

РАЗРАБОТКА ВАКЦИН НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ: ОБЗОР ЗАРУБЕЖНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ (ЧАСТЬ 1)

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. Для многих инфекционных заболеваний, представляющих серьезную опасность для человека, до сих пор не разработаны эффективные способы лечения и профилактики. В настоящее время одним из наиболее действенных и доминирующих способов профилактики массовых вспышек вирусных и бактериальных инфекций является иммунизация населения с помощью вакцин. При этом массовая иммунизация способствует уменьшению количества переносчиков инфекций, что значительно снижает возможность распространения заболеваний. Новейшей разработкой, которая демонстрирует большой потенциал возможного использования, являются генно-инженерные вакцины на основе аденовирусных векторов, многие из которых уже находятся на той или иной стадии клинических испытаний. Генетическая иммунизация с использованием рекомбинантных аденовирусов основана на доставке в клетки человека только генов, кодирующих синтез необходимых антигенов, что позволяет не использовать при получении вакцин живые патогенные вирусы или бактерии, делая при этом технологию получения вакцин универсальной. При этом значительно сокращается время получения вакцинного препарата и, соответственно, разработки и создания новых вакцин, что является важным фактором при угрозе возникновения эпидемий и пандемий. Среди преимуществ аденовирусных векторов — высокая способность к проникновению в клетки человека, способность вызывать как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, при их введении в организм человека происходит достаточно длительная и активная наработка антигенов, безопасность в использовании, простота получения препаративных количеств вакцин. В данном обзоре мы планируем привести сведения о проводимых в настоящее время за рубежом клинических испытаниях вакцин на основе аденовирусных векторов против различных инфекционных заболеваний. Будут рассмотрены параметры отбора добровольцев, участвующих в испытаниях, схемы, используемые при вакцинации, дозы и способы введения препаратов, приведены результаты завершённых 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 1)

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

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

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

Abstract. There are no effective approaches to treatment and prevention of many infectious diseases representing a significant danger to humans. So far, mass vaccine immunization is among the most efficient

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, 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, № 2. С. 111–126.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-111-126
© Черенова Л.В. и соавт., 2017

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. 2, pp. 111–126.
doi: 10.15789/1563-0625-2017-2-111-126
DOI: 10.15789/1563-0625-2017-2-111-126

and widely used approaches to prevent outbreaks of viral and bacterial infections. Mass immunization helps to reduce the number of carriers of infections, thus significantly decreasing probability of infection dissemination. Recent promising developments include genetically engineered vaccines based on adenoviral vectors, many of which are already at various stages of clinical trials. Genetic immunization with recombinant adenovirus-based vaccines allows delivery of the genes encoding only required antigens to human cells, thus allowing avoidance of conventional vaccines, e.g., live pathogenic viruses and bacteria, and providing versatile technologies for vaccine development. These advances significantly reduce the time needed for vaccine production and, respectively, the development and creation of new vaccines, thus being an important factor in decreasing risk of epidemics and pandemics. Advantages of adenoviral vectors include high ability of penetration into human cells, a potential for induction of both humoral and cellular immune response, rather long and active production of antigens following administration of adenoviral vectors into the human, safe usage, ease of obtaining preparative quantities of vaccines. In this review, we provide information about the ongoing worldwide clinical trials of adenoviral vector-based vaccines against various infectious diseases, like as to consider selection parameters of volunteers participating in the testing, vaccination schedule, doses and methods 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

С каждым годом растет число генно-инженерных вакцин, которые находятся в процессе клинических испытаний. И хотя все этапы клинических испытаний занимают годы, уже недалек тот день, когда использование подобных препаратов прочно войдет в медицинскую практику, что вызывает необходимость заранее знакомить с ними не только научных работников, но и практикующих врачей.

В нашем обзоре будут рассмотрены 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. Информация на сайте предоставляется главным исследователем или спонсором клинического исследования. Регистрация на данном веб-ресурсе является добровольной, однако с каждым годом все больше специалистов стремятся зарегистрировать свои исследования. Поддержку веб-сайта осуществляет Национальная библиотека медицины (National Library of Medicine [NLM]) Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health [NIH]). Исследования, представленные в базе данных, проводятся не только в США, но и в 189 странах мира.

Согласно данным сайта ClinicalTrials.gov, в настоящее время клинические испытания (фаза 1-4) прошли или проходят более сотни вакцин на основе аденовирусных векторов. С какими же патогенами предлагается бороться в будущем при помощи генно-инженерных технологий? На первом месте, несомненно, находится ВИЧ (вирус иммунодефицита человека), далее следуют вирус Эбола, малярия, грипп, туберкулез,

гепатит С, сибирская язва и респираторно-синцитиальный вирус (RSV). Стоит отметить, что все вышеперечисленные возбудители либо вызывают латентные или хронические заболевания, либо не приводят к выработке стерильного иммунитета после перенесенного заболевания, либо характеризуются внутривидовой изменчивостью (антигенная изменчивость, антигенный дрейф, серологическая изменчивость, мутации и т.д.), 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 и особыми природными свойствами, которые позволяют доставлять чужеродный генетический материал в клетки человека. Среди преимуществ аденовирусов как генно-инженерных вакцин – их естественный механизм взаимодействия с клеткой и проникновения в клетку, способность обеспечивать довольно длительную экспрессию антигена, при этом вирусная оболочка защищает антиген, встроенный в вирусный геном, способность активировать врожденный иммунный ответ. Используемые для создания вакцин рекомбинантные аденовирусы, как правило, являются репликативно-дефектными и безопасными, так как у них делетированы ответственные за репликацию вируса в клетках участки генома. 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 первой части обзора нами будут рассмотрены общие вопросы применения аденовирусных векторов в качестве вакцин: типы используемых аденовирусов, дозы, способы и схемы вакцина-

ции, параметры отбора добровольцев, а также вакцины против ВИЧ на основе аденовирусных векторов, участвующие в клинических испытаниях.

Аденовирусные векторы

Используемые в клинических испытаниях векторы на основе аденовирусов можно разделить на две большие группы: векторы на основе аденовирусов человека и векторы на основе аденовирусов животных. Среди аденовирусов человека, используемых в качестве средства доставки антигенов, наиболее изученным и распространенным является аденовирус человека 5 серотипа (Ad5). В последнее время его используют преимущественно в прайм-буст схемах вакцинации в комбинации с ДНК либо с другим вирусным вектором (например, аденовирусом другого типа, вирусом осповакцины). Также используются химерные аденовирусные векторы — так, в исследовании, заявленном Национальным институтом аллергологии и инфекционных болезней США (National Institute of Allergy and Infectious Diseases [NIAID]), используется вектор на основе Ad5, гексон которого заменен на гексон аденовируса 48 серотипа с целью изменения тропности вируса [3]. Как известно, аденовирусы способны проникать в широкий спектр клеток: эпителий дыхательных путей, эндотелиальные, мышечные, гематопозитические, дендритные, первичные опухолевые и другие типы клеток организма [12, 22, 46]. При этом определенный серотип аденовируса способен к проникновению в определенный тип клеток, что используется для создания аденовекторов со специфической направленностью, так называемых таргетных векторов. Применение генно-инженерных вакцин на основе Ad5 может быть ограничено наличием предсуществующего иммунного ответа у людей, уже встречавшихся ранее с этим вирусом (а это достаточно большая часть популяции людей — в зависимости от региона от 45 до 90%) [41, 49]. Однако, согласно литературным данным, при интраназальном способе введения вакцины на основе Ad5 можно избежать подобных неблагоприятных явлений [17]. Также использование различных методов увеличения экспрессии антигена в составе аденовирусного вектора приводит к тому, что иммунная система при введении такой вакцины сосредотачивается на ответе к данному антигену, вызывая уменьшение иммунного ответа к белкам самого аденовируса [51]. Достаточно широкое распространение в качестве векторов в клинических исследованиях получили аденовирусы человека 35 серотипа (Ad35), 26 серотипа (Ad26), 4 серотипа (Ad4), 6 и 7 серотипов (Ad6 и Ad7), что позволяет исследователям также обойти проблему предсуществующего иммунного ответа на Ad5 и получить вектор с повышенной тропностью к определенным клеткам и тканям.

Среди векторов на основе аденовирусов животных в клинических исследованиях применяются векторы на основе аденовирусов обезьян — аденовирус шимпанзе 3 серотипа (ChAd3) и аденовирус шимпанзе 63 серотипа (ChAd63). Их использование также снимает проблему предсуществующего иммунитета по отношению к аденовирусам человека, так как в человеческой популяции уровень наличия предсуществующих антител к вектору на основе аденовирусов обезьян крайне низок (в США и странах Африки около 5% населения) [18, 28]. Стоит отметить, что данные векторы показывают сравнимые с Ad5 уровни иммуногенности и защитной эффективности, а также демонстрируют наличие эффективного клеточного иммунного ответа в доклинических исследованиях, не вызывая патологических изменений и заболеваний у человека. Филогенетические исследования аденовирусов шимпанзе показали их высокую гомологию с одноклеточными аденовирусами человека, продемонстрировав и значительное геномное сходство, что позволяет выращивать рекомбинантные аденовирусы шимпанзе в культурах клеток, адаптированных для получения рекомбинантных аденовирусов человека (например, HEK293). При этом в полученных препаратах было продемонстрировано отсутствие репликативно-компетентных аденовирусов шимпанзе [42].

Параметры отбора добровольцев

Для участия в клинических испытаниях, как правило, отбирались здоровые добровольцы в возрасте от 18 до 50 лет, мужчины и женщины. Верхняя граница возрастного ценза для испытуемых могла колебаться от 35 до 65 лет, в зависимости от целей исследования. Женщины обязательно проходят тест на беременность и предупреждаются о необходимости использования контрацепции для предупреждения наступления беременности. Также, при необходимости, для проведения исследований могут быть отобраны люди, являющиеся носителями хронических инфекций, против которых направлена вакцина, либо лица с высокой опасностью заражения ими (например, ВИЧ). Достаточно часто при отборе добровольцев для испытаний вакцин на основе аденовирусов их тестируют на наличие предсуществующего иммунного ответа на данный тип вектора. По результатам анализов крови отбираются добровольцы с низким уровнем иммунного ответа или его полным отсутствием. В некоторых исследованиях в эксперимент берут добровольцев с предсуществующим иммунным ответом, выделяя их в отдельную группу.

Схемы вакцинации

В последнее время наиболее эффективной для вакцинации с использованием аденовекторов является схема комбинированной или прайм-буст вакцинации, что позволяет получить более

сильный иммунный ответ по сравнению с ранее использовавшимися схемами с одной прививкой. Схема прайм-буст вакцинации подразумевает, что вначале происходит праймирование иммунного ответа (или индукция клеточного иммунного ответа) при помощи ДНК или вектора, несущего ген патогена, а затем иммунный ответ бустится (или индуцируется гуморальный иммунный ответ) также с использованием вектора или ДНК. Аденовекторы используют в комбинации с ДНК-вакцинами [32, 45], вектором на основе вируса осповакцины [42, 47] или другими аденовекторами [6]. Согласно литературным данным, сроки между введением прайм- и буст-компонентов вакцины могут иметь решающее значение для достижения полной защиты [13]. В связи с этим возникает необходимость для каждой конкретной генно-инженерной вакцины тщательно изучить разные режимы и схемы ее введения для получения максимального эффекта от вакцинации, поэтому во многих клинических исследованиях компоненты вакцины вводятся в различных сочетаниях с разными временными интервалами, исследуется длительность иммунитета между прививками. Также находят применение и схема комбинации в составе вакцины нескольких аденовекторов одного типа, несущих различные антигены [14, 48].

Используемые дозы вакцин

Как правило, векторы на основе Ad5 вводятся в дозах 10^8 - 10^{11} ОЕ или вирусных частиц (вч). Для Ad4 исследуемые дозы составляют 10^3 - 10^{11} вч, Ad6 — 10^8 - 10^{11} вч, Ad26 — 10^9 - 10^{11} вч (чаще используется доза 5×10^{10} вч), Ad35 — 10^8 - 10^{11} вч. Для векторов на основе аденовирусов обезьян используют следующие дозы: для ChAd3 используемые дозы 10^9 - 10^{10} вч, для ChAd63 — 10^8 - 10^{11} вч. Все используемые дозы аденовекторов безопасны.

Способы введения вакцин

Преимущественным способом введения вакцин на основе аденовекторов является внутримышечная иммунизация, в большинстве исследований — в дельтовидную мышцу. Для вакцинации используются как стандартные шприцы, так и Biojector — шприц-пистолет с газовым патроном для массовой вакцинации без применения иглы. Стоит отметить, что в результате экспериментов с использованием Biojector у добровольцев увеличивалась частота местных реакций на введение вакцины, однако иммунный ответ на вакцину при использовании иглы либо Biojector не отличался [44], хотя ранее были получены данные о более высоком иммунном ответе у людей, получивших вакцину с помощью Biojector [23]. В ряде исследований сравнивался внутримышечный, внутрикожный и подкожный способ введения вакцин на основе аденовекторов человека и обезьян. Согласно полученным данным, у добровольцев, вакцинированных внутримышечно, местные

неблагоприятные реакции (зуд, покраснение, отек, боль и т.д.) наблюдались значительно реже по сравнению с добровольцами, которым аденовектор вводился двумя другими способами [20, 32, 42]. Для вакцинации против гриппа Ad4 и Ad5 используются интраназально в виде спрея и перорально в составе кишечнорастворимых капсул [25, 35]. В силу своих особенностей (вирус обладает большей тропностью к слизистым оболочкам), для Ad4 характерен оральный способ вакцинации для профилактики и лечения не только вируса гриппа, но и бактерий сибирской язвы и ВИЧ (NCT01979406 и NCT01989533, PaxVax Inc.). Также против ВИЧ используется вакцина в виде капсул с оральным способом введения на основе Ad26 (NCT02366013, International AIDS Vaccine Initiative). Для вакцинации против туберкулеза Ad5 предполагается доставлять в дыхательные пути в виде аэрозоля при помощи небулайзера (NCT02337270, McMaster University).

Вакцины против ВИЧ (табл. 1)

Неудачными стали клинические испытания трехвалентной вакцины против ВИЧ на основе Ad5, предложенной Merck Sharp & Dohme Corp. — MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef (V520). Несмотря на то, что вакцина была безопасна и показала у здоровых добровольцев Т-клеточный иммунный ответ на ВИЧ-антигены, ее использование у ВИЧ-инфицированных и добровольцев с высоким риском заражения не дало достоверных отличий от групп, получавших плацебо, наблюдался незначительный или краткосрочный эффект вирусной супрессии [21, 34]. При этом полученные в результате клинических испытаний данные позволили предположить повышенный риск инфицирования ВИЧ, связанный с иммунизацией вакцинами данного типа, что привело к остановке вакцинации данным препаратом. Наиболее высокой восприимчивость к ВИЧ-инфекции была вскоре после вакцинации, однако через 18 месяцев от начала проведения вакцинации этот риск снижался, особенно в группах с мужчинами, которым не было сделано обрезание и/или Ad5-серопозитивными [19]. Стоит отметить, что риск инфицирования не зависел от количества полученных доз вакцины [24]. Дальнейшее изучение групп добровольцев с высоким риском инфицирования показало, что для мужчин, имевших половые контакты с мужчинами и получавших вакцину, риск заражения ВИЧ был связан с предсуществующим инфицированием их вирусом простого герпеса 2 типа [5]. В связи с необходимостью дальнейшего изучения возможных рисков для испытуемых прививки данной вакциной были прекращены (<http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2013/Pages/phambili.aspx>).

Проведенные через три года после остановки программы вакцинации исследования продемон-

стрировали отсутствие в дальнейшем различий в риске ВИЧ-инфицирования у обрезанных и необрезанных мужчин, а также у людей с предсуществующим иммунитетом к Ad5 и без него, однако в вакцинированной группе продолжали преобладать случаи ВИЧ-инфицирования по сравнению с группой плацебо [39]. Также в этом исследовании было продемонстрировано отсутствие эффекта от введения вакцины у женщин.

Для экспериментов с такого же типа аденовектором VRC-HIVADV014-00-VP (NIAD в сотрудничестве с HIV Vaccine Trials Network) при проведении фазы 2 клинических испытаний прививки также были приостановлены [26]. Вакцина VRC-HIVADV014-00-VP была создана на основе рекомбинантных Ad5, несущих гены ВИЧ-1 Gag/Pol полипротеин из клада В и ВИЧ-1 Env гликопротеин из клада А, В и С, репликативно-дефектных. Соотношение векторов в вакцине 3:1:1:1. На ранних этапах клинических испытаний было показано, что вакцина не дает значительных побочных эффектов, большая реактогенность на ее введение наблюдается при более высокой дозе (10^{11} ОЕ). При этом единичная инъекция вакцины вызывала образование как гуморального, так и клеточного ($CD4^+$, $CD8^+$) иммунного ответа, у добровольцев без предсуществующего иммунного ответа к Ad5 он был несколько выше [15]. На следующих этапах данная вакцина исследовалась при использовании в прайм-буст схемах с ДНК-вакциной, где была продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность данной комбинации. Согласно полученным данным, при использовании прайм-буст режима вакцинации иммунный ответ был выше на порядок, вакцина вызывала как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ, причем клеточный иммунный ответ был долгосрочным — на протяжении более 6 месяцев [23, 33, 44]. Использование в схемах вакцинации различных вариантов ДНК-вакцин в комбинации с аденовирусным вектором приводило как к выработке Т-клеточного иммунного ответа у 60-80% испытуемых [20, 31], так и к низкому уровню клеточного иммунного ответа [32]. При этом у добровольцев с предсуществующим иммунным ответом к Ad5 Т-клеточный иммунный ответ на введение вакцины был менее выражен [16], а, согласно другому исследованию, уровень предсуществующего иммунитета к Ad5 не влиял на реактогенность вакцины и иммунный ответ на антигены ВИЧ [29]. При исследовании вакцины на ВИЧ-инфицированных добровольцах с одновременным применением антиретровирусной терапии было показано улучшение масштабности, широты и полифункциональности Т-клеточного иммунного ответа [14]. Тем не менее, при проведении испытаний вакцины на добровольцах с высоким риском заражения положительные результаты получены не были,

по сравнению с плацебо вакцина не оказывала профилактического эффекта, при этом были получены данные о более частом заражении ВИЧ мужчин, получавших вакцину и имеющих предсуществующий иммунитет к Ad5, в связи с чем в апреле 2013 года комиссия по безопасности рекомендовала прекратить проведение прививок [26]. Однако после того, как данный вектор был иначе структурирован, заявлены еще два клинических испытания с его использованием, но эксперименты продолжаются и результаты исследований не представлены.

В 2009 году было представлено клиническое исследование, в котором для вакцинации против ВИЧ предлагалось использовать схему гетерологичной прайм-буст вакцинации вектором на основе Ad5 и вектором на основе модифицированного вируса осповакцины (NYVAC-B — New York Vaccinia vector). Использование векторов разного типа снимает проблему выработки вирус-нейтрализующих антител при повторной вакцинации и ослаблении иммунного ответа на целевые антигены, а многообещающие результаты использования поксвирусных векторов в клинических испытаниях вакцин против ВИЧ делают подобную стратегию весьма оправданной [10, 38]. Согласно полученным в результате испытаний данным, введение вакцин вызывало выработку как гуморального, так и клеточного иммунного ответа, более выраженный иммунный ответ на введение вакцин наблюдался в группах, где аденовектор использовался в качестве прайм-вакцины [11]. При этом использование высоких доз аденовирусного вектора (1×10^{10} БОЕ) вызывало более значительную выработку нейтрализующих антител. Гуморальный иммунный ответ на антигены ВИЧ детектировался в течение длительного времени — более 6 месяцев. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности подобных схем вакцинации.

Еще в одном заявленном клиническом испытании предлагается использовать в качестве вакцины химерный аденовирусный вектор, в котором Ad5 содержит вставку гипервариабельной области гексона аденовируса 48 серотипа (Ad5HVR48.EnvA.01). По результатам клинических испытаний, данная вакцина безопасна, хорошо переносится и иммуногенна во всех исследуемых дозах, иммунный ответ сохранялся до 52 недели. На 28 неделе титр вируснейтрализующих антител к Ad48 был в 1,7 раза выше, чем к Ad5, что демонстрирует первоочередное образование аденовирус-нейтрализующих антител против гипервариабельных регионов гексонов [3].

В связи с определенными неудачами при испытаниях вакцин на основе Ad5 все большее внимание в области разработки вакцин против ВИЧ уделяется аденовекторам другого типа —

ТАБЛИЦА 1. ВАКЦИНЫ НА ОСНОВЕ АДЕНОВИРУСНЫХ ВЕКТОРОВ ПРОТИВ ВИЧ

TABLE 1. VACCINES AGAINST HIV 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	MRKAd5 HIV-1 gag/pol/nef, Merck Sharp & Dohme Corp. Антигены gag/pol/nef клад В gag/pol/nef clade B antigens	Фаза 2 Phase 2
	VRC-HIVADV014-00-VP, NIAD в сотрудничестве с HIV Vaccine Trials Network Соотношение векторов в вакцине 3:1:1:1, антигены gag/ pol клад В и Env клад А, В и С VRC-HIVADV014-00-VP, NIAD in cooperation with HIV Vaccine Trials Network. Ratio of the vectors in vaccine was 3:1:1:1, antigens gag/pol, clade B and Env, clades A, B,C	Фаза 2 Phase 2
	Совместно с поксвирусом, Ad5 и NYVAC, HIV Vaccine Trials Network. Ad5 содержит антигены gag/ pol клад В и gp140 клад А, В и С. NYVAC содержит антигены gag/pol/nef и gp120 клад В Together with poxvirus, Ad5 and NYVAC, HIV Vaccine Trials Network. Ad5 contains gag/pol, clade B and gp140, clades A,B,C antigens. NYVAC contains gag/pol/nef and gp120 clade B antigens	Фаза 1 Phase 1
Химерный аденовирус человека 5 серотипа Chimeric human adenovirus serotype 5	Ad5HVR48.EnvA.01, NIAID Содержит вставку гипервариабельной области гексона Ad48 и антиген Env клад А ВИЧ-1 Ad5 contains hypervariable regions of Ad serotype 48 hexon, and Env antigen, clade A HIV-1	Фаза 1 Phase 1
Аденовирус человека 26 серотипа Human adenovirus serotype 26	Ad26.ENVA.01, Crucell Holland BV. Содержит антиген Env клад А ВИЧ-1 Ad26 contains antigen Env, clade A HIV-1	Фаза 1 Phase 1
	Совместно с поксвирусом, Ad26.ENVA.01 и MVA Mosaic, Crucell Holland BV. Ad26 содержит антиген Env клад А ВИЧ-1, поксвирус содержит две мозаичные вставки антигенов Together with poxvirus, Ad26.ENVA.01 and MVA Mosaic, Crucell Holland BV. Ad26 contains antigen Env, clade A HIV-1, poxvirus contains two mosaic HIV inserts	Фаза 1 Phase 1

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
$1,5 \times 10^{10}$ вч внутримышечно $1,5 \times 10^{10}$ vp intramuscularly	Здоровые добровольцы, добровольцы с высоким риском заражения ВИЧ и ВИЧ-инфицированные Healthy volunteers, volunteers at a high risk for infection and HIV-infected persons	Проведение прививок прекращено досрочно, вакцина неэффективна, риск заражения после вакцинации увеличивался [19, 21, 24, 34, 39] Vaccination has been terminated before time, the vaccine was not effective, infection risk increased after vaccination [19, 21, 24, 34, 39]
Как отдельно, так и в прайм-буст схемах с ДНК-вакциной. 10^{10}-10^{11} ОЕ, внутримышечно Individually and in prime-boost schedules with DNA-vaccine. 10^{10} to 10^{11} OU intramuscularly	Здоровые добровольцы, с высоким риском заражения и ВИЧ-инфицированные добровольцы, получающие антиретровирусную терапию Healthy volunteers, volunteers at a high infection risk and HIV-infected volunteers receiving antiretroviral therapy	Проведение прививок прекращено. Прайм-буст вакцинация вызывала образование более высокого и более длительного как гуморального, так и клеточного иммунного ответа [23, 33, 44]. У добровольцев с повышенным риском заражения не давала профилактического эффекта [26] Vaccination has been terminated before time. Prime-boost vaccination has caused formation of higher and longer humoral and cellular immune response [23, 33, 44]. In high-infection risk volunteers, no preventive effect was achieved [26]
Прайм-буст схема. 1×10^8 – 1×10^{10} вч, внутримышечно Prime-boost scheme, 1×10^8 to 1×10^{10} vp intramuscularly	Без предсуществующего иммунитета к Ad5 Without pre-existing immunity to Ad5	Иммунный ответ был значительно выше при использовании Ad5 в качестве прайм-вакцины. С увеличением дозы Ad5 увеличивалось его связывание и образование вируснейтрализующих антител [11] The immune response was higher when using Ad5 as a prime vaccine. Higher Ad5 priming doses significantly increased binding and production of virus-neutralizing antibodies [11]
1×10^9 – 1×10^{11} вч, внутримышечно 1×10^9 to 1×10^{11} vp intramuscularly	Без предсуществующего иммунитета к Ad5 или Ad48 Without pre-existing immunity to Ad5 and Ad48	Вакцина безопасна, хорошо переносится, иммуногенна. Иммунный ответ на вакцину детектировался на протяжении 52 недель. Титр вируснейтрализующих антител выше к Ad48, чем к Ad5 [3] The vaccine is safe, well tolerated, immunogenic. Immune response to the vaccine was detected for 52 weeks. The titers of neutralizing antibodies to Ad48 are higher than to Ad5 [3]
5×10^{10} вч, внутримышечно 5×10^{10} vp intramuscularly	Здоровые добровольцы с предсуществующим иммунитетом к Ad26 и без него Healthy volunteers with/without pre-existing immunity to Ad26	Вакцина безопасна, хорошо переносится. Вызывает длительный иммунный ответ (до 52 недель), как гуморальный, так и клеточный. Предсуществующий иммунный ответ не влияет на иммуногенность вакцины [2, 4, 7] The vaccine is safe, well tolerated. Induces prolonged immune response (up to 52 weeks), both humoral and cellular. Pre-existing immune response does not affect immunogenicity of the vaccine [2, 4, 7]
Прайм-буст схема, 5×10^{10} вч Ad26 и 1×10^8 БОЕ осповакцины, внутримышечно Prime-boost scheme, 5×10^{10} vp Ad26 and 1×10^8 PFU MVA Mosaic intramuscularly	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 человека 26 серотипа Human adenovirus serotype 26	Ad26.Mos.HIV с белком gp140 ВИЧ-1 клад С и добавлением адъюванта фосфата алюминия, Crucell Holland BV. Смесь аденовирусных векторов, один со вставкой антигена Env и два со вставками gag/ pol Ad26.Mos.HIV with glycoprotein 140 HIV-1 clade C and adjuvant aluminum phosphate, Crucell Holland BV. Mix of adenoviral vectors, one with the insert Env sequence and two vectors with inserts gag/pol sequence	Фаза 1 Phase 1
	Совместно с поксвирусом и белком gp140 ВИЧ-1 клад С, Ad26.Mos.HIV и MVA Mosaic, Crucell Holland BV. Содержат антигены Env и gag/ pol Together with poxvirus and glycoprotein 140 HIV-1, clade C, Ad26.Mos.HIV and MVA Mosaic, Crucell Holland BV. Viral vectors contain antigens Env and gag/pol	Фаза 2 Phase 2
	rcAd26.MOS1.HIV-Env, International AIDS Vaccine Initiative. Содержит мозаичные антигены ВИЧ и антиген Env Ad26 contains mosaic HIV antigens and Env	Фаза 1 Phase 1
Аденовирус человека 26 серотипа и 35 серотипа Human adenovirus serotype 26 and serotype 35	Ad26.ENVA.01 и Ad35-ENV, International AIDS Vaccine Initiative. Оба вектора содержат антиген Env клад А ВИЧ-1 Ad26.ENVA.01 and Ad35-ENV, International AIDS Vaccine Initiative. Both vectors contain Env, clade A HIV-1 antigen	Фаза 1 Phase 1
Аденовирус человека 5 серотипа и 35 серотипа Human adenovirus serotype 5 and serotype 35	VRC-HIVADV027-00-VP (rAd35-EnvA) и VRC-HIVADV038-00-VP (rAd5-EnvA), NIAD. Содержат антигены Env клад А VRC-HIVADV027-00-VP (rAd35-EnvA) and VRC-HIVADV038-00-VP (rAd5-EnvA), NIAD. Both vectors contain Env, clade A HIV-1 antigen	Фаза 1 Phase 1
Аденовирус человека 35 серотипа Human adenovirus serotype 35	Ad35-GRIN совместно с адъювантной вакциной, International AIDS Vaccine Initiative. Адъювантная вакцина – фьюжн-белок F4, содержащий антигены p24, RT, Nef, p17 клад В с адъювантной системой AS01 GSK. Ad35-GRIN – модифицированные антигены Gag/RT/Int/Nef клад А Ad35-GRIN together with adjuvant vaccine, International AIDS Vaccine Initiative. Adjuvant vaccine is fusion protein F4, containing p24, RT, Nef, p17, clade B antigens with AS01 GSK adjuvant system. Ad35-GRIN contains modified Gag/RT/Int/Nef antigens, clade A	Фаза 1 Phase 1

Таблица 1 (продолжение)

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
5 × 10¹⁰ вч, 250 мкг белка, внутримышечно 5 × 10 ¹⁰ vp Ad26, 250 µg of protein intramuscularly	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Не опубликованы Not published
5 × 10¹⁰ вч для Ad26, 10⁸ БОЕ для поксвируса, 50-250 мкг белка, внутримышечно 5 × 10 ¹⁰ vp Ad26, 10 ⁸ PFU MVA Mosaic, 50-250 µg of protein intramuscularly	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Не опубликованы Not published
1 × 10⁸ – 1 × 10¹¹ вч, в капсулах, перорально 1 × 10 ⁸ to 1 × 10 ¹¹ vp, in capsules <i>per os</i>	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Не опубликованы Not published
Прайм-буст схемы, 5 × 10¹⁰ вч для Ad26 и Ad35 Prime-boost schemes, 5 × 10 ¹⁰ vp Ad26 and Ad35 intramuscularly	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Не опубликованы Not published
Прайм-буст схемы как совместно, так и отдельно в комбинации с ДНК-вакциной. 1 × 10¹⁰ БОЕ для Ad35, 4 мкг для Ad5 и ДНК-вакцины Prime-boost schedules, together and separately with DNA-vaccine. 1 × 10 ¹⁰ PFU Ad35, 4 mg Ad5 and DNA	Отдельные группы с предсуществующим иммунитетом к Ad5 и без него Separate group of volunteers with/without pre-existing immunity to Ad5	Не опубликованы Not published
Прайм-буст схемы или совместно, для Ad35 2 × 10¹⁰ вч, для адъювантной вакцины 4 мкг, внутримышечно Prime-boost schemes or together, 2 × 10 ¹⁰ vp Ad35, 4 µg adjuvant vaccine, intramuscularly	Без предсуществующего иммунитета к Ad35 Without pre-existing immunity to Ad35	Образование как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. Иммунный ответ детектировался в течение года после вакцинации, более значительным он был в группе с Ad35 в качестве прайм-вакцины и при одновременном введении вакцин. Независимо от режима вакцинации наблюдалось ингибирование аденовируса [43] Induction of both humoral and cellular immune response was observed. Immune response was detectable over 1 year after vaccination, the response rate was higher when Ad35 was the priming vaccine and in the co-administration groups. Independently of vaccination method, inhibition of adenovirus was observed [43]

Тип аденовирусного вектора Type of adenoviral vectors	Вакцины и антигены Vaccines and antigens	Фаза клинических испытаний Clinical trial phase
Аденовирус человека 35 серотипа Human adenovirus serotype 35	Ad35-GRIN/ENV совместно с ДНК-вакциной HIV-MAG с/без адъювантом GENEVAX® IL-12, International AIDS Vaccine Initiative. Ad35-GRIN/ENV содержит два вектора с антигенами Gag/RT/Int/Nef клад А и антигеном Env клад А (gp140). HIV-MAG содержит две плазмиды с антигенами Gag/Pol клад В и Nef/Tat/Vif клад В и Env клад В (gp160) Ad35-GRIN/ENV together with DNA-vaccine HIV-MAG with/without adjuvant GENEVAX® IL-12, International AIDS Vaccine Initiative. Ad35-GRIN/ENV contains two vectors with Gag/RT/Int/Nef clade A antigens and Env clade A (gp140) antigen. HIV-MAG contains two plasmid with Gag/Pol clade B and Nef/Tat/Vif, clade B and Env, clade B (gp160) antigens	Фаза 1 Phase 1
Аденовирус человека 4 серотипа Human adenovirus serotype 4	Ad4-mgag и Ad4-EnvC150, NIAID и PaxVax, Inc. Живые, репликативно-компетентные вакцины, содержащие антигены Gag и Env клад С, в качестве буст-вакцины белок gp120 ВИЧ Ad4-mgag and Ad4-EnvC150, NIAID and PaxVax, Inc. Live, replication-competent vaccines, containing Gag and Env, clade C antigens; bivalent HIV gp120 glycoprotein as a booster vaccine	Фаза 1 Phase 1
Аденовирус шимпанзе 63 серотипа Chimpanzee adenovirus serotype 63	Совместно с поксвирусом и ДНК-вакциной. ChAdV63.HIVconsv, MVA.HIVconsv, pSG2.HIVconsv, University of Oxford. Содержат уникальный Т-клеточный иммуноген HIVconsv Together with poxvirus and DNA-vaccine. ChAdV63. HIVconsv, MVA.HIVconsv, pSG2.HIVconsv, University of Oxford, contain unique T-cell HIVconsv immunogen	Фаза 1 Phase 1
	Совместно с поксвирусом. ChAdV63.HIVconsv, MVA.HIVconsv, IrsiCaixa Together with poxvirus. ChAdV63.HIVconsv, MVA.HIVconsv, IrsiCaixa	Фаза 1 Phase 1

например, на основе Ad26 и Ad35, что находит отражение в заявленных клинических испытаниях вакцин. Использование этих аденовирусов основано на данных, показывающих их существенное биологическое отличие от Ad5. Так, векторы на основе Ad26 показали лучшую защитную эффективность у макаков-резусов, не вызывая увеличения уровня вектор-специфических CD4⁺T-клеток на поверхности слизистых оболочек в организме человека после вакцинации, при этом распространенность Ad26 в человеческой популяции умеренная, а титр предсуществующих антител ниже [8]. Кроме этого, основываясь на последних научных данных, векторы могут быть сконструированы так, чтобы пред-

ставлять различные или улучшенные варианты ВИЧ-антигенов, а также использовать более мощные гетерологичные схемы прайм-буст режимов вакцинации. Вакцина Ad26.ENVA.01, производства Crucell Holland BV, представляет собой репликативно-дефектный вирусный вектор на основе Ad26, содержащий ген Env клад А ВИЧ-1, кодирующий модифицированную оболочку белка gp140. Вакцинация добровольцев показала безопасность и хорошую переносимость данной вакцины, незначительная реактогенность наблюдалась при первоначальной иммунизации в высокой дозе (10¹¹ вч). Вакцина индуцировала ВИЧ-специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ после единичной

Таблица 1 (окончание)

Дозы и методы введения Doses and methods of administration	Параметры отбора добровольцев Selection criteria for the volunteers	Результаты Results
Прайм-буст схемы, для Ad35 2×10^{10} вч, внутримышечно. Для ДНК-вакцины 3 мкг, IL 100-1000 мкг, внутримышечно с помощью электропорации Prime-boost schemes, 2×10^{10} vp Ad35 intramuscularly. 3 µg DNA-vaccine, 100-1000 µg IL intramuscularly by <i>in vivo</i> electroporation	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Вакцина безопасна, умеренно иммуногенна. Клеточный и гуморальный иммунный ответ на вакцину не зависел от введения интерлейкина. Специфические антитела к ВИЧ обнаруживались только после введения буст-вакцины на основе Ad35 [40] The vaccine is safe and moderately immunogenic. Cellular and humoral immune response to the vaccine did not depend on interleukin injections. Specific antibodies to HIV were detected only after administration of Ad35-based boost vaccine [40]
В виде капсул перорально и в виде спрея интраназально, дозы не приводятся In peroral capsules and intranasal spray, doses not specified	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Не опубликованы Not published
Прайм-буст схемы, для аденовектора доза 5×10^{10} вч, для поксвектора 4×10^8 БОЕ, для ДНК-вакцины 4 мг, внутримышечно Prime-boost schedules, 5×10^{10} vp ChAd, 4×10^8 PFU MVA, 4 mg DNA-vaccine intramuscularly	Здоровые добровольцы Healthy volunteers	Вакцины безопасны и иммуногены, вызывают образование значительного Т-клеточного иммунного ответа. Вакцинация вызывает увеличение уровня вируснейтрализующих антител к аденовектору [27] Vaccines are safe and immunogenic, causing production of significant T-cell immune response. Vaccination causes increased levels of virus-neutralizing antibodies against adenovector [27]
Прайм-буст схема, для аденовектора доза 5×10^{10} вч, для поксвектора 2×10^8 БОЕ, внутримышечно Prime-boost scheme, 5×10^{10} vp for ChAd, 2×10^8 PFU for MVA intramuscularly	Больные ВИЧ на фоне антиретровирусной терапии HIV-infected volunteers, receiving antiretroviral therapy	Не опубликованы Not published

вакцинации даже в группе с самой низкой дозой (10^9 вч), который сохранялся на протяжении 1 года, Т-клеточный иммунный ответ не зависел от вводимой дозы вакцины или числа прививок [2]. Гуморальный иммунный ответ был выше при 3-кратном режиме вакцинации, и это отличие от 2-кратного режима введения вакцины также наблюдалось в течение года. При этом у всех получивших вакцину добровольцев, а в исследовании набирали серонегативных по отношению к Ad26 людей, наблюдались Ad26-специфические клеточные иммунные реакции, которые не оказывали влияние на иммуногенность вакцины [7]. На следующем этапе исследований вакцина вводилась внутримышечно не только серонегатив-

ным добровольцам, но и людям с предсуществующим иммунитетом к Ad26. В результате было продемонстрировано, что единичная внутримышечная инъекция вакцины вызывает как системный, так и мукозальный иммунный ответ. Иммунный ответ у людей с предсуществующим иммунитетом к Ad26 был сравним с иммунным ответом у серонегативных добровольцев, увеличения общего количества или вектор-специфических CD4⁺Т-лимфоцитов после вакцинации не наблюдалось [4]. Затем для клинических испытаний было предложено исследование, в котором вектор на основе Ad26 исследуется в схемах гомологичной и гетерологичной совместно с аналогичным вектором на основе Ad35 прайм-

буст вакцинации с разными режимами введения вакцины (NCT01215149). Результаты данного исследования не представлены. В 2014 году Stucell было заявлено новое исследование — в нем вектор на основе Ad26 используется в прайм-буст схеме вакцинации совместно с модифицированным вирусом осповакцины Анкара (Modified Vaccinia Ankara [MVA]). Такая комбинация вирусных векторов показала многообещающие результаты в экспериментах с обезьянами [8], поэтому теперь предлагается изучить безопасность и иммуногенность подобной вакцины на добровольцах. В декабре 2014 года заявлено еще одно исследование подобной вакцины — в нем планируется изучить безопасность и иммуногенность различных комбинаций вакцины Ad26.Mos.HIV, содержащей три репликативно-дефектных вектора на основе Ad26 со вставками Env, Gag и Pol-генов, и MVA-Mosaic, представляющей собой модифицированный вирус осповакцины Анкара также со вставками генов Env, Gag и Pol, совместно с белком gp140 ВИЧ-1 клад С и адъювантом фосфатом алюминия. В заявленном в 2016 году отдельном эксперименте будет изучена безопасность и эффективность различных режимов вакцинации только Ad26.Mos.HIV в сочетании с белком gp140 ВИЧ-1 клад С и добавлением адъюванта фосфата алюминия. И, наконец, в феврале 2015 года заявлены клинические испытания вакцины гсAd26.MOS1.HIV-Env в форме оральных капсул на основе репликативно-компетентного Ad26, несущего различные антигены ВИЧ.

Еще одним многообещающим направлением в вакцинации против ВИЧ является использование в качестве вектора для доставки антигенов Ad35. Ad35 отличается от Ad5 своим тропизмом, предсуществующий иммунитет к Ad5 не оказывает на него влияния, а предсуществующий иммунитет к нему у человеческой популяции незначительный [50]. Для репликативно-дефектных векторов на основе Ad35 продемонстрировано отсутствие серьезных побочных эффектов при вакцинации добровольцев, у большинства вырабатывался гуморальный и клеточный иммунный ответ после введения вакцины, при этом Т-клеточный иммунный ответ был широким и полифункциональным, а титр анти-Ad35-нейтрализующих антител оставался низким и после второй вакцинации [30]. В настоящее время вакцина, состоящая из двух аденовекторов — VRC-HIVADV027-00-VP (или гAd35-EnvA) и VRC-HIVADV038-00-VP (или гAd5-EnvA) — исследуется на безопасность, реактогенность и иммуногенность у добровольцев с предсуществующим иммунитетом к Ad5 и Ad35 и без предсуществующего иммунитета. Изучаются разные дозы и схемы комбинации компонентов вакцины между собой, а также в сочетании с ДНК-вакцинацией для получения продолжительного гуморального и клеточного

иммунного ответа. Результаты экспериментов не представлены. Еще одно заявленное исследование на добровольцах без предсуществующего иммунитета к Ad35 — комбинация адъювантной вакцины, состоящей из основных белков ВИЧ, и вакцины на основе репликативно-дефектного Ad35 (Ad35-GRIN). Согласно полученным результатам, адъювантная вакцина индуцировала преимущественно CD4⁺Т-клеточный иммунный ответ, а вакцинация аденовектором — CD8⁺Т-клеточный ответ, значительный гуморальный иммунный ответ детектировался на белки ВИЧ, входящие в состав адъювантной вакцины [43]. При этом использование режима совместного введения вакцин приводило к взаимному дополнению друг друга иммунными профилями. Иммунный ответ был выше в группе с использованием аденовируса в качестве прайм-вакцины и в группе с совместным введением вакцин. Иммунный ответ на введение вакцин детектировался в течение длительного времени после вакцинации, во всех группах наблюдалось ингибирование вирусной активности. В дальнейшем планируется изучение этой же вакцины на добровольцах с предсуществующим иммунитетом к Ad35. Также для данного типа вакцин было заявлено исследование, в котором вакцина на основе Ad35 (Ad35-GRIN/ENV) исследуется в схемах прайм-буст вакцинации совместно с ДНК-вакциной с использованием или без использования в качестве адъюванта интерлейкина 12 (GENEVAX® IL-12). Стоит отметить, что ДНК-вакцину и адъювант вводят внутримышечно с использованием метода электропорации, а аденовектор — инъекцией с помощью шприца. Согласно полученным результатам, вакцина безопасна и умеренно иммуногенна. Клеточный и гуморальный иммунный ответ на введение вакцины не зависел от наличия или отсутствия адъюванта IL-12. При этом специфические антитела к ВИЧ обнаруживались только после введения буст-вакцины на основе Ad35 [40].

В 2013 году National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID, USA) и PaxVax Inc. было заявлено клиническое испытание вакцины против ВИЧ на основе репликативно-компетентного Ad4 (NCT01989533). Ad4 особенно распространен среди взрослого населения и часто является причиной ОРЗ у военнослужащих-новобранцев, в связи с чем он хорошо изучен, а вакцины на его основе безопасны [9, 37]. Стоит отметить, что в настоящее время все призывники в США получают прививку с использованием живых, репликативно-компетентных Ad4 и Ad7. Использование данных вакцин предполагается перорально в виде кишечнорастворимых капсул либо интраназально в виде спрея, затем в качестве буст-вакцины будут использованы белки вируса иммунодефицита. Данные схемы хорошо

зарекомендовали себя в доклинических и клинических испытаниях векторов на основе живых Ad4, Ad5 и Ad7 против различных инфекционных заболеваний [1, 25, 36, 52]. Особое внимание планируется уделить возможной контагиозности вакцины на основе живого аденовируса для окружения добровольцев. В настоящее время идет набор добровольцев для исследования.

Также многообещающими аденовирусными векторами для вакцинации против ВИЧ являются аденовирусы обезьян. Среди заявленных клинических испытаний — одно с использованием вакцин трех типов: на основе ChAd63, вируса осповакцины и ДНК-вакцины в прайм-буст схемах у здоровых добровольцев. Результаты исследования показали, что все вакцины и схемы иммунизации демонстрируют безопасность для добровольцев и иммуногенность [27]. Другое заявленное клиническое испытание — на фоне антиретровирусной терапии у ВИЧ-

инфицированных добровольцев проводится вакцинация вектором на основе ChAd63 в качестве прайм-вакцины и вектором на основе вируса осповакцины в качестве буст-компонента (NCT01712425). Данное исследование не завершено, результаты его не представлены.

Заключение

В первой части обзора мы коснулись общих вопросов использования аденовирусных векторов в качестве вакцин, а также рассмотрели участвующие в зарубежных клинических испытаниях вакцины на основе аденовирусных векторов против ВИЧ.

Во второй части обзора будут приведены сведения о вакцинах на основе аденовирусных векторов против таких патогенов, как вирус гриппа, вирус Эбола, малярия, гепатит и др., участвующих в клинических испытаниях.

Список литературы / References

1. Alexander J., Mendy J., Vang L., Avanzini J.B., Garduno F., Manayani D.J., Ishioka G., Farness P., Ping L., Swannstrom R., Parks R., Liao H., Haynes B.F., Montefiori D.C., LaBranche C., Smith J., Gurwith M., Mayall T. Pre-clinical development of a recombinant, replication-competent adenovirus serotype 4 vector vaccine expressing HIV-1 envelope 1086 clade C. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 12, e82380.
2. Baden L.R., Walsh S.R., Seaman M.S., Tucker R.P., Krause K.H., Patel A., Johnson J.A., Kleinjan J., Yanosick K.E., Perry J., Zablosky E., Abbink P., Peter L., Iampietro M.J., Cheung A., Pau M.G., Weijtens M., Goudsmit J., Swann E., Wolff M., Loblein H., Dolin R., Barouch D.H. First-in-human evaluation of the safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine (IPCAVD 001). *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 207, no. 2, pp. 240-247.
3. Baden L.R., Walsh S.R., Seaman M.S., Johnson J.A., Tucker R.P., Kleinjan J.A., Gothing J.A., Engelson B.A., Carey B.R., Oza A., Bajimaya S., Peter L., Bleckwehl C., Abbink P., Pau M.G., Weijtens M., Kunchai M., Swann E.M., Wolff M., Dolin R., Barouch D.H. First-in-human evaluation of a hexon chimeric adenovirus vector expressing HIV-1 Env (IPCAVD 002). *J. Infect. Dis.*, 2014, Vol. 210, no. 7, pp. 1052-1061.
4. Baden L.R., Liu J., Li H., Johnson J.A., Walsh S.R., Kleinjan J.A., Engelson B.A., Peter L., Abbink P., Milner D.A., Golden K.L., Viani K.L., Stachler M.D., Chen B.J., Pau M.G., Weijtens M., Carey B.R., Miller C.A., Swann E.M., Wolff M., Loblein H., Seaman M.S., Dolin R., Barouch D.H. Induction of HIV-1-specific mucosal immune responses following intramuscular recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 vaccination of humans. *J. Infect. Dis.*, 2015, Vol. 211, no. 4, pp. 518-528.
5. Barnabas R.V., Wasserheit J.N., Huang Y., Janes H., Morrow R., Fuchs J., Mark K.E., Casapia M., Mehrotra D.V., Buchbinder S.P., Corey L. Impact of herpes simplex virus type 2 on HIV-1 acquisition and progression in an HIV vaccine trial (the Step study). *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 2011, Vol. 57, no. 3, pp. 238-244.
6. 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.
7. Barouch D.H., Liu J., Peter L., Abbink P., Iampietro M.J., Cheung A., Alter G., Chung A., Dugast A., Frahm N., McElrath M.J., Wenschuh H., Reimer U., Seaman M.S., Pau M.G., Weijtens M., Goudsmit J., Walsh S.R., Dolin R., Baden L.R. Characterization of humoral and cellular immune responses elicited by a recombinant adenovirus serotype 26 HIV-1 Env vaccine in healthy adults (IPCAVD 001). *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 207, no. 2, pp. 248-256.
8. Barouch D.H., Picker L.J. Novel vaccine vectors for HIV-1. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014, Vol. 12, no. 11, pp. 765-771.
9. Barraza E.M., Ludwig S.L., Gaydos J.C., Brundage J.F. Reemergence of adenovirus type 4 acute respiratory disease in military trainees: report of an outbreak during a lapse in vaccination. *J. Infect. Dis.*, 1999, *Nat. Rev. Microbiol.*, 2014, Vol. 179, no. 6, pp. 1531-1533.
10. Bart P.A., Goodall R., Barber T., Harari A., Guimaraes-Walker A., Khonkarly M., Sheppard N.C., Bangala Y., Frachette M.J., Wagner R., Liljestrom P., Kraehenbuhl J.P., Girard M., Goudsmit J., Esteban M., Heeney J., Sattentau Q., McCormack S., Babiker A., Pantaleo G., Weber J. EV01: a phase I trial in healthy HIV negative volunteers to evaluate a clade C HIV vaccine, NYVAC-C undertaken by the EuroVacc Consortium. *Vaccine*, 2008, Vol. 26, no. 25, pp. 3153-3161.

11. Bart P.A., Huang Y., Karuna S.T., Chappuis S., Gaillard J., Kochar N., Shen X., Allen M.A., Ding S., Hural J., Liao H.X., Haynes B.F., Graham B.S., Gilbert P.B., McElrath M.J., Montefiori D.C., Tomaras G.D., Pantaleo G., Frahm N. HIV-specific humoral responses benefit from stronger prime in phase Ib clinical trial. *J. Clin. Invest.*, 2014, Vol. 124, no. 11, pp. 4843-4856.
12. Bouri K., Feero W.G., Myerburg M.M., Wickham T.J., Kovesdi I., Hoffman E.P., Clemens P.R. Polylysine modification of adenoviral fiber protein enhances muscle cell transduction. *Hum. Gene Ther.*, 1999, Vol. 10, no. 10, pp. 1633-1640.
13. Bruna-Romero O., Gonzalez-Aseguinolaza G., Hafalla J.C., Tsuji M., Nussenzweig R.S. Complete, long-lasting protection against malaria of mice primed and boosted with two distinct viral vectors expressing the same plasmodial antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2001, Vol. 98, no. 20, pp. 11491-11496.
14. Casazza, J.P., Bowman K.A., Adzaku S., Smith E.C., Enama M.E., Bailer R.T., Price D.A., Gostick E., Gordon I.G., Ambrozak D.R., Nason M.C., Roederer M., Andrews C.A., Maldarelli F.M., Wiegand A., Kearney M.F., Persaud D., Ziemniak C., Gottardo R., Ledgerwood J.E., Graham B.S., Koup R.A. Therapeutic vaccination expands and improves the function of the HIV-specific memory T-cell repertoire. *J. Infect. Dis.*, 2013, Vol. 207, no. 12, pp. 1829-1840.
15. Catanzaro A.T., Koup R.A., Roederer M., Bailer R.T., Enama M.E., Moodie Z., Gu L., Martin J.E., Novik L., Chakrabarti B.K., Butman B.T., Gall J.G.D., King C.R., Andrews C.A., Sheets R., Gomez P.L., Mascola J.R., Nabel G.J., Graham B.S. Phase 1 safety and immunogenicity evaluation of a multiclade HIV-1 candidate vaccine delivered by a replication-defective recombinant adenovirus vector. *J. Infect. Dis.*, 2006, Vol. 194, no. 12, pp. 1638-1649.
16. 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., Kalam 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, e21225.
17. Croyle M.A., Patel A., Tran K.N., Gray M., Zhang Y., Strong J.E., Feldmann H., Kobinger G.P. Nasal delivery of an adenovirus-based vaccine bypasses pre-existing immunity to the vaccine carrier and improves the immune response in mice. *PLoS One*, 2008, Vol. 3, no. 10, e3548.
18. Dudareva M., Andrews L., Gilbert S.C., Bejon P., Marsh K., Mwacharo J., Kai O., Nicosia A., Hill A.V. Prevalence of serum neutralizing antibodies against chimpanzee adenovirus 63 and human adenovirus 5 in Kenyan children, in the context of vaccine vector efficacy. *Vaccine*, 2009, Vol. 27, no. 27, pp. 3501-3504.
19. Duerr A., Huang Y., Buchbinder S., Coombs R.W., Sanchez J., del Rio C., Casapia M., Santiago S., Gilbert P., Corey L., Robertson M.N. Extended follow-up confirms early vaccine-enhanced risk of HIV acquisition and demonstrates waning effect over time among participants in a randomized trial of recombinant adenovirus HIV vaccine (Step Study). *J. Infect. Dis.*, 2012, Vol. 206, no. 2, pp. 258-266.
20. Enama M.E., Ledgerwood J.E., Novik L., Nason M.C., Gordon I.J., Holman L., Bailer R.T., Roederer M., Koup R.A., Mascola J.R., Nabel G.J., Graham B.S. Phase I randomized clinical trial of VRC DNA and rAd5 HIV-1 vaccine delivery by intramuscular (i.m.), subcutaneous (s.c.) and intradermal (i.d.) administration (VRC 011). *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 3, e91366.
21. Fitzgerald D.W., Janes H., Robertson M., Coombs R., Frank I., Gilbert P., Loufty M., Mehrotra D., Duerr A. An Ad5-vectored HIV-1 vaccine elicits cell-mediated immunity but does not affect disease progression in HIV-1-infected male subjects: results from a randomized placebo-controlled trial (the Step study). *J. Infect. Dis.*, 2011, Vol. 203, no. 6, pp. 765-772.
22. Fontana L., Nuzzo M., Urbanelli L., Monaci P. General strategy for broadening adenovirus tropism. *J. Virol.*, 2003, Vol. 77, no. 20, pp. 11094-11104.
23. Graham B.S., Enama M.E., Nason M.C., Gordon I.J., Peel S.A., Ledgerwood J.E., Plummer S.A., Mascola J.R., Bailer R.T., Roederer M., Koup R.A., Nabel G.J. DNA vaccine delivered by a needle-free injection device improves potency of priming for antibody and CD8⁺ T-cell responses after rAd5 boost in a randomized clinical trial. *PLoS One*, 2013, Vol. 8, no. 4, e59340.
24. Gray G.E., Moodie Z., Metch B., Gilbert P.B., Bekker L.G., Churchyard G., Nchabeleng M., Mlisana K., Laher F., Roux S., Mngadi K., Innes C., Mathebula M., Allen M., McElrath M.J., Robertson M., Kublin J., Corey L. Recombinant adenovirus type 5 HIV gag/pol/nef vaccine in South Africa: unblinded, long-term follow-up of the phase 2b HVTN 503/Phambili study. *Lancet Infect. Dis.*, 2014, Vol. 14, no. 5, pp. 388-396.
25. 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.
26. Hammer S.M., Sobieszczyk M.E., Janes H., Karuna S.T., Mulligan M.J., Grove D., Koblin B.A., Buchbinder S.P., Keefer M.C., Tomaras G.D., Frahm N., Hural J., Anude C., Graham B.S., Enama M.E., Adams E., DeJesus E., Novak R.M., Frank I., Bentley C., Ramirez S., Fu R., Koup R.A., Mascola J.R., Nabel G.J., Montefiori D.C., Kublin J., McElrath M.J., Corey L., Gilbert P.B. Efficacy trial of a DNA/rAd5 HIV-1 preventive vaccine. *N. Engl. J. Med.*, 2013, Vol. 369, no. 22, pp. 2083-2092.
27. Hayton E.J., Rose A., Ibrahimsa U., Del Sorbo M., Capone S., Crook A., Black A.P., Dorrell L., Hanke T. Safety and tolerability of conserved region vaccines vectored by plasmid DNA, simian adenovirus and modified vaccinia virus ankara administered to human immunodeficiency virus type 1-uninfected adults in a randomized, single-blind phase I trial. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 7, e101591.

28. Hill A.V., Reyes-Sandoval A., O'Hara G., Ewer K., Lawrie A., Goodman A., Nicosia A., Folgori A., Colloca S., Cortese R., Gilbert S.C., Draper S.J. Prime-boost vectored malaria vaccines: progress and prospects. *Hum. Vaccin.*, 2010, Vol. 6, no. 1, pp. 78-83.
29. Jaoko W., Karita E., Kayitenkore K., Omosa-Manyonyi G., Allen S., Than S., Adams E.M., Graham B.S., Koup R.A., Bailer R.T., Smith C., Dally L., Farah B., Anzala O., Muvunyi C.M., Bizimana J., Tarragona-Fiol T., Bergin P.J., Hayes P., Ho M., Loughran K., Komaroff W., Stevens G., Thomson H., Boaz M.J., Cox J.H., Schmidt C., Gilmour J., Nabel G.J., Fast P., Bwayo J. Safety and immunogenicity study of Multiclade HIV-1 adenoviral vector vaccine alone or as boost following a multiclade HIV-1 DNA vaccine in Africa. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, no. 9, e12873.
30. Keefer M.C., Gilmour J., Hayes P., Gill D., Kopycinski J., Cheeseman H., Cashin-Cox M., Naarding M., Clark L., Fernandez N., Bunce C.A., Hay C.M., Welsh S., Komaroff W., Hachambwa L., Tarragona-Fiol T., Sayeed E., Zachariah D., Ackland J., Loughran K., Barin B., Cormier E., Cox J.H., Fast P., Excler J.L. A phase I double blind, placebo-controlled, randomized study of a multigenic HIV-1 adenovirus subtype 35 vector vaccine in healthy uninfected adults. *PLoS One*, 2012, Vol. 7, no. 8, e41936.
31. Kibuuka H., Kimutai R., Maboko L., Sawe F., Schunk M.S., Kroidl A., Shaffer D., Eller L.A., Kibaya R., Eller M.A., Schindler K.B., Schuetz A., Millard M., Kroll J., Dally L., Hoelscher M., Bailer R., Cox J.H., Marovich M., Birx D.L., Graham B.S., Michael N.L., de Souza M.S., Robb M.L. A phase 1/2 study of a multiclade HIV-1 DNA plasmid prime and recombinant adenovirus serotype 5 boost vaccine in HIV-Uninfected East Africans (RV 172). *J. Infect. Dis.*, 2010, Vol. 201, no. 4, pp. 600-607.
32. Koblin B.A., Casapia M., Morgan C., Qin L., Wang Z.M., Defawe O.D., Baden L., Goepfert P., Tomaras G.D., Montefiori D.C., McElrath M.J., Saavedra L., Lau C.Y., Graham B.S. Safety and immunogenicity of an HIV adenoviral vector boost after DNA plasmid vaccine prime by route of administration: a randomized clinical trial. *PLoS One*, 2011, Vol. 6, no. 9, pp. e24517.
33. Koup R.A., Roederer M., Lamoreaux L., Fischer J., Novik L., Nason M.C., Larkin B.D., Enama M.E., Ledgerwood J.E., Bailer R.T., Mascola J.R., Nabel G.J., Graham B.S. Priming immunization with DNA augments immunogenicity of recombinant adenoviral vectors for both HIV-1 specific antibody and T-cell responses. *PLoS One*, 2010, Vol. 5, no. 2, e9015.
34. Li J.Z., Heisey A., Ahmed H., Wang H., Zheng L., Carrington M., Wrinn T., Schooley R.T., Lederman M.M., Kuritzkes D.R. Relationship of HIV reservoir characteristics with immune status and viral rebound kinetics in an HIV therapeutic vaccine study. *AIDS*, 2014, Vol. 28, no. 18, pp. 2649-2657.
35. 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.
36. Lubeck M.D., Davis A.R., Chengalvala M., Natuk R.J., Morin J.E., Molnar-Kimber K., Mason B.B., Bhat B.M., Mizutani S., Hung P.P. Immunogenicity and efficacy testing in chimpanzees of an oral hepatitis B vaccine based on live recombinant adenovirus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1989, Vol. 86, no. 17, pp. 6763-6767.
37. Lyons A., Longfield J., Kuschner R., Straight T., Binn L., Seriwatana J., Reitschetter R., Froh I.B., Craft D., McNabb K., Russell K., Metzgar D., Liss A., Sun X., Towle A., Sun W. A double-blind, placebo-controlled study of the safety and immunogenicity of live, oral type 4 and type 7 adenovirus vaccines in adults. *Vaccine*, 2008, Vol. 26, no. 23, pp. 2890-2898.
38. McCormack S., Stöhr W., Barber T., Bart P.A., Harari A., Moog C., Ciuffreda D., Cellerai C., Cowen M., Gamboni R., Burnet S., Legg K., Brodnicki E., Wolf H., Wagner R., Heeney J., Frachette M.J., Tartaglia J., Babiker A., Pantaleo G., Weber J. EV02: a Phase I trial to compare the safety and immunogenicity of HIV DNA-C prime-NYVAC-C boost to NYVAC-C alone. *Vaccine*, 2008, Vol. 26, no. 25, pp. 3162-3174.
39. Moodie Z., Metch B., Bekker L.G., Churchyard G., Nchabeleng M., Mlisana K., Laher F., Roux S., Mngadi K., Innes C., Mathebula M., Allen M., Bentley C., Gilbert P.B., Robertson M., Kublin J., Corey L., Gray G.E. Continued follow-up of phambili phase 2b randomized HIV-1 vaccine trial participants supports increased HIV-1 acquisition among vaccinated men. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 9, e0137666.
40. Mpendo J., Mutua G., Nyombayire J., Ingabire R., Nanvubya A., Anzala O., Karita E., Hayes P., Kopycinski J., Dally L., Hannaman D., Egan M.A., Eldridge J.H., Syvertsen K., Lehrman J., Rasmussen B., Gilmour J., Cox J.H., Fast P.E., Schmidt C. A Phase I double blind, placebo-controlled, randomized study of the safety and immunogenicity of electroporated HIV DNA with or without interleukin 12 in prime-boost combinations with an Ad35 HIV vaccine in healthy HIV-seronegative african adults. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 8, e0134287.
41. Nwanegbo E., Vardas E., Gao W., Whittle H., Sun H., Rowe D., Robbins P.D., Gambotto A. Prevalence of neutralizing antibodies to adenoviral serotypes 5 and 35 in the adult populations of the Gambia, South Africa and the United States. *Clin. Vaccine Immunol.*, 2004, Vol. 11, no. 2, pp. 351-357.
42. 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.
43. Omosa-Manyonyi G., Mpendo J., Ruzagira E., Kilembe W., Chomba E., Roman F., Bourguignon P., Koutsoukos M., Collard A., Voss G., Laufer D., Stevens G., Hayes P., Clark L., Cormier E., Dally L., Barin B., Ackland J., Syvertsen K., Zachariah D., Anas K., Sayeed E., Lombardo A., Gilmour J., Cox J., Fast P., Priddy F. A Phase I double blind, placebo-controlled, randomized study of the safety and immunogenicity of an adjuvanted

HIV-1 Gag-Pol-Nef fusion protein and adenovirus 35 Gag-RT-Int-Nef vaccine in healthy HIV-uninfected african adults. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, no. 5, e0125954.

44. Sarwar U.N., Novik L., Enama M.E., Plummer S.A., Koup R.A., Nason M.C., Bailer R.T., McDermott A.B., Roederer M., Mascola J.R., Ledgerwood J.E., Graham B.S. Homologous boosting with adenoviral serotype 5 HIV vaccine (rAd5) vector can boost antibody responses despite preexisting vector-specific immunity in a randomized phase I clinical trial. *PLoS One*, 2014, Vol. 9, no. 9, e106240.

45. Segerman A., Mei Y.F., Wadell G. Adenovirus types 11p and 35p show high binding efficiencies for committed hematopoietic cell lines and are infective to these cell lines. *J. Virol.*, 2000, Vol. 74, no. 3, pp. 1457-1460.

46. 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, e31208.

47. 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, 205ra134.

48. 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, e25868.

49. Tatsis N., Ertl H.C. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol. Ther.*, 2004, Vol. 10, no. 4, pp. 616-629.

50. Vogels R., Zuijdgheest D., van Rijnsoever R., Hartkoorn E., Damen I., de Béthune M.P., Kostense S., Penders G., Helmus N., Koudstaal W., Cecchini M., Wetterwald A., Sprangers M., Lemckert A., Ophorst O., Koel B., van Meerendonk M., Quax P., Panitti L., Grimbergen J., Bout A., Goudsmit J., Havenga M. Replication-deficient human adenovirus type 35 vectors for gene transfer and vaccination: efficient human cell infection and bypass of preexisting adenovirus immunity. *J. Virol.*, 2003, Vol. 77, no. 15, pp. 8263-8271.

51. Wang M., Shu Y., Qu J.G., Wang J.W., Hong T. Improved expression of human rotavirus G1VP7 and G3VP7 antigens in the recombinant adenoviruses by codon optimization. *Zhonghua. Shi. Yan. He. Lin. Chuang. Bing. Du. Xue. Za. Zhi. (Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology)*, 2008, Vol. 22, no. 6, pp. 437-439.

52. Weaver E.A. Vaccines within vaccines: the use of adenovirus types 4 and 7 as influenza vaccine vectors. *Hum. Vaccin. Immunother.*, 2014, Vol. 10, no. 3, pp. 544-556.

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

Каштиго 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 K.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
Принята к печати 19.09.2016

Received 14.09.2016
Accepted 19.09.2016