

ОБЗОРЫ

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-82>

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Мукозальный иммунитет и вакцины против вирусных инфекций

Зайнутдинов С.С., Сиволобова Г.Ф., Локтев В.Б., Кочнева Г.В.

ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор), 630559, Новосибирская область, Кольцово, Россия

Иммунитет слизистых оболочек (СО) реализуется через структурно-функциональную систему, называемую мукозо-ассоциированной лимфоидной тканью (МАЛТ; mucosa-associated lymphoid tissue, MALT). МАЛТ подразделяется на части (кластеры) в зависимости от их анатомического расположения, однако все они имеют идентичное строение: слой слизи, эпителиальная ткань, собственная пластинка СО и лимфоидные фолликулы. Плазматические клетки МАЛТ вырабатывают уникальный тип иммуноглобулинов (Ig) – IgA, обладающий способностью к полимеризации. При мукозальной иммунизации преобладающей формой этих антител (АТ) является секреторный димер (sIgA), в больших количествах концентрирующийся в СО. Мукозальные IgA действуют как первая линия защиты и эффективно нейтрализуют вирусные агенты на уровне входных ворот инфекции, предотвращая поражение эпителиальных клеток и генерализацию инфекционного процесса.

На сегодняшний день лицензированы несколько мукозальных противовирусных вакцин, в состав которых входят аттенуированные штаммы соответствующих вирусов: полиомиелита, гриппа, ротавируса. Несмотря на огромные успехи, достигнутые с применением этих вакцинных препаратов, в частности по ликвидации полиомиелита, существенными недостатками использования аттенуированных вирусных штаммов, входящих в их состав, являются риск реактогенности и возможность реверсии к вирулентному штамму в процессе вакцинации. Тем не менее именно мукозальная вакцинация, имитируя естественное инфицирование, способна индуцировать быстрый и эффективный иммунный ответ и таким образом способствовать предотвращению, а возможно, и остановке вспышек многих вирусных инфекций.

В настоящее время клинические испытания успешно проходит целый ряд интраназальных вакцин, основанных на новом векторном подходе, при котором для доставки протективно значимых иммуногенов патогенных вирусов используются безопасные вирусные векторы. Самым тестируемым вектором для интраназальных вакцинных препаратов является аденовирус, а наиболее значимым иммуногеном – S-белок SARS-CoV-2. Исследуются также мукозальные векторные вакцины против респираторно-синцитиального вируса человека и вируса иммунодефицита человека 1 типа на основе вируса Сендай, способного бессимптомно реплицироваться в клетках бронхиального эпителия.

Ключевые слова: обзор; слизистые оболочки; мукозальные вакцины; иммуноглобулины класса А (IgA); респираторные вирусные инфекции

Для цитирования: Зайнутдинов С.С., Сиволобова Г.Ф., Локтев В.Б., Кочнева Г.В. Мукозальный иммунитет и вакцины против вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2021; 66(6): 399–408. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-82>

Для корреспонденции: Кочнева Галина Вадимовна, д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией вирусных гепатитов, ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора), 630559, Новосибирская область, Кольцово, Россия. E-mail: kochneva@vector.nsc.ru; g.v.kochneva@yandex.ru

Участие авторов: Зайнутдинов С.С. – поиск и анализ литературы, написание первоначального текста; Сиволобова Г.Ф. – поиск и анализ литературы, написание первоначального текста; Локтев В.Б. – написание и утверждение окончательного варианта статьи, общее руководство; Кочнева Г.В. – написание окончательного текста статьи, общее руководство.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» ГЗ-37/21.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 08.10.2021
Принята в печать 14.11.2021
Опубликована 30.12.2021

REVIEW ARTICLE

<https://doi.org/10.36233/0507-4088-82>

Mucosal immunity and vaccines against viral infections

Sergei S. Zainutdinov, Galina F. Sivolobova, Valery B. Loktev, Galina V. Kochneva

FSBI State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor), 630559, Novosibirsk Region, Kol'tsovo, Russia

Mucosal immunity is realized through a structural and functional system called mucosa-associated lymphoid tissue (MALT). MALT is subdivided into parts (clusters) depending on their anatomical location, but they all have a similar structure: mucus layer, epithelial tissue, lamina propria and lymphoid follicles. Plasma cells of MALT produce a unique type of immunoglobulins, IgA, which have the ability to polymerize. In mucosal immunization, the predominant form of IgA is a secretory dimer, sIgA, which is concentrated in large quantities in the mucosa. Mucosal IgA acts as a first line of defense and neutralizes viruses efficiently at the portal of entry, preventing infection of epithelial cells and generalization of infection.

To date, several mucosal antiviral vaccines have been licensed, which include attenuated strains of the corresponding viruses: poliomyelitis, influenza, and rotavirus. Despite the tremendous success of these vaccines, in particular, in the eradication of poliomyelitis, significant disadvantages of using attenuated viral strains in their composition are the risk of reactivity and the possibility of reversion to a virulent strain during vaccination. Nevertheless, it is mucosal vaccination, which mimics a natural infection, is able to induce a fast and effective immune response and thus help prevent and possibly stop outbreaks of many viral infections.

Currently, a number of intranasal vaccines based on a new vector approach are successfully undergoing clinical trials. In these vaccines, the safe viral vectors are used to deliver protectively significant immunogens of pathogenic viruses. The most tested vector for intranasal vaccines is adenovirus, and the most significant immunogen is SARS-CoV-2 S protein. Mucosal vector vaccines against human respiratory syncytial virus and human immunodeficiency virus type 1 based on Sendai virus, which is able to replicate asymptotically in cells of bronchial epithelium, are also being investigated.

Key words: *review; mucous membranes; mucosal vaccines; class A immunoglobulins (IgA); respiratory viral infections*

For citation: Zainutdinov S.S., Sivolobova G.F., Loktev V.B., Kochneva G.V. Mucosal immunity and vaccines against viral infections. *Problems of Virology (Voprosy Virusologii)*. 2021; 66(6): 399-408 (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-82>

For correspondence: Galina V. Kochneva, Dr.Sci. (Biol.), Leading Researcher, Head of the Viral Hepatitis Laboratory, FSBI State Scientific Center of Virology and Biotechnology «Vector» of the Federal Service for Surveillance of Consumer Rights Protection and Human Welfare (Rospotrebnadzor) (FSBI SRC VB «Vector»), 630559, Novosibirsk Region, Kol'tsovo, Russia. E-mail: kochneva@vector.nsc.ru; g.v.kochneva@yandex.ru

Information about the authors:Zainutdinov S.S., <http://orcid.org/0000-0001-5818-4402>Sivolobova G.F., <http://orcid.org/0000-0002-8362-0314>Loktev V.B., <https://orcid.org/0000-0002-0229-321X>Kochneva G.V., <http://orcid.org/0000-0002-2420-0483>

Contribution: Zainutdinov S.S. – literature analysis, writing of the text; Sivolobova G.F. – literature analysis, writing of the text; Loktev V.B. – approval of the final version of the article, general guidance; Kochneva G.V. – writing of the final version of the article, general guidance.

Funding. This study was performed as part of state assignment FSBI SRC VB «Vector» GZ-37/21.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received 08 October 2021

Accepted 14 November 2021

Published 30 December 2021

Введение

В настоящее время большинство разрабатываемых и используемых для профилактики вирусных инфекций вакцин вводятся парентерально путём внутримышечной инъекции. При таком способе применения происходит выработка системных иммуноглобулинов (Ig) класса G (IgG), предотвращающих генерализацию инфекционного процесса. Однако в плане защиты от вирусных инфекций, для возбудителей которых входными воротами являются слизистые оболочки

(СО), наибольшее значение имеют иммуноглобулины класса А (IgA). Это связано с тем, что продуцирующееся в СО количество их намного превышает совокупное содержание всех других изотипов (классов) иммуноглобулинов, а также с высокой вируснейтрализующей активностью IgA [1, 2].

Эффективная индукция антител (АТ) данного класса возможна только при прямой иммунизации СО, поэтому создание мукозальных вакцинных препаратов может преодолеть ограничения существующих инъекционных вакцин в обеспечении первой линии

защиты от вирусной инвазии и распространения инфекции. В большинстве случаев вакцинация СО оказывается также действенной в отношении стимуляции системных иммунных ответов и выработки сывороточных АТ с нейтрализующими свойствами, что отражает перекрёстное взаимодействие между СО и иммунной системой в целом [3]. Важное преимущество мукозальных вакцин – неинъекционный путь введения, что существенно упрощает использование и распространение вакцины среди населения. Кроме того, при этом снижаются риск травмы от укола иглой и вероятность перекрёстного заражения [4].

Структура мукозальной иммунной системы

Слизистая оболочка (*tunica mucosa*) – один из самых крупных органов тела (рис. 1, а). В совокупности она покрывает площадь более 400 м² и включает в себя СО желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы и дыхательных путей. Иммунитет СО реализуется через систему, называемую мукозо-ассоциированной лимфоидной тканью (МАЛТ; mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) [5]. Она подразделяется на иерархически связанные составные части – отделы (кластеры) в соответствии с анатомическим расположением (рис. 1, б):

- ТАЛТ (лимфоидная ткань, ассоциированная с евстахиевой трубой) (TALT, Eustachian tube-associated lymphoid tissue) – носоглотка, евстахиева (слуховая) труба, среднее ухо;
- НАЛТ (назоассоциированная лимфоидная ткань) (NALT, nasal-associated lymphoid tissue) – носовая полость, ротовая полость, ротоглотка, конъюнктура;

- БАЛТ (бронхоассоциированная лимфоидная ткань) (BALT, bronchus-associated lymphoid tissue) – гортань, трахея, бронхи, лёгкие, молочные железы (у женщин);
- КАЛТ (кишечноассоциированная лимфоидная ткань) (GALT, gut-associated lymphoid tissue) – пищевод, желудок, кишечник (тонкая и толстая кишки), проксимальные и дистальные отделы урогенитального тракта;
- ДАЛТ (дерматоассоциированная лимфоидная ткань) (SALT, skin-associated lymphoid tissues) – кожа (дерма).

Функцию внешнего физического барьера МАЛТ выполняет слой слизи (в случае кожи – ороговевший слой эпителия) (рис. 2). В реализации этой функции на биохимическом и иммунометаболическом уровнях участвуют находящиеся в слизи иммуноглобулины, противомикробные пептиды, цитокины, белки системы комплемента, микробиота и другие компоненты [6]. Под слоем слизи располагается эпителиальная ткань, чаще всего представленная однослойным неороговевающим эпителием, но поверхность кожи и ротовой полости (частично) покрыта клетками многослойного плоского ороговевающего эпителия.

В ответ на инфицирование вирусом эпителиальные клетки продуцируют целый ряд медиаторов и цитокинов, важнейшее значение среди которых принадлежит дефензинам и интерферону (IFN) лямбда (IFN-λ). Клетки эпителия СО не только являются основными продуцентами этого вещества, но и обладают высокой чувствительностью к нему ввиду наличия большого количества специфических рецепторов

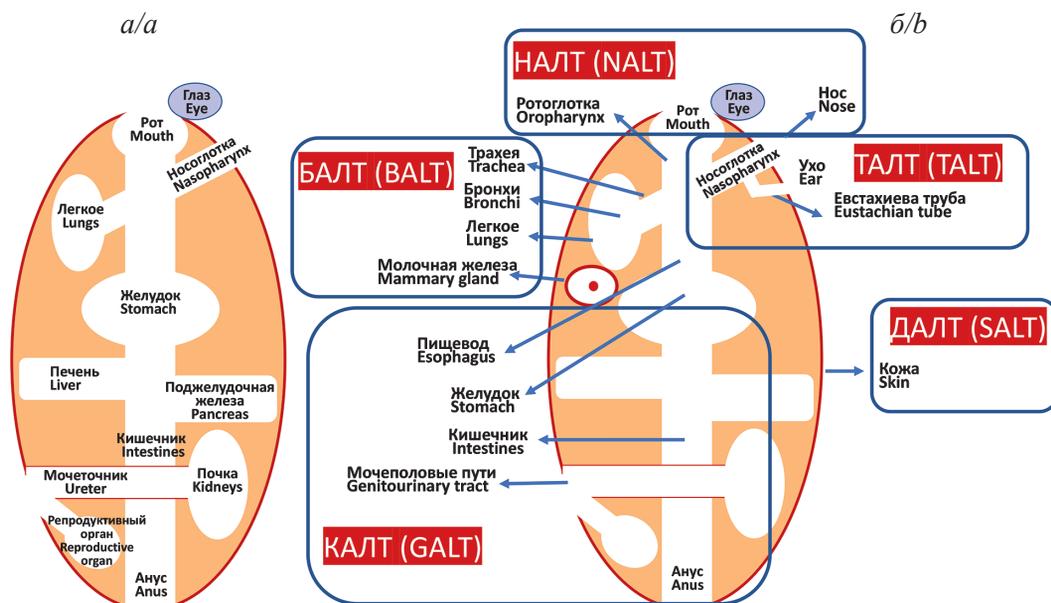


Рис. 1. Схематическое изображение слизистых оболочек и кластеров мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани человека: а) – общее расположение слизистых оболочек и органов, с которыми они контактируют; б) – схема кластеров мукозо-ассоциированной лимфоидной ткани.

Fig. 1. Schematic representation of mucous membranes and clusters of human mucosa-associated lymphoid tissue: a) the general location of the mucous membranes and organs with which they come in contact; b) scheme of clusters of mucosa-associated lymphoid tissue.

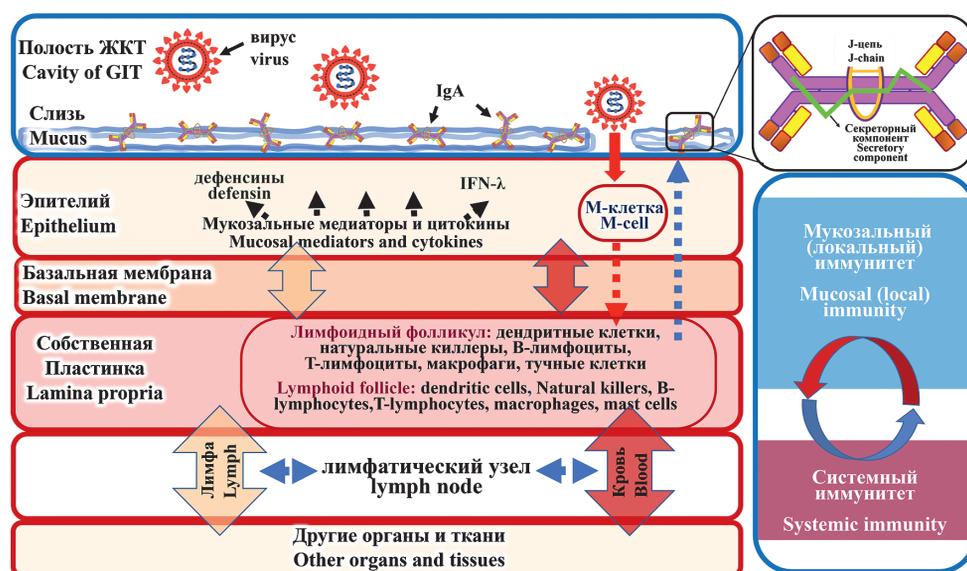


Рис. 2. Структура мукозального иммунитета и его место в общей системе защиты организма от вирусных инфекций слизистых оболочек. На врезке (справа сверху) представлена структура секреторного IgA.

Fig. 2. The structure of mucosal immunity and its place in the general defense system of the body against viral infections of the mucous membranes. Insert (at the top right) shows the structure of secretory IgA.

(interferon lambda receptors, IFNLR) [7]. Помимо запуска противовирусных механизмов IFN-λ индуцирует образование эпителиоцитами других иммуностимулирующих цитокинов, тем самым улучшая характеристики адаптивных иммунных ответов на патологические агенты, атакующие поверхности СО. IFN-λ также снижает выраженность провоспалительной активности интерферонов альфа и бета (IFN-αβ), вырабатываемых мононуклеарными макрофагами, и ингибирует привлечение нейтрофилов, предотвращая тем самым неконтролируемое воспаление, потенциально ведущее к повреждению тканей и усилению прогресса заболевания [8]. Дефензины представляют собой небольшие пептиды длиной 30 а.о. и выполняют роль сигнальных агентов на первой линии защиты макроорганизма от инфекционных патогенов. Они являются связующим звеном между врожденным и адаптивным иммунитетом за счёт хемоаттрактантных и активирующих свойств в отношении моноцитов, Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Кроме того, дефензины обладают прямым противовирусным действием, разрушая оболочку вируса; они выступают в качестве агонистов вирусных рецепторов, препятствуя заражению клеток-мишеней, и ингибируют необходимые для репликации вирусов внутриклеточные сигнальные пути [9].

Помимо обычных эпителиоцитов слой клеток эпителия над местами скопления лимфоидных фолликулов содержит также специализированные микро складчатые клетки (М-клетки; microfold cells) [10]. Они лишены слоя слизи, который покрывает другие клетки эпителия СО. М-клетки захватывают и активно транспортируют микроорганизмы либо другой антигенный материал в нижележащие лимфоидные

структуры – одиночные (солитарные) фолликулы или пейеровы бляшки (встречающиеся только в подслизистом слое тонкой кишки). Во внеклеточном пространстве лимфоидных фолликулов антиген затем поглощается антигенпрезентирующими клетками (в основном дендритами) с дальнейшей его обработкой и представлением (презентацией) иммунокомпетентным клеткам [11].

Собственная пластинка слизистой оболочки (*lamina propria mucosae*), располагающаяся под эпителием, тоже может включать организованные лимфоидные структуры в виде одиночных фолликулов (рис. 2). Они имеют выраженные Т- и В-клеточные зоны, содержат дендритные клетки и макрофаги. Среди В-клеток преобладают продуцирующие IgA [12].

Молекулы IgA, так же как и IgM, содержат удлинения из 18 аминокислотных остатков на С-концах тяжёлых цепей – хвостовые части (tail-pieces, tp), что обеспечивает их полимер-образующую способность. IgM может независимо олигомеризоваться с образованием пента- и гексамеров, тогда как для полимеризации IgA требуется соединительная цепь (joining chain, JC) из 137 а.о. – белок без известных структурных гомологов. Преобладающей формой для этого класса иммуноглобулинов является секреторный димер (sIgA) (рис. 2, врезка), состоящий из 2 ковалентно связанных J-цепью молекул IgA и секреторного компонента, который приобретает в процессе транзитоза АТ через эпителиальные клетки СО [4].

Все структуры СО «пропитаны», импрегнированы значительным количеством sIgA, которые действуют как первая линия защиты от инвазии патогенов. Они нейтрализуют вирусы и предотвращают инфицирование эпителиальных клеток, выстилающих

СО, а также опосредуют выведение патогенов и предотвращают сборку зрелых вирусных частиц [13]. Дополнительное преимущество IgA основано на их индифферентности по отношению непосредственно к воспалительному процессу – отсутствию как про-, так и противовоспалительной активности, поскольку ни одна из форм IgA, обнаруживаемых как в СО, так и в сыворотке крови, не активирует комплемент [4].

История мукозальной вакцинации против вирусных инфекций

История мукозальной вакцинации берёт начало в Древнем Китае и Индии, где она представляла собой распыление или вдыхание небольших количеств растолчённых корочек из накожных поражений больных оспой (вариоляция). Смертность от оспы вакцинированных подобным образом составляла при этом 0,5–2%, что было существенно меньше уровня естественного заражения (20–30%). Такая вакцинация использовалась в Индии вплоть до 1970-х гг. прошлого столетия [14].

Первая масштабная мукозальная вакцинация, вероятно, была проведена Альбертом Б. Сейбином (Albert B. Sabin) (Соединённые Штаты Америки (США)) и его коллегами из Мексики в 1980-х гг., когда около 4 млн детей были иммунизированы распылённой аттенуированной противокоревой вакциной Эдмонстон Загреб (Edmonston Zagreb) в Мексике и Бразилии. Этот опыт продемонстрировал, что иммунный ответ у детей после аэрозольного способа доставки иммуногена может превосходить таковой при инъекционном введении [15]. Однако ряд последующих испытаний аэрозольной вакцины против кори не смог подтвердить полученные результаты [16].

До настоящего времени одной из актуальных является проблема создания вакцин против синдрома приобретённого иммунодефицита (СПИД) для применения на слизистых оболочках. Исследования среди населения с высокой распространённостью ВИЧ-инфекции неизменно показывают существование небольшой подгруппы лиц, устойчивых к этому заболеванию несмотря на многократные долгосрочные контакты с инфицированными. Приблизительно в 30% случаев это связано с наличием высоких уровней ВИЧ-нейтрализующих sIgA в половых путях и ВИЧ-реактивных Т-клеток в шейке матки. Поскольку 70–80% людей заражаются вирусом иммунодефицита человека (*Retroviridae: Orthoretrovirinae: Lentivirus: Human immunodeficiency virus*) через СО, наличие мукозального иммунитета играет огромную роль в предотвращении и/или устранении этой инфекции. Для индукции защитного мукозального иммунного ответа на ВИЧ разработан целый ряд вакцинных конструкторов и их комбинаций, включая пептидные, ДНК- и векторные вакцины [17]. Наилучшие результаты показал двухкомпонентный вакцинный препарат SeV-G(NP), в которой в качестве первого компонента, доставляемого интраназально, используется рекомбинантный вирус Сендай (SeV, парамиксовирус мышей – *Paramyxoviridae: Paramyxovirus: Sendai virus*)

со встроенным геном *gag* ВИЧ-1. Второй компонент, рекомбинантный аденовирус 35 с аналогичной встройкой, вводится внутримышечно. Клинические испытания этой вакцины показали, что она вызывает мощную индукцию Т-клеточного ответа и продукцию специфических нейтрализующих АТ к белку *gag* в режиме прайм-буст [18].

Несмотря на то что более 90% вирусов проникают в организм человека через участки СО, к настоящему времени лицензированы лишь несколько мукозальных противовирусных вакцин, перечень которых представлен в **табл. 1**. Наиболее успешный на сегодняшний день препарат подобного рода – оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ) [3]. Как и подавляющее большинство других мукозальных вакцин, она содержит аттенуированные штаммы полиовируса (*Picornaviridae: Enterovirus: Human enterovirus C*). Однако следует отметить, что существенными недостатками использования аттенуированных патогенов в качестве основного компонента вакцины являются риск реактогенности и возможность реверсии к вирулентному штамму, что происходит, как правило, у пациентов с ослабленным иммунитетом, младенцев, пожилых людей и лиц с иммунодефицитными состояниями. Хотя использование ОПВ снизило количество случаев полиомиелита более чем на 99% с 1988 г., все ещё регистрируются вспышки вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП), которые возникают из-за незначительных генетических изменений, происходящих во время репликации ОПВ у человека [19].

На следующем месте по эффективности и распространённости после полиомиелитных стоят мукозальные вакцины против вирусов гриппа А и В (*Orthomyxoviridae: Influenza {A, B} virus*). Показано, что они вызывают длительный гуморальный и клеточный иммунный ответ, который весьма напоминает сформировавшийся в результате проявления естественного иммунитета [20]. Кроме того, назальная вакцинация обеспечивает повышенную защиту от новых вариантов вируса, а дети и подростки оказываются защищены лучше, чем в случае применения инактивированной инъекционной вакцины против гриппа [21].

Эффективными являются также пероральные капельные вакцинные препараты против ротавируса (*Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus*) человека. Первой среди них была лицензирована тетравалентная рекомбинантная вакцина Rotashield (1998 г., США). Однако она была довольно быстро изъята из обращения на американском рынке из-за ассоциации с появлением среди вакцинированных данным препаратом инвагинации кишечника (приблизительно у 1 на 10 000 привитых) [22]. В 2004 и 2005 гг. зарегистрированы 2 пероральные ротавирусные вакцины: моновалентная (RV1) Rotarix и пентавалентная (RV5) – RotaTeq. В состав RV1 входит аттенуированный вариант штамма G1P ротавируса человека. RV5 содержит 5 рекомбинантных вариантов, полученных из человеческого и бычьего штаммов ротавирусов [23].

Кроме описанных выше аттенуированных штаммов при разработке мукозальных вакцин в настоящее время применяются и другие подходы, в частности использование безопасных вирусов в качестве векторов для доставки протективно значимых иммуногенов – патогенных вирусов человека (табл. 2).

На основе SeV создана вакцина HPIV-1 против вируса парагриппа человека 1 типа (*Paramyxoviridae: Paramyxovirinae: Respirovirus: Human parainfluenzavirus 1* (hPIV-1)). Испытания показали, что вирус Сендай при введении взрослым и детям в виде назальных капель не вызывал существенных побочных эффектов и индуцировал перекрёстный иммунный ответ против возбудителя парагриппа человека [24]. Кроме того, I фазу клинических испытаний на взрослом контингенте успешно прошла дивакцина RSV/HPIV-1, которая защищает против hPIV-1 за счёт векторной составляющей (SeV) и против респираторно-синцициального вируса – за счёт встройки гена протективно значимого белка слияния этого агента (*Paramyxoviri-*

dae: Paramyxovirinae: Pneumovirus: Human respiratory syncytiae virus (HRSV)). Такие результаты стимулируют дальнейшие исследования RSV/HPIV-1 в группах детей, которые наиболее часто подвержены инфекциям – мишеням данной вакцины [25].

Ещё один перспективный вектор для создания мукозальных вакцин – аденовирус (*Adenoviridae: Mastadenoviridae: Human adenovirus* (HAdV)). Разработанная на основе аденовируса 5 типа Ad5 противогриппозная вакцина NasoVAX успешно прошла 2 фазы клинических испытаний. Она индуцировала устойчивый (не менее 6 мес) многокомпонентный иммунный ответ, что позволяет говорить о формировании противовирусной защиты от сезонного гриппа [26].

К настоящему времени имеется целый ряд конструкторов против нового пандемического коронавируса SARS-CoV-2 (*Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus*) на основе аденовируса [27], в доклинических исследованиях показавших высокий вакцинный потенциал при интраназальном

Таблица 1. Лицензированные мукозальные вакцины против вирусных инфекций человека

Table 1. Licensed mucosal vaccines against human viral infections

Вирус-мишень Target virus	Торговое название Trade name	Тип введения Type of administration	Состав Composition	Производитель Manufacturer
Вирус полиомиелита Polio virus (<i>Picornaviridae: Enterovirus: Human enterovirus C</i>)	Biopolio B1/3	Оральный (капли) Oral (drops)	Аттенуированные штаммы Сейбина, 1 и 3 тип вируса Attenuated Sabin strains, 1 and 3 virus types	Bharat Biotech International Limited, Индия Bharat Biotech International Limited, India
	Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2 и 3 типов Polio vaccine oral 1, 2 and 3 types	Оральный (капли) Oral (drops)	Аттенуированные штаммы Сейбина, 1, 2 и 3 тип вируса Attenuated Sabin strains, 1 and 3 virus types	ФГАНУ Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Институт полиомиелита), Россия FSASI Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS, Russia
	Orimune	Оральный (капли) Oral (drops)	Аттенуированные штаммы Сейбина, 1, 2 и 3 тип вируса Attenuated Sabin strains, 1 and 3 virus types	Wyeth-Lederle (США), Novartis (Италия), BIVCOL (Индия), BioFarma (Индонезия) и др. Wyeth-Lederle (USA), Novartis (Italy), BIVCOL (India), BioFarma (Indonesia), et al.
Вирусы гриппа А и В Influenza A and B viruses (<i>Orthomyxoviridae: Influenza {A, B} virus</i>)	Flumist/Fluenz	Назальный (спрей) Nasal (spray)	Аттенуированные штаммы вируса гриппа Attenuated influenza virus strains	AstraZeneca (Британия)/ MedImmune (США) AstraZeneca (Great Britain)/ MedImmune (USA)
	Nasovac	Назальный (спрей) Nasal (spray)	Аттенуированные штаммы вируса гриппа Attenuated influenza virus strains	Serum Institute of India Ltd., Индия Serum Institute of India Ltd., India
Ротавирус Rotavirus (<i>Reoviridae: Sedoreovirinae: Rotavirus A</i>)	Rotarix	Оральный (капли) Oral (drops)	Аттенуированные штаммы ротавируса Attenuated strains of rotavirus	GlaxoSmithKline, Бельгия GlaxoSmithKline, Belgium
	RotaTeq	Оральный (капли) Oral (drops)	Аттенуированные штаммы ротавируса Attenuated strains of rotavirus	Merck Sharp & Dohme Corp., США Merck Sharp & Dohme Corp., USA

введении. Так, вакцины BBV154 и AdCOVID на мышиных (*Muridae*) моделях при однократном введении индуцировали системную продукцию нейтрализующих АТ, высокие уровни sIgA и Т-клеточный ответ СО респираторного тракта, обеспечивая при этом полную защиту от инфицирования SARS-CoV-2 как верхних, так и нижних отделов дыхательных путей [28–30]. Аналогичные результаты получены относительно вакцинных препаратов BBV154 и ChAdOx1-S/nCov19 в исследованиях на приматах (*Primates*) [31, 32]. Все эти вакцины в настоящее время находятся на I фазе клинических испытаний (табл. 2). Поми-

мо этого, клинические испытания проходят векторные вакцинные препараты на основе вируса гриппа человека (*Orthomyxoviridae: Influenza {A...C} virus*) (DeINS1-nCoV-RBD LAIV) и респираторно-синцитиального вируса (MV-014-212), а также вакцина на основе аттенуированного штамма SARS-CoV-2 (COVI-VAC) [27].

В целом накопленная к настоящему времени информация по патогенезу инфекции COVID-19 свидетельствует о центральной роли СО (в особенности НАЛТ) в инициации, клиническом развитии и распространении этого заболевания [33]. Как свидетельствуют

Таблица 2. Противовирусные интраназальные вакцины человека, находящиеся на разных стадиях клинических испытаний
Table 2. Antiviral human nasal vaccines in different stages of clinical trials

Вакцина Vaccine	Вирус-мишень Target virus	Состав Composition	Разработчик Manufacturer	Номер регистрации Registration No.
HPIV-1	Вирус парагриппа человека 1 типа (hPIV-1) Human parainfluenza virus type 1 (hPIV-1) (<i>Paramyxoviridae: Paramyxovirinae: Respirovirus: Human parainfluenzavirus 1</i> (hPIV-1))	Немодифицированный вирус Сендай (SeV) Unmodified Sendai virus (SeV)	Школа общественного здравоохранения Блумберга Джонса Хопкинса Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health	NCT00641017
RSV/HPIV-1	Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) и вирус парагриппа человека 1 типа (hPIV-1) Respiratory syncytial virus (RSV) and hPIV-1 (<i>Paramyxoviridae: Paramyxovirinae: Pneumovirus: Human respiratory syncytiae virus (HRSV)</i>) (<i>Paramyxoviridae: Paramyxovirinae: Respirovirus: Human parainfluenzavirus 1</i> (hPIV-1))	Рекомбинантный SeV, экспрессирующий белок слияния RSV Recombinant SeV expressing RSV fusion protein	Национальный институт аллергии и инфекционных заболеваний National Institute of Allergy and Infectious Diseases	NCT03473002
NasoVAX	Вирус гриппа Influenza virus (<i>Orthomyxoviridae: Influenza {A...C} virus</i>)	Рекомбинантный аденовирус Ad5., экспрессирующий гемагглютинин вируса гриппа А (H1N1) Recombinant Ad5 adenovirus expressing influenza A virus hemagglutinin (H1N1)	Altimmune, Inc.	NCT03760549
ChAdOx1-S/nCoV-19		Рекомбинантный аденовирус шимпанзе (ChAd), экспрессирующий S-белок SARS-CoV-2 Recombinant chimpanzee adenovirus (ChAd) expressing the SARS-CoV-2 S-protein	Оксфордский университет University of Oxford	NCT04816019
BBV154 AdCOVID		Рекомбинантный ChAd, экспрессирующий S-белок SARS-CoV-2 Recombinant ChAd expressing the SARS-CoV-2 S-protein	Bharat Biotech International Limited	NCT04751682
DeINS1-nCoV-RBD LAIV	Коронавирус SARS-CoV-2 nCoV-19 (<i>Coronaviridae: Coronavirinae: Betacoronavirus: Sarbecovirus</i>)	Рекомбинантный Ad5, экспрессирующий RBD-домен S-белка SARS-CoV-2 Recombinant Ad5 expressing the RBD domain of the SARS-CoV-2 S protein	Altimmune, Inc.	NCT04679909
MV-014-212		Рекомбинантный вирус гриппа, экспрессирующий RBD-домен S-белка SARS-CoV-2 Recombinant influenza virus expressing the RBD domain of the SARS-CoV-2 S protein	Университет Гонконга The University of Hong Kong	NCT04809389
COVI-VAC		Рекомбинантный RSV, экспрессирующий S-белок SARS-CoV-2 Recombinant RSV expressing SARS-CoV-2 S-Protein	Meissa Vaccines, Inc.	NCT04798001
		Аттенуированный штамм SARS-CoV-2 Attenuated strain SARS-CoV-2	Codagenix, Inc.	NCT04619628

исследования таксономически и структурно сходных коронавирусов (SARS-CoV и MERS-CoV), мукозальная вакцинация может обеспечить безопасный и эффективный способ индукции не только длительного иммунитета СО, но и системной иммунной защиты от SARS-CoV-2 [34, 35].

Заключение

Несмотря на то что более 90% вирусных патогенов проникают в организм человека через СО, к настоящему времени лицензировано лишь ограниченное количество мукозальных противовирусных вакцин – против полиомиелита, гриппа и ротавируса [3]. СО также являются входными воротами для источника современной пандемии SARS-CoV-2, поэтому для быстрой остановки инфекции огромное значение имеет иммунизация МАЛТ на всех её структурно-иерархических уровнях (главным образом НАЛТ). По сравнению с инъекционными вакцинами, на производстве которых сосредоточены огромные усилия фармацевтических компаний, интраназальные вакцинные препараты обеспечивают дополнительные уровни защиты, такие как sIgA и резидентные В- и Т-клетки памяти в СО дыхательных путей [27]. Мукозальные sIgA более эффективно по сравнению с циркулирующими IgG нейтрализуют вирусные агенты при респираторных инфекциях. В свою очередь, резидентные В- и Т-клетки памяти, которые одними из первых взаимодействуют с антигеном и реагируют быстрее, чем клетки системной памяти, препятствуют репликации вируса, уменьшают его распространение и передачу. Важно отметить, что при парентеральной иммунизации образуются циркулирующие IgA, которые при этом не являются полноценным аналогом мукозальных sIgA [2].

При создании мукозальных вакцин принципиальным является наличие в них живых вирусов, способных преодолеть многочисленные барьеры СО и достигать лимфатических фолликулов, где происходит формирование полноценного иммунного ответа. Живые вирусные частицы плотно упакованы и содержат на своей поверхности гликопротеины, полисахаридные цепочки которых защищают белки от ферментативной деградации. Эти же гликопротеины обеспечивают связывание вируса с клеточными рецепторами, запуская процесс распознавания вирусных антигенов системой иммунитета. Для создания векторных мукозальных вакцинных препаратов целесообразно использовать непатогенные или репликативно-дефектные варианты вирусов, входными воротами для которых служит СО. Такие формы доставки иммуногена в организм способны эффективно индуцировать мукозальный иммунный ответ, обеспечивая долгосрочную защиту от вирусной инфекции. Все лицензированные на сегодняшний день мукозальные противовирусные вакцины созданы на основе аттенуированных штаммов вирусов человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Terauchi Y., Sano K., Ainai A., Saito S., Taga Y., Ogawa-Goto K., et al. IgA polymerization contributes to efficient virus neutralization on human upper respiratory mucosa after intranasal inactivated

- influenza vaccine administration. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(6): 1351–61. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1438791>
2. Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection. *Front. Immunol.* 2020; 11: 611337. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611337>
3. Miquel-Clopes E.G., Bentley J.P., Stewart S.R., Carding S.R. Mucosal vaccines and technology. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 196(2): 205–14. <https://doi.org/10.1111/cei.13285>
4. Travis C.R. As plain as the nose on your face: The case for a nasal (mucosal) route of vaccine administration for Covid-19 disease prevention. *Front. Immunol.* 2020; 11: 591897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591897>
5. Лусс Л.В., Шартанова Н.В., Назарова Е.В. Аллергический и неаллергический ринит: эффективность барьерных методов. *Эффективная фармакотерапия.* 2018; (17): 10–6.
6. Козлов И.Г. Микробиота, мукозальный иммунитет и антибиотики: тонкости взаимодействия. *Русский медицинский журнал.* 2018; 26(8-1): 19–27.
7. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon- λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19(10): 614–25. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0182-z>
8. Broggi A., Tan Y., Granucci F., Zanoni I. IFN- λ suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function. *Nat. Immunol.* 2017; 18(10): 1084–93. <https://doi.org/10.1038/ni.3821>
9. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019; 88: 163–72. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.023>
10. Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Мукозальный иммунитет верхних дыхательных путей. *Иммунология.* 2018; 39(1): 81–8. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88>
11. Хаитов М.Р., Ильина Н.И., Лусс Л.В., Бабахин А.А. Мукозальный иммунитет респираторного тракта и его роль при профессиональных патологиях. *Медицина экстремальных ситуаций.* 2017; 61(3): 8–24.
12. Coffey J.W., Gaiha G.D., Traverso G. Oral biologic delivery: advances towards oral subunit, DNA and mRNA vaccines and the potential for mass vaccination during pandemics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2021; 61: 517–40. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030320-092348>
13. Kumar N., Arthur C.P., Ciferri C., Matsumoto M.L. Structure of the secretory immunoglobulin A core. *Science.* 2020; 367(6481): 1008–14. <https://doi.org/10.1126/science.aaz5807>
14. Hickey A.J., Garmise R.J. Dry powder nasal vaccines as an alternative to needle-based delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 2009; 26(1): 1–27. <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v26.i1.10>
15. Bennett J.V., De Castro J.F., Valdespino-Gomez J.L., Garcia-Garcia M. de L., Islas-Romero R., Echaniz-Aviles G., et al. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: Randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull. World Health Organ.* 2002; 80(10): 806–12. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/268635> (accessed November 14, 2021).
16. Hellfritzsche M., Scherlie R. Mucosal vaccination via the respiratory tract. *Pharmaceutics.* 2019; 11(8): 375. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080375>
17. Kozlowski P.A., Aldovini A. Mucosal vaccine approaches for prevention of HIV and SIV transmission. *Curr. Immunol. Rev.* 2019; 15(1): 102–22. <https://doi.org/10.2174/1573395514666180605092054>
18. Nyombayire J., Anzala O., Gazzard B., Karita E., Bergin F., Hayes P., et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of an intranasally administered replication-competent Sendai virus-vectored HIV type 1 gag vaccine: Induction of potent T-cell or antibody responses in prime-boost regimens. *J. Infect. Dis.* 2017; 215(1): 95–104. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw500>
19. Jorba J., Diop O.M., Iber J., Henderson E., Zhao K., Sutter R.W., et al. Update on vaccine-derived polioviruses – worldwide, January 2017 – June 2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2018; 67(42): 1189–94. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6742a5>
20. Dhere R., Yeolekar L., Kulkarni P., Menon R., Vaidya V., Ganguly M., et al. A pandemic influenza vaccine in India: From strain to sale

- within 12 months. *Vaccine*. 2011; 29(Suppl. 1): A16–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.119>
21. Belshe R.B., Edwards K.M., Vesikari T., Black S.V., Walker R.E., Hultquist M., et al. Attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(7): 685–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065368>
 22. Murphy T.V., Gargiullo P.M., Massoudi M.S., Nelson D.B., Jumaan A.O., Okoro C.A., et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(8): 564–72. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102223440804>
 23. Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 – Recommendations. *Vaccine*. 2013; 31(52): 6170–1. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.037>
 24. Adderson E., Branum K., Sealy R.E., Jones B.G., Surman S.L., Penkert R. Safety and immunogenicity of an intranasal Sendai virus-based human parainfluenza virus type 1 vaccine in 3- to 6-year-old children. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015; 22(3): 298–303. <https://doi.org/10.1128/CVI.00618-14>
 25. Huang F.S., Bernstein D.I., Slobod K.S., Portner A., Takimoto T., Russell S.J., 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. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1779517>
 26. Tasker S., O'Rourke A.N., Suyundikov A., Booth P.-G.J., Bart S., Krishnan V., et al. Safety and immunogenicity of a novel intranasal influenza vaccine (NasoVAX): A phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccines*. 2021; 9(3): 224. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030224>
 27. Lund F.E., Randall T.D. Scent of a vaccine. *Science*. 2021; 373(6553): 397–9. <https://doi.org/10.1126/science.abg9857>
 28. King R.G., Silva-Sanchez A., Peel J.N., Botta D., Dickson A.M., Pinto A.K., et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 and fully protects mice from lethal challenge. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(8): 881. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080881>
 29. Hassan A.O., Kafai N.M., Dmitriev I.P., Fox J.M., Smith B.K., Harvey I.B., et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020; 183(1): 169–84.E13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>
 30. Hassan A.O., Shrihari S., Gorman M.J., Ying B., Yuan D., Raju S., et al. An intranasal vaccine durably protects against SARS-CoV-2 variants in mice. *Cell Rep.* 2021; 36(4): 109452. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109452>
 31. Hassan A.O., Feldmann F., Zhao H., Curiel D.T., Okumura A., Tang-Huau T.L., et al. A single intranasal dose of chimpanzee adenovirus-vectored vaccine protects against SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques. *Cell Rep. Med.* 2021; 2(4): 100230. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100230>
 32. Doremalen N., Purushotham J.N., Schulz J.E., Holbrook M.G., Bushmaker T., Carmody F., et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* 2021; 13(607): eabh0755. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh0755>
 33. Gallo O., Locatello L.G., Mazzoni A., Novelli L., Annunziato F. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol.* 2020; 14(2): 305–16. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00359-2>
 34. Moreno-Fierros L., García-Silva I., Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2020; 20(8): 831–6. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1767062>
 35. Mudgal R., Nehul S., Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020; 16(12): 2921–31. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1805992>
 2. Russell M.W., Moldoveanu Z., Ogra P.L., Mestecky J. Mucosal Immunity in COVID-19: A Neglected but Critical Aspect of SARS-CoV-2 Infection. *Front. Immunol.* 2020; 11: 611337. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.611337>
 3. Miquel-Clopes E.G., Bentley J.P., Stewart S.R., Carding S.R. Mucosal vaccines and technology. *Clin. Exp. Immunol.* 2019; 196(2): 205–14. <https://doi.org/10.1111/cei.13285>
 4. Travis C.R. As plain as the nose on your face: The case for a nasal (mucosal) route of vaccine administration for Covid-19 disease prevention. *Front. Immunol.* 2020; 11: 591897. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.591897>
 5. Luss L.V., Shartanova N.V., Nazarova E.V. Allergic and non-allergic rhinitis: effectiveness of barrier methods [*Allergicheskiy i neallergicheskiy rinit: effektivnost' bar'ernykh metodov*]. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018; (17): 10–6. (in Russian)
 6. Kozlov I.G. Microbiota, mucosal immunity and antibiotics: the fineness of the interaction [*Mikrobiota, mukozal'nyy immunitet i antibiotiki: tonkosti vzaimodeystviya*]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2018; 26(8-1): 19–27. (in Russian)
 7. Ye L., Schnepf D., Staeheli P. Interferon- λ orchestrates innate and adaptive mucosal immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19(10): 614–25. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0182-z>
 8. Broggi A., Tan Y., Granucci F., Zanoni I. IFN- λ suppresses intestinal inflammation by non-translational regulation of neutrophil function. *Nat. Immunol.* 2017; 18(10): 1084–93. <https://doi.org/10.1038/ni.3821>
 9. Fruitwala S., El-Naccache D.W., Chang T.L. Multifaceted immune functions of human defensins and underlying mechanisms. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2019; 88: 163–72. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.02.023>
 10. Shchubelko R.V., Zuykova I.N., Shul'zhenko A.E. Mucosal immunity of the upper respiratory tract [*Mukozal'nyy immunitet verkhnikh dykhatel'nykh putey*]. *Immunologiya*. 2018; 39(1): 81–8. <https://doi.org/10.18821/0206-4952-2018-39-1-81-88>
 11. Khaitov M.R., Il'ina N.I., Luss L.V., Babakhin A.A. Mucosal immunity of the respiratory tract and its role in occupational pathologies [*Mukozal'nyy immunitet respiratornogo trakta i ego rol' pri professional'nykh patologiyakh*]. *Meditsina ekstremal'nykh situatsiy*. 2017; 61(3): 8–24. (in Russian)
 12. Coffey J.W., Gaiha G.D., Traverso G. Oral biologic delivery: advances towards oral subunit, DNA and mRNA vaccines and the potential for mass vaccination during pandemics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2021; 61: 517–40. <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-030320-092348>
 13. Kumar N., Arthur C.P., Ciferri C., Matsumoto M.L. Structure of the secretory immunoglobulin A core. *Science*. 2020; 367(6481): 1008–14. <https://doi.org/10.1126/science.aaz5807>
 14. Hickey A.J., Garmise R.J. Dry powder nasal vaccines as an alternative to needle-based delivery. *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 2009; 26(1): 1–27. <https://doi.org/10.1615/critrevtherdrugcarriersyst.v26.i1.10>
 15. Bennett J.V., De Castro J.F., Valdespino-Gomez J.L., Garcia-Garcia M. de L., Islas-Romero R., Echaniz-Aviles G., et al. Aerosolized measles and measles-rubella vaccines induce better measles antibody booster responses than injected vaccines: Randomized trials in Mexican schoolchildren. *Bull. World Health Organ.* 2002; 80(10): 806–12. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/268635> (accessed November 14, 2021).
 16. Hellfritzsche M., Scherlie R. Mucosal vaccination via the respiratory tract. *Pharmaceutics*. 2019; 11(8): 375. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11080375>
 17. Kozłowski P.A., Aldovini A. Mucosal vaccine approaches for prevention of HIV and SIV transmission. *Curr. Immunol. Rev.* 2019; 15(1): 102–22. <https://doi.org/10.2174/1573395514666180605092054>
 18. Nyombayire J., Anzala O., Gazzard B., Karita E., Bergin F., Hayes P., et al. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of an intranasally administered replication-competent Sendai virus-vectored HIV type 1 gag vaccine: Induction of potent T-cell or antibody responses in prime-boost regimens. *J. Infect. Dis.* 2017; 215(1): 95–104. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw500>
 19. Jorba J., Diop O.M., Iber J., Henderson E., Zhao K., Sutter R.W., et al. Update on vaccine-derived polioviruses – worldwide, January 2017 – June 2018. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2018; 67(42): 1189–94. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6742a5>

References

1. Terauchi Y., Sano K., Ainai A., Saito S., Taga Y., Ogawa-Goto K., et al. IgA polymerization contributes to efficient virus neutralization on human upper respiratory mucosa after intranasal inactivated influenza vaccine administration. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2018; 14(6): 1351–61. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1438791>

20. Dhere R., Yeolekar L., Kulkarni P., Menon R., Vaidya V., Ganguly M., et al. A pandemic influenza vaccine in India: From strain to sale within 12 months. *Vaccine*. 2011; 29(Suppl. 1): A16–21. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.119>
21. Belshe R.B., Edwards K.M., Vesikari T., Black S.V., Walker R.E., Hultquist M., et al. Attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356(7): 685–96. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065368>
22. Murphy T.V., Gargiullo P.M., Massoudi M.S., Nelson D.B., Jumaan A.O., Okoro C.A., et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(8): 564–72. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102223440804>
23. Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 – Recommendations. *Vaccine*. 2013; 31(52): 6170–1. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.037>
24. Adderson E., Branum K., Sealy R.E., Jones B.G., Surman S.L., Penkert R. Safety and immunogenicity of an intranasal Sendai virus-based human parainfluenza virus type 1 vaccine in 3- to 6-year-old children. *Clin. Vaccine Immunol.* 2015; 22(3): 298–303. <https://doi.org/10.1128/CVI.00618-14>
25. Huang F.S., Bernstein D.I., Slobod K.S., Portner A., Takimoto T., Russell S.J., 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. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1779517>
26. Tasker S., O'Rourke A.N., Suyundikov A., Booth P.-G.J., Bart S., Krishnan V., et al. Safety and immunogenicity of a novel intranasal influenza vaccine (NasoVAX): A phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccines*. 2021; 9(3): 224. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030224>
27. Lund F.E., Randall T.D. Scent of a vaccine. *Science*. 2021; 373(6553): 397–9. <https://doi.org/10.1126/science.abg9857>
28. King R.G., Silva-Sanchez A., Peel J.N., Botta D., Dickson A.M., Pinto A.K., et al. Single-dose intranasal administration of AdCOVID elicits systemic and mucosal immunity against SARS-CoV-2 and fully protects mice from lethal challenge. *Vaccines (Basel)*. 2021; 9(8): 881. <https://doi.org/10.3390/vaccines9080881>
29. Hassan A.O., Kafai N.M., Dmitriev I.P., Fox J.M., Smith B.K., Harvey I.B., et al. A single-dose intranasal ChAd vaccine protects upper and lower respiratory tracts against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020; 183(1): 169–84.E13. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.026>
30. Hassan A.O., Shrihari S., Gorman M.J., Ying B., Yuan D., Raju S., et al. An intranasal vaccine durably protects against SARS-CoV-2 variants in mice. *Cell Rep*. 2021; 36(4): 109452. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109452>
31. Hassan A.O., Feldmann F., Zhao H., Curiel D.T., Okumura A., Tang-Huau T.L., et al. A single intranasal dose of chimpanzee adenovirus-vectored vaccine protects against SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques. *Cell Rep. Med.* 2021; 2(4): 100230. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100230>
32. Doremalen N., Purushotham J.N., Schulz J.E., Holbrook M.G., Bushmaker T., Carmody F., et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces viral shedding after SARS-CoV-2 D614G challenge in preclinical models. *Sci. Transl. Med.* 2021; 13(607): eabh0755. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abh0755>
33. Gallo O., Locatello L.G., Mazzoni A., Novelli L., Annunziato F. The central role of the nasal microenvironment in the transmission, modulation, and clinical progression of SARS-CoV-2 infection. *Mucosal Immunol.* 2020; 14(2): 305–16. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-00359-2>
34. Moreno-Fierros L., García-Silva I., Rosales-Mendoza S. Development of SARS-CoV-2 vaccines: should we focus on mucosal immunity? *Expert. Opin. Biol. Ther.* 2020; 20(8): 831–6. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1767062>
35. Mudgal R., Nehul S., Tomar S. Prospects for mucosal vaccine: shutting the door on SARS-CoV-2. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2020; 16(12): 2921–31. <https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1805992>