

РАЗРАБОТКА ВАКЦИН НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ: ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ 2)

Черенова Л.В.¹, Каштиго Т.В.¹, Саядян Х.С.², Шмаров М.М.¹

¹ ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ГБОУ ВПУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме. В настоящее время для многих инфекционных заболеваний человека не разработаны эффективные способы лечения и профилактики. Одним из последних достижений биотехнологии является использование аденовирусных векторов, несущих иммунодоминантные антигены различных патогенов, в качестве генно-инженерных вакцин как профилактических, так и терапевтических. Использование генно-инженерных технологий позволяет не применять при производстве вакцин живые вирусы и бактерии, сокращает время разработки и получения новых вакцинных препаратов. Аденовирусные векторы естественным путем проникают в клетки человека, вызывая довольно длительный и значительный как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Во второй части обзора мы планируем привести сведения о проводимых в настоящее время за рубежом клинических испытаниях вакцин на основе аденовирусных векторов против таких инфекционных заболеваний, как грипп, малярия, геморрагическая лихорадка Эбола, туберкулез, гепатит и ряда других. Будут рассмотрены параметры отбора добровольцев, схемы и дозы, используемые при вакцинации, приведены результаты завершенных экспериментов и предварительные результаты незаконченных на данный момент исследований.

Ключевые слова: аденовирусный вектор, вакцина, клинические испытания, инфекционные заболевания, аденовирус человека, аденовирус шимпанзе

DEVELOPMENT OF VACCINES BASED ON ADENOVIRAL VECTORS: A REVIEW OF FOREIGN CLINICAL STUDIES (PART 2)

Cherenova L.V.^a, Kashtigo T.V.^a, Saiadian Kh.S.^b, Shmarov M.M.^a

^a N. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

^b First Moscow I. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Currently, many human infectious diseases do not developed effective methods of treatment and prevention. One of the latest successes of biotechnology is the use of adenoviral vectors carrying immunodominant

Адрес для переписки:

Черенова Любовь Викторовна
ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ
123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, 18.
Тел.: 8 (916) 329-92-78.
Факс: 8 (499) 193-61-35.
E-mail: cherenova@yandex.ru

Address for correspondence:

Cherenova Liubov V.
N. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology
123098, Russian Federation, Moscow, Gamaleya str., 18.
Phone: 7 (916) 329-92-78.
Fax: 7 (499) 193-61-35.
E-mail: cherenova@yandex.ru

Образец цитирования:

Л.В. Черенова, Т.В. Каштиго, Х.С. Саядян, М.М. Шмаров
«Разработка вакцин на основе аденовирусных векторов: обзор зарубежных клинических исследований»
// Медицинская иммунология. 2017. Т. 19, № 4. С. 329–358.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-329-358

For citation:

L.V. Cherenova, T.V. Kashtigo, Kh.S. Saiadian, M.M. Shmarov "Development of vaccines based on adenoviral vectors: a review of foreign clinical studies", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2017, Vol. 19, no. 4, pp. 329–358.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-4-329-358

antigens of various pathogens as genetically engineered vaccines both preventive and therapeutic. The use of genetic engineering technologies allows not to use in the manufacture of vaccines live viruses and bacteria, reduces the time needed for vaccine creation and production of new vaccines. Adenoviral vectors naturally penetrate into human cells, causing a rather long and significant both humoral and cellular immune response. In the second part of review, we provide information about the ongoing worldwide clinical trials of adenoviral vector-based vaccines against various infectious diseases such as influenza, malaria, Ebola haemorrhagic fever, tuberculosis, hepatitis and several others, like as to consider selection parameters of volunteers, vaccination schedule, doses of drug administration, results of completed experiments, and preliminary data on currently ongoing research.

Keywords: adenoviral vector, vaccine, clinical trials, infectious diseases, human adenovirus, chimpanzee adenovirus

Введение

В первой части нашего обзора мы подробно рассмотрели общие вопросы клинических испытаний вакцин на основе аденовирусных векторов, а также заявленные для участия в зарубежных клинических испытаниях вакцины против ВИЧ [1]. Во второй части обзора мы продолжим рассматривать вакцины на основе аденовирусных векторов для профилактики и лечения различных инфекционных заболеваний, зарегистрированные как проходящие клинические испытания на добровольцах на сайте ClinicalTrials.gov. ClinicalTrials.gov – это веб-ресурс, который предоставляет доступ к базе данных об общественных и частных клинических исследованиях на добровольцах по различным заболеваниям.

Согласно данным сайта ClinicalTrials.gov, в настоящее время клинические испытания (фаза 1-4) прошли или проходят более сотни вакцин на основе аденовирусных векторов. Как правило, все разрабатываемые вакцины направлены против возбудителей, вызывающих латентные или хронические заболевания, не приводящие к выработке стерильного иммунитета, характеризующиеся внутривидовой изменчивостью, что препятствует созданию для данных заболеваний эффективных вакцин классическими методами или снижает эффективность существующих вакцин, защищающих только от определенных штаммов, требуя индивидуального подхода для создания вакцинных препаратов.

Применение аденовирусов в качестве векторов обусловлено их хорошей изученностью, естественным механизмом взаимодействия с клеткой и проникновения в клетку, способностью обеспечивать довольно длительную экспрессию антигена, способностью активировать врожденный иммунный ответ. Все полученные до настоящего времени научные данные подтверждают безопасность вакцин на основе аденовирусов, так как в репликативно-дефектной форме они не патогенны для человека и не интегрируют в клеточный геном.

В данной части обзора мы подробно остановимся на вакцинах против вируса гриппа, малярии, вируса Эбола, туберкулеза, гепатита, респираторно-синцитиального вируса и сибирской язвы на основе аденовирусных векторов, участвующих в зарубежных клинических испытаниях.

Вакцины против вируса гриппа (табл. 1)

Против сезонного вируса гриппа и вируса птичьего гриппа заявлены клинические испытания вакцин на основе Ad5 (Ad-HA-dsRNA или ND1.1 против птичьего гриппа и VXA-A1.1 против сезонного гриппа, VXA-BYW.10, AdhVN1203/04. H5) и Ad4 (Ad4-H5-Vt). Оба аденовируса хорошо изучены, безопасны, давно используются в генной терапии, одним из их преимуществ является естественный механизм проникновения в клетки человека. При этом для большинства испытуемых вакцин используется пероральный или интраназальный способ доставки, что позволяет получить устойчивый мукозальный иммунный ответ и обойти возможный предсуществующий иммунитет к аденовирусному вектору [34]. Результаты большинства исследований не представлены, однако в 2013 году Vaxart Inc. опубликовала результаты клинических испытаний вакцины ND1.1, которая представляет собой вектор на основе Ad5, несущий ген гемагглютинирина птичьего вируса гриппа H5, и адъювант dsRNA, действующий как лиганд для Toll-подобных рецепторов (TLR3). В этой работе впервые была продемонстрирована иммуногенность вакцины при пероральном приеме в виде капсул [20]. Исследование показало хорошую переносимость вакцины, у 73% испытуемых наблюдалась выработка IFN γ , хотя Т-клеточный иммунный ответ был слабым. Однако, хотя титры антигемагглютинирующих антител были повышенные, вируснейтрализующие антитела не были обнаружены ни у одного испытуемого. В параллельном исследовании подобная вакцина принималась добровольцами в виде таблеток, при этом была продемонстрирована ее безопасность и хорошая переносимость, а также способность вызывать образование вируснейтрализующих антител к вирусу гриппа

у человека [15]. Как отмечается, наличие у испытуемых предсуществующего иммунитета к вектору на основе Ad5 не влияло на выработку вируснейтрализующих антител к вирусу гриппа.

В том же году PaxVax Inc. опубликовала результаты клинических испытаний вакцины Ad4-H5-Vt на основе живого репликативно-компетентного рекомбинантного Ad4, экспрессирующего ген гемагглютинина вируса гриппа A/Vietnam/1194/2004 (H5N1), в кишечнорастворимых капсулах для перорального приема. В данном исследовании аденовирусная вакцина использовалась в качестве прайм-вакцины, а в качестве буст-вакцины испытуемые получали субвирионную инактивированную вакцину (Sanofi Pasteur Influenza Virus Vaccine [H5N1]). При этом наблюдалось увеличение титров анти-гемагглютинирующих антител, а также более значительным был Т-клеточный иммунный ответ на вакцину и уровни IFN γ , особенно в группе с наивысшей дозой вакцины (1×10^{11} вч) [11]. Таким образом, предлагаемая вакцина может быть использована в качестве прайм-вакцины для повышения эффективности существующих слабоиммуногенных вакцин против вируса гриппа. Предсуществующий к Ad4 иммунитет не нарушал развитие гуморальных и клеточных реакций у испытуемых. У некоторых добровольцев с помощью ПЦР было детектировано выделение вакцинного вируса, однако симптомов заболевания ОРЗ не наблюдалось, также не наблюдалось выделения вируса среди окружения испытуемых.

Вакцины против малярии (табл. 2)

Сложный цикл развития малярийного плазмодия препятствует появлению эффективной вакцины против этого заболевания. Для борьбы с малярией в настоящее время преимущественные усилия направлены на решение двух задач: во-первых — получить вакцину с 50% защитой от тяжелого течения заболевания или заболевания со смертельным исходом на протяжении 12 месяцев, во-вторых — получить вакцину с 80% эффективностью на более длительный период против клинической малярии, при этом используется множество разнообразных подходов к решению данных задач. В основном предлагаемые вакцины направлены либо на выработку антител против антигенов спорозитов малярийного плазмодия, препятствующих проникновению его в печень, и зараженных им клеток печени, то есть так называемая пре-эритроцитарная вакцина, либо на уничтожение малярийного плазмодия в крови человека [21]. Для векторов на основе аденовирусов в лечении и профилактике малярии наиболее эффективным подходом являются схемы прайм-буст вакцинации, позволяющие

увеличить иммунный ответ, и использование векторов с ограниченным или отсутствующим предсуществующим иммунным ответом. Одной из вакцин против малярии, проходящей клинические испытания, является вакцина на основе Ad5. Вакцина NMRC-M3V-Ad-PfCA представляет собой смесь двух репликативно-дефектных аденовекторов, экспрессирующих антигены малярийного плазмодия CS и AMA1. На серонегативных и серопозитивных по отношению к Ad5 добровольцах были исследованы различные дозы и схемы введения вакцины. Согласно результатам эксперимента, вакцина безопасна, хорошо переносится, вызывает иммунный ответ продолжительностью до 12 месяцев (иммунный ответ был выше в группе с низкой дозой вакцины), как гуморальный, так и клеточный, но не обеспечивает стерильную защиту [22, 30]. В схеме с однократным внутримышечным введением вакцины уровень гуморального иммунного ответа был низким, хотя клеточный иммунный ответ на антигены малярийного плазмодия наблюдался у 56% испытуемых для CS-антигена и у 100% для AMA1. После экспериментального заражения малярией только один испытуемый продемонстрировал задержку развития паразитемии [31]. Таким образом, применение аденовекторов для вакцинации оправдано лишь при использовании схемы прайм-буст вакцинации, что и было продемонстрировано в схеме, когда вакцину на основе аденовирусного вектора вводили после праймирования испытуемых ДНК-вакциной, несущей такие же антигены. В результате 4 добровольцев (27%) продемонстрировали стерильный иммунитет к контролируемому заражению их малярийным плазмодием, при этом защита от заражения была связана с клеточно-опосредованным иммунитетом преимущественно к AMA1 антигену [3, 23]. Введение только вакцины на основе аденовирусного вектора хоть и вызывает более значительные клеточные иммунные реакции, чем при схеме вакцинирования с предварительным праймированием ДНК-вакциной, тем не менее защиты от малярии не обеспечивает [24].

Еще один тип вакцины против малярии, проходящей клинические испытания — Ad35.CS.01 — на основе Ad35, экспрессирующего ген CS малярийного плазмодия, с использованием разных схем вакцинации: гомологичной прайм-буст вакцинации, гетерологичной вакцинации в комбинации с вакциной на основе Ad26 (NCT01397227) и с вакциной 257049 (NCT01366534), разработанной GSK (GlaxoSmithKline). Исследование вакцины Ad35.CS.01 в четырех разных дозах продемонстрировало ее безопасность и средний уровень иммуногенности среди добровольцев

ТАБЛИЦА 1. ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ПРОТИВ ВИРУСА ГРИППА

TABLE 1. VACCINES AGAINST INFLUENZA VIRUS BASED ON ADENOVIRAL VECTORS

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase	Дозы и методы введения Doses and methods of administration
Аденовирус человека 5 серотипа Human adenovirus serotype 5	<p>Ad-HA-dsRNA (VXA-A1.1), Vaxart Inc. Содержит ген гемагглютинаина вируса гриппа А H1N1 и адъювант двухцепочечная РНК Ad-HA-dsRNA (VXA-A1.1), Vaxart Inc, contains a gene of influenza virus A H1N1, haemagglutinin and double-stranded RNA as an adjuvant</p>	Фаза 1 Phase 1	<p>Перорально в виде таблеток, низкие и средние одна или две дозы, одна высокая доза. На следующем этапе капсулы доставляются в подвздошную кишку с помощью радио-управляемого зонда Oral tablets, once or twice at low and average doses, or a single high dose. At next step, the capsules are delivered to ileum, by means of radio-controlled capsule</p>
	<p>Ad-HA-dsRNA (ND1.1), Vaxart Inc. Содержит ген гемагглютинаина вируса гриппа птиц H5N1 и адъювант двухцепочечная РНК Ad-HA-dsRNA (ND1.1), Vaxart Inc. Ad5 contains haemagglutinin gene of A H5N1 influenza virus and TLR3 ligand as an adjuvant</p>	Фаза 1 Phase 1	<p>Перорально в виде капсул, в дозе от 1×10^8 до 1×10^{10} вч. На следующем этапе капсулы доставляются в подвздошную кишку с помощью радио-управляемого зонда Oral capsules at a dose of 1×10^8 to 1×10^{10} vp. At next step, the capsules are delivered to the ileum with a radio controlled capsule</p>
	<p>VXA-BYW.10, Vaxart Inc. Против вируса гриппа В, состав не уточняется VXA-BYW.10, Vaxart Inc. Against influenza virus B, composition is not specified</p>	Фаза 1 Phase 1	<p>Перорально в виде таблеток, низкая или высокая доза Oral tablets, low or high dose</p>
	<p>AdhVN1203/04.H5, Altimmune, Inc. Содержит ген гемагглютинаина вируса гриппа птиц H5N1 AdhVN1203/04.H5, Altimmune, Inc. Ad5 contains the gene of haemagglutinin avian influenza virus H5N1</p>	Фаза 1 Phase 1	<p>Интраназально в виде спрея, две дозы, 10^8-10^{10} вч Intranasal spray, two doses, 10^8 to 10^{10} vp</p>

Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
Здоровые добровольцы Healthy volunteers	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. После иммунизации у 92% испытуемых опытной группы наблюдалось четырехкратное увеличение титров антител в реакции торможения гемагглютинации и в реакции микронейтрализации. Предсуществующий иммунный ответ к вектору не влиял на выработку вирус-нейтрализующих антител к вирусу гриппа. Доставка вакцины с помощью радиоуправляемых капсул успешна. Иммунный ответ зависит от дозы вакцины, выработка антител к целевому антигену наблюдалась на 28 день у всех добровольцев в группе с высокой дозой и у 8 из 12 добровольцев в группе с низкой дозой [15]</p> <p>The vaccine is safe and immunogenic. After immunization, 92% of participants in experimental group showed a 4-fold increased titers in haemagglutination inhibition and micro-neutralisation tests. Pre-existing immune response to the vector did not affect production of virus-neutralizing antibodies to influenza virus. Delivery of the vaccine using a radio controlled capsule was successful. Induction of immune response depends on the vaccine dose. Production of antibodies against the target antigen was observed on day 28 for all volunteers from the high-dose group, and for 8 of 12 volunteers in the low-dose group [15]</p>
Здоровые добровольцы Healthy volunteers	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Уровень иммунного ответа зависит от дозы вакцины [20]</p> <p>The vaccine is safe and immunogenic. Immune response depends on the vaccine dose [20]</p>
Здоровые добровольцы Healthy volunteers	<p>Не опубликованы Not published</p>
Здоровые добровольцы Healthy volunteers	<p>Не опубликованы Not published</p>

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase	Дозы и методы введения Doses and methods of administration
Аденовирус человека 4 серотипа Human adenovirus serotype 4	Ad4-H5-Vtn, PaxVax, Inc. Живой, репликативно-компетентный аденовирус, экспрессирующий ген гемагглютинаина H5N1 вируса гриппа A/Vietnam/1194/2004 Ad4-H5-Vtn, PaxVax, Inc. A live, replication-competent adenovirus, expressing a haemagglutinin gene of H5N1 influenza virus (A/Vietnam/1194/2004)	Фаза 1 Phase 1	Перорально в виде капсул, 3-кратная вакцинация в дозе 10^7 - 10^{11} вч, затем буст-вакцина Sanofi Pasteur Influenza Virus Vaccine (H5N1) Oral capsules, triple vaccination at the doses of 10^7 to 10^{11} vp, followed by a boost with Sanofi Pasteur Influenza Virus Vaccine (H5N1)
	Ad4-H5-Vtn, NIAID. Живой, репликативно-компетентный аденовирус, экспрессирующий ген гемагглютинаина H5N1 вируса гриппа A/Vietnam/1194 Ad4-H5-Vtn, NIAID. A live, replication-competent adenovirus, expressing haemagglutinin of H5N1 influenza virus (A/Vietnam/1194)	Фаза 1 Phase 1	Интраназальное, тонзиллярное и пероральное введение в капсулах – дозы от 10^3 до 10^8 вч Intranasal, tonsillar and oral capsules at the doses of 10^3 to 10^8 vp

из Буркина-Фасо [19]. Вакцина индуцировала гуморальный и клеточный ($CD8^+$) иммунный ответ на антиген, иммунный ответ на аденовирусный вектор при этом был незначительным. В схеме прайм-буст вакцинации Ad35.CS.01/GSK257049 предварительное введение аденовектора не обеспечивало развитие более значительной защиты добровольцев от заражения малярийным плазмодием по сравнению с режимом трехкратных инъекций вакцины GSK. При этом уровень Т-клеточного иммунного ответа в группе, получившей инъекцию аденовирусного вектора, был более высоким [17]. Результаты еще одного исследования не опубликованы.

Одним из перспективных направлений разработки вакцин против малярии считаются вакцины на основе ChAd63, экспрессирующие различные антигены – CS, AMA1 и ME-TRAP – в гетерологичных (с вирусом осповакцины MVA) прайм-буст схемах вакцинации. Вакцина AdCh63 ME-TRAP в комбинации с вакциной MVA ME-TRAP продемонстрировала свою безопасность, при этом наименьшее количество неблагоприятных поствакцинальных событий наблюдалось при внутримышечном способе иммунизации.

Иммунизация добровольцев AdCh63 ME-TRAP в дозах 5×10^{10} вч и выше вызывала высокий уровень Т-клеточного иммунного ответа (как $CD4^+$, так и $CD8^+$), а последующее введение MVA ME-TRAP еще больше усиливало иммунный ответ, который сохранялся на протяжении более 30 месяцев после вакцинации [18]. При заражении испытуемых гетерологичным штаммом малярийного плазмодия у 3 из 14 человек (21%) наблюдали стерильный иммунитет к малярии, а у 5 (36%) задержку печеночной стадии развития малярийного плазмодия [7]. Вакцина AdCh63 CS и вакцина MVA CS в гетерологичных схемах прайм-буст вакцинации показали свою безопасность и иммуногенность, вызывая значительный иммунный ответ против CS-антигена малярийного плазмодия (в основном Т-клеточный иммунный ответ). Уровни IgG были достаточно скромными, достигали пика на 14 день после введения AdCh63 CS, однако детектировались и на протяжении всего позднего периода наблюдений [5]. Комбинация вакцины AdCh63 AMA1 и MVA AMA1 также безопасна и иммуногенна, при этом вызывает образование не только высокого уровня Т-клеточного

Таблица 1 (окончание)
Table 1 (continued)

Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
Здоровые добровольцы Healthy volunteers	<p>Вакцина безопасна, но в опытной группе наблюдалось больше случаев возникновения боли в животе, заложенности носа, диареи. У ряда добровольцев, получивших вакцину, на 14 день детектировалось наличие Ad4, но у их окружения методом ПЦР вирус не детектировался. Вакцина вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ, введение буст-вакцины увеличивает уровень гуморального иммунного ответа. Подобная вакцина в качестве прайм-вакцины может повысить эффективность слабоиммуногенных вакцин против вируса гриппа [11]</p> <p>The vaccine is safe, but there were more cases of abdominal pain, nasal congestion, diarrhea in experimental group. Some volunteers who received the vaccine, presence of Ad4 was detected on day 14, but the virus was not detectable by PCR in their environment. The vaccine induces significant humoral and cellular immune response, a boost vaccine injection increases humoral immune response. Such a vaccine, as a prime vaccine, may enhance efficacy of poorly immunogenic vaccines against influenza virus [11]</p>
Здоровые добровольцы, с предсуществующим иммунитетом к Ad4 и без него Healthy volunteers with/without pre-existing immunity to Ad4	<p>Не опубликованы Not published</p>

иммунного ответа, но и значительный AMA1-специфический сывороточный IgG ответ [26].

Вакцины против вируса Эбола (табл. 3)

Среди заявленных в последние годы клинических исследований большинство составляют испытания вакцин против вируса Эбола. В частности, одно из первых исследований – это изучение безопасности и иммуногенности, а также отсутствия влияния предсуществующего иммунитета на вакцину VRC-EBOADV018-00-VP на основе Ad5, несущего гены гликопротеинов вируса Эбола штаммов Заир и Судан-Гулу (NCT00374309). Вакцина представляет собой смесь двух репликативно-дефектных аденовекторов. Результаты исследования не представлены. Еще одна изучаемая вакцина на основе Ad5, представленная китайскими учеными – Ad5-EBOV – аденовирусный вектор, несущий ген гликопротеина вируса Эбола эпидемического штамма Заир 2014 года. Добровольцы получили высокую либо низкую дозу вакцины, при этом никаких серьезных побочных эффектов и последствий вакцинации в обеих группах выявлено не было. Титр гликопротеин-специфических антител значительно увеличивался в обеих группах начиная с 14 дня,

а Т-клеточный иммунный ответ достигал максимума также на 14 день после вакцинации после однократного введения вакцины [35]. На следующих этапах, заявленных в 2015 году, планируется исследование данной вакцины на добровольцах африканского происхождения, проживающих в Китае, а также изучение возможности повышения иммунного ответа на введение вакцины в гомологичной прайм-буст схеме.

Среди исследований Crucell Holland BV – изучение вакцины на основе Ad26, несущего ген гликопротеина вируса Эбола штамм Заир (Ad26. ZEBOV). Данный вектор предлагается использовать в различных дозах, разной последовательности и разных схемах введения в режиме гомологичной прайм-буст вакцинации или гетерологичной совместно с вектором на основе модифицированного вируса осповакцины (MVA-BN-filo, Modified Vaccinia Virus Ankara – Bavarian Nordic Filo-vector, несущий антигены гликопротеинов штаммов Таиланд, Заир, Судан и вируса Марбурга). Согласно предварительным данным, результаты экспериментов выглядят многообещающе, при этом режим введения Ad26/MVA является более иммуногенным [28]. Через 28 дней

ТАБЛИЦА 2. ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ПРОТИВ МАЛЯРИИ

TABLE 2. VACCINES AGAINST MALARIA BASED ON ADENOVIRAL VECTORS

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус человека 5 серотипа Human adenovirus serotype 5	<p>NMRC-M3V-Ad-PfCA (AdCA), U.S. Army Medical Research and Materiel Command. Используется как отдельно, так и совместно с ДНК-вакциной NMRC-M3V-D-PfCA. Содержит два аденовектора, несущих антигены CSP (circumsporozoite protein) и ген AMA1 (apical membrane antigen 1) NMRC-M3V-Ad-PfCA (AdCA), U.S. Army Medical Research and Materiel Command. Used both separately and combined with NMRC-M3V-D-PfCA DNA-vaccine. Contains two adenovectors expressing CSP (circumsporozoite protein) and AMA1 (apical membrane antigen 1) antigens</p>	Фаза 1/2 Phase 1/2
Аденовирус человека 35 серотипа Human adenovirus serotype 35	<p>Ad35.CS.01, NIAID. Содержит антиген CS (circumsporozoite) Ad35.CS.01, NIAID. Contains a CS (circumsporozoite) antigen</p>	Фаза 1 Phase 1
	<p>Ad35.CS.01, GlaxoSmithKline и Crucell Holland BV. Совместно с вакциной GSK (Biologicals' malaria vaccine 257049). Содержит антиген CS (circumsporozoite) Ad35.CS.01, GlaxoSmithKline и Crucell Holland BV. Applied together with GSK vaccine (Biologicals' malaria vaccine 257049). Contains CS antigen (circumsporozoite)</p>	Фаза 2 Phase 2

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
<p>Прайм-буст схема, аденовирус используется как буст-вакцина. Доза ДНК-вакцины 2 мг, доза аденовирусной вакцины 2×10^{10} вч</p> <p>A prime-boost scheme, the adenovirus is used as a boost vaccine. Dose of the DNA-vaccine is 2 mg, and adenovirus vaccine dose is 2×10^{10} vp</p>	<p>Здоровые добровольцы с предсуществующим иммунитетом к Ad5 и без него</p> <p>Healthy volunteers with/without pre-existing immunity to Ad5</p>	<p>Вакцина безопасна, хорошо переносится. Показана индукция клеточного и гуморального иммунного ответа на введение вакцины [22, 30, 31].</p> <p>Статистически значимый уровень защиты от последующего введения добровольцам возбудителей малярии показан при использовании экспериментальной вакцины совместно с предварительной ДНК-иммунизацией.</p> <p>Защита от заражения малярией наблюдалась у 27% испытуемых [3, 23].</p> <p>Использование одного аденовирусного вектора для вакцинации не дает защитный эффект, несмотря на наличие иммунного ответа [24]</p> <p>The vaccine is safe, well tolerated. Induction of cellular and humoral immune response to the vaccine has been shown [22, 30, 31]. A statistically significant protection level against subsequent injection of volunteers to malaria-causing agents are shown with experimental vaccine, when combined with preliminary DNA immunization.</p> <p>Protection from malarial infection was observed in 27% of subjects [3, 23]. Using a single adenovirus vector for vaccination provides a protective effect, despite induction of immune response [24]</p>
<p>Внутримышечные инъекции в дозе 10^9-10^{11} вч</p> <p>Intramuscular injection at the doses of 10^9 to 10^{11} vp</p>	<p>Здоровые добровольцы с и без предсуществующего иммунитета к Ad35</p> <p>Healthy volunteers with/without pre-existing immunity to Ad35</p>	<p>Вакцина безопасна, хорошо переносится. Показан специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ к CS.</p> <p>Не вызывает значительного образования вирус-нейтрализующих антител против Ad35 [19]</p> <p>The vaccine is safe, well tolerated. Induces specific humoral and cellular immune response to CS. No significant development of virus-neutralizing antibodies against Ad35 [19]</p>
<p>Внутримышечная инъекция одной дозы Ad35, затем двух доз GSK вакцины. В сравнении с тремя дозами GSK вакцины</p> <p>Intramuscular injection of a single-dose Ad35, followed by two doses of GSK vaccine, in comparison with three doses of GSK vaccine</p>	<p>Здоровые добровольцы</p> <p>Healthy volunteers</p>	<p>Вакцина безопасна, хорошо переносится. Предварительное введение аденовектора не обеспечивало развития более значительной защиты от заражения малярийным плазмодием по сравнению с режимом трехкратных инъекций вакцины GSK.</p> <p>При этом уровень Т-клеточного иммунного ответа в группе, получившей инъекцию аденовирусного вектора, был более высоким [17]</p> <p>The vaccine is safe, well tolerated. Prior administration of adenovector did not ensure a more strong protection from Malaria plasmodium infection, in contrast to triple injections of the GSK vaccine.</p> <p>Meanwhile, the levels of T-cell immune response was higher for the group that received adenoviral vector injections [17]</p>

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус человека 26 и 35 серотипа Human adenovirus, serotypes 26 and 35	Ad35.CS.01 и Ad26.CS.01, Crucell Holland BV. Содержат антиген CS (circumsporozoite) Ad35.CS.01 и Ad26.CS.01, Crucell Holland BV Contain antigens CS (circumsporozoite)	Фаза 1/2 Phase 1/2
Аденовирус шимпанзе 63 серотипа Chimpanzee adenovirus serotype 63	AdCh63 ME-TRAP, University of Oxford. Как отдельно, так и совместно с поксвирусом MVA ME-TRAP. Содержит ген ME-TRAP (pre-erythrocytic thrombospondin-related adhesion protein) AdCh63 ME-TRAP, University of Oxford. Used both separately and together with MVA ME-TRAP poxvirus. Contains ME-TRAP antigen (pre-erythrocytic thrombospondin-related adhesion protein)	Фаза 1/2 Phase 1/2
	AdCh63 AMA1, University of Oxford. Как отдельно, так и совместно с поксвирусом MVA AMA1. Содержит ген AMA-1 (apical membrane antigen-1) Used both separately and together with poxvirus MVA AMA1. Contains antigen AMA-1 (apical membrane antigen -1)	Фаза 1 Phase 1
	AdCh63 CS, University of Oxford. Как отдельно, так и совместно с поксвирусом MVA CS. Содержат ген CS (circumsporozoite) AdCh63 CS, University of Oxford. Used both separately and combined with MVA CS poxvirus. Contains CS (circumsporozoite) antigen	Фаза 1 Phase 1

Таблица 2 (окончание)
Table 2 (continued)

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
<p>Прайм-буст схема, внутримышечные инъекции в дозе $1-5 \times 10^{10}$ вч A prime-boost schedule, intramuscular injection at the doses of 1 to 5×10^{10} vp</p>	<p>Здоровые добровольцы без предсуществующего иммунитета к Ad26 и Ad35 Healthy volunteers with/without pre-existing immunity to Ad26 and Ad35</p>	<p>Не опубликованы Not published</p>
<p>Внутрикожные и внутримышечные инъекции AdCh63 ME-TRAP в дозе $1 \times 10^8 - 2 \times 10^{11}$ вч. Либо прайм-буст схема совместно с поксвирусом в дозе 2×10^8 БОЕ. На следующем этапе вакцинация внутримышечно по прайм-буст схеме AdCh63 ME-TRAP в дозе 5×10^{10} вч, MVA ME-TRAP в дозе 2×10^8 БОЕ, затем заражение спорозоитами Intradermal and intramuscular injections AdCh63 ME-TRAP $1 \times 10^8 - 2 \times 10^{11}$ vp or prime-boost scheme together with poxviruses 2×10^8 PFU. The next phase of the vaccination intramuscularly by prime-boost scheme AdCh63 ME-TRAP 5×10^{10} vp and MVA ME-TRAP 2×10^8 PFU, followed by sporozoite infection</p>	<p>Здоровые добровольцы, большинство без предсуществующего иммунитета к ChAd63. Healthy volunteers, most without pre-existing immunity to ChAd63</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. При внутримышечном способе введения вакцин неблагоприятные последствия менее выражены. Различий в иммунном ответе для разных способов введения вакцины не выявлено. В группе с вакцинацией по прайм-буст схеме уровень гуморального и клеточного иммунного ответа был более высоким [18]. После вакцинации у большинства добровольцев детектировались антитела к аденовирусу шимпанзе. Наличие предсуществующего иммунного ответа к аденовирусу не влияло на иммуногенность вакцины. Показана полная защита от заражения малярийным плазмодием у 3 из 14 участников, частичная защита у 5 из 14 [7] The vaccine is safe and immunogenic. Adverse effects are less pronounced by intramuscular route of vaccination. Differences in immune response are not detected with different methods of the vaccine administration. In the group with prime-boost vaccination scheme, higher levels of humoral and cellular immune response were revealed [18]. After vaccination, antibodies to chimpanzee adenovirus were detected in majority of volunteers. Pre-existing immune response to adenovirus did not affect immunogenicity of the vaccine. Complete protection from malaria infection was shown in 3 of 14 participants, while partial protection was observed in 5 of 14 cases [7]</p>
<p>Внутримышечная инъекция аденовируса в дозе $5 \times 10^9 - 5 \times 10^{10}$ вч, либо прайм-буст схема с поксвирусом в дозе 5×10^8 БОЕ Intramuscular injection of adenovirus $5 \times 10^9 - 5 \times 10^{10}$ vp or prime-boost scheme with poxviruses 5×10^8 PFU</p>	<p>Здоровые добровольцы Healthy volunteers</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. При использовании схемы прайм-буст вакцинации наблюдается более значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ. Уровень предсуществующего иммунного ответа на аденовирус шимпанзе не влияет на иммуногенность вакцины [26] The vaccine is safe and immunogenic. When using a prime-boost vaccination schedule, it provides a more significant humoral and cellular immune response. Preexisting immune response to chimpanzee adenovirus does not affect immunogenicity of the vaccine [26]</p>
<p>Внутримышечная инъекция аденовируса в дозе $5 \times 10^9 - 5 \times 10^{10}$ вч, либо прайм-буст схема с поксвирусом в дозе 5×10^8 БОЕ Intramuscular injection of adenovirus 5×10^9 to 5×10^{10} vp, or prime-boost scheme with poxviruses 5×10^8 PFU</p>	<p>Здоровые добровольцы Healthy volunteers</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Вызывает значительный гуморальный и клеточный иммунный ответ. Гуморальный иммунный ответ достаточно длительный (140 дней) [5] The vaccine is safe and immunogenic, it induces significant humoral and cellular immune response. Humoral immune response is quite durable (140 days) [5]</p>

ТАБЛИЦА 3. ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ПРОТИВ ВИРУСА ЭБОЛА

TABLE 3. VACCINES AGAINST EBOLA VIRUS BASED ON ADENOVIRAL VECTORS

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус человека 5 серотипа Human adenovirus, serotype 5	VRC-EBOADV018-00-VP (Ebola-rAd5), NIAID. Содержит два аденовирусных вектора, несущих гены гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир и штамм Судан-Гулу VRC-EBOADV018-00-VP (Ebola-rAd5), NIAID. Contains two adenoviral vectors carrying glycoprotein (GP) genes of Ebola virus, Zaire and Sudan-Gulu strains	Фаза 1 Phase 1
	Ad5-EBOV, Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention. Содержит ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир Ad5-EBOV, Jiangsu Province Centers for Disease Control and Prevention. Contains the glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire strain	Фаза 1/2 Phase 1/2
Аденовирус человека 26 серотипа Human adenovirus, serotype 26	Ad26.ZEBOV, Crucell Holland BV. Содержит ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир. Совместно с поксвирусом MVA-BN-Filo (Bavarian Nordic), содержащим гены GP штамма Таиланд, Заир, Судан и вируса Марбурга Ad26.ZEBOV, Crucell Holland BV Contains the glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire strain. Applied together with MVA-BN-Filo poxvirus (Bavarian Nordic) containing GP genes from Thailand, Zaire, Sudan strains and Marburg virus	Фаза 4 Phase 4
Аденовирус человека 26 серотипа и аденовирус шимпанзе 3 серотипа Human adenovirus serotype 26 and chimpanzee adenovirus, serotype 3	Ad26.ZEBOV и ChAd3-EBO-Z, University of Oxford. Содержат ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир Ad26.ZEBOV и ChAd3-EBO-Z, University of Oxford. Contain a glycoprotein (GP) gene from Ebola virus, Zaire strain	Фаза 1 Phase 1

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
Внутримышечно в дозе 2×10^9 - 2×10^{11} вч Intramuscularly at a dose of 2×10^9 to 2×10^{11} vp	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Не опубликованы Not published
Внутримышечно в высокой и низкой дозе, затем повторная вакцинация в дозе 4×10^{10} вч либо одновременно две дозы по $0,8 \times 10^{11}$ вч. В эксперименте в Сьерра-Леоне две дозы по 4×10^{10} вч одновременно или две дозы по 8×10^{10} вч одновременно Intramuscularly at low and high doses, followed by a booster vaccination at a dose of 4×10^{10} vp or a double dose of 0.8×10^{11} vp. During a trial in Sierra Leone, two doses of 4×10^{10} vp at a time, or two doses on 8×10^{10} vp at a time	Здоровые добровольцы, в том числе уроженцы Африки, проживающие в Китае и Сьерра-Леоне Healthy volunteers, including native Africans, living in China and Sierra Leone	Вакцина безопасна и иммуногенна. Однократное введение высокой дозы вакцины вызывает образование гуморального и клеточного иммунного ответа против вируса Эбола [35] The vaccine is safe and immunogenic. A single high-dose injection of the vaccine causes induction of humoral and cellular immune response against Ebola virus [35]
Внутримышечно, различные прайм-буст схемы в дозе 5×10^{10} вч для аденовектора и 1×10^8 БОЕ для поксвируса Intramuscularly, different prime-boost schemes at the doses of 5×10^{10} vp for adenovector, and 1×10^8 PFU for poxvirus	Здоровые добровольцы, а также дети, пожилые люди, беременные женщины и рожденные у добровольцев дети, ВИЧ-инфицированные. Долгосрочное исследование в нескольких странах Healthy volunteers, children, elderly persons, pregnant women and children of the volunteers, HIV-infected persons. Long-term study performed in several countries	Вакцина безопасна и иммуногенна. Гуморальный иммунный ответ детектировался у добровольцев через 28 дней после первичной иммунизации Ad26.ZEBOV. После введения буст-вакцины MVA-BN-Filo гуморальный иммунный ответ детектировался на протяжении 8 месяцев. В рандомизированных группах на 7 день после введения буст-вакцины детектировали специфический Т-клеточный иммунный ответ к вирусу Эбола [16] The vaccine is safe and immunogenic. Humoral immune response was detected in the volunteers after 28 days of primary immunization of Ad26.ZEBOV. After the introduction of the boost vaccine MVA-BN-Filo humoral immune response detected for 8 months. In the randomized groups at day 7 after administration of the boost vaccine were detected specific T-cell immune response to Ebola virus [16]
Различные прайм-буст схемы, для Ad26.ZEBOV доза 5×10^{10} вч, для ChAd3-EBO-Z доза 1×10^{11} вч Different prime-boost schemes, a dose of 5×10^{10} vp for Ad26.ZEBOV, and 1×10^{11} vp for ChAd3-EBO-Z	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Не опубликованы Not published

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус шимпанзе 3 серотипа Chimpanzee adenovirus, serotype 3	VRC-EBOADC069-00-VP (cAd3-EBO), NIAID. Два аденовирусных вектора, содержат гены гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир и штамм Судан-Гулу VRC-EBOADC069-00-VP (cAd3-EBO), NIAID. Two adenoviral vectors containing glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire and Sudan-Gulu strains	Фаза 1 Phase 1
	cAd3-EBO, University of Maryland. Совместно с поксвирусом MVA-EbolaZ, содержащим ген (GP) вируса Эбола штамм Заир cAd3-EBO, University of Maryland. Together with MVA-EbolaZ poxvirus containing a GP gene from Ebola virus, Zaire strain	Фаза 1 Phase 1
	cAd3-EBOZ, University of Lausanne Hospitals. Содержит ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир cAd3-EBOZ, University of Lausanne Hospitals. Contains the glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire strain	Фаза 1/2 Phase 1/2
	VRC-EBOADC076-00-VP (cAd3-EBOZ), NIAID. Содержит ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир VRC-EBOADC076-00-VP (cAd3-EBOZ), NIAID. Contains the glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire strain	Фаза 1 Phase 1
	cAd3-EBOZ, University of Maryland. cAd3-EBOZ содержит ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир. Совместно с поксвирусом MVA-BN-Filo, содержащим гены GP штамма Таиланд, Заир, Судан и вируса Марбурга cAd3-EBOZ, University of Maryland. cAd3-EBOZ contains the glycoprotein (GP) gene of of Ebola virus, Zaire strain. Used together with MVA-BN-Filo poxvirus, which contains GP genes from Thailand, Zaire, Sudan strains, and Marburg virus	Фаза 1 Phase 1

Таблица 3 (продолжение)
Table 3 (continued)

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
<p>Внутримышечно в дозе 2×10^{10} - 2×10^{11} ОЕ, как отдельно, так и совместно с ДНК-вакциной 2×10^{10} - 2×10^{11} PU intramuscularly, both separately and combined with DNA-vaccine</p>	<p>Здоровые добровольцы Healthy volunteers</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Однократное введение вакцины вызывает образование гуморального и клеточного иммунного ответа. У добровольцев с высоким предсуществующим иммунитетом к аденовектору наблюдался пониженный уровень Т-клеточного иммунного ответа [13] The vaccine is safe and immunogenic. Single administration of the vaccine induces humoral and cellular immune response. In volunteers with high pre-existing immunity to adenovector, a reduced level of T-cell immune response was observed [13]</p>
<p>Внутримышечно в дозе 2×10^{10} - 2×10^{11} вч для аденовектора. Затем добровольцам будут вводить либо поксвирус, либо плацебо Intramuscularly, 2×10^{10} to 2×10^{11} vp for adenovector. Thereafter, the volunteers will be administered either poxvirus, or placebo</p>	<p>Здоровые добровольцы из Мали Healthy volunteers from Mali</p>	<p>Не опубликованы Not published</p>
<p>Единичные инъекции в дозе $2,5-5 \times 10^{10}$ вч A single injection at a dose of 2.5 to 5×10^{10} vp</p>	<p>Здоровые добровольцы из Швейцарии Healthy volunteers from Switzerland</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Единичная доза вакцины вызывает образование длительного гуморального иммунного ответа (до 6 месяцев). Не наблюдалось значительных различий в безопасности и иммуногенности вакцины в зависимости от вводимой дозы [6] The vaccine is safe and immunogenic. A single dose of the vaccine causes induction of long-lasting humoral immune response (up to 6 months). There were no significant differences in safety and immunogenicity of the vaccine, depending on the dose administered [6]</p>
<p>Внутримышечно в дозе 1×10^{10} - 10^{11} вч Intramuscularly, 1×10^{10} to 10^{11} vp</p>	<p>Здоровые добровольцы из США Healthy volunteers from the USA</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна [32] The vaccine is safe and immunogenic [32]</p>
<p>Внутримышечно в дозе $1-5 \times 10^{10}$ вч, затем в качестве буст-вакцины будет введен поксвирус Intramuscularly, at a dose of $1-5 \times 10^{10}$ vp, followed by injection of poxvirus as a boost vaccine</p>	<p>Здоровые добровольцы из Мали Healthy volunteers from Mali</p>	<p>Вакцина безопасна. Комбинация с поксвирусом может использоваться для формирования длительного иммунного ответа против вируса Эбола [32] The vaccine is safe. A combination with poxvirus could be used for induction of long-lasting immune response against Ebola virus [32]</p>

<p>Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors</p>	<p>Вакцины и антигены Vaccines and antigens</p>	<p>Фаза клинических испытаний Clinical trial phase</p>
<p>Аденовирус шимпанзе 3 серотипа Chimpanzee adenovirus, serotype 3</p>	<p>ChAd3-EBO-Z (GSK3390107A), GlaxoSmithKline. Содержит ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир ChAd3-EBO-Z (GSK3390107A), GlaxoSmithKline. Contains a glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire strain</p>	<p>Фаза 2 Phase 2</p>
	<p>cAd3-EBO Z совместно с поксвирусом MVA-BN-Filo либо MVA-EBO Z, University of Oxford. cAd3-EBO Z и MVA-EBO Z содержат ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир. MVA-BN-Filo содержит гены GP штамма Таиланд, Заир, Судан и вируса Марбурга cAd3-EBO Z together with MVA-BN-Filo or MVA-EBO Z poxviruses, University of Oxford. cAd3-EBO Z and MVA-EBO Z contain the glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire strain. MVA-BN-Filo virus contains GP genes from Thailand, Zaire, Sudan strains, and Marburg virus</p>	<p>Фаза 1 Phase 1</p>
	<p>ChAd3-EBO Z совместно с VSVG-ZEBOV (вирус везикулярного стоматита), NIAID. Содержат ген гликопротеина (GP) вируса Эбола штамм Заир ChAd3-EBO Z together with VSVG-ZEBOV (vesicular stomatitis virus). Contain a glycoprotein (GP) gene of Ebola virus, Zaire strain</p>	<p>Фаза 2 Phase 2</p>

Таблица 3 (окончание)
Table 3 (continued)

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
<p>Внутримышечно единичные дозы, для детей прайм-буст схема совместно с MENACWY-TT (менингококковая вакцина) A single intramuscular injection; a prime-boost scheme combined with MENACWY-TT (meningococcal vaccine) will be used for children</p>	<p>Здоровые добровольцы, в том числе дети, из Африки Healthy volunteers, including children, from Africa</p>	<p>Не опубликованы Not published</p>
<p>Внутримышечно в дозе $1-5 \times 10^{10}$ вч для аденовектора и $4,4 \times 10^7-10^8$ ККИД₅₀ для MVA-BN-Filo, 1×10^8 БОЕ для MVA-EBO Z Intramuscularly, 1 to 5×10^{10} vp of adenovector, and 4.4×10^7 to 10^8 TCID₅₀ of MVA-BN-Filo virus, 1×10^8 PFU of MVA-EBO Z</p>	<p>Здоровые добровольцы из Великобритании и Сенегала Healthy volunteers from UK and Senegal</p>	<p>Вакцина cAd3-EBO Z безопасна и иммуногенна в испытанных дозах. Гуморальный иммунный ответ достигал максимума на 28 сутки после вакцинации во всех группах независимо от дозы вакцины. Для Т-клеточного иммунного ответа пик приходился на 14 день, наибольший ответ детектировался в группе, получившей максимальную дозу вакцины. Среди Т-клеток преобладали CD4⁺. В целом уровень иммунного ответа у людей на вакцину был ниже, чем у макак, ранее провакцинированных этой же вакциной. Введение буст-вакцины MVA-BN-Filo приводит к увеличению уровня иммунного ответа, в том числе к выработке CD8⁺Т-клеток. Вирус-специфические антитела детектировались спустя 6 месяцев после вакцинации, однако были достоверно выше в группе, получившей буст-вакцину [8] The cAd3-EBO Z vaccine is safe and immunogenic at the doses tested. Humoral immune response was maximal by day 28 following vaccination in all the groups, regardless of the vaccine dosage. T-cell immune response exhibited a peak on day 14, the highest response detected in the group administered a maximal vaccine dose. The CD4⁺ subset prevailed among T cells. In general, the level of immune response to the vaccine in humans was lower than in macaques that received the same vaccine. Introduction of a boost MVA-BN-Filo vaccine leads to increased level of immune response, including development of CD8⁺ T cells. Virus-specific antibodies were detected from 6 months post-vaccination, having been significantly higher in the group that received a boost vaccine [8]</p>
<p>Не уточняется Not specified</p>	<p>Здоровые добровольцы в Либерии Healthy volunteers from Liberia</p>	<p>Не опубликованы Not published</p>

после первичной иммунизации у добровольцев, получивших Ad26.ZEBOV, детектировались IgG, специфические по отношению к гликопротеину вируса Эбола, а после буст-вакцинации MVA-BN-Filo наблюдался устойчивый подъем специфического иммунитета, который детектировался в течение 8 месяцев. В рандомизированных группах через 7 дней после буст-инъекции у 86% добровольцев детектировался специфический Т-клеточный иммунный ответ [16]. Для данного типа вакцин заявлены уже 3 и 4 фаза исследований, которые планируется проводить не только на здоровых добровольцах, но и людях с ВИЧ-инфекцией, пожилых людях, детях, в том числе рожденных у участников предыдущих этапов исследований. Планируется долгосрочное исследование в нескольких странах безопасности и наличия серьезных побочных эффектов, а также мониторинг исходов беременности после вакцинации данной вакциной. В Великобритании (University of Oxford) вакцина Ad26.ZEBOV будет изучена в различных схемах прайм-буст вакцинации совместно с вакциной на основе ChAd3 (ChAd3-EBO-Z).

Вакцины против вируса Эбола на основе ChAd3 составляют значительную долю заявленных в клинических испытаниях вакцин. Вакцина VRC-EBOADC069-00-VP или cAd3-EBO представляет собой смесь двух векторов на основе ChAd3 в соотношении 1:1, несущих гены гликопротеинов вируса Эбола штамм Заир и штамм Судан, а вакцина VRC-EBOADC076-00-VP или cAd3-EBOZ – вектор на основе ChAd3, несущий ген гликопротеина вируса Эбола штамм Заир. Серьезных побочных эффектов на введение вакцины cAd3-EBO не наблюдалось, при введении большей дозы (2×10^{11} ОЕ) у ряда добровольцев диагностировалась лихорадка. Гуморальный иммунный ответ и Т-клеточный иммунный ответ были более выражены в группе, получившей высокую дозу. При этом предсуществующий иммунитет к аденовирусу шимпанзе вызывал некоторое снижение уровня Т-клеточного CD8⁺ иммунного ответа у испытуемых, не оказывая влияния на гуморальный иммунный ответ и Т-клеточный CD4⁺ иммунный ответ. Согласно полученным результатам, количество антител у добровольцев к гликопротеину штамма Заир вируса Эбола находилось на уровне, обеспечивающем поствакцинальный защитный иммунитет у нечеловекоподобных приматов по данным ранних предклинических исследований [13]. Согласно предварительным данным, вакцина VRC-EBOADC076-00-VP (cAd3-EBOZ) также является безопасной и иммуногенной, а ее комбинация

с вакциной MVA-BN-Filo на основе модифицированного вируса осповакцины, содержащего антигены гликопротеинов (GP) штамма Таиланд, Заир, Судан и вируса Марбурга, может быть использована для формирования более длительного иммунного ответа [32].

Подобная же вакцина ChAd3-EBO-Z (GSK3390107A), производства GlaxoSmithKline, будет изучена как на взрослых добровольцах в качестве моновалентной вакцины, так и в комбинации с менингококковой вакциной (MENACWY-TT) в прайм-буст схемах на детях из Африки.

Клинические исследования вакцины cAd3-EBOZ, заявленные в Швейцарии (University of Lausanne Hospitals), продемонстрировали ее безопасность и иммуногенность. При этом единичная доза вакцины вызывает образование длительного гуморального иммунного ответа (до 6 месяцев). Стоит отметить, что в группах, получивших разные дозы вакцины, не наблюдалось значительных различий в безопасности и иммуногенности [6].

Проведенное в Великобритании изучение моновалентной вакцины на основе ChAd3 cAd3-EBO Z в различных дозах показало ее безопасность и иммуногенность. Однократная вакцинация индуцировала значительное увеличение титра антител к вирусу Эбола при всех дозах вакцины, иммунный ответ достигал максимума на 28 день после вакцинации, а пик уровня Т-клеточного иммунного ответа приходился на 14 день. Наибольший иммунный ответ детектировался в группе, получившей максимальную дозу вакцины. В целом уровень иммунного ответа у людей на вакцину был ниже, чем у ранее прививавшихся этой же вакциной макаков. Введение в дальнейшем буст-вакцины MVA-BN-Filo приводит к усилению иммунных реакций, в том числе и Т-клеточного иммунного ответа (увеличивается популяция CD8⁺ клеток) [8]. Исследование данных вакцин в разных дозах и схемах введения продолжается. В последний год заявлен ряд клинических исследований, в которых будет оцениваться безопасность и иммуногенность вакцин на основе ChAd3 в прайм-буст схемах с вакциной MVA-EbolaZ (MVA-EBO Z) и вакциной MVA-BN-Filo.

В еще одном исследовании, проводимом в Либерии (PREVAIL), планируется изучить безопасность и иммуногенность двух вакцин: ChAd3-EBO Z на основе ChAd3 и VSVG-ZEBOV на основе вируса везикулярного стоматита в сравнении с одним и тем же контролем на большем количестве добровольцев, а также влияние предсуществу-

ющего иммунитета к аденовирусам шимпанзе на уровень иммуногенности вакцины [14].

Вакцины против туберкулеза (табл. 4)

Согласно заявленным клиническим испытаниям, для борьбы с туберкулезом в качестве вакцин исследуются вакцина на основе Ad5 и вакцина на основе Ad35. Вакцина на основе Ad5 Ad5Ag85A (McMaster University) представляет собой аденовирусный вектор, экспрессирующий иммунодоминантный антиген микобактерии туберкулеза Ag85A. В более раннем исследовании добровольцы, часть которых предварительно была провакцинирована БЦЖ, получали единичную внутримышечную инъекцию экспериментальной вакцины. Исследования показали безопасность и иммуногенность вакцины, а также продемонстрировали образование специфического Т-клеточного иммунного ответа, более значительного в группе, провакцинированной БЦЖ, несмотря на наличие предсуществующего иммунитета у добровольцев к Ad5 [27]. В более позднем исследовании доставлять вакцину в дыхательные пути предлагается с помощью небулайзера в виде аэрозоля. Результаты эксперимента не представлены.

Вакцина на основе Ad35 AERAS-402 (Aeras) представляет собой рекомбинантный аденовирус, репликативно-дефектный, экспрессирующий антигены микобактерии туберкулеза, кодирующие фьюжн-белки Ag85A, Ag85B и TB10.4. Изучение безопасности и иммуногенности данной вакцины на неинфицированных ВИЧ взрослых, получивших предварительно прививку БЦЖ, показало значительный полифункциональный Т-клеточный иммунный ответ (как CD4⁺, так и CD8⁺) [12], что свидетельствует о перспективности подобных вакцин. В ряде других исследований изучается безопасность и иммуногенность вакцины AERAS-402 в схемах гомологичной и гетерологичной (с БЦЖ) прайм-буст вакцинации у добровольцев с разным ВИЧ- и туберкулезным статусом (тест QuantiFERON®-TB Gold положительный либо отрицательный, но без признаков туберкулеза), а также у детей первого года жизни для оценки уровня их защиты от туберкулеза после вакцинации БЦЖ либо экспериментальной вакциной. Согласно полученным результатам, введение вакцины AERAS-402 не повлияло на вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных добровольцев, при этом наблюдалась индукция полифункциональных Т-клеточных иммунных ответов. Пик CD4(+) Т-клеточного иммунного ответа пришелся на 14 день после второй вакцинации и затем снижался до 182 дня наблюдений [4].

У здоровых добровольцев из Кении несколько больше неблагоприятных поствакцинальных явлений наблюдалось в группе с положительным тестом QuantiFERON®-TB Gold. Окрашивание внутриклеточных цитокинов продемонстрировало скромный Т-клеточный иммунный ответ на Ag85A и Ag85B антигены и минимальный на TB10.4 антиген, не зависящий от статуса добровольцев по туберкулезу. Увеличение вируснейтрализующих антител к Ad35 наблюдалось у 50% испытуемых и было минимальным [33].

В клиническом исследовании, предложенном University of Oxford в сотрудничестве с Aeras и Crucell Holland BV, вакцина AERAS-402 на основе Ad35 вводится одно-, дву- либо трехкратно БЦЖ-вакцинированным здоровым добровольцам, которые затем получают единичную дозу вакцины MVA85A на основе модифицированного вируса осповакцины. Согласно полученным результатам, предлагаемая схема вакцинации безопасна и иммуногенна, а использование вируса осповакцины как буст-вакцины увеличивает специфический Т-клеточный иммунный ответ [25]. Стоит отметить, что иммунный ответ на вакцину был более продуктивным в группе, получившей 2 дозы аденовируса и 1 дозу вируса осповакцины.

Еще одно исследование, предложенное University of Oxford, предполагает использование в качестве вакцины против туберкулеза аденовирус шимпанзе ChAdOx1 85A. Добровольцы, получившие прививку БЦЖ, будут одно- или двукратно провакцинированы ChAdOx1 85A, а затем часть из них получит вакцину MVA85A на основе модифицированного вируса осповакцины. Результаты данного эксперимента не представлены.

Вакцины против гепатита (табл. 5)

В качестве экспериментальной вакцины против гепатита С предлагается использовать комбинацию аденовекторов Ad6NSmut и AdCh3NSmut (ReiThera Srl, Okairos) на основе Ad6 и ChAd3 соответственно, несущих антигены вируса гепатита С (NS-регион). Данные вакцины исследуются в разных схемах и разных режимах гомологичной прайм-буст вакцинации у здоровых и больных гепатитом С добровольцев с низким уровнем предсуществующего иммунитета к Ad6 и ChAd3, при этом часть больных гепатитом С добровольцев также получает противовирусную терапию (интерферон и рибавирин). У здоровых добровольцев введение вакцин вызывает качественный и устойчивый Т-клеточный иммунный ответ, который сохраняется в течение года. Как отмечается, вырабатываемые Т-клетки при этом были способны распознавать и гетерологичные штам-

ТАБЛИЦА 4. ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

TABLE 4. VACCINES BASED ON ADENOVIRAL VECTORS AGAINST TUBERCULOSIS

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vector	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase	Дозы и методы введения Dose and methods of injection
Аденовирус человека 5 серотипа Human adenovirus serotype 5	Ad5Ag85A, McMaster University. Содержит иммунодоминантный антиген, кодирующий фьюжн-белок Ag85A микобактерии туберкулеза Ad5Ag85A, McMaster University. Contains an immunodominant saantigen encoding ausio protein Ag85A of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Фаза 1 Phase 1	Единичная внутримышечная инъекция в дозе 10^8 - 10^9 БОЕ либо введение в виде аэрозоля в дыхательные пути с помощью небулайзера в дозе 10^6 - 10^8 БОЕ Single intramuscular injection at a dose of 10^8 - 10^9 PFU, or aerosol inhalation to respiratory ways with Nebulizer at a dose of 10^6 - 10^8 PFU
Аденовирус человека 35 серотипа Human adenovirus serotype 35	AERAS-402, Aeras. Репликативно-дефектный Ad35, содержит антигены, кодирующие фьюжн-белки Ag85A, Ag85B и TB10.4 микобактерии туберкулеза AERAS-402, Aeras. Replication-deficient Ad35, contains antigens encoding fusion proteins Ag85A, Ag85B and TB10.4 of <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Фаза 2 Phase 2	2 или 3 внутримышечные инъекции в дозе $1,5 \times 10^{10}$ – 1×10^{11} вч 2 or 3 intramuscular injections at a dose of 1.5×10^{10} - 1×10^{11} viral particles
	AERAS-402, University of Oxford. Совместно с поксвирусом MVA85A, содержащим антиген Ag85A микобактерии туберкулеза AERAS-402, University of Oxford. Together with MVA85A poxvirus, containing Ag85A antigen of the <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Фаза 1 Phase 1	1, 2 или 3 внутримышечные инъекции в дозе 1×10^{11} вч с последующей единичной внутрикожной инъекцией поксвируса в дозе 1×10^8 БОЕ 1, 2 or 3 intramuscular injections at a dose of 1×10^{11} viral particles followed by a single intradermal injection of poxvirus at a dose of 1×10^8 PFU
Аденовирус шимпанзе, модифицированный изолят Y25 Shimpanzee adenovirus modified, isolate Y25	ChAdOx1 85A, University of Oxford. Как отдельно, так и совместно с MVA85A, оба вектора содержат антиген Ag85A микобактерии туберкулеза ChAdOx1 85A, University of Oxford. Both separately and together with MVA85A, both vectors contain Ag85A <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Фаза 1 Phase 1	1 или 2 внутримышечные инъекции в дозе 5×10^9 – $2,5 \times 10^{10}$ вч, затем часть испытуемых получит внутримышечную инъекцию поксвируса в дозе 1×10^8 БОЕ 1 or 2 intramuscular injections at a dose of 5×10^9 to 2.5×10^{10} viral particles, then a part of subjects will receive an intramuscular injection of poxvirus at a dose of 1×10^8 PFU

<p>Параметры отбора добровольцев Eligibility criteria for volunteers</p>	<p>Результаты Results</p>
<p>Здоровые добровольцы, часть из которых предварительно вакцинирована БЦЖ Healthy volunteers, some of them previously vaccinated with BCG</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Вызывает образование специфического Т-клеточного иммунного ответа, более значительного в группе, провакцинированной БЦЖ [27] Vaccine is safe and immunogenic, induces production of specific T cell immune response, more expressed in BCG-vaccinated group [27]</p>
<p>Здоровые добровольцы, вакцинированные БЦЖ. Здоровые младенцы в возрасте 112-182 дней. Больные ВИЧ-1, вакцинированные БЦЖ. Здоровые добровольцы из Кении, ВИЧ-негативные, БЦЖ вакцинированные, без признаков туберкулеза, тест QuantiFERON®-TB Gold положительный или отрицательный Healthy volunteers vaccinated by BCG. Healthy infants at the age of 112-182 days. HIV-1-infected patients vaccinated by BCG. Healthy volunteers from Kenya, HIV-negative, BCG-vaccinated, tuberculosis-free, QuantiFERON®-TB Gold test positive or negative</p>	<p>Перспективная вакцина, способная значительно повысить уровень специфического Т-клеточного иммунного ответа у людей, предварительно вакцинированных БЦЖ [12]. Введение вакцины не влияло на вирусную нагрузку у ВИЧ-инфицированных добровольцев, при этом наблюдалась индукция полифункциональных Т-клеточных иммунных ответов [4]. У здоровых добровольцев из Кении наблюдался скромный Т-клеточный иммунный ответ на Ag85A и Ag85B антигены и минимальный на TB10.4 антиген, не зависящий от статуса добровольцев по туберкулезу (положительный или отрицательный). Увеличение вируснейтрализующих антител к Ad35 наблюдалось у 50% испытуемых и было минимальным [33] Prospective vaccine able to sufficiently increase levels of specific T cell immune response in humans previously vaccinated with BCG [12]. The vaccine injection did not affect viral burden in HIV-infected volunteers, and induction of polyfunctional T cell responses was observed [4]. In healthy volunteers from Kenya, a modest T cell response to Ag85A Ag85B and minimal reaction to TB10.4 antigen was revealed, independently on the volunteers TBC status (positive or negative). A minimal increase of virus-neutralizing Ad35 antibodies was observed in 50% of cases [33]</p>
<p>Здоровые добровольцы, вакцинированные БЦЖ Healthy volunteers vaccinated by BCG</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Использование поксвируса как буст-вакцины увеличивает специфический Т-клеточный иммунный ответ. Иммунный ответ был более продуктивным в группе, получившей 2 дозы аденовируса и 1 дозу поксвируса [25] Te vaccine is safe and immunogenic. Usage of poxvirus as a boost vaccine enhances a specific T cell immune response. Immune response was more productive in a group receiving 2 doses of adenovirus and 1 dose of poxvirus [25]</p>
<p>Здоровые добровольцы, вакцинированные БЦЖ Healthy volunteers, BCG-vaccinated</p>	<p>Не опубликованы Not published</p>

ТАБЛИЦА 5. ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ПРОТИВ ГЕПАТИТА

TABLE 5. VACCINES AGAINST HEPATITIS BASED ON ADENOVIRUS VECTORS

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vector	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус человека 6 серотипа и аденовирус шимпанзе 3 серотипа Human adenovirus serotype 6 and chimpanzee adenovirus serotype 3	Ad6NSmut и AdCh3NSmut, ReiThera Srl. Содержат NS-регион вируса гепатита С с генетически инактивированным геном полимеразы Ad6NSmut and AdCh3NSmut, ReiThera Srl. Contain NS region of hepatitis C virus with genetically inactivated polymerase gene	Фаза 1 (HCV001 и HCV002) Phase 1 (HCV001 and HCV002)
Аденовирус человека 6 серотипа Human adenovirus serotype 6	Ad6NSmut, ReiThera Srl. Совместно с поксвирусом MVA-NSmut. Содержат NS-регион вируса гепатита С с генетически инактивированным геном полимеразы Ad6NSmut, ReiThera Srl. Together with MVA-NSmut poxvirus. Contain NS region of hepatitis C virus C with genetically inactivated polymerase gene	Фаза 1 (HCV004) Phase 1 (HCV004)
Аденовирус шимпанзе 3 серотипа Chimpanzee adenovirus serotype 3	AdCh3NSmut, ReiThera Srl. Совместно с поксвирусом MVA-NSmut. Содержат NS-регион вируса гепатита С с генетически инактивированным геном полимеразы AdCh3NSmut, ReiThera Srl. Together with MVA-NSmut poxvirus. Contain NS region of hepatitis C virus C with genetically inactivated polymerase gene	Фаза 1 Phase 1

мы вируса гепатита [2]. Результаты других экспериментов не представлены.

Еще одна стратегия вакцинации против вируса гепатита — использование аденовектора на основе Ad6 Ad6NSmut в схеме гетерологичной прайм-буст вакцинации совместно с модифицированным вирусом осповакцины MVA-NSmut на добровольцах с хроническим гепатитом С,

не имеющих предсуществующего иммунитета к Ad6. При этом, начиная с 10 недели, все испытуемые будут параллельно получать противовирусную интерферон-рибавирин терапию. Результаты данного эксперимента не опубликованы. На этой же стратегии основано исследование, в котором добровольцам будет вводиться AdCh3NSmut совместно с модифицированным

Дозы и методы введения Dose and methods of injection	Параметры отбора добровольцев Eligibility criteria for volunteers	Результаты Results
<p>Прайм-буст схема, по 1 или 2 дозы аденовируса одного типа, затем 1 доза аденовируса другого типа. Дозы 5×10^8 – $7,5 \times 10^{10}$ вч для Ad6, 5×10^8 – $2,5 \times 10^{10}$ вч для ChAd3</p> <p>Prime-boost schedule, 1 or 2 adenovirus doses of one type followed by 1 dose of adenovirus of other type. Doses: 5×10^8 to 7.5×10^{10} viral particles for Ad6; 5×10^8 to 2.5×10^{10} viral particles of ChAd3</p>	<p>Здоровые добровольцы без предсуществующего иммунитета к Ad6 и ChAd3. Другое исследование – больные хроническим гепатитом С, часть которых дополнительно получает противовирусную терапию (интерферон/рибавирин), без предсуществующего иммунитета к исследуемым аденовирусам</p> <p>Healthy volunteers without pre-existing immunity for Ad6 and ChAd3. Other study, patients with chronic hepatitis C, a part of them receive additional antiviral therapy (Interferon/ Ribavirin) without pre-existing immunity for the adenoviruses studied</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. У здоровых добровольцев вызывает качественный и устойчивый Т-клеточный иммунный ответ, который сохраняется в течение года. При этом вырабатываемые Т-клетки были способны распознавать и гетерологичные подтипы вируса гепатита С [2]</p> <p>The vaccine is safe and immunogenic. In healthy volunteers, induces qualitative and stable T cell immune response persisting for a year. Meanwhile, the T cells generated were able to recognize heterologous hepatitis C subtypes [2]</p>
<p>Прайм-буст схема, 2 дозы Ad6NSmut, затем 2 дозы MVA-NSmut, противовирусная терапия (интерферон/рибавирин) начиная с 10 недели</p> <p>Prime-boost schedule, 2 doses of Ad6NSmut, then 2 doses of MVA-NSmut, antiviral therapy (Interferon/ Ribavirin) beginning from 10th week</p>	<p>Больные хроническим гепатитом С, без предсуществующего иммунитета к Ad6</p> <p>Chronic hepatitis C patients without pre-existing immunity for Ad6</p>	<p>Не опубликованы Not published</p>
<p>Прайм-буст схема, 1 доза $2,5 \times 10^{10}$ вч аденовируса, затем 1 доза 2×10^6-10^8 БОЕ поксвируса. Часть испытуемых будут одновременно получать противовирусную (интерферон-рибавирин) терапию. Некоторые испытуемые получают вторые дозы аденовируса и поксвируса</p> <p>Prime-boost schedule, 1 dose of $2,5 \times 10^{10}$ adenoviral particles, then 1 dose 2×10^6-10^8 PFU of poxvirus, A part of subjects with in parallel receive, antiviral therapy (Interferon/ Ribavirin). Some subjects will receive second doses of adenovirus and poxvirus</p>	<p>Здоровые добровольцы Healthy volunteers</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Режим прайм-буст вакцинации позволяет получить качественный, полифункциональный и устойчивый Т-клеточный иммунный ответ против вируса гепатита С [29]</p> <p>The vaccine is safe and immunogenic. The prime-boost vaccination schedule allows to get a qualitative, polyfunctional and stable T cell immune response against hepatitis C virus [29]</p>

вирусом осповакцины MVA-NSmut, несущим антигены NS3, NS4, NS5A и NS5B вируса гепатита С. Согласно результатам эксперимента по вакцинации здоровых добровольцев вакциной AdCh3NSmut в качестве прайм-вакцины и вакциной на основе вируса осповакцины MVA-NSmut в качестве буст-вакцины, был получен прочный, устойчивый и сбалансированный им-

мунный ответ (высокий уровень Т-клеточного ответа, как CD4⁺, так и CD8⁺). Была продемонстрирована наработка Т-клеток памяти и эффекторных Т-клеток, при этом после бустирования осповакциной популяция Т-клеток памяти значительно улучшала свое качество (увеличивались уровень их пролиферации и полифункциональность) [29]. Таким образом, все вышеиз-

ТАБЛИЦА 6. ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ПРОТИВ РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНОГО ВИРУСА
TABLE 6. VACCINES AGAINST RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS BASED ON ADENOVIRAL VECTORS

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vector	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус шимпанзе 3 серотипа Chimpanzee adenovirus serotype 3	PanAd3-RSV, ReiThera Srl. Как отдельно, так и совместно с поксвирусом MVA-RSV. Содержат антигены, кодирующие белки F, N and M2-1 вируса RSV PanAd3-RSV, ReiThera Srl. Both separately and together with MVA-RSV poxvirus. Contain antigens encoding F, N and M2-1 proteins of RSV virus	Фаза 1 (RSV001) Phase 1 (RSV001)
Аденовирус человека 26 серотипа и аденовирус человека 35 серотипа Human adenovirus serotype 26 and human adenovirus serotype 35	Ad26.RSV.FA2 и Ad35.RSV.FA2, Crucell Holland BV. Содержат антиген, кодирующий белок F штамма A2 вируса RSV Ad26.RSV.FA2 and Ad35.RSV.FA2, Crucell Holland BV. Contain antigen encoding protein F of the A2 strain RS virus	Фаза 1 Phase 1

ложенное показывает высокую эффективность данного подхода для вакцинации людей против вируса гепатита С.

Вакцины против респираторно-синцициального вируса (RSV) (табл. 6)

Предложенное ReiThera Srl клиническое исследование — вакцинация вектором PanAd3-RSV на основе ChAd3 и вектором на основе вируса осповакцины MVA-RSV, несущими антигены F, N и M2-1 (кодируют фьюжн, нуклеокапсидный и матричный белки) вируса RSV, с использованием схемы гомологичной и гетерологичной прайм-буст вакцинации и разных доз и режимов

введения вакцин. Вакцины вводились испытуемым как внутримышечно, так и интраназально. Обе вакцины показали безопасность и хорошую переносимость, неблагоприятные побочные эффекты были незначительными. Введение вакцин вызывает образование гуморального и клеточного иммунного ответа, при этом Т-клеточный иммунный ответ более значителен при внутримышечном введении в качестве прайм-вакцины PanAd3-RSV, а в качестве буст-вакцины MVA-RSV. При внутримышечном способе введения вакцин титр образовавшихся вируснейтрализующих антител к аденовирусу шимпанзе был выше,

Дозы и методы введения Dose and methods of injection	Параметры отбора добровольцев Eligibility criteria for volunteers	Результаты Results
<p>Гомологичные и гетерологичные прайм-буст схемы, внутримышечно либо интраназально, для аденовируса доза 5×10^9 – 5×10^{10} вч, для поксвируса 1×10^7 – 1×10^8 БОЕ</p> <p>Homologous and heterologous prime-boost schedules, either intramuscularly or intranasally, doses for adenovirus is 5×10^9 to 5×10^{10} viral particles; for poxvirus, 10^7 to 1×10^8 PFU</p>	<p>Здоровые добровольцы Healthy volunteers</p>	<p>Вакцина безопасна и иммуногенна. Вызывает образование как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. Более значительный Т-клеточный иммунный ответ наблюдался при внутримышечном введении вакцин по схеме PanAd3-RSV/MVA-RSV. При внутримышечном способе введения вакцины титр образовавшихся вируснейтрализующих антител был выше, чем при интраназальном способе. Предсуществующий иммунный ответ к аденовирусу не оказывал влияния на иммуногенность вакцины [9]. Будет проведено изучение безопасности и иммуногенности вакцины у людей преклонного возраста (60-75 лет) [10]</p> <p>Vaccine is safe and immunogenic. Causes induction of both humoral and cellular immune response. A more expressed T cell immune response was observed for intramuscular vaccine injection of vaccines according to thePanAd3-RSV/MVA-RSV schedule.</p> <p>For intramuscular vaccine injection, the titer of virus-neutralizing antibodies was higher than with intranasal method, A pre-existing immune response to adenovirus did not exert effect upon immunogenicity [9]. A safety and immunogenicity study will be performed in elderly people (60-75 years old) [10]</p>
<p>Гомологичные и гетерологичные схемы прайм-буст вакцинации, внутримышечно, для Ad26 доза 5×10^{10} вч, для Ad35 1×10^{11} вч</p> <p>Homologous and heterologous boost-priming vaccination schedules, intramuscularly,</p> <p>For Ad26, dose is 5×10^{10} viral particles, for Ad35, 1×10^{11} viral particles</p>	<p>Здоровые добровольцы Healthy volunteers</p>	<p>Не опубликованы Not published</p>

чем при интраназальном способе введения. Стоит отметить, что предсуществующий иммунный ответ к аденовирусу не оказывал влияния на иммуногенность вакцины [9]. В дальнейшем планируется исследование безопасности и иммуногенности данных вакцин среди различных возрастных категорий добровольцев, в том числе пожилых людей 60-75 лет [10]. Также Crucell Holland BV в 2015 году заявила о клинических испытаниях вакцин против RSV на основе Ad35 и Ad26 (Ad35.RSV.FA2. и Ad26.RSV.FA2) в гомологичных и гетерологичных прайм-буст режимах вакцинации. Целью заявленных исследований является изуче-

ние безопасности и толерабельности вакцин при введении их здоровым добровольцам. Исследования в настоящий момент продолжаются.

Вакцина против сибирской язвы (табл. 7)

В 2013 году PaxVax Inc. заявила о клинических испытаниях вакцин против сибирской язвы на основе Ad4 в разных режимах прайм-буст вакцинации с вакциной AVA (BioThrax). Эта же вакцина (AVA, BioThrax) будет использоваться в качестве положительного контроля. Экспериментальные вакцины на основе репликативно-компетентных аденовекторов Ad4-PA (содержит протективный антиген) и Ad4-PA-GPI (содержит

ТАБЛИЦА 7. ВАКЦИНА НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНОГО ВЕКТОРА ПРОТИВ СИБИРСКОЙ ЯЗВЫ

TABLE 7. VACCINE AGAINST ANTHRAX BASED ON ADENOVIRAL VECTOR

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vector	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус человека 4 серотипа Human adenovirus serotype 4	<p>Ad4-PA и Ad4-PA-GPI, PaxVax Inc.</p> <p>Репликативно-компетентные аденовирусные векторы, Ad4-PA содержит протективный антиген, а Ad4-PA-GPI содержит протективный антиген и гликозилфосфатидилинозитол Ad4-PA and Ad4-PA-GPI, PaxVax Inc. Replicative competent adenoviral vectors, Ad4-PA contains a protective antigen, whereas Ad4-PA-GPI contains a protective antigen and glycosyl phosphatidyl inositol</p>	Фаза 1 Phase 1

протективный антиген и гликозилфосфатидилинозитол) предполагается вводить здоровым добровольцам перорально. Результаты данного исследования не представлены.

Заключение

В заключение хотелось бы отметить, что применение аденовекторов в качестве вакцин против различных инфекционных заболеваний является достаточно перспективным направлением современной медицины. Согласно многочисленным результатам клинических испытаний, аденовирусы в используемых для вакцинации дозах безопасны и не вызывают каких-либо значительных побочных эффектов. Их использование в схемах прайм-буст вакцинации, особенно гетеро-

логичной, приводит к выработке эффективного иммунного ответа, как гуморального, так и клеточного, что является существенным условием для борьбы с целым рядом вирусных и бактериальных инфекций, а проблему предсуществующего иммунитета к аденовекторам у человека можно решить, используя аденовирусы человека других серотипов и аденовирусы животных, либо схему гетерологичной прайм-буст вакцинации с ДНК-вакцинами или векторами на основе других вирусов. Таким образом, в недалеком будущем вакцины на основе аденовирусов могут весьма прочно занять свое место в профилактике и терапии ранее считавшихся неизлечимыми заболеваний.

Список литературы / References

1. Черенова Л.В., Каштиго Т.В., Саядян Х.С., Шмаров М.М. Разработка вакцин на основе аденовирусных векторов: обзор зарубежных клинических исследований (Часть 1) // Медицинская иммунология, 2017. Т. 19, № 2. С. 111-126. [Cherenova L.V., Kashtigo T.V., Saiadian K.S., Shmarov M.M. Development of vaccines based on adenoviral vectors: a review of foreign clinical studies (Part 1). *Meditsinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*, 2017, Vol. 19, no. 2, pp. 111-126. (In Russ.)] doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-111-126.
2. Barnes E., Folgori A., Capone S., Swadling L., Aston S., Kurioka A., Meyer J., Huddart R., Smith K., Townsend R., Brown A., Antrobus R., Ammendola V., Naddeo M., O'Hara G., Willberg C., Harrison A., Grazioli F., Esposito M.L., Siani L., Traboni C., Oo Y., Adams D., Hill A., Colloca S., Nicosia A., Cortese R., Klenerman P. Novel adenovirus-based vaccines induce broad and sustained T cell responses to HCV in man. *Sci. Transl. Med.*, 2012, Vol. 4, no. 115, pp. 115ra1.
3. Chuang I., Sedegah M., Cicatelli S., Spring M., Polhemus M., Tamminga C., Patterson N., Guerrero M., Bennett J.W., McGrath S., Ganeshan H., Belmonte M., Farooq F., Abot E., Banania J.G., Huang J., Newcomer R.,

Дозы и методы введения Dose and methods of injection	Параметры отбора добровольцев Eligibility criteria for volunteers	Результаты Results
<p>Перорально в дозах 10^9, 10^{10} и 10^{11} вч, прайм-буст схемы с вакциной AVA (Anthrax Vaccine Adsorbed, BioThrax). Вакцина AVA вводится внутримышечно с помощью инъекций, также используется как положительный контроль</p> <p>Orally at doses of 10^9, 10^{10} и 10^{11} viral particles, prime-boost schedules with AVA vaccine (Anthrax Vaccine Adsorbed, BioThrax), The AVA vaccine is injected intramuscularly, and is used as a positive control</p>	<p>Здоровые добровольцы Healthy volunteers</p>	<p>Не опубликованы Non published</p>

Rein L., Litilit D., Richie N.O., Wood C., Murphy J., Sauerwein R., Hermesen C.C., McCoy A.J., Kamau E., Cummings J., Komisar J., Sutamihardja A., Shi M., Epstein J.E., Maiolatesi S., Tosh D., Limbach K., Angov E., Bergmann-Leitner E., Bruder J.T., Doolan D.L., King C.R., Carucci D., Dutta S., Soisson L., Diggs C., Hollingdale M.R., Ockenhouse C.F., Richie T.L. DNA prime/Adenovirus boost malaria vaccine encoding P. falciparum CSP and AMA1 induces sterile protection associated with cell-mediated immunity. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 2, doi: 10.1371/journal.pone.0055571

4. Churchyard G.J., Morgan C., Adams E., Hural J., Graham B.S., Moodie Z., Grove D., Gray G., Bekker L.-G., McElrath M.J., Tomaras G.D., Goepfert P., Kalams S., Baden L.R., Lally M., Dolin R., Blattner W., Kalichman A., Figueroa J.P., Pape J., Schechter M., Defawe O., De Rosa S.C., Montefiori D.C., Nabel G.J., Corey L., Keefer M.C. A phase IIA randomized clinical trial of a multiclade HIV-1 DNA prime followed by a multiclade rAd5 HIV-1 vaccine boost in healthy adults (HVTN204). *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 8, doi: 10.1371/journal.pone.0021225.

5. De Barra E., Hodgson S.H., Ewer K.J., Bliss C.M., Hennigan K., Collins A., Berrie E., Lawrie A.M., Gilbert S.C., Nicosia A., McConkey S.G., Hill A.V. A Phase Ia Study to Assess the Safety and Immunogenicity of New Malaria Vaccine Candidates ChAd63 CS Administered Alone and with MVA CS. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 12, doi: 10.1371/journal.pone.0115161.

6. De Santis O., Audran R., Pothin E., Warpelin-Decrausaz L., Vallotton L., Wuerzner G., Cochet C., Estoppey D., Steiner-Monard V., Lonchampt S., Thierry A.C., Mayor C., Bailer R.T., Mbaya O.T., Zhou Y., Ploquin A., Sullivan N.J., Graham B.S., Roman F., De Ryck I., Ballou W.R., Kieny M.P., Moorthy V., Spertini F., Genton B. Safety and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus-vectored Ebola vaccine in healthy adults: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding, phase 1/2a study. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, Vol. 16, no. 3, pp. 311-320.

7. Ewer K.J., O'Hara G.A., Duncan C.J., Collins K.A., Sheehy S.H., Reyes-Sandoval A., Goodman A.L., Edwards N.J., Elias S.C., Halstead F.D., Longley R.J., Rowland R., Poulton I.D., Draper S.J., Blagborough A.M., Berrie E., Moyle S., Williams N., Siani L., Folgori A., Colloca S., Sinden R.E., Lawrie A.M., Cortese R., Gilbert S.C., Nicosia A., Hill A.V. Protective CD8⁺ T-cell immunity to human malaria induced by chimpanzee adenovirus-MVA immunisation. *Nat. Commun.*, 2013, Vol. 4, p. 2836.

8. Ewer K., Rampling T., Venkatraman N., Bowyer G., Wright D., Lambe T., Imoukhuede E.B., Payne R., Fehling S.K., Strecker T., Biedenkopf N., Krähling V., Tully C.M., Edwards N.J., Bentley E.M., Samuel D., Labbé G., Jin J., Gibani M., Minhinick A., Wilkie M., Poulton I., Lella N., Roberts R., Hartnell F., Bliss C., Sierra-Davidson K., Powlson J., Berrie E., Tedder R., Roman F., De Ryck I., Nicosia A., Sullivan N.J., Stanley D.A., Mbaya O.T., Ledgerwood J.E., Schwartz R.M., Siani L., Colloca S., Folgori A., Di Marco S., Cortese R., Wright E., Becker S., Graham B.S., Koup R.A., Levine M.M., Volkmann A., Chaplin P., Pollard A.J., Draper S.J., Ballou W.R., Lawrie A., Gilbert S.C., Hill A.V. A Monovalent Chimpanzee Adenovirus Ebola Vaccine Boosted with MVA. *N. Engl. J. Med.*, 2016, Vol. 374, no. 17, pp. 1635-1646.

9. Green C.A., Scarselli E., Sande C.J., Thompson A.J., de Lara C.M., Taylor K.S., Haworth K., Del Sorbo M., Angus B., Siani L., Di Marco S., Traboni C., Folgori A., Colloca S., Capone S., Vitelli A., Cortese R., Klenerman P., Nicosia A., Pollard A.J. Chimpanzee adenovirus- and MVA-vectored respiratory syncytial virus vaccine is safe and immunogenic in adults. *Sci. Transl. Med.*, 2015, Vol. 7, no. 300, pp. 300ra126.
10. Green C.A., Scarselli E., Voysey M., Capone S., Vitelli A., Nicosia A., Cortese R., Thompson A.J., Sande C.S., de Lara C., Klenerman P., Pollard A.J. Safety and immunogenicity of novel respiratory syncytial virus (RSV) vaccines based on the RSV viral proteins F, N and M2-1 encoded by simian adenovirus (PanAd3-RSV) and MVA (MVA-RSV); protocol for an open-label, dose-escalation, single-centre, phase 1 clinical trial in healthy adults. *BMJ Open*, 2015, Vol. 5, no. 10, doi: bmjopen.bmj.com/content/5/10/e008748.
11. Gurwith M., Lock M., Taylor E.M., Ishioka G., Alexander J., Mayall T., Ervin J.E., Greenberg R.N., Strout C., Treanor J.J., Webby R., Wright P.F. Safety and immunogenicity of an oral, replicating adenovirus serotype 4 vector vaccine for H5N1 influenza: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 study. *Lancet Infect. Dis.*, 2013, Vol. 13, no. 3, pp. 238-250.
12. Hoft D.F., Blazevic A., Stanley J., Landry B., Sizemore D., Kpamegan E., Gearhart J., Scott A., Kik S., Pau M.G., Goudsmit J., McClain J.B., Sadoff J. A recombinant adenovirus expressing immunodominant TB antigens can significantly enhance BCG-induced human immunity. *Vaccine*, 2012, Vol. 30, no. 12, pp. 2098-2108.
13. Ledgerwood J.E., DeZure A.D., Stanley D.A., Novik L., Enama M.E., Berkowitz N.M., Hu Z., Joshi G., Ploquin A., Sitar S., Gordon I.J., Plummer S.A., Holman L.A., Hendel C.S., Yamshchikov G., Roman F., Nicosia A., Colloca S., Cortese R., Bailer R.T., Schwartz R.M., Roederer M., Mascola J.R., Koup R.A., Sullivan N.J., Graham B.S. Chimpanzee adenovirus vector Ebola vaccine – preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 2014.
14. Ledgerwood J.E., Sullivan N.J., Graham B.S. Chimpanzee adenovirus vector Ebola vaccine--preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 2015, Vol. 373, no. 8, p. 776.
15. Liebowitz D., Lindbloom J.D., Brandl J.R., Garg S.J., Tucker S.N. High titre neutralising antibodies to influenza after oral tablet immunisation: a phase 1, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2015, Vol. 15, no. 9, pp. 1041-1048.
16. Milligan I.D., Gibani M.M., Sewell R., Clutterbuck E.A., Campbell D., Plested E., Nuthall E., Voysey M., Silva-Reyes L., McElrath M.J., De Rosa S.C., Frahm N., Cohen K.W., Shukarev G., Orzabal N., van Duijnhoven W., Truysers C., Bachmayer N., Splinter D., Samy N., Pau M.G., Schuitemaker H., Luhn K., Callendret B., Van Hoof J., Douoguih M., Ewer K., Angus B., Pollard A.J., Snape M.D. Safety and Immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, Vol. 315, no. 15, pp. 1610-1623.
17. Ockenhouse C.F., Regules J., Tosh D., Cowden J., Kathcart A., Cummings J., Paolino K., Moon J., Komisar J., Kamau E., Oliver T., Chhoeu A., Murphy J., Lyke K., Laurens M., Birkett A., Lee C., Weltzin R., Wille-Reece U., Sedegah M., Hendriks J., Versteeg I., Pau M.G., Sadoff J., Vanloubbeeck Y., Lievens M., Heerwegh D., Moris P., Guerra Mendoza Y., Jongert E., Cohen J., Voss G., Ballou W.R., Vekemans J. Ad35.CS.01-RTS,S/AS01 heterologous prime boost vaccine efficacy against sporozoite challenge in healthy Malaria-Naïve adults. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 7, doi: [10.1371/journal.pone.0131571](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131571).
18. O'Hara G.A., Duncan C.J., Ewer K.J., Collins K.A., Elias S.C., Halstead F.D., Goodman A.L., Edwards N.J., Reyes-Sandoval A., Bird P., Rowland R., Sheehy S.H., Poulton I.D., Hutchings C., Todryk S., Andrews L., Folgori A., Berrie E., Moyle S., Nicosia A., Colloca S., Cortese R., Siani L., Lawrie A.M., Gilbert S.C., Hill A.V. Clinical assessment of a recombinant simian adenovirus ChAd63: a potent new vaccine vector. *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 205, no. 5, pp. 772-781.
19. Ouédraogo A., Tiono A.B., Kargougou D., Yaro J.B., Ouédraogo E., Kaboré Y., Kangoye D., Bougouma E.C., Gansane A., Henri N., Diarra A., Sanon S., Soulama I., Konate A.T., Watson N.L., Brown V., Hendriks J., Pau M.G., Versteeg I., Wiesken E., Sadoff J., Nebie I., Sirima S.B. A phase 1b randomized, controlled, double-blinded dosage-escalation trial to evaluate the safety, reactogenicity and immunogenicity of an adenovirus type 35 based circumsporozoite malaria vaccine in Burkina Faso healthy adults 18 to 45 years of age. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 11, doi: [10.1371/journal.pone.0078679](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078679).
20. Peters W., Brandl J.R., Lindbloom J.D., Martinez C.J., Scallan C.D., Trager G.R., Tingley D.W., Kabongo M.L., Tucker S.N. Oral administration of an adenovirus vector encoding both an avian influenza A hemagglutinin and a TLR3 ligand induces antigen specific granzyme B and IFN-gamma T cell responses in humans. *Vaccine*, 2013, Vol. 31, no. 13, pp. 1752-1758.
21. Schwartz L., Brown G.V., Genton B., Moorthy V.S. A review of malaria vaccine clinical projects based on the WHO rainbow table. *Malar. J.*, 2012, Vol. 11, p. 11.
22. Sedegah M., Tamminga C., McGrath S., House B., Ganeshan H., Lejano J., Abot E., Banania G.J., Sayo R., Farooq F., Belmonte M., Manohar N., Richie N.O., Wood C., Long C.A., Regis D., Williams F.T., Shi M., Chuang I.,

Spring M., Epstein J.E., Mendoza-Silveiras J., Limbach K., Patterson N.B., Bruder J.T., Doolan D.L., King C.R., Soisson L., Diggs C., Carucci D., Dutta S., Hollingdale M.R., Ockenhouse C.F., Richie T.L. Adenovirus 5-vectored P. falciparum vaccine expressing CSP and AMA1. Part A: safety and immunogenicity in seronegative adults. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 10, doi: 10.1371/journal.pone.0024586.

23. Sedegah M., Hollingdale M.R., Farooq F., Ganeshan H., Belmonte M., Kim Y., Peters B., Sette A., Huang J., McGrath S., Abot E., Limbach K., Shi M., Soisson L., Diggs C., Chuang I., Tamminga C., Epstein J.E., Villasante E., Richie T.L. Sterile immunity to malaria after DNA prime/adenovirus boost immunization is associated with effector memory CD8⁺T cells targeting AMA1 class I epitopes. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 9, doi: 10.1371/journal.pone.0106241.

24. Sedegah M., Hollingdale M.R., Farooq F., Ganeshan H., Belmonte M., Huang J., Abot E., Limbach K., Chuang I., Tamminga C., Epstein J.E., Villasante E. Controlled Human Malaria Infection (CHMI) differentially affects cell-mediated and antibody responses to CSP and AMA1 induced by adenovirus vaccines with and without DNA-priming. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2015, Vol. 11, no. 11, pp. 2705-2715.

25. Sheehan S., Harris S.A., Satti I., Hokey D.A., Dheenadhayalan V., Stockdale L., Manjaly Thomas Z.R., Minhinnick A., Wilkie M., Vermaak S., Meyer J., O'Shea M.K., Pau M.G., Versteeg I., Douoguih M., Hendriks J., Sadoff J., Landry B., Moss P., McShane H. A Phase I, open-label trial, evaluating the safety and immunogenicity of candidate tuberculosis vaccines AERAS-402 and MVA85A, administered by prime-boost regime in BCG-vaccinated healthy adults. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 11, doi: 10.1371/journal.pone.0141687.

26. Sheehy S.H., Duncan C.J., Elias S.C., Biswas S., Collins K.A., O'Hara G.A., Halstead F.D., Ewer K.J., Mahungu T., Spencer A.J., Miura K., Poulton I.D., Dicks M.D., Edwards N.J., Berrie E., Moyle S., Colloca S., Cortese R., Gantlett K., Long C.A., Lawrie A.M., Gilbert S.C., Doherty T., Nicosia A., Hill A.V., Draper S.J. Phase Ia clinical evaluation of the safety and immunogenicity of the Plasmodium falciparum blood-stage antigen AMA1 in ChAd63 and MVA vaccine vectors. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 2, doi: 10.1371/journal.pone.0031208.

27. Smaill F., Jeyanathan M., Smieja M., Medina M.F., Thanthrige-Don N., Zganiacz A., Yin C., Heriazon A., Damjanovic D., Puri L., Hamid J., Xie F., Foley R., Bramson J., Gauldie J., Xing Z. A human type 5 adenovirus-based tuberculosis vaccine induces robust T cell responses in humans despite preexisting anti-adenovirus immunity. *Sci. Trans. Med.*, 2013, Vol. 5, no. 205, pp. 205ra134.

28. Sridhar S. Clinical development of Ebola vaccines. *Ther. Adv. Vaccines*, 2015, Vol. 3, no. 5-6, pp. 125-138.

29. Swadling L., Capone S., Antrobus R.D., Brown A., Richardson R., Newell E.W., Halliday J., Kelly C., Bowen D., Fergusson J., Kurioka A., Ammendola V., Del Sorbo M., Grazioli F., Esposito M.L., Siani L., Traboni C., Hill A., Colloca S., Davis M., Nicosia A., Cortese R., Folgori A., Klenerman P., Barnes E. A human vaccine strategy based on chimpanzee adenoviral and MVA vectors that primes, boosts, and sustains functional HCV-specific T cell memory. *Sci. Transl. Med.*, 2014, Vol. 6, no. 261, pp. 261ra153.

30. Tamminga C., Sedegah M., Regis D., Chuang I., Epstein J.E., Spring M., Mendoza-Silveiras J., McGrath S., Maiolatesi S., Reyes S., Steinbeiss V., Fedders C., Smith K., House B., Ganeshan H., Lejano J., Abot E., Banania G.J., Sayo R., Farooq F., Belmonte M., Murphy J., Komisar J., Williams J., Shi M., Brambilla D., Manohar N., Richie N.O., Wood C., Limbach K., Patterson N.B., Bruder J.T., Doolan D.L., King C.R., Diggs C., Soisson L., Carucci D., Levine G., Dutta S., Hollingdale M.R., Ockenhouse C.F., Richie T.L. Adenovirus-5-vectored P. falciparum vaccine expressing CSP and AMA1. Part B: safety, immunogenicity and protective efficacy of the CSP component. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 10, doi: 10.1371/journal.pone.0025868.

31. Tamminga C., Sedegah M., Maiolatesi S., Fedders C., Reyes S., Reyes A., Vasquez C., Alcorta Y., Chuang I., Spring M., Kavanaugh M., Ganeshan H., Huang J., Belmonte M., Abot E., Belmonte A., Banania J., Farooq F., Murphy J., Komisar J., Richie N.O., Bennett J., Limbach K., Patterson N.B., Bruder J.T., Shi M., Miller E., Dutta S., Diggs C., Soisson L.A., Hollingdale M.R., Epstein J.E., Richie T.L. Human adenovirus 5-vectored Plasmodium falciparum NMRC-M3V-Ad-PfCA vaccine encoding CSP and AMA1 is safe, well-tolerated and immunogenic but does not protect against controlled human malaria infection. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2013, Vol. 9, no. 10, pp. 2165-2177.

32. Tapia M.D., Sow S.O., Lyke K.E., Haidara F.C., Diallo F., Doumbia M., Traore A., Coulibaly F., Kodio M., Onwuchekwa U., Sztein M.B., Wahid R., Campbell J.D., Kieny M.P., Moorthy V., Imoukhuede E.B., Rampling T., Roman F., De Ryck I., Bellamy A.R., Dally L., Mbaya O.T., Ploquin A., Zhou Y., Stanley D.A., Bailer R., Koup R.A., Roederer M., Ledgerwood J., Hill A.V., Ballou W.R., Sullivan N., Graham B., Levine M.M. Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.*, 2016, Vol. 16, no. 1, pp. 31-42.

33. Walsh D.S., Owira V., Polhemus M., Otieno L., Andagalu B., Ogotu B., Waitumbi J., Hawkrigide A., Shepherd B., Pau M.G., Sadoff J., Douoguih M., McClain J.B. Adenovirus type 35-vectored tuberculosis vaccine has

an acceptable safety and tolerability profile in healthy, BCG-vaccinated, QuantiFERON®-TB Gold (+) Kenyan adults without evidence of tuberculosis. *Vaccine*, 2016, Vol. 34, no. 21, pp. 2430-2436.

34. Zhang J. Advances and future challenges in recombinant adenoviral vectored h5n1 influenza vaccines. *Viruses*, 2012, Vol. 4, no. 11, pp. 2711-2735.

35. Zhu F.C., Hou L.H., Li J.X., Wu S.P., Liu P., Zhang G.R., Hu Y.M., Meng F.Y., Xu J.J., Tang R., Zhang J.L., Wang W.J., Duan L., Chu K., Liang Q., Hu J.L., Luo L., Zhu T., Wang J.Z., Chen W. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet*, 2015, Vol. 385, no. 9984, pp. 2272-2279.

Авторы:

Черенова Л.В. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории молекулярной биотехнологии ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Кашиго Т.В. — к.б.н., научный сотрудник лаборатории клеточной микробиологии ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Саядян Х.С. — д.м.н., профессор, кафедра фармацевтической технологии и фармакологии ГБОУ ВПУ «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Шмаров М.М. — д.б.н., заведующий лабораторией молекулярной биотехнологии ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Cherenova L.V., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Molecular Biotechnology, N. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Kashtigo T.V., PhD (Biology), Research Associate, Laboratory of Cellular Microbiology, N. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Saiadian Kh.S., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacology, First Moscow I. Sechenov State Medical University, Moscow, Russian Federation

Shmarov M.M., PhD, MD (Biology), Head, Laboratory of Molecular Biotechnology, N. Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

Поступила 14.09.2016
Отправлена на доработку 19.06.2017
Принята к печати 19.07.17

Received 14.09.2016
Revision received 19.06.2017
Accepted 19.07.2017