein M2-2 is highly immunogenic in children. *J. Infect. Dis.* 2018;217(9):1347–55.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy040>
 77. Bukreyev A., Belyakov I.M., Berzofsky J.A., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expressed by recombinant respiratory syncytial virus attenuates viral replication and increases the level of pulmonary antigen-presenting cells. *J. Virol.* 2001;75(24):12128–40.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.75.24.12128-12140.2001>
 78. McFarland E.J., Karron R.A., Muresan P., et al. Live respiratory syncytial virus attenuated by M2-2 deletion and stabilized temperature sensitivity mutation 1030s is a promising vaccine candidate in children. *J. Infect. Dis.* 2020;221(4):534–43.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz603>
 79. Stobart C.C., Rostad C.A., Ke Z., et al. A live RSV vaccine with engineered thermostability is immunogenic in cotton rats despite high attenuation. *Nat. Commun.* 2016;7:13916.
DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms13916>
 80. Mirzaei H., Faghihloo E. Viruses as key modulators of the TGF-β pathway; a double-edged sword involved in cancer. *Rev. Med. Virol.* 2018;28(2):e1967.
DOI: <https://doi.org/10.1002/rmv.1967>
 81. Bakre A., Wu W., Hiscox J., et al. Human respiratory syncytial virus non-structural protein NS1 modifies miR-24 expression via transforming growth factor-β. *J. Gen. Virol.* 2015;96(11):3179–91. DOI: <https://doi.org/10.1099/jgv.0.000261>
 82. Karron R.A., Luongo C., Mateo J.S., et al. Safety and immunogenicity of the respiratory syncytial virus vaccine RSV/ΔNS2/Δ1313/11314L in RSV-seronegative children. *J. Infect. Dis.* 2020;222(1):82–91. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz408>
 83. Rossey I., Saelens X. Vaccines against human respiratory syncytial virus in clinical trials, where are we now? *Expert. Rev. Vaccines.* 2019;18(10):1053–67.
DOI: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1675520>
 84. Brito L.A., O'Hagan D.T. Designing and building the next generation of improved vaccine adjuvants. *J. Control Release.*

- 2014;190:563–79.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.06.027>
85. Delgado M.F., Coviello S., Monsalvo A.C., et al. Lack of antibody affinity maturation due to poor Toll-like receptor stimulation leads to enhanced respiratory syncytial virus disease. *Nat. Med.* 2009;15(1):34–41. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.1894>
86. Graham B.S. Biological challenges and technological opportunities for respiratory syncytial virus vaccine development. *Immunol. Rev.* 2011;239(1):149–66.
DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2010.00972.x>
87. Crank M.C., Ruckwardt T.J., Chen M., et al. A proof of concept for structure-based vaccine design targeting RSV in humans. *Science.* 2019;365(6452):505–9.
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aav9033>
88. Ruckwardt T.J., Morabito K.M., Phung E., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of the respiratory syncytial virus prefusion F subunit vaccine DS-Cav1: a phase 1, randomised, open-label, dose-escalation clinical trial. *Lancet Respir. Med.* 2021;9(10):1111–20.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00098-9](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00098-9)
89. Langley J.M., MacDonald L.D., Weir G.M., et al. A respiratory syncytial virus vaccine based on the small hydrophobic protein ectodomain presented with a novel lipid-based formulation is highly immunogenic and safe in adults: a first-in-humans study. *J. Infect. Dis.* 2018;218(3):378–87.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy177>
90. Kotb S., Haranaka M., Folschweiller N., et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F protein (RSVPreF3) candidate vaccine in older Japanese adults: A phase I, randomized, observer-blind clinical trial. *Respir. Investig.* 2023;61(2):261–9.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2022.11.003>
91. Leroux-Roels I., Davis M.G., Steenackers K., et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F (RSVPreF3) candidate vaccine in older adults: phase 1/2 randomized clinical trial. *J. Infect. Dis.* 2023;227(6):761–72.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac327>
92. Leroux-Roels I., Van Ranst M., Vandermeulen C., et al. Safety and immunogenicity of a revaccination with a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in older adults: a phase 2b study. *J. Infect. Dis.* 2024;229(2):355–66.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad321>
93. Schwarz T.F., Hwang S.J., Ylisastigui P., et al. Immunogenicity and safety following 1 dose of AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults: a phase 3 trial. *J. Infect. Dis.* 2024;230(1):e102–10.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad546>
94. Ison M.G., Papi A., Athan E., et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus (RSV) prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin. Infect. Dis.* 2024;78(6):1732–44.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae010>
95. Walsh E.E., Falsey A.R., Scott D.A., et al. A Randomized phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine. *J. Infect. Dis.* 2022;225(8):1357–66.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab612>
96. Kampmann B., Madhi S.A., Munjal I., et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(16):1451–64.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2216480>
97. Walsh E.E., Perez Marc G., Zareba A.M., et al. Efficacy and safety of a bivalent RSV prefusion F vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(16):1465–77.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2213836>
98. Davis M., Towner W., DeHaan E., et al. Bivalent RSVpreF vaccine in adults 18 to <60 years old with high-risk conditions. *Clin. Infect. Dis.* 2024;ciae550.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae550>
99. Jeong H., Seong B.L. Exploiting virus-like particles as innovative vaccines against emerging viral infections. *J. Microbiol.* 2017;55(3):220–30.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s12275-017-7058-3>
100. Muñoz F.M., Swamy G.K., Hickman S.P., et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus fusion (F) protein nanoparticle vaccine in healthy third-trimester pregnant women and their infants. *J. Infect. Dis.* 2019;220(11):1802–15. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz390>
101. Madhi S.A., Polack F.P., Piedra P.A., et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(5):426–39.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908380>
102. Van Braeckel-Budimir N., Haijema B.J., Leenhouts K. Bacterium-like particles for efficient immune stimulation of existing vaccines and new subunit vaccines in mucosal applications. *Front. Immunol.* 2013;4:282.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00282>
103. Rigger A., Widjaja I., Versantvoort H., et al. A protective and safe intranasal RSV vaccine based on a recombinant prefusion-like form of the F protein bound to bacterium-like particles. *PLoS One.* 2013;8(8):e71072.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071072>
104. Ascough S., Vlachantoni I., Kalyan M., et al. Local and systemic immunity against respiratory syncytial virus induced by a novel intranasal vaccine. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;200(4):481–92.
DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201810-1921OC>
105. Leroux-Roels I., Bruhwylter J., Stergiou L., et al. Double-blind, placebo-controlled, dose-escalating study evaluating the safety and immunogenicity of an epitope-specific chemically defined nanoparticle RSV vaccine. *Vaccines (Basel).* 2023;11(2):367.
DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11020367>
106. Noble M., Khan R.A., Walker B., et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalisation in children aged <=5 years: a scoping review of literature from 2009 to 2021. *ERJ Open Res.* 2022;8(2):00593-2021.
DOI: <https://doi.org/10.1183/23120541.00593-2021>
107. Coultas J.A., Smyth R., Openshaw P.J. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax.* 2019;74(10):986–93.
DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-212212>
108. Shahabi A., Peneva D., Incerti D., et al. Assessing variation in the cost of palivizumab for respiratory syncytial virus prevention in preterm infants. *Pharmacoecon. Open.* 2018;2(1):53–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41669-017-0042-3>
109. Keam S.J. Nirsevimab: first approval. *Drugs.* 2023;83(2):181–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01829-6>
110. Mueller S., Stauff C.B., Kalkeri R., et al. A codon-pair deoptimized live-attenuated vaccine against respiratory syncytial virus is immunogenic and efficacious in non-human primates. *Vaccine.* 2020;38(14):2943–8.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.02.056>
111. Widjoatmodjo M.N., Boes J., van Bers M., et al. A highly attenuated recombinant human respiratory syncytial virus lacking the G protein induces long-lasting protection in cotton rats. *Viol. J.* 2010;7:114.
DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-114>
112. Luongo C., Winter C.C., Collins P.L., Buchholz U.J. Increased genetic and phenotypic stability of a promising live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine candidate by reverse genetics. *J. Virol.* 2012;86(19):10792–804.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.01227-12>
113. Luongo C., Winter C.C., Collins P.L., Buchholz U.J. Respiratory syncytial virus modified by deletions of the NS2 gene and amino acid S1313 of the L polymerase protein is a temperature-sensitive, live-attenuated vaccine candidate that is

- phenotypically stable at physiological temperature. *J. Virol.* 2013;87(4):1985–96.
DOI: <https://doi.org/10.1128/JVI.02769-12>
114. Endt K., Wollmann Y., Haug J., et al. A recombinant MVA-based RSV vaccine induces T-cell and antibody responses that cooperate in the protection against RSV infection. *Front. Immunol.* 2022;13:841471.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.841471>
 115. Taylor G., Thom M., Capone S., et al. Efficacy of a virus-vec-tored vaccine against human and bovine respiratory syncytial virus infections. *Sci. Transl. Med.* 2015;7(300):300ra127.
DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aac5757>
 116. Saeland E., van der Fits L., Bolder R., et al. Immunogenicity and protective efficacy of adenoviral and subunit RSV vac-cines based on stabilized prefusion F protein in pre-clinical models. *Vaccine.* 2022;40(6):934–44.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.12.043>
 117. Joyce C., Scallan C.D., Mateo R., et al. Orally administered adenoviral-based vaccine induces respiratory mucosal mem-ory and protection against RSV infection in cotton rats. *Vac-cine.* 2018;36(29):4265–77.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.112>
 118. de Jong R., Stockhofe-Zurwieden N., Bonsing J., et al. ChAd155-RSV vaccine is immunogenic and efficacious against bovine RSV infection-induced disease in young calves. *Nat. Commun.* 2022;13(1):6142.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33649-3>
 119. Jones B.G., Sealy R.E., Rudraraju R., et al. Sendai virus-based RSV vaccine protects African green monkeys from RSV in-fection. *Vaccine.* 2012;30(5):959–68.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.046>
 120. Cespedes P.F., Rey-Jurado E., Espinoza J.A., et al. A single, low dose of a cGMP recombinant BCG vaccine elicits protec-tive T cell immunity against the human respiratory syncytial virus infection and prevents lung pathology in mice. *Vaccine.* 2017;35(5):757–66.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.12.048>
 121. Bueno S.M., Gonzalez P.A., Cautivo K.M., et al. Protective T cell immunity against respiratory syncytial virus is efficient-ly induced by recombinant BCG. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2008;105(52):20822–7.
DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0806244105>
 122. Cautivo K.M., Bueno S.M., Cortes C.M., et al. Efficient lung recruitment of respiratory syncytial virus-specific Th1 cells induced by recombinant bacillus Calmette-Guerin promotes virus clearance and protects from infection. *J. Immunol.* 2010;185(12):7633–45.
DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0903452>
 123. Diaz F.E., Guerra-Maupome M., McDonald P.O., et al. A re-combinant BCG vaccine is safe and immunogenic in neonatal calves and reduces the clinical disease caused by the respira-tory syncytial virus. *Front. Immunol.* 2021;12:664212.
DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.664212>
 124. Olszewska W., Suezer Y., Sutter G., Openshaw P.J. Protective and disease-enhancing immune responses induced by recom-binant modified vaccinia Ankara (MVA) expressing respira-tory syncytial virus proteins. *Vaccine.* 2004;23(2):215–21.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.05.015>
 125. Bembridge G.P., Garcia-Beato R., Lopez J.A., et al. Subcel-lular site of expression and route of vaccination influence pulmonary eosinophilia following respiratory syncytial virus challenge in BALB/c mice sensitized to the attachment G pro-tein. *J. Immunol.* 1998;161(5):2473–80.
 126. Kotomina T., Isakova-Sivak I., Matyushenko V., et al. Re-combinant live attenuated influenza vaccine viruses carrying CD8 T-cell epitopes of respiratory syncytial virus protect mice against both pathogens without inflammatory disease. *Antivi-ral Res.* 2019;168:9–17.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.05.001>
 127. McLellan J.S., Chen M., Joyce M.G., et al. Structure-based design of a fusion glycoprotein vaccine for respiratory syncy-tial virus. *Science.* 2013;342(6158):592–8.
DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1243283>
 128. Zohar T., Hsiao J.C., Mehta N., et al. Upper and lower respira-tory tract correlates of protection against respiratory syncytial virus following vaccination of nonhuman primates. *Cell Host Microbe.* 2022;30(1):41–52.e5.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2021.11.006>
 129. Sastry M., Zhang B., Chen M., et al. Adjuvants and the vaccine response to the DS-Cav1-stabilized fusion glycoprotein of re-spiratory syncytial virus. *PLoS One.* 2017;12(10):e0186854.
DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186854>
 130. MacDonald L.D., MacKay A., Kaliaperumal V., et al. Type III hypersensitivity reactions to a B cell epitope antigen are abro-gated using a depot forming vaccine platform. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018;14(1):59–66.
DOI: <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1375637>
 131. Li C., Zhou X., Zhong Y., et al. A recombinant G protein plus cyclosporine A-based respiratory syncytial virus vac-cine elicits humoral and regulatory T cell responses against infection without vaccine-enhanced disease. *J. Immunol.* 2016;196(4):1721–31.
DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502103>
 132. Su C., Zhong Y., Zhao G., et al. RSV pre-fusion F protein en-hances the G protein antibody and anti-infectious responses. *NPJ Vaccines.* 2022;7(1):168.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00591-w>
 133. Stokes A.H., Franklin K., Fisher D.E., et al. Repeated dose toxicity study and developmental and reproductive toxicology studies of a respiratory syncytial virus candidate vaccine in rabbits and rats. *Int. J. Toxicol.* 2021;40(2):125–42.
DOI: <https://doi.org/10.1177/1091581820985782>
 134. Murphy B.R., Sotnikov A.V., Lawrence L.A., et al. Enhanced pulmonary histopathology is observed in cotton rats immu-nized with formalin-inactivated respiratory syncytial virus (RSV) or purified F glycoprotein and challenged with RSV 3–6 months after immunization. *Vaccine.* 1990;8(5):497–502.
DOI: [https://doi.org/10.1016/0264-410x\(90\)90253-i](https://doi.org/10.1016/0264-410x(90)90253-i)
 135. Zuniga A., Rassek O., Vrohings M., et al. An epitope-specific chemically defined nanoparticle vaccine for respiratory syncy-tial virus. *NPJ Vaccines.* 2021;6(1):85.
DOI: <https://doi.org/10.1038/s41541-021-00347-y>
 136. Marcandalli J., Fiala B., Ols S., et al. Induction of potent neu-tralizing antibody responses by a designed protein nanoparticle vaccine for respiratory syncytial virus. *Cell.* 2019;176(6):1420–31.e17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.046>
 137. Петухова Г.Д., Найхин А.Н., Баранцева И.Б. и др. Локальный гумморальный и клеточный иммунный ответ мышей при гриппозной инфекции и вакцинации. *Медицинская иммунология.* 2006;8(4):511–6. Petukho-va G.D., Naikhin A.N., Barantseva I.B., et al. Local antibody and cellular immune responses to influenza infection and vac-cination. *Medical Immunology (Russia).* 2006;8(4):511–6.
EDN: <https://elibrary.ru/hspqxqz>
 138. Beran J., Lickliter J.D., Schwarz T.F., et al. Safety and immu-nogenicity of 3 formulations of an investigational respiratory syncytial virus vaccine in nonpregnant women: results from 2 phase 2 trials. *J. Infect. Dis.* 2018;217(10):1616–25.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy065>
 139. Jordan E., Kabir G., Schultz S., et al. Decreased viral load, symptom reduction, and prevention of respiratory syncytial virus infection with MVA-BN-RSV vaccine. 2022. *medRxiv.* Preprint. DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.12.02.22283030>
 140. Jordan E., Kabir G., Schultz S., et al. Reduced respira-tory syncytial virus load, symptoms, and infections: a human challenge trial of MVA-BN-RSV vaccine. *J. Infect. Dis.* 2023;228(8):999–1011.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad108>

141. Williams K., Bastian A.R., Feldman R.A., et al. Phase 1 safety and immunogenicity study of a respiratory syncytial virus vaccine with an adenovirus 26 vector encoding prefusion F (Ad26.RSV.prfF) in adults aged ≥ 60 years. *J. Infect. Dis.* 2020;222(6):979–88.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa193>
142. Sadoff J., De Paepe E., DeVincenzo J., et al. Prevention of respiratory syncytial virus infection in healthy adults by a single immunization of Ad26.RSV.prfF in a human challenge study. *J. Infect. Dis.* 2022;226(3):396–406.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab003>
143. Abarca K., Rey-Jurado E., Munoz-Durango N., et al. Safety and immunogenicity evaluation of recombinant BCG vaccine against respiratory syncytial virus in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase I clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100517.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100517>
144. Cunningham C.K., Karron R., Muresan P., et al. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine with deletion of RNA synthesis regulatory protein M2-2 and cold passage mutations is overattenuated. *Open Forum Infect. Dis.* 2019;6(6):ofz212.
DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofz212>
145. McFarland E.J., Karron R.A., Muresan P., et al. Live-attenuated respiratory syncytial virus vaccine with M2-2 deletion and with small hydrophobic noncoding region is highly immunogenic in children. *J. Infect. Dis.* 2020;221(12):2050–9.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa049>
146. Cunningham C.K., Karron R.A., Muresan P., et al. Evaluation of recombinant live-attenuated respiratory syncytial virus (RSV) vaccines RSV/DeltaNS2/Delta1313/I1314L and RSV/276 in RSV-seronegative children. *J. Infect. Dis.* 2022;226(12):2069–78.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac253>
147. Schwarz T.F., Johnson C., Grigat C., et al. Three dose levels of a maternal respiratory syncytial virus vaccine candidate are well tolerated and immunogenic in a randomized trial in non-pregnant women. *J. Infect. Dis.* 2022;225(12):2067–76.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab317>
148. Bebia Z., Reyes O., Jeanfreau R., et al. Safety and immunogenicity of an investigational respiratory syncytial virus vaccine (RSVPreF3) in mothers and their infants: a phase 2 randomized trial. *J. Infect. Dis.* 2023;228(3):299–310.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad024>
149. Papi A., Ison M.G., Langley J.M., et al. Respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *N. Engl. J. Med.* 2023;388(7):595–608.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2209604>
150. Chandler R., Montenegro N., Llorach C., et al. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of AS01E-adjuvanted RSV prefusion F protein-based candidate vaccine (RSVPreF3 OA) when co-administered with a seasonal quadrivalent influenza vaccine in older adults: results of a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2024;ciad786.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad786>
151. Ferguson M., Murray A., Pliamm L., et al. Lot-to-lot immunogenicity consistency of the respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults. *Vaccine X*. 2024;18:100494.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vacx.2024.100494>
152. Buynak R., Cannon K., DeAtkine D., et al. Randomized, open-label phase 3 study evaluating immunogenicity, safety, and reactogenicity of RSVPreF3 OA coadministered with FLU-QIV-HD in adults aged ≥ 65 . *Infect. Dis. Ther.* 2024;13(8):1789–805.
DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00985-4>
153. Clark R., Davies S., Labrador J., et al. Safety and immunogenicity of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine when co-administered with adjuvanted seasonal quadrivalent influenza vaccine in older adults: a phase 3 randomized trial. *Clin. Infect. Dis.* 2024;79(4):1088–98.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae365>
154. Ferguson M., Schwarz T.F., Nunez S.A., et al. Noninferior immunogenicity and consistent safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in adults 50–59 years compared to ≥ 60 years of age. *Clin. Infect. Dis.* 2024;79(4):1074–84.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciae364>
155. Leroux-Roels G., De Boever F., Maes C., et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus fusion glycoprotein F subunit vaccine in healthy adults: Results of a phase I, randomized, observer-blind, controlled, dosage-escalation study. *Vaccine*. 2019;37(20):2694–703.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.011>
156. Peterson J.T., Zareba A.M., Fitz-Patrick D., et al. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine when coadministered with a tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine. *J. Infect. Dis.* 2022;225(12):2077–86.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab505>
157. Falsey A.R., Walsh E.E., Scott D.A., et al. Phase 1/2 randomized study of the immunogenicity, safety, and tolerability of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine in adults with concomitant inactivated influenza vaccine. *J. Infect. Dis.* 2022;225(12):2056–66.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab611>
158. Simões E.A.F., Center K.J., Tita A.T.N., et al. Prefusion F protein-based respiratory syncytial virus immunization in pregnancy. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(17):1615–26.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2106062>
159. Baber J., Arya M., Moodley Y., et al. A phase 1/2 study of a respiratory syncytial virus prefusion F vaccine with and without adjuvant in healthy older adults. *J. Infect. Dis.* 2022;226(12):2054–63.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac189>
160. Ginsburg A.S., Srikantiah P. Respiratory syncytial virus: promising progress against a leading cause of pneumonia. *Lancet Glob. Health*. 2021;9(12):e1644–5.
DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00455-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00455-1)
161. Schmoele-Thoma B., Zareba A.M., Jiang Q., et al. Vaccine efficacy in adults in a respiratory syncytial virus challenge study. *N. Engl. J. Med.* 2022;386(25):2377–86.
DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116154>
162. Baker J., Aliabadi N., Munjal I., et al. Equivalent immunogenicity across three RSVpreF vaccine lots in healthy adults 18–49 years of age: Results of a randomized phase 3 study. *Vaccine*. 2024;42(13):3172–9.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.03.070>
163. Athan E., Baber J., Quan K., et al. Safety and immunogenicity of bivalent RSVpreF vaccine coadministered with seasonal inactivated influenza vaccine in older adults. *Clin. Infect. Dis.* 2024;78(5):1360–8.
DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciad707>
164. Cheng X., Zhao G., Dong A., et al. A First-in-Human Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a G Protein-Based Recombinant Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Healthy Adults 18–45 Years of Age. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(5):999.
DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines11050999>
165. Glenn G.M., Smith G., Fries L., et al. Safety and immunogenicity of a Sf9 insect cell-derived respiratory syncytial virus fusion protein nanoparticle vaccine. *Vaccine*. 2013;31(3):524–32.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.11.009>
166. Glenn G.M., Fries L.F., Thomas D.N., et al. A randomized, blinded, controlled, dose-ranging study of a respiratory syncytial virus recombinant fusion (F) nanoparticle vaccine in healthy women of childbearing age. *J. Infect. Dis.* 2016;213(3):411–22.
DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv406>
167. August A., Glenn G.M., Kpamegan E., et al. A phase 2 randomized, observer-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of aluminum-adjuvanted respiratory syncytial virus F

particle vaccine formulations in healthy women of childbearing age. *Vaccine*. 2017;35(30):3749–59.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.05.045>

168. Fries L., Shinde V., Stoddard J.J., et al. Immunogenicity and safety of a respiratory syncytial virus fusion protein (RSV

F) nanoparticle vaccine in older adults. *Immun. Ageing*. 2017;14:8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0090-7>

169. Goswami J., Baqui A.H., Doreski P.A., et al. Humoral immunogenicity of mRNA-1345 RSV vaccine in older adults. *J. Infect. Dis.* 2024;230(5):e996–1006.

DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae316>

Информация об авторе

Котомина Татьяна Сергеевна[✉] — канд. биол. наук, с. н. с. лаб. иммунологии и профилактики вирусных инфекций отдела вирусологии им. А.А. Смородинцева Института экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия, kotomina@iemspb.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9999-089X>

Участие автора. Автор подтверждает соответствие своего авторства критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов, внёс существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочёл и одобрил финальную версию до публикации.

Статья поступила в редакцию 12.02.2025;
принята к публикации 18.04.2025;
опубликована 28.04.2025

Information about the author

Tatiana S. Kotomina[✉] — Cand. Sci. (Biol.), senior researcher, Laboratory of immunology and prevention of viral infections, Smorodintsev virology department, Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia, kotomina@iemspb.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9999-089X>

Author's contribution. The author confirms that she meets the International Committee of Medical Journal Editors criteria for authorship, made a substantial contribution to the conception of the article, acquisition, analysis, interpretation of data for the article, drafting and revising the article, final approval of the version to be published.

The article was submitted 12.02.2025;
accepted for publication 18.04.2025;
published 28.04.2025