

2. Noskov A. K., Nikitin A. Ya, Andaev E. I., Paksina N. D., Yatsmenko E. V., Verigina E. V. et al. Tick-borne virus encephalitis in the Russian Federation: features of epidemic process in steady morbidity decrease period. Epidemiological condition in 2016 and the forecast for 2017. Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2017; 1 : 37–43. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-1-37-43(in Russian).
3. Dmitrieva G. M., Salyamova L. V., Kostrykina T. V. Experience of practical application of the system of epidemiological surveillance for tick-borne virus encephalitis in Krasnoyarsk Territory. Nacionalnie prioriteti Rossii. [Russia's National Priorities]. 2014; 13(3):63–65 (in Russian).
4. Efimova A. R., Drozdova O. M. Epidemiological characterization of the combined natural focus of Ixodidae tick-borne boreliosis and tick-borne encephalitis in Kemerovo region. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2017; 16(2): 70–74 (in Russian).
5. Melnikova O. V., Adelshin R. V., Trushina Yu. N., Sidorova E. A., Andaev E. I. Revealing of dangerous pathogens in Ixodidae ticks at the territory of Republic Tyva. Zhurnal infektologii. [Journal Infectology]. 2015; 7(appendix 3):56–57 (in Russian).
6. Melnikova O. V., Adelshin R. V., Trushina Yu. N., Sidorova E. A., Hudchenko S. E., Andaev E. I. et al. Inspection of the territory of Republic Tyva for some tick-borne natural-focal infections. Infekcionnye bolezni. [Infectious Diseases]. 2014; 12(4):48–55 (in Russian).
7. Rubina M. A., Naumov R. A. Distribution of ticks at the northern flank of hill Western Sayan and its defining factors. Report 1. Distribution of adults. Medicinskaya parazitologiya i parazitarnie bolezni. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1975; 1(44):10–16 (in Russian).
8. Rudakova S. A., Shchuchinova L. D., Shchuchinov L. V., Rudakov N. V., Lyubenko A. F., Malkova M. G. Current state of natural foci of infections transmitted by Ixodidae ticks in Republic Altai. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2015; 1 (80):17–19 (in Russian).
9. Sokolov V. M., Lysenko G. V. Epidemiological situation for tick-borne encephalitis and measures for its prevention in the Kemerovo region. Epidemiologia i Vaccinoprofilactica. [Epidemiology and Vaccinal Prevention]. 2010; 4:47–55(in Russian).
10. Khazova T. G. Current ecological-parasitological features of tick-borne encephalitis and tick-borne rickettsiosis in Krasnoyarsk Territory: Avtoreferat Doctorate of biol. sci. diss. Tyumen: 1998 (in Russian).
11. Yastrebov V. K., Khazova T. G. Optimization of system of epidemiological surveillance and prevention of tick-borne virus encephalitis. Nacionalnie prioriteti Rossii. [Russia's National Priorities]. 2011; 2:31–35(in Russian).
12. Nikitin A. Ya., Balakhonov S. V., Andaev E. I., Khazova T. G., Evtushok G. A., Kozlovsky L. I., Ivanova E. V. Tick-borne encephalitis epidemiological situation, its prognostication and main trends of preventive measures in Siberian regions. Problemi osobo opasnih infekcy. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2008; 98:21–24 (in Russian).
13. Gutova V. P. Epizootological and epidemiological characteristic of tick-borne encephalitis foci close by Sayansk territorial and production complex and the forecast of the expected changes. Doctorate of med. sci. diss. Moscow: 1986 (in Russian).
14. Naumov R. L., Gutova V. P., Ershova A. S., Papelnitskaya N. P. Contamination of the taiga ticks with borrelia in Western Sayan. Medicinskaya parazitologiya i parazitarnie bolezni. [Medical Parasitology and Parasitic Diseases]. 1994; 3:19–20(in Russian).
15. Kolpakov S. L., Yakovlev A. A. Concerning methodology of epidemiological situation assessment. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni. [Epidemiology and infectious diseases]. 2015; 4(20):34–9 (in Russian).
16. Savilov E. D., Astafiev V. A., Zhdanov C. N., Zarudnev E. A. Epidemiological analysis: Methods of statistical processing of data. Novosibirsk: Nauka-Center; 2011 (in Russian).
17. Ivantseva Ye. V., Korosov A. V. Elementary biometrics. Petrozavodsk: PetrGU; 2013 (in Russian)
18. Zlobin V. I., Rudakov N. V., Malov I. V. Tick-borne transmissible infections. Novosibirsk: Nauka; 2015 (in Russian).

Современное состояние специфической профилактики холеры

И. А. Беспалова (plague@aanet.ru), И. А. Иванова, Н. Д. Омельченко, А. В. Филиппенко, А. А. Труфанова

ФГУЗ «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский противочумный институт» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

Резюме

Угроза выноса холеры из эндемичных стран и реальность возникновения заносных эпидемических очагов остается актуальной проблемой и требует постоянного совершенствования специфической профилактики этого заболевания. Обзор посвящен анализу эффективности зарегистрированных противохолерных вакцин, а также возможным перспективам совершенствования специфической профилактики холеры.

Ключевые слова: *Vibrio cholerae*, вакцины, аттенуированные штаммы, иммуногенность, протективность

Current State of Cholera Specific Prophylaxis

I. A. Besspalova (plague@aanet.ru), I. A. Ivanova, N. D. Omelchenko, A. V. Filippenko, A. A. Trufanova

Federal State Health Institution the Rostov-on-Don Research Institute for Plague Control of the Federal Service on Consumer Rights Protection and Human Welfare Supervision, Rostov-on-Don

Abstract

The threat of cholera spread beyond the borders of endemic countries and the realness of the emergence of introduced epidemic foci remain the actual problems and necessitate continuous development of specific prophylaxis of this disease. The review is dedicated to the analysis of the effectiveness of licensed cholera vaccines as well as to possible perspectives of the advancement of cholera specific prophylaxis.

Key words: *Vibrio cholerae*, vaccines, attenuated strains, immunogenicity, protectivity

Продолжительные и частые эпидемии холеры, появление новых генетически измененных модифицированных штаммов, вызывающих

все более тяжелые клинические формы, расширение спектра и повышение уровня антибиотикорезистентности являются причиной того, что

не ослабевает внимание медицинских кругов к этому заболеванию [1]. В настоящее время действующие очаги холеры отмечены на территории Юго-Восточной Азии, Африки и Америки. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно имеют место около 2,9 млн случаев холеры, из которых 95 тыс. заканчиваются летальным исходом [2]. Остается актуальной угроза выноса инфекции из эндемичных стран и возникновения заносных эпидемических очагов, что требует постоянной готовности к экстренному проведению мероприятий по локализации и ликвидации очагов холеры [3]. Решающую роль в профилактике этого заболевания играет многосторонний подход, заключающийся в сочетании санитарно-гигиенических мероприятий, специфической профилактики и информировании общественности [4]. Показано, что даже вакцины с невысокой иммуногенностью, в случае широкого их применения, способны обеспечивать защиту за счет развития популяционного иммунитета [5–7].

Важным шагом ВОЗ являлось создание с 2013 г. запаса противохолерных вакцин [8]. Несмотря на это, в глобальном масштабе медики сталкиваются с дефицитом вакцин против холеры, например, запросы властей Судана и Гаити не были удовлетворены [9]. По этой причине ВОЗ сообщила о необходимости дальнейшего наращивания резервного запаса оральных вакцин против холеры.

В настоящее время в мире зарегистрировано несколько противохолерных вакцин: Dukoral® (Швеция, 1991 г.), mORC-VAX (Вьетнам, 1997/2009 гг.), Shanchol™ (Индия, 2009 г.), Euvichol® (Корея, 2015 г.), Vaxchora™ (США, 2017 г.) [10].

Моновалентная оральная вакцина Dukoral® (Швеция) применяется с девяностых годов прошлого века для вакцинации взрослых и детей старше двух лет в более чем шестидесяти странах [11, 12]. Она состоит из смеси убитых целых клеток *Vibrio cholerae* O1 серотипа сероваров Инаба, Огава классического и Эль тор биоваров (всего около $1,25 \times 10^{11}$ микробных клеток) и очищенной рекомбинантной субъединицы В холерного токсина (ХТ) (в дозе 1 мг). Вакцина представляет собой беловатую суспензию, упакованную в стеклянный флакон. В комплект входит гидрокарбонат натрия в виде белых шипучих гранул с ароматом малины для приготовления буферного раствора, защищающего вакцину от действия кислой среды желудка. При транспортировке и хранении необходимо соблюдение температурного режима (от 2 до 8 °С). Вакцина Dukoral® применяется двукратно с интервалом в одну–две недели. Ревакцинацию взрослых проводят каждые два года, а детей в возрасте 2–5 лет – через шесть месяцев.

Клинические испытания этой вакцины показали во всех возрастных категориях, что она обеспечивает защиту в первые шесть месяцев наблюдения у 80–85% привитых, спустя три года – у 50–60% [12]. При этом отмечалось снижение

титра специфических антител в первый год после вакцинации. Кроме этого, вакцина Dukoral® давала низкий уровень защиты детей до пятилетнего возраста [13] и не защищала от холеры, вызванной *V. cholerae* O139 серогруппы [12].

Изучение иммуногенности и безопасности вакцины среди ВИЧ-инфицированных не выявило побочных реакций и прогрессирования клинических проявлений болезни. В ходе полевых исследований в Мозамбике Dukoral® обеспечивал защиту у 84% ВИЧ-инфицированных [14].

Вакцина не рекомендуется беременным, но разрешена кормящим женщинам.

Dukoral® обеспечивает кратковременную защиту от энтеротоксигенных штаммов кишечной палочки (ETEC), так как субъединица В ХТ дает перекрестную реакцию с антигенами *Escherichia coli* и таким образом на 43% снижает риск развития диареи, вызванной ETEC [15, 16]. Dukoral® доказала свою эффективность и безопасность при профилактике диарейных инфекций у посещающих эндемичные территории [17, 18].

Однако применение данной вакцины для борьбы с эпидемической холерой при низком уровне жизни населения ограничивается рядом проблем: сложности с наличием питьевой воды для приготовления буферного раствора; необходимостью приема нескольких доз вакцины; соблюдение холодной цепи при транспортировке и хранении; высокой стоимостью одной дозы (около 5\$).

В конце 80-х годов прошлого века во Вьетнаме начато производство местной оральной вакцины, подобной вакцине Dukoral®, но не содержащей субъединицу ХТ, что существенно удешевило ее (1,25\$). Кроме этого, для использования вакцины не требовался буферный раствор. Двукратная иммунизация обеспечивала защиту у 66% привитых взрослых и детей старше одного года в течение 8–10 месяцев [19]. После добавления в вакцину убитых холерных вибрионов O139 серогруппы вьетнамский производитель VaBiotech лицензировал новую вакцину под торговым названием ORC-Vax. Прививали двукратно с интервалом в две недели взрослых и детей от года. Новая вакцина обеспечивала защиту привитых в течение 3–5 лет [20], но не вызывала формирование антитоксического иммунитета. Несмотря на то, что около 20 млн доз вакцины были использованы в программах общественного здравоохранения Вьетнама, ORC-Vax не соответствовала требованиям ВОЗ. Методы ее производства не были стандартизированы, что приводило в некоторых случаях к реверсии вирулентных свойств штаммов. Поэтому была создана новая двухвалентная (O1/O139) вакцина, в которой классический штамм *V. cholerae* O1 Inaba 569B, продуцирующий большое количество ХТ, был заменен двумя альтернативными классическими штаммами: убитым кипячением *V. cholerae* Inaba Cairo 48 и *V. cholerae* Ogawa Cairo 50, инактивированным формалином. Процесс производства

вакцины был стандартизирован в соответствии с требованиями ВОЗ [21]. Испытания новой модифицированной вакцины во Вьетнаме показали, что она является безопасной и обладает протективной способностью по отношению к возбудителю холеры 01 серогруппы [22]. Оценка иммуногенности этой вакцины на эндемичной по холере территории Индии выявила повышение в четыре и более раза титров вибриоцидных антител к *V. cholerae* 01 в сыворотке крови привитых – у 53% взрослых и 80% детей. Продукция вибриоцидных антител к *V. cholerae* 0139 оказалась менее выраженной [23]. По результатам клинических испытаний бивалентная убитая цельноклеточная пероральная вакцина в начале 2009 г. была лицензирована только для Вьетнама под названием mORC-Vax [24]. Ее двукратное применение с двухнедельным интервалом защищает взрослых и детей от года в течение двух лет, после чего требуется ревакцинация.

Эта же вакцина лицензирована для Индии как Shanchol (2009 г.), а для Кореи - Euvichol® (2015 г.). Shanchol (производитель: Shantha Biotechnics, Hyderabad, Индия) выпускается в жидком виде по одной и пять доз. Рекомендуются двукратная схема вакцинации взрослых и детей от года с интервалом в две недели, с последующей ревакцинацией через два года [24]. Вакцина должна храниться при температуре от 2 до 8 °С не более двух лет.

Результаты клинических испытаний, проведенных в Индии, показали, что бивалентная убитая цельноклеточная пероральная вакцина, соответствующая стандартам ВОЗ, безопасна, защищает от холеры на эндемичной территории, может использоваться для вакцинации детей в возрасте от года [25, 26] и обеспечивает защиту до пяти лет [27–29].

Кроме Индии, эта вакцина нашла применение в других странах [30]. Пероральная двукратная вакцинация населения Бангладеш обеспечивала защиту от инфекции взрослых и детей от 1 года и не вызывала серьезных побочных эффектов ни в одной из возрастных групп [31]. Эффективность данной вакцины подтверждена при ликвидации вспышки холеры в Гвинее [32]. Исследование бивалентной вакцины в Эфиопии показало, что она безопасна и индуцирует мощный иммунный ответ против возбудителя холеры [33]. При оценке эффективности вакцины Shanchol в Гаити сделан вывод о том, что она высокоиммуногенна для взрослых и детей при двукратном применении [34]. Эта вакцина сохраняет значительную иммуногенность при вакцинации ВИЧ-инфицированных, обеспечивая этой группе населения защиту от холеры [35].

Следует отметить, что даже однократная иммунизация населения вакциной Shanchol приводила к развитию выраженного иммунного ответа у населения эндемичных по холере территорий. После приема одной дозы вакцины во время вспышек

в Индии (г. Калькутта) отмечено четырехкратное увеличение индукции вибриоцидных антител [36]. Исследования, которые финансировала организация «Врачи без границ» во время вспышки холеры в мае 2015 г. в Джубе (Южный Судан) показали, что одна доза вакцины эффективно предотвращала развитие заболевания. Полученные результаты свидетельствуют в пользу стратегии применения одной дозы вакцины в период эпидемий [37].

Вакцина с аналогичным составом и теми же характеристиками, что и Shanchol, прошла клинические испытания в Корее [38] и на Филиппинах [39]. Выявлено, что оральная противохолерная вакцина безопасна и иммуногена. Две дозы вакцины, введенные с интервалом в две недели, вызывали значительный вибриоцидный ответ у взрослого контингента. В декабре 2015 г. в Корею данная вакцина была лицензирована под названием Euvichol® (EuBiologics Co., Ltd, Корея) и в том же году одобрена ВОЗ. Euvichol® как и Shanchol, благодаря относительно низкой стоимости (около 1,85\$) является вакциной, пригодной для использования в странах с низким доходом, где холера по-прежнему отрицательно влияет на экономику и здоровье населения [39].

В США возникла необходимость в создании однодозовой противохолерной вакцины с высокими иммуногенными и протективными свойствами для лиц, совершающих поездки в эндемичные по холере регионы. Наилучшие результаты в клинических испытаниях показал аттенуированный дериват классического штамма *V. cholerae* 01 Inaba 569B – CVD 103-HgR (США). Установлено, что основанная на этом штамме вакцина PXVX0200 имела хорошую переносимость. Наличие вибриоцидных антител регистрировалось уже через 10 дней с момента приема одной дозы этой вакцины, а общие уровни вибриоцидных и анти-ХТ антител составляли 89 и 57% соответственно [40]. Полученные результаты свидетельствовали о целесообразности дальнейшего совершенствования этой оральной вакцины [41].

В июне 2016 г. живая аттенуированная холерная вакцина CVD 103-HgR (Vaxchora™, производитель PaxVax, США) была одобрена Управлением по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA USA) и рекомендована Консультативным комитетом по практике иммунизации (ACIP) для активной иммунизации против заболевания, вызванного *V. cholerae* 01 серогруппы лиц в возрасте от 18 до 64 лет, направляющихся в эндемичные по холере территории [42]. Она применяется перорально однократно. В состав вакцины входят лиофилизированные клетки штамма *V. cholerae* CVD 103-HgR и буфер. Для приготовления одной дозы Vaxchora™ необходимо 100 мл воды. При хранении и транспортировке вакцины требуется соблюдение холодовой цепи.

Следующие шаги по совершенствованию вакцины Vaxchora™ будут включать: оценку ее действия

в отношении детей, мониторинг безопасности и эффективности после лицензирования, упрощение холодовой цепи, уменьшение/устранение необходимости использования воды, а также возможность адаптации вакцины для развивающихся стран. Кроме того, нет данных о протективных свойствах этой вакцины в отношении холерных вибрионов O139 и O1 серогрупп [42].

В Российской Федерации на базе противочумного института «Микроб» производят лицензированную на национальном уровне таблетированную холерную бивалентную химическую вакцину, которая представляет собой смесь холерогена-анатоксина и O-антигенов, полученных из инактивированных формалином бульонных культур *V. cholerae* O1 классического биовара штаммов 569В или KM76 серовара Инаба и M41 серовара Огава [3]. В 1992 г. вакцина прошла государственные испытания, апробирована на волонтерах, в том числе на детях и подростках и включена в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. Вакцина рекомендована для лиц, выезжающих в эндемичные страны, а также населению районов, граничащих с неблагополучными по холере территориями, в случае неблагоприятной обстановки [43].

Вакцина производится в форме таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Рекомендованная температура хранения от 0 до 8 °С. Одна прививочная доза для взрослых составляет три таблетки, для подростков от одиннадцати до семнадцати лет – две таблетки, для детей в возрасте от двух до десяти лет – одна таблетка. У привитых наблюдается продукция антитоксических антител, а также вибриоцидных антител к обоим сероварам холерных вибрионов, которые обнаруживаются через шесть месяцев после прививки [43]. В настоящее время с целью повышения биологической безопасности ведется модернизация производства вакцины и изучается

возможность замены используемых токсигенных штаммов на атоксигенные [44, 45].

В настоящее время идеальной вакцины, которая бы отвечала всем требованиям ВОЗ, до сих пор не существует. Атенуированные вакцины способны индуцировать мощный протективный ответ даже после однократного применения [37, 46], но могут оказывать негативное действие на больных с ослабленным иммунитетом. Убитые вакцины с успехом продемонстрировали свой потенциал по защите населения эндемичных районов, однако не способны обеспечивать долгосрочную защиту и не могут назначаться детям в возрасте до года. При разработке оптимальной вакцины против холеры необходимо решить целый ряд задач, в частности, чтобы препарат обеспечивал формирование длительного напряженного антибактериального и антитоксического иммунитета, был эффективен и для детей до пяти лет, не требовал для транспортировки и хранения соблюдения холодовой цепи [13, 45, 47, 48–60].

Перспективным направлением отечественных научных исследований является создание безопасной пероральной вакцины против холеры, вызванной *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп, а также универсальной технологии ее производства [43].

Потребность в вакцинах, одновременно защищающих население от нескольких инфекций, привела к разработке комбинированных противохолерных вакцин [61–63]. Важным направлением в плане совершенствования иммунопрофилактики холеры являются новые системы доставки антигенов к слизистым («искусственные клетки», липосомы, микросферы, микрокапсулы).

Современные требования, предъявляемые ВОЗ к разрабатываемым вакцинным препаратам, заключаются в их однократном введении, не требующем воды или буфера, независимости от холодовой цепи, возможности использования для вакцинации детей младше двух лет. Кроме этого, они должны обеспечивать формирование напряженного длительного иммунитета [64].

Литература

- Desai S. N., Clemens J. D. An overview of cholera vaccines and their public health implications. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24 (1): 85–91.
- <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=72454>
- Онищенко Г. Г., Кутырев В. В., Щуковская Т. Н., Смирнова Н. И., Никифоров А. К., Ерёмин С. А. и др. Специфическая профилактика холеры в современных условиях. Проблемы особо опасных инфекций. 2011; 107: 5–12.
- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/ru/>
- Emch M., Ali M., Park J. K., Yunus M., Sack D. A., Clemens J. D. Relationship between neighbourhood-level killed oral cholera vaccine coverage and protective efficacy: evidence for herd immunity. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35 (4): 1044–1050.
- Bishop A. L., Camilli A. *Vibrio cholerae*: lessons for mucosal vaccine design. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10 (1): 79–94.
- Lopez A. L., Gonzales M. L., Aldaba J. G., Nair G. B. Killed oral cholera vaccines: history, development and implementation challenges. *Ther. Adv. Vaccines.* 2014; 2 (5): 123–136.
- Desai S. N., Pezzoli L., Alberti K. P., Martin S., Costa A., Perea W. et al. Achievements and challenges for the use of killed oral cholera vaccines in the global stockpile era. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 13 (3): 579–587.
- <http://www.un.org/russian/news/story.asp?NewsID=25212#WVDBBJLgynQ>.
- https://www.stopcholera.org/sites/cholera/files/comparison_of_currently_manufactured_ovc.pdf.
- Borde A., Larsson A., Holmgren J., Nygren E. Preparation and evaluation of a freeze-dried oral killed cholera vaccine formulation. *Eur. J. Biopharm.* 2011; 79 (3): 508–518.
- Lopez-Gigosos R. M., Plaza E., Diez-Diaz R. M., Calvo M. J. Vaccination strategies to combat an infectious globe: oral cholera vaccines. *J. Glob. Infect. Dis.* 2011; 3 (1): 56–62.
- Kabir S. Critical analysis of compositions and protective efficacies of the oral killed cholera vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21 (9): 1195–1205.
- Lucas M. E., Deen J. L., von Seidlein L., Wang X. Y., Ampuero J., Puri M. et al. Effectiveness of mass oral vaccination in Beira, Mozambique. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 757–767.
- Lopez-Gigosos R., Garcia-Fortea P., Reina E., Plaza-Martin E. Effectiveness in prevention of travellers' diarrhoea by an oral cholera vaccine WC/rBS. *Travel Med. Infect. Dis.* 2007; 5 (6): 380–384.

16. Lopez-Gigosos R, Garcia-Forte P, Calvo M. J., Reina E., Diez-Diaz R., Plaza E. Effectiveness and economic analysis of the whole cell/recombinant B subunit (WC/rBS) inactivated oral cholera vaccine in the prevention of traveller's diarrhea. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9 (1): 65.
17. Jelinek T., Kollaritsch H. Vaccination with Dukoral against travelers' diarrhea (ETEC) and cholera. *Expert. Rev. Vaccines.* 2008; 7 (5): 561–567.
18. Gabutti G., Aquilina M., Cova M., Guiffrida S., Lizioli A., Protano D. et al. Prevention of fecal-orally transmitted diseases in travelers through an oral anticholera vaccine (WC/rBS). *J. Prev. Med. Hyg.* 2012; 53 (4): 199–203.
19. Shin S., Desai S. N., Sah B. K., Clemens J. D. Oral vaccines against cholera. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (11): 1343–1349.
20. Thiem V. D., Deen J. L., von Seidlein L., Canh do G., Anh D. D., Park J. K. et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine.* 2006; 24: 4297–4303.
21. World Health Organization, WHO expert committee on Biological standardization, 52nd report. 2004, Geneva, Switzerland. WHO.
22. Anh D. D., Canh D. G., Lopez A. L., Thiem V. D., Long P. T., Son N. H. et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine.* 2007; 25: 1149–1155.
23. Mahalanabis D., Lopez A. L., Sur D., Deen J., Manna B., Kanungo S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS ONE.* 2008; 3 (6): 2323.
24. http://www.who.int/immunization/documents/Cholera_PP_Accomp_letter_10_Mar2010_Russian.pdf?ua=1
25. Sur D., Lopez A. L., Kanungo S., Paisley A., Manna B., Ali M. et al. Efficacy and safety of a modified killed whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9702): 1694–1702.
26. Sur D., Kanungo S., Sah B., Manna B., Ali M., Paisley A. M. et al. Efficacy of a low-cost, inactivated whole-cell oral cholera vaccine: results from 3 years of follow-up of a randomized, controlled trial. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5 (10): e1289.
27. Bhattacharya S. K., Sur D., Ali M., Kanungo S., You Y. A., Manna B. et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13 (12): 1050–1056.
28. Wierzbica T. F., Kar S. K., Mogasale V. V., Kerretta A. S., You Y. A., Baral P. Effectiveness of an oral cholera vaccine campaign to prevent clinically-significant cholera in Odisha State, India. *Vaccine.* 2015; 33 (21): 2463–2469.
29. Kanungo S., Lopez A. L., Ali M., Manna B., Kim D. R., Mahapatra T. et al. Vibriocidal antibody responses to a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in a phase III trial in Kolkata, India. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e96499.
30. Jeuland M., Cook J., Poulos C., Clemens J., Whittington D.; DOMI Cholera Economics Study Group. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multisite analysis. *Value Health.* 2009; 12 (6): 899–908.
31. Saha A., Chowdhury M. I., Khanan F., Bhuiyan M. S., Chowdhury F., Khan A. I. et al. Safety and immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccines Shanchol, in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. *Vaccine.* 2011; 29 (46): 8285–8292.
32. Luquero F. J., Grout L., Giglenecki I., Sakoba K., Traore B., Heile M. et al. Use of *Vibrio cholerae* vaccine in an outbreak in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2111–2120.
33. Desai S., Akalu Z., Teshome S., Teferi M., Yamaueh L., Kim D. R. et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating safety and immunogenicity of the killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Ethiopia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015; 93 (3): 527–533.
34. Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Jerome J. C., Franke M. F. et al. Immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole cell oral cholera vaccine, Shanchol, in Haiti. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8 (5): 2828.
35. Ivers L. C., Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Herome J. G. Immunogenicity of the bivalent oral cholera vaccine Shanchol in Haitian adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2015; 212 (5): 779–783.
36. Kanungo S., Paisley A., Lopez A. L., Bhattacharya M., Manna B., Kim D. R. et al. Immune responses following one and two doses of the reformulated, bivalent, killed, whole-cell, oral cholera vaccine among adults and children in Kolkata, India: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2009; 27 (49): 6887–6893.
37. Azman A. S., Parker L. A., Rumunu J., Tadesse F., Grandesso F., Deng L. L. et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. *Lancet Glob. Health.* 2016; 4 (11): e856–e863.
38. Baik Y. O., Choi S. K., Kim J. W., Yang J. S., Kim I. Y., Kim C. W. et al. Safety and immunogenicity assessment of an oral cholera vaccine through phase 1 clinical trial in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29 (4): 494–501.
39. Baik Y. O., Choi S. K., Olveda R. M., Espos R. A., Ligsay A. D., Montellano M. B. et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccines (Euvichol vs Shanchol) in the Philippines. *Vaccine.* 2015; 33 (46): 6360–6365.
40. Chen W. H., Greenberg R. N., Pasetti M. F., Livio S., Lock M., Gurwith M. et al. Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR prepared from new Master and Working Cell Banks. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21 (1): 66–73.
41. Chen W. H., Cohen M. B., Kirkpatrick B. D., Brady R. C., Galloway D., Gurwith M. et al. Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (11): 1329–1335.
42. Levine M. M., Chen W. H., Kaper J. B., Lock M., Danzig L., Gurwith M. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. *Expert Rev Vaccines.* 2017; 16 (3): 197–213.
43. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Кутырев В. В., Смирнова Н. И., Щербакова С. А., Москвитина Э. А. и др. Актуальные проблемы эпидемиологического надзора, лабораторной диагностики и профилактики холеры в Российской Федерации. *Журн. микробиол.* 2016; 1: 89–101.
44. Комиссаров А. В., Никифоров А. К., Перепелица А. И., Еремин С. А., Громова О. В., Васин Ю. Г. и др. Аппаратный метод обессоливания антигенных компонентов холерной химической вакцины. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2014; 4: 61–64.
45. Еремин С. А., Шуковская Т. Н., Комиссаров А. В., Волох О. А., Громова О. В., Ключева С. Н. и др. Технология производства новой холерной химической вакцины с использованием аттогенных штаммов *Vibrio cholerae*. Холера и патогенные для человека вибрионы: Материалы совещания специалистов Роспотребнадзора по вопросам совершенствования эпидемиологического надзора за холерой. Ростов-на-Дону; 2013; 26: 232–235.
46. Ryan E. T., Calderwood S. B., Qadri F. Live attenuated oral cholera vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2006; 5 (4): 483–494.
47. Muse M., Grandjean C., Wade T. K., Wade W. F. A one dose experimental cholera vaccine. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 66 (1): 98–115.
48. Pastor M., Esquisabel A., Talavera A., Año G., Fernández S., Cedré B. et al. An approach to cold chain free oral cholera vaccine: in vitro and in vivo characterization of *Vibrio cholerae* gastro-resistant microparticles. *Int. J. Pharm.* 2013; 448 (1): 247–58.
49. Омельченко Н. Д., Мишанькин Б. Н., Иванова И. А., Дуванова О. В., Романова Л. В., Шипко Е. С. и др. Изучение иммуногенных свойств наружных мембран холерного вибриона. *Медицинская иммунология.* 2015; 17 (3): 120–121.
50. Fernández S., Año G., Castaño J., Pino Y., Uribarri E., Riverón L. A. et al. Evaluation of enteric-coated tablets as a whole cell inactivated vaccine candidate against *Vibrio cholerae*. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2013; 11 (2): 103–109.
51. Lebens M., Karlsson S. L., Kapgard S., Blomquist M., Ekman A., Nygren E., Holmgren J. Construction of novel vaccine strains of *Vibrio cholerae* co-expressing the Inaba and Ogawa serotype antigens. *Vaccine.* 2011; 29 (43): 7505–7513.
52. Ledón T., Ferrán B., Pérez C., Suzarte E., Vichi J., Marrero K. et al. TLP01, an mshA mutant of *Vibrio cholerae* O139 as a vaccine candidate against cholera. *Microbes Infect.* 2012; 14 (11): 968–978.
53. Kiaie S., Abtahi H., Mosayebi G., Alikhani M., Pakzad I. Recombinant toxin-coregulated pilus A (TcpA) as a candidate subunit cholera vaccine. *Iran J. Microbiol.* 2014; 6 (2): 68–73.
54. Ratanasuwan W., Kim Y. H., Sah B. K., Suwanagool S., Kim D. R., Anekthananon A. et al. Peru-15 (CholeraGarde®), a live attenuated oral cholera vaccine, is safe and immunogenic in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive adults in Thailand. *Vaccine.* 2015; 33 (38): 4830–4836.
55. Sinha R., Koley H., Nag D., Mitra S., Mukhopadhyay A. K., Chattopadhyay B. Pentavalent outer membrane vesicles of *Vibrio cholerae* induce adaptive immune response and protective efficacy in both adult and passive suckling mice models. *Microbes Infect.* 2015; 17 (3): 215–27.
56. Jiang X. L., He Z. M., Peng Z. Q., Qi Y., Chen Q., Yu S. Y. Cholera toxin B protein in transgenic tomato fruit induces systemic immune response in mice. *Transgenic Res.* 2007; 16 (2): 169–175.
57. Sharma M. K., Singh N. K., Jani D., Sisodia R., Thungapathra M., Gautam J. K. et al. Expression of toxin co-regulated pilus subunit A (TCPA) of *Vibrio cholerae* and its immunogenic epitopes fused to cholera toxin B subunit in transgenic tomato (*Solanum lycopersicum*). *Plant Cell Rep.* 2008; 27 (2): 307–318.
58. Kim Y. S., Kim M. Y., Kim T. G., Yang M. S. Expression and assembly of cholera toxin B subunit (CTB) in transgenic carrot (*Daucus carota* L.). *Mol. Biotechnol.* 2009; 41(1): 8–14.
59. Tokuhara D., Yuki Y., Nochi T., Kodama T., Mejima M., Kurokawa S. et al. Secretory IgA-mediated protection against *Vibrio cholerae* and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* by rice-based vaccine. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* 2010; 107 (19): 8794–8799.
60. Karaman S., Cunnick J., Wang K. Expression of the cholera toxin B subunit (CT-B) in maize seeds and a combined mucosal treatment against cholera and traveler's diarrhea. *Plant Cell Rep.* 2012; 31 (3): 527–537.
61. Eko F. O., Okenu D. N., Singh U., He Q., Black C., Igietseme J. U. Evaluation of a broadly protective Chlamydia-cholera combination vaccine candidate. *Vaccine.* 2011; 29 (21): 3802–3810.
62. Vishwakarma V., Sahoo S. S., Das S., Ray S., Hardt W. D., Suar M. Cholera toxin-B (ctxB) antigen expressing *Salmonella typhimurium* polyvalent vaccine exerts protective immune response against *Vibrio cholerae* infection. *Vaccine.* 2015; 33 (15): 1880–1889.
63. Leitner D. R., Lichtenegger S., Temel P., Zingl F. G., Ratzberger D., Roier S. et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles. *Front Microbiol.* 2015; 6: 823.

64. WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2. Oral cholera vaccine use in complex emergencies situations: what next? /Report of a WHO meeting. Cairo, Egypt, 14–16 December. WHO, 2005.

References

1. Desai S. N., Clemens J. D. An overview of cholera vaccines and their public health implications. *Curr. Opin. Pediatr.* 2012; 24 (1): 85–91. <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=72454>
2. Onischenko G. G., Kuttyrev V. V., Schukovskaya T. N., Smirnova N. I., Nikiforov A. K., Eremin S. A. et al. Cholera specific prophylaxis in modern conditions. Problems of particularly dangerous infections. 2011; 107: 5–12 (in Russian).
3. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs107/ru/>
4. Emch M., Ali M., Park J. K., Yunus M., Sack D. A., Clemens J. D. Relationship between neighbourhood-level killed oral cholera vaccine coverage and protective efficacy: evidence for herd immunity. *Int. J. Epidemiol.* 2006; 35 (4): 1044–1050.
5. Bishop A. L., Camilli A. *Vibrio cholerae*: lessons for mucosal vaccine design. *Expert Rev. Vaccines.* 2011; 10 (1): 79–94.
6. Lopez A. L., Gonzales M. L., Aldaba J. G., Nair G. B. Killed oral cholera vaccines: history, development and implementation challenges. *Ther. Adv. Vaccines.* 2014; 2 (5): 123–136.
7. Desai S. N., Pezzoli L., Alberti K. P., Martin S., Costa A., Perea W., Legros D. Achievements and challenges for the use of killed oral cholera vaccines in the global stockpile era. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 13 (3): 579–587.
8. <http://www.un.org/russian/news/story.asp?NewsID=25212#WVDBJLygnQ>.
9. https://www.stopcholera.org/sites/cholera/files/comparison_of_currently_manufactured_ocv.pdf.
10. Borde A., Larsson A., Holmgren J., Nygren E. Preparation and evaluation of a freeze-dried oral killed cholera vaccine formulation. *Eur. J. Biopharm.* 2011; 79 (3): 508–518.
11. Lopez-Gigosos R. M., Plaza E., Diez-Diaz R. M., Calvo M. J. Vaccination strategies to combat an infectious globe: oral cholera vaccines. *J. Glob. Infect. Dis.* 2011; 3 (1): 56–62.
12. Kabir S. Critical analysis of compositions and protective efficacies of the oral killed cholera vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21 (9): 1195–1205.
13. Lucas M. E., Deen J. L., von Seidlein L., Wang X. Y., Ampuero J., Puri M. et al. Effectiveness of mass oral vaccination in Beira, Mozambique. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 757–767.
14. Lopez-Gigosos R., Garcia-Forteza P., Reina E., Plaza-Martin E. Effectiveness in prevention of travellers' diarrhoea by an oral cholera vaccine WC/rBS. *Travel Med. Infect. Dis.* 2007; 5 (6): 380–384.
15. Lopez-Gigosos R., Garcia-Forteza P., Calvo M. J., Reina E., Diez-Diaz R., Plaza E. Effectiveness and economic analysis of the whole cell/recombinant B subunit (WC/rBS) inactivated oral cholera vaccine in the prevention of traveller's diarrhea. *BMC Infect. Dis.* 2009; 9 (1): 65.
16. Jelinek T., Kollaritsch H. Vaccination with Dukoral against travelers' diarrhea (ETEC) and cholera. *Expert. Rev. Vaccines.* 2008; 7 (5): 561–567.
17. Gabutti G., Aquilina M., Cova M., Guiffrida S., Lizioli A., Protrano D. et al. Prevention of fecal-orally transmitted diseases in travelers through an oral anticholeric vaccine (WC/rBS). *J. Prev. Med. Hyg.* 2012; 53 (4): 199–203.
18. Shin S., Desai S. N., Sah B. K., Clemens J. D. Oral vaccines against cholera. *Clin. Infect. Dis.* 2011; 52 (11): 1343–1349.
19. Thiem V. D., Deen J. L., von Seidlein L., Canh do G., Anh D. D., Park J. K. et al. Long-term effectiveness against cholera of oral killed whole-cell vaccine produced in Vietnam. *Vaccine.* 2006; 24: 4297–4303.
20. World Health Organization, WHO expert committee on Biological standardization, 52nd report. 2004, Geneva, Switzerland. WHO.
21. Anh D. D., Canh D. G., Lopez A. L., Thiem V. D., Long P. T., Son N. H. et al. Safety and immunogenicity of a reformulated Vietnamese bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults. *Vaccine.* 2007; 25: 1149–1155.
22. Mahalanabis D., Lopez A. L., Sur D., Deen J., Manna B., Kanungo S. et al. A randomized, placebo-controlled trial of bivalent killed, whole-cell, oral cholera vaccine in adults and children in a cholera endemic area in Kolkata, India. *PLoS ONE.* 2008; 3 (6): 2323.
23. http://www.who.int/immunization/documents/Cholera_PP_Accomp_letter_10_Mar2010_Russian.pdf?ua=1.
24. Sur D., Lopez A. L., Kanungo S., Paisley A., Manna B., Ali M. et al. Efficacy and safety of a modified killed whole-cell oral cholera vaccine in India: an interim analysis of a cluster-randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009; 374 (9702): 1694–1702.
25. Sur D., Kanungo S., Sah B., Manna B., Ali M., Paisley A. M. et al. Efficacy of a low-cost, inactivated whole-cell oral cholera vaccine: results from 3 years of follow-up of a randomized, controlled trial. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2011; 5 (10): e1289.
26. Bhattacharya S. K., Sur D., Ali M., Kanungo S., You Y. A., Manna B. et al. 5 year efficacy of a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in Kolkata, India: a cluster randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2013; 13 (12): 1050–1056.
27. Wierzbza T. F., Kar S. K., Mogasale V. V., Kerretta A. S., You Y. A., Baral P. Effectiveness of an oral cholera vaccine campaign to prevent clinically-significant cholera in Odisha State, India. *Vaccine.* 2015; 33 (21): 2463–2469.
28. Kanungo S., Lopez A. L., Ali M., Manna B., Kim D. R., Mahapatra T. et al. Vibriocidal antibody responses to a bivalent killed whole-cell oral cholera vaccine in a phase III trial in Kolkata, India. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e96499.
29. Jeuland M., Cook J., Poulos C., Clemens J., Whittington D. DOMI Cholera Economics Study Group. Cost-effectiveness of new-generation oral cholera vaccines: a multisite analysis. *Value Health.* 2009; 12 (6): 899–908.
30. Saha A., Chowdhury M. I., Khanan F., Bhuiyan M. S., Chowdhury F., Khan A. I. et al. Safety and immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole-cell oral cholera vaccines Shanchol in Bangladeshi adults and children as young as 1 year of age. *Vaccine.* 2011; 29 (46): 8285–8292.
31. Luquero F. J., Grout L., Giglonecki I., Sakoba K., Traore B., Heile M. et al. Use of *Vibrio cholerae* vaccine in an outbreak in Guinea. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370 (22): 2111–2120.
32. Desai S., Akalu Z., Teshome S., Teferi M., Yamuah L., Kim D. R. et al. A randomized, placebo-controlled trial evaluating safety and immunogenicity of the killed, bivalent, whole-cell oral cholera vaccine in Ethiopia. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2015; 93 (3): 527–533.
33. Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Jerome J. C., Franke M. F. et al. Immunogenicity of a killed bivalent (O1 and O139) whole cell oral cholera vaccine, Shanchol, in Haiti. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2014; 8 (5): 2828.
34. Ivers L. C., Charles R. C., Hilaire I. J., Mayo-Smith L. M., Teng J. E., Herome J. G. Immunogenicity of the bivalent oral cholera vaccine Shanchol in Haitian adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2015; 212 (5): 779–783.
35. Kanungo S., Paisley A., Lopez A. L., Bhattacharya M., Manna B., Kim D. R. et al. Immune responses following one and two doses of the reformulated, bivalent, killed, whole-cell, oral cholera vaccine among adults and children in Kolkata, India: A randomized, placebo-controlled trial. *Vaccine.* 2009; 27 (49): 6887–6893.
36. Azman A. S., Parker L. A., Rumunu J., Tadesse F., Grandesso F., Deng L. L. et al. Effectiveness of one dose of oral cholera vaccine in response to an outbreak: a case-cohort study. *Lancet Glob. Health.* 2016; 4 (11): e856–e863.
37. Baik Y. O., Choi S. K., Kim J. W., Yang J. S., Kim I. Y., Kim C. W. et al. Safety and immunogenicity assessment of an oral cholera vaccine through phase 1 clinical trial in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2014; 29 (4): 494–501.
38. Baik Y. O., Choi S. K., Olveda R. M., Espos R. A., Ligsay A. D., Montellano M. B. et al. A randomized, non-inferiority trial comparing two bivalent killed, whole cell, oral cholera vaccines (Euvichol vs Shanchol) in the Philippines. *Vaccine.* 2015; 33(46): 6360–6365.
39. Chen W. H., Greenberg R. N., Pasetti M. F., Livio S., Lock M., Gurwith M. et al. Safety and immunogenicity of single-dose live oral cholera vaccine strain CVD 103-HgR prepared from new Master and Working Cell Banks. *Clin. Vaccine Immunol.* 2014; 21 (1): 66–73.
40. Chen W. H., Cohen M. B., Kirkpatrick B. D., Brady R. C., Galloway D., Gurwith M. et al. Single-dose live oral cholera vaccine CVD 103-HgR protects against human experimental infection with *Vibrio cholerae* O1 El Tor. *Clin. Infect. Dis.* 2016; 62 (11): 1329–1335.
41. Levine M. M., Chen W. H., Kaper J. B., Lock M., Danzig L., Gurwith M. PaxVax CVD 103-HgR single-dose live oral cholera vaccine. *Expert. Rev. Vaccines.* 2017; 16(3): 197–213.
42. Onischenko G. G., Popova A. Y., Kuttyrev V. V., Smirnova N. I., Sherbacova S. A., Moskvitina E. A. et al. Actual problems of epidemiological surveillance, laboratorian diagnostic and prophylaxis of cholera in Russian Federation. *J. Microbiol.* 2016; 1: 89–101 (in Russian).
43. Komissarov A. V., Nikiforov A. K., Perepelitsa A. I., Eremin S. A., Gromova O. V., Vasin Yu. G. et al. The desalting staff method of antigen components of cholera chemical vaccine. Problems of particularly dangerous infections. 2014; 4: 61–64 (in Russian).
44. Eremin S. A., Schukovskaya T. N., Komissarov A. V., Volokh O. A., Gromova O. V., Klyueva S. N. et al. Production technology of the new cholera chemical vaccine with the use of *Vibrio cholerae* non-toxicogenic strains. Cholera and human pathogenic vibrios: Materials of the meeting of Rospotrebnadzor specialists on the advancement of cholera epidemiologic surveillance. Rostov-on-Don, 2013; 26: 232–235 (in Russian).
45. Ryan E. T., Calderwood S. B., Qadri F. Live attenuated oral cholera vaccines. *Expert Rev. Vaccines.* 2006; 5 (4): 483–494.
46. Muse M., Grandjean C., Wade T. K., Wade W. F. A one dose experimental cholera vaccine. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2012; 66 (1): 98–115.
47. Pastor M., Esquisabel A., Talavera A., Año G., Fernández S., Cedré B. et al. An approach to cold chain free oral cholera vaccine: in vitro and in vivo characterization of *Vibrio cholerae* gastro-resistant microparticles. *Int. J. Pharm.* 2013; 448 (1): 247–258.
48. Omelchenko N. D., Mishan'kin B. N., Ivanova I. A., Duvanova O. V., Romanova L. V., Shipko E. S. et al. The study of immunogenic properties of *Vibrio cholerae* outer membranes. *Medical immunology.* 2015; 17 (3): 120–121 (in Russian).

49. Fernández S., Año G., Castaño J., Pino Y., Urribari E., Riverón L.A. et al. Evaluation of enteric-coated tablets as a whole cell inactivated vaccine candidate against *Vibrio cholerae*. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2013; 11 (2): 103–109.
50. Lebens M., Karlsson S. L., Kapgard S., Blomquist M., Ekman A., Nygren E., Holmgren J. Construction of novel vaccine strains of *Vibrio cholerae* co-expressing the Inaba and Ogawa serotype antigens. *Vaccine*. 2011; 29 (43): 7505–7513.
51. Ledón T., Ferrán B., Pérez C., Suzarte E., Vichi J., Marrero K. et al. TLP01, an mshA mutant of *Vibrio cholerae* O139 as a vaccine candidate against cholera. *Microbes Infect.* 2012; 14 (11): 968–978.
52. Kiaie S., Abtahi H., Mosayebi G., Alikhani M., Pakzad I. Recombinant toxin-coregulated pilus A (TcpA) as a candidate subunit cholera vaccine. *Iran J. Microbiol.* 2014; 6(2): 68–73.
53. Ratanasuwan W., Kim Y. H., Sah B. K., Suwanagool S., Kim D. R., Anekthananon A. et al. Peru-15 (CholeraGarde™), a live attenuated oral cholera vaccine, is safe and immunogenic in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive adults in Thailand. *Vaccine*. 2015; 33 (38): 4830–4836.
54. Sinha R., Koley H., Nag D., Mitra S., Mukhopadhyay A. K., Chattopadhyay B. Pentavalent outer membrane vesicles of *Vibrio cholerae* induce adaptive immune response and protective efficacy in both adult and passive suckling mice models. *Microbes Infect.* 2015; 17 (3): 215–227.
55. Jiang X. L., He Z. M., Peng Z. Q., Qi Y., Chen Q., Yu S. Y. Cholera toxin B protein in transgenic tomato fruit induces systemic immune response in mice. *Transgenic Res.* 2007; 16 (2): 169–175.
56. Sharma M. K., Singh N. K., Jani D., Sisodia R., Thungapathra M., Gautam J. K. et al. Expression of toxin co-regulated pilus subunit A (TCPA) of *Vibrio cholerae* and its immunogenic epitopes fused to cholera toxin B subunit in transgenic tomato (*Solanum lycopersicum*). *Plant Cell Rep.* 2008; 27 (2): 307–318.
57. Kim Y. S., Kim M. Y., Kim T. G., Yang M. S. Expression and assembly of cholera toxin B subunit (CTB) in transgenic carrot (*Daucus carota* L.). *Mol. Biotechnol.* 2009; 41 (1): 8–14.
58. Tokuhara D., Yuki Y., Nochi T., Kodama T., Mejima M., Kurokawa S. et al. Secretory IgA-mediated protection against *V. cholerae* and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* by rice-based vaccine. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. 2010; 107 (19): 8794–8799.
59. Karaman S., Cunnick J., Wang K. Expression of the cholera toxin B subunit (CTB) in maize seeds and a combined mucosal treatment against cholera and traveler's diarrhea. *Plant Cell Rep.* 2012; 31 (3): 527–537.
60. Eko F. O., Okenu D. N., Singh U., He Q., Black C., Igietseme J. U. Evaluation of a broadly protective Chlamydia-cholera combination vaccine candidate. *Vaccine*. 2011; 29 (21): 3802–3810.
61. Vishwakarma V., Sahoo S. S., Das S., Ray S., Hardt W. D., Suar M. Cholera toxin-B (ctxB) antigen expressing *Salmonella typhimurium* polyvalent vaccine exerts protective immune response against *Vibrio cholerae* infection. *Vaccine*. 2015; 33 (15): 1880–1889.
62. Leitner D. R., Lichtenegger S., Temel P., Zingl F. G., Ratzberger D., Roier S. et al. A combined vaccine approach against *Vibrio cholerae* and ETEC based on outer membrane vesicles. *Front Microbiol.* 2015; 6: 823.
63. WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2. Oral cholera vaccine use in complex emergencies situations: what next? /Report of a WHO meeting. –Cairo, Egypt, 14–16 December. WHO, 2005.

ИНФОРМАЦИЯ ВОЗ

Новые данные свидетельствуют о росте устойчивости к противомикробным препаратам по всему миру

Новостной выпуск от 9 января 2018 г. (с сокращениями)

Согласно данным новой Глобальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам (GLASS) ВОЗ, около 500 тыс. человек с подозрением на бактериальную инфекцию в 22 странах столкнулись с устойчивостью к антибиотикам.

Самые распространенные резистентные бактерии – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae*, за ними следует *Salmonella spp.* В системе отсутствуют данные о резистентности бактерии *Mycobacterium tuberculosis*, вызывающей туберкулез, поскольку с 1994 г. эти данные ВОЗ ежегодно публикует в «Докладе о глобальной борьбе с туберкулезом».

У пациентов с подозрением на инфекцию кровотока устойчивость к по меньшей мере одному из наиболее широко используемых антибиотиков в разных странах колеблется в очень широком диапазоне от нуля до 82%. Резистентность к пенициллину (в течение десятилетий используется во всем мире для лечения, в частности, пневмонии) варьирует от нуля до 51%. Распространенность устойчивости к ципрофлоксацину при лечении инфекций мочевой системы, вызванных кишечной палочкой, составляет от 8 до 65%.

«Отчет подтверждает, что ситуация с устойчивостью к антибиотикам в мире тяжелая», – говорит д-р М. Спренгер, директор Департамента ВОЗ по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. «Некоторые самые распространенные и самые потенциально опасные инфекции в мире не поддаются лечению медицинскими препаратами, – добавил д-р М. Спренгер – И наибольшую обеспокоенность вызывает то, что патогены не признают государственных границ. Поэтому ВОЗ призывает все страны создавать эффективные системы эпиднадзора для выявления устойчивости к лекарственным препаратам и делиться полученными данными с глобальной системой».

В настоящее время в Глобальной системе по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам ВОЗ участвуют 52 страны (25 стран с высоким уровнем доходов, 20 стран со средним и 7 стран с низким). Для первого отчета GLASS 40 стран представили сведения о своих национальных

системах эпиднадзора, а 22 страны также поделились данными об уровне устойчивости к антибиотикам.

«Данный отчет – это первый жизненно необходимый шаг для лучшего понимания масштаба устойчивости к противомикробным препаратам. Система по надзору только начинает развиваться, но, если мы хотим упредить и справиться с одной из крупнейших угроз для глобального общественного здравоохранения, чрезвычайно важно совершенствовать данную систему», – отмечает д-р Кармен Пессоа-Силва, которая координирует в ВОЗ функционирование новой системы по надзору.

Данные первого отчета GLASS весьма неравноценны с точки зрения качества и полноты информации. Некоторые страны сталкиваются с большими проблемами при создании национальных систем эпиднадзора, в частности из-за нехватки персонала, средств и инфраструктуры.

Однако ВОЗ принимает меры для того, чтобы все больше стран формировали собственные национальные системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам для получения надежных и полных данных. GLASS помогает странам стандартизировать подход к сбору данных и получать более полную картину структуры и тенденций устойчивости к антибиотикам.

В октябре 2015 г. ВОЗ вместе с сотрудничающими центрами ВОЗ и существующими сетями по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам запустила GLASS на основе опыта других программ эпиднадзора ВОЗ. Например, программа по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам против туберкулеза действует в 188 странах уже на протяжении 24 лет. Программа по надзору за устойчивостью к препаратам против ВИЧ была запущена в 2005 г. и в 2017 г. уже свыше 50 стран предоставляют данные, используя стандартизированные методы опроса.

Любая страна, на любом этапе развития своей национальной системы по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам, может вступить в GLASS. Все данные GLASS бесплатны, доступны онлайн и будут регулярно обновляться.

Источник: <http://www.who.int/>