

DOI 10.21055/0370-1069-2021-3-13-22

УДК 616.98:578.828HIV

Л.Ф. Стомба, С.А. Мельников, Д.И. Павельев, В.Т. Кротков, Н.К. Черникова,
В.Н. Лебедев, С.В. Борисевич

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ РЕКОМБИНАНТНОГО ВИРУСА ВАКЦИНЫ, ШТАММ MVA, ЭКСПРЕССИРУЮЩЕГО ГЕНЫ ВИРУСА ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации,
Сергиев Посад, Российская Федерация

Успехи антиретровирусной терапии (АРТ) превратили синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) из некогда смертельной болезни в вяло прогрессирующее заболевание, однако его профилактика и терапия по-прежнему остаются одной из важнейших социально значимых проблем. Увеличение числа пациентов, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), особенно в США, Южной Америке и Европе, диктует насущную необходимость создания вакцины. Существующая практика вакцинации показала эффективность схем праймирования/бустирования для формирования выраженного иммунного ответа. Поскольку антивекторный иммунитет праймирующего вектора может ограничивать ответ при бустерной вакцинации той же вакциной, при иммунизации используют гетерологичные векторные конструкции. Идеальная вакцина против СПИДа должна не только предотвращать диссеминацию вируса и контролировать его репликацию, но и быть безопасной для ВИЧ-инфицированного контингента. Вакцинация у ВИЧ-инфицированных пациентов применяется для увеличения иммуноопосредованной элиминации персистентно ВИЧ-инфицированных CD4⁺ Т-клеток на протяжении длительной АРТ с целью удаления латентно инфицированных вирусных резервуаров. В обзоре анализируются результаты испытаний ДНК-анти-ВИЧ/СПИД вакцин и рекомбинантного штамма MVA вируса вакцины, экспрессирующих различные сочетания генов ВИЧ, которые показали безопасность и хорошую переносимость вакцинации как не инфицированными ВИЧ, так и ВИЧ-инфицированными волонтерами. При анализируемых схемах вакцинации индуцировался клеточный и гуморальный иммунные ответы у всех волонтеров. И хотя нет данных о том, что не инфицированные ВИЧ волонтеры, отобранные из групп невысокого поведенческого риска, заболели СПИДом, на настоящий момент нет оснований, чтобы сделать вывод о достаточности индуцированного иммунного ответа для профилактики риска возможного заражения ВИЧ.

Ключевые слова: ВИЧ, СПИД, штамм MVA, праймирование, бустирование, клиническое испытание, антиретровирусная терапия.

Корреспондирующий автор: Борисевич Сергей Владимирович, e-mail: 48snii@mail.ru.

Для цитирования: Стомба Л.Ф., Мельников С.А., Павельев Д.И., Кротков В.Т., Черникова Н.К., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Анализ результатов клинических испытаний рекомбинантного вируса вакцины, штамм MVA, экспрессирующего гены вируса иммунодефицита человека. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 3:13–22. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-13-22.

Поступила 09.01.2020. Отправлена на доработку 27.01.2020. Принята к публ. 15.01.2021.

L.F. Stomba, S.A. Mel'nikov, D.I. Paveli'ev, V.T. Krotkov, N.K. Chernikova, V.N. Lebedev,
S.V. Borisevich

THE RESULTS OF CLINICAL TRIALS OF RECOMBINANT VACCINE VIRUS, MVA STRAIN, EXPRESSING GENES OF HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

48th Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Sergiev Possad, Russian Federation

Abstract. Although successes in antiretroviral therapy (ART) turned AIDS from lethal illness into sluggishly progressing disease, its prevention and treatment remain one of the most socially significant concerns. The increase in the number of patients infected with human immunodeficiency virus (HIV), especially in the USA, South America and Europe, determines the need in creating a vaccine against this disease. Existing vaccination practice has demonstrated efficiency of priming/boosting scheme for the development of immune responses. As anti-vector immunity of priming vector can constrain the response to boosting immunization with the same vaccine, heterologous priming/boosting vector constructs are used. An ideal AIDS vaccine would prevent virus dissemination and control viral replication, but it also must be safe for HIV-infected contingent. The vaccination of HIV-infected individuals is used for enhancing immune-mediated elimination of persistently HIV-infected CD4⁺ T-cells during long-term ART in order to purge the latently infected viral reservoirs. The paper considers the results of clinical trials of DNA-anti-HIV/AIDS vaccines and recombinant MVA strain of vaccinia virus, expressing different combination of HIV genes, which demonstrated the safety and tolerability both, in HIV-infected and non-HIV-infected volunteers. All implemented schedules of vaccination induced cell-mediated and humoral immune responses in all volunteers. And though there are no data on acquiring AIDS by HIV-uninfected volunteers from groups at low risk of HIV-infection, there are no grounds to conclude the sufficiency of induced protection for the prevention of possible HIV infection.

Key words: HIV, AIDS, MVA strain, priming, boosting, clinical trial, antiretroviral therapy.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Corresponding author: Sergey V. Borisevich, e-mail: 48cnii@mil.ru.

Citation: Stovba L.F., Mel'nikov S.A., Paveli'ev D.I., Krotkov V.T., Chernikova N.K., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The Results of Clinical Trials of Recombinant Vaccine Virus, MVA Strain, Expressing Genes of Human Immunodeficiency Virus. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; 3:13–22. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-13-22.

Received 09.01.2020. Revised 27.01.2020. Accepted 15.01.2021.

Stovba L.F., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>

Mel'nikov S.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2147-4729>

Paveli'ev D.I., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-1897>

Krotkov V.T., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7674-2321>

Chernikova N.K., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-6293>

Lebedev V.N., ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Borisevich S.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Лица, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), могут быть иммунизированы только вакцинами, не вызывающими системные побочные реакции, поэтому целью данного обзора являлся анализ результатов клинических испытаний одних из самых безопасных векторных вакцин на основе рекомбинантных вирусов вакцины и ДНК-вакцин.

В настоящее время разрабатываются и оцениваются различные кандидаты в вакцины на основе ряда векторов: аденовируса шимпанзе [1], вируса везикулярного стоматита [2], альфавирусных репликонов [3], палочки Кальметта – Гирена [4, 5]. Все эти кандидаты в вакцины индуцировали специфический иммунитет, вызывая при этом побочные реакции, но данные об уровне их эффективности были неоднозначными. Так, в двух плацебо-контролируемых исследованиях II фазы [6, 7] для иммунизации использовалась смесь трех рекомбинантных нереплицирующихся аденовирусных векторов 5-го типа, экспрессирующих gag, pol, nef белки ВИЧ-1. При испытании в опытной группе из 914 человек зарегистрировано 49 новых случаев заражения синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИДом), а в контрольной – из 922 человек – 33 случая. В другом испытании количество вновь инфицированных волонтеров в опытной группе (33) также превышало количество в контрольной (28 человек) [7].

Умеренный протективный эффект (31,1 %) получен в 2009 г. в Таиланде в единственном испытании RV144 Thai, в котором участвовали 16395 гетеросексуальных мужчин и женщин, иммунизированных векторной вакциной на основе рекомбинантного вируса оспы канареек, экспрессирующего gag, протеазу и env белки ВИЧ-1 [8]. Проведены две вакцинации этим вектором и две вакцинации этим же вектором с добавлением к нему мономерного оболочечного белка AIDSVAX B/E gp120. Испытание длилось 42 месяца, в течение которых волонтеры вели обычный образ жизни. По истечении этого срока наблюдения в контрольной группе из 8198 человек зафиксировано 74 новых случая заболевания СПИДом, а в иммунизированной группе из 8197 человек – 51. При этой иммунизации не индуцировалось измеримое количество CD8⁺ Т-клеток, однако индуцировались CD4⁺ Т-клетки и антитела, ассоциированные с антителозависимой клеточной цитотоксичностью.

Принимая во внимание особенности контингента, который будет иммунизирован против СПИДа, следует применять вакцины на основе таких векторов, которые должны индуцировать не только гуморальный и клеточный иммунные ответы, способные защитить от дальнейшего возможного заражения

СПИДом, но и не будут вызывать системные побочные реакции. В связи с этим основными кандидатами в векторные вакцины против СПИДа являются ДНК-вакцины и рекомбинантный вирус вакцины (ВВ) [9] ввиду их безопасности для людей пожилого возраста, лиц с иммунодефицитными состояниями, хроническими кожными заболеваниями, больных туберкулезом. К преимуществам ВВ как вектора относят его генетическую стабильность и способность к встраиванию в геном большого количества чужеродной генетической информации [9].

Однако при вакцинации противоспешными вакцинами первого и второго поколений в современных условиях отсутствия популяционного иммунитета к ортопоксвирусам существует серьезный риск осложнений. Так, при иммунизации ВВ военнослужащих армии США с бессимптомной ВИЧ-инфекцией и нормальным количеством CD4⁺ Т-клеток отмечена диссеминированная вакцинация [10]. Поэтому для конструирования рекомбинантов применяют аттенуированные штаммы ВВ, используемые для вакцин третьего поколения.

Для оценки безопасности и иммуногенности одного из наиболее аттенуированных штаммов вируса вакцины – MVA (modified vaccinia Ankara) – у лиц с высокой вероятностью осложнений проведены клинические испытания фазы I/II на здоровых (60 человек) и больных СПИДом (91 человек) с содержанием РНК в плазме <400 копий/мл и концентрацией CD4⁺ ≤350 клеток/мм³ волонтерах, часть из которых была ранее вакцинирована оспенной вакциной (табл. 1), при этом ВИЧ-инфицированные волонтеры получали антиретровирусную терапию [11].

В результате исследований установили, что оспенная вакцина на основе штамма MVA (далее – MVA-вакцина) безопасна и хорошо переносится здоровыми и ВИЧ-инфицированными лицами, вызывая приблизительно одинаковые иммунные ответы [11].

Этот вакцинный штамм также использован при проведении иммунизации у более чем 120 тыс. человек, включая детей и лиц с иммунодефицитностью, для праймирования перед применением традиционных оспенных вакцин первого и второго поколений [12]. При этом серьезных побочных реакций не выявлено.

В клинических испытаниях по применению рекомбинантного штамма MVA, содержащего один из основных иммунодоминантных эпитопов возбудителя туберкулеза – 85A, показано, что этот штамм не вызывал тяжелых побочных явлений у лиц, больных СПИДом, латентной формой туберкулеза, а также подростков и детей [13].

Следовательно, исследования, проведенные

Таблица 1 / Table 1

Общая характеристика испытаний по оценке эффективности применения препаратов на основе рекомбинантного вируса вакцины, штамм MVA, экспрессирующего антигены ВИЧ-1

General characterization of trials on estimation of effectiveness of preparations on the basis of recombinant vaccine virus, MVA strain, expressing HIV-1 antigens

Место проведения Trial venue	Сроки проведения, год Terms of trial, year	Количество волонтеров Number of volunteers	Возраст волонтеров (средний возраст), лет Volunteer age, (median age), years	Медицинский статус волонтеров Health status of volunteers	Источник литературы References
США USA	2012	151	18–55	60 здоровых, 91 больной СПИДом 60 healthy and 91 volunteers with AIDS	11
США USA	2012	150	18–55	Здоровые, ВВ неиммунизированные Healthy and vaccinia naive volunteers	17
Индия India	2009–2010	32	Взрослые Adults	Не инфицированные ВИЧ HIV-uninfected	21
США, Перу USA, Peru	2012	299	18–50 (25)		22
США USA	2010	120	18–49 (24)		24
Танзания Tanzania	2010–2011	120	18–40		26
Швеция Sweden	2005–2006	40	18–60		27
Швеция Sweden	2009	24	18–60		28
США USA	2012	48	18–50 (25)		29
США, ЮАР USA, RSA	2015	48	18–45		30
Испания Spain	2009	30	Взрослые Adults		33
Испания Spain	2013–2014	13	18–55		34
Испания Spain	2011–2013	30	Взрослые Adults	ВИЧ-инфицированные HIV-infected	37
Великобритания Great Britain	2015–2016	19	18–60		40

как со штаммом MVA, так и с векторными рекомбинантными вакцинами на его основе [11–14], а также результаты доклинических испытаний на лабораторных животных, иммунизированных рекомбинантными MVA-вакцинами, экспрессирующими антигены ВИЧ, свидетельствуют, что штамм вызывает не только антивекторный иммунитет, но и иммунный ответ на белки, экспрессируемые встроенными генами [15, 16].

Применение прайм/бустерного режима при иммунизации MVA-вакцинами. Антивекторный иммунный ответ, развивающийся при первичной иммунизации, в дальнейшем ограничивает иммунный ответ к этому же вектору и продуктам экспрессии встроенных генов. Гетерологичное праймирование/бустирование с разными векторами позволяет обойти иммунный ответ против праймирующего вектора. Для сравнительной оценки безопасности и иммуногенности гетерологичного прайм/бустерного режима вакцинации по сравнению с гомологичным режимом проведен ряд испытаний. Необходимо отметить, что все описываемые далее испытания были рандомизированными, слепыми, с использованием в качестве контроля группы лиц, получивших плацебо.

Преимущества гетерологичного прайм/бустерного режима вакцинации показаны в ходе испытания I фазы, проведенного в США и Бразилии. Иммунизация осуществлялась двумя парами векто-

ров. Первая пара содержала рекомбинантный вирус вакцины, штамм MVA (MVA-HIV), и рекомбинантный вирус оспы канареек (FPV) (FPV-HIV), экспрессирующие встроенные структурные гены ВИЧ-1, вторая – те же векторы, экспрессирующие регуляторные гены [17]. Волонтеры были рандомизированно разделены на две группы. Для иммунизации группы А использовали только MVA-HIV (M/M группа), группы В – MVA-HIV и FPV-HIV (M/F группа).

Установлено, что при однократном введении обе вакцины были слабо иммуногенны, особенно FPV-HIV вакцина, даже при применении высоких доз. Однако будучи примененной в качестве бустерной вакцины, она усиливала CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточный иммунный ответ у волонтеров, праймированных разными дозами вакцины MVA-HIV (табл. 2). Кроме того, выявлено, что вектор-специфический гуморальный иммунный ответ, вызываемый MVA-HIV, не препятствовал развитию клеточного и гуморального иммунных ответов против ВИЧ-экспрессируемых антигенов. Следовательно, хотя иммуногенность показана для обеих вакцин, лучшие результаты получены при гетерологичном бустировании [17, 18].

Во многих исследованиях на приматах и людях выявлено, что плазмидные ДНК-вакцины индуцируют у испытуемых клеточный и гуморальный иммунный ответы. Использование комбинации ДНК-вакцин, как наиболее безопасных векторов, с дру-

гими вакцинными векторами, например вирусными, в стратегии прайм/бустерной иммунизации может усилить противовирусный иммунный ответ [19, 20].

Поэтому с апреля 2009 г. по декабрь 2010 г. проводилось испытание I фазы в двух штатах Индии. Были изучены две схемы вакцинации: схема А – праймирование двумя дозами ДНК-вакцины и бустирование двумя дозами рекомбинантной MVA-вакцины, схема В – трехкратное введение рекомбинантной MVA-вакцины [21]. Выявлено, что обе вакцины безопасны и хорошо переносились всеми волонтерами. Побочных явлений при инъекции ДНК-вакцины либо не наблюдалось вообще, либо они проявлялись только болезненностью в месте введения. Серьезных побочных явлений, связанных с вакцинацией, не отмечали. Характерно, что во всех испытаниях выявлены слабые аналогичные побочные явления.

Определение иммунного ответа показало, что ВИЧ-специфические связывающие антитела появлялись только после первого и второго бустирования MVA-вакциной в группе А и после второй и третьей инъекции MVA-вакцины в группе В. К третьему месяцу после последней вакцинации у всех волонтеров выявлено наличие ВИЧ-1-связывающих антител, которые к 12-му месяцу сохранялись только у незначительной части волонтеров из обеих групп. Титры нейтрализующих антител были выше в группе В.

Положительный клеточный иммунный ответ у всех волонтеров из группы А выявлялся после первой и второй вакцинации MVA-вакциной, в группе В – примерно у половины волонтеров он обнаруживался после первой и второй вакцинации и почти у всех только после третьей вакцинации MVA-вакциной. Исходя из результатов этого испытания можно сделать вывод, что праймирование ДНК-вакциной не оказывало значительного влияния на индуцирование иммунного ответа [21].

Оценка биологической безопасности, иммуногенности и длительности иммунного ответа против ВИЧ в течение шести месяцев была проведена в ходе испытания IIa фазы в США и Перу [22]. Праймирование проводили rGA2/JS7 ДНК-вакциной, продуцирующей вирусоподобные частицы с мембран-связанной трехмерной формой оболочки [23]. Бустирование осуществляли вакциной MVA62B, кодирующей те же гены, что и ДНК-вакцина.

В группе А волонтеры были праймированы дважды ДНК-вакциной, а бустированы дважды вакциной MVA62B (схема DDMM). В группе В часть волонтеров вакцинировали по схеме DDMM, другую часть – трижды MVA62B-вакциной (схема MMM).

Индукция иммунного ответа, представленный IgG- и IgA-иммуноглобулинами, выявлен у 84 % реципиентов в группе DDMM, у 87,7 % – в группе MMM. При обеих схемах иммунизации отмечена индукция специфических нейтрализующих антител. Т-клеточный иммунный ответ выявлялся у меньшего количества реципиентов: CD4⁺ – у 66 % волонтеров из группы DDMM и

у 43 % из группы MMM; CD8⁺ – у 22 % волонтеров из группы DDMM и 15 % из группы MMM. На протяжении шестимесячного периода наблюдения напряженность клеточного и гуморального иммунных ответов снизилась менее чем в три раза.

Сравнение этих двух схем иммунизации показывает преимущества схемы MMM при формировании гуморального иммунитета и схемы DDMM – при формировании клеточного иммунитета. Поскольку ответ антител после второго введения MVA62B-вакцины по схеме DDMM подобен таковому по схеме MMM, то авторы предлагают для бустирования проводить трехкратное введение вакцины MVA62B [22].

Целесообразность проведения праймирования ДНК-вакциной также показана в испытании I фазы, проведенном на здоровых, не инфицированных ВИЧ волонтерах в шести центрах США [24].

Применяемые вакцины против ВИЧ должны экспрессировать многие иммуногены, чтобы охватить все разнообразие белковых последовательностей этого вируса [25]. Поэтому в испытании IIa фазы, проведенном в Танзании в 2010–2011 гг. [26], применялись вакцины, содержащие гены различных субтипов ВИЧ. Волонтеров трижды праймировали ДНК-вакциной, которая состояла из семи плазмид, кодирующих гены ВИЧ-1 субтипов А, В и С, бустирование проводили дважды рекомбинантной MVA-вакциной, экспрессирующей белки из клаидов А и Е.

Вакцинация индуцировала низкий титр антител против ВИЧ. Первое бустирование индуцировало клеточный иммунный ответ, представленный в большей степени CD4⁺ Т-клетками, чем CD8⁺. После второго бустирования количество волонтеров с индуцирующимися CD8⁺ Т-клетками повышалось [26].

Влияние молекулярного адьюванта на уровень иммунного ответа. В 2005–2006 гг. в Швеции (Стокгольм) проведено испытание на 40 не инфицированных ВИЧ волонтерах с целью оценки индуцированного иммунного ответа при различных способах и дозах введения вакцин и влияния гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) в качестве молекулярного адьюванта [27]. Праймирование проводилось трижды ДНК-вакциной в сочетании с подкожным введением ГМ-КСФ в количестве 150 мкг или без него. Бустирование осуществлялось MVA-вакциной, которая вводилась однократно в дозе 10⁷ БОЕ через шесть месяцев после последней ДНК-вакцинации при внутривенном введении и 10⁸ БОЕ – при внутримышечном.

После введения праймирующей ДНК-вакцины у 30 % волонтеров выявлен ВИЧ-специфический интерферон- γ (IFN- γ), продуцируемый как CD8⁺, так и CD4⁺ Т-клетками, после введения MVA-вакцины – у 92 %. У 62 % вакцинированных выявлялся позитивный интерлейкин-2 ответ, а у 92 % – лимфопротративный. При оценке эффективности вакцинации в зависимости от дозы показано, что 1 мг ДНК-вакцины при внутривенном введении равноэффективен 4 мг при внутримышечном введении.

Таблица 2 / Table 2

Характеристика векторных вакцин для прайм/бустерной иммунизации против СПИДа
Characterization of vector vaccines for prime-boost immunization against AIDS

Праймирование Priming				Бустирование Boosting				Источники литературы References
Вектор Vector	Экспрессируемые гены Expressed genes	Доза вакцины Dose of vaccine	Метод введения Method of administration	Вектор Vector	Экспрессируемые гены Expressed genes	Доза вакцины Dose of vaccine	Метод введения Method of administration	
MVA	В первой паре – структурные Env-gag, Во второй паре – регуляторные Tat-rev-nef-RT субтипа В In the first pair – structural Env-gag, In the second pair – regulatory Tat-rev-nef-RT subtype B	1·10 ⁷ – 1·10 ⁹ БОЕ / PFU		FPV	В первой паре – структурные Env-gag, Во второй паре – регуляторные Tat-rev-nef-RT субтипа В In first pair – structure Env-gag, In second pair – regulatory Tat-rev-nef-RT subtype B	1·10 ⁹ БОЕ / PFU		17
ДНК-вакцина DNA-Vaccine	Envgrp160, gag, pol, nef/tat субтипа С Envgrp160, gag, pol, nef/tat subtype C	4 мг / mg	в/м i.m		Envgrp160, gag, tat, RT, rev, nef субтипа С Envgrp160, gag, pol, nef/tat subtype C	5·10 ⁶ БОЕ / PFU	в/м i.m	21
ДНК-вакцина DNA-Vaccine	Gag, обратная транскриптаза, протеаза, Tat, Rev, Vpru из клайда В, env из ВИЧ ADA Gag, reverse transcriptase, protease, Tat, Rev, Vpru from clade B, env from HIV ADA	3 мг / mg		MVA	Gag, обратная транскриптаза, протеаза, Env из тех же последовательностей, что и ДНК-вакцина Gag, reverse transcriptase, protease, Env from the same sequences as DNA-vaccine	10 ⁸ TCID ₅₀		22
ДНК-вакцина DNA-Vaccine	Gag, PR, RT, Env, Tat, Rev, Vpru из штаммов HXB-2, ADA Gag, PR, RT, Env, Tat, Rev, Vpru from stains HXB-2, ADA	3 мг / mg			Gag, PR, RT, env из штаммов HXB-2, ADA Gag, PR, RT, env from stains HXB-2, ADA	10 ⁸ TCID ₅₀		24
ДНК-вакцина DNA-Vaccine	Env субтипов А,В, С, Rev клайда В, gag субтипов А, А/В, обратная транскриптаза субтипа В Env A,B, C subtypes, Rev clade B, gag subtypes A, A/B, reverse transcriptase subtype B	1 мг / mg	в/к i/d	MVA	Gp150 клайда E, gag, pol клайда А Gp150 clade E, gag, pol clade A	10 ⁸ БОЕ / PFU	в/м i.m	26
ДНК-вакцина DNA-Vaccine + ГМ КСФ GM CSF	Gp160 субтипов А, В, С, Rev субтипа В, gag субтипа А, В, RT субтипа В Gp160 subtypes A, B, C, Rev subtype B, gag subtype A, B, RT subtype B	1 мг / mg 4 мг / mg 150 мкг / µg	в/к, в/м i/d, i.m	MVA	Env субтипа E, gag/pol субтипа А Env subtype E, gag/pol subtype A	10 ⁷ БОЕ / PFU 10 ⁸ БОЕ / PFU	в/к, в/м i/d, i.m	27
ДНК-вакцина DNA-Vaccine + ГМ КСФ GM CSF	Праймирование выполнено ДНК- и MVA-вакцинами в испытании [27] Priming is carried out using DNA- and MVA-vaccines [27]				Env субтипа E, gag/pol субтипа А Env subtype E, gag/pol subtype A	10 ⁸ БОЕ / PFU		28
ДНК-вакцина DNA-Vaccine + ГМ КСФ GM CSF	Неинфекционные вирусоподобные частицы из клайда В HIV-HXB2/BN10 (gag-pol) HIV-ADA. Кожная экспрессия ГМ КСФ Noninfectious virus-like particles from clade B HIV-HXB2/BN10 (gag-pol) HIV-ADA. Co-expression GM CSF	235 нг / ng		MVA	Неинфекционные вирусоподобные частицы с тех же последовательностей Not-infectious virus-like particles from the same sequences	10 ⁸ TCID ₅₀		29
ДНК-вакцина DNA-Vaccine	Gag, обратная транскриптаза, Tat, nef из изолята DU422, gp150CT из изолята DU151 Gag, reverse transcriptase, Tat, nef from isolate DU422, gp150CT from isolate DU151	4 мг / mg	в/м i.m	MVA+ Gp140/ MF59	Gag, обратная транскриптаза, Tat, nef из изолята DU422, Env150CT из изолята DU151, Gp140 субтипа С Gag, reverse transcriptase, Tat, nef from isolate DU422, Env150CT from isolate DU151, Gp140 subtype C	1,45·10 ⁹ БОЕ / PFU 100 мкг / µg	в/м i.m	30
MVA	Env, gag, pol, nef из клайда В Env, gag, pol, nef from clade B	1·10 ⁸ БОЕ / PFU		MVA	Env, gag, pol, nef из клайда В Env, gag, pol, nef from clade B	1·10 ⁸ БОЕ / PFU		33
MVA	Праймирование выполнено согласно испытанию [33] Priming is performed according to trial scheme [33]				Env, gag, pol, nef из клайда В Env, gag, pol, nef from clade B	1·10 ⁸ БОЕ / PFU		34
MVA	Мономерный Gp120 из изолята BX08, gag, pol, nef (GPN) клона ПИВ как полипротеин в 160kDa Monomeric Gp120 from the isolate BX08, gag, pol, nef (GPN) of the clone ПИВ as poly-protein of 160kDa	10 ⁸ БОЕ / PFU			Не проводили Was not performed			37
MVA	HIV-consv иммуноген, представленный gag, pol, vif, env белками HIV-consv immunogene, represented gag, pol, vif, env proteins	5,5·10 ⁷ 2,2·10 ⁸ БОЕ / PFU	в/м i.m		Не проводили Was not performed			40

После бустирования MVA-вакциной лучший ВИЧ-специфический иммунный ответ наблюдался у волонтеров, вакцинированных внутримышечно более высокой ($1,0 \cdot 10^8$ БОЕ) дозой. Добавление ГМ-КСФ не повышало иммунный ответ и не компенсировало применение более низких доз ДНК-вакцины, т.е. этот цитокин не оказывал адьювантного действия в данном испытании [27].

Испытание [27] продолжилось через 38 месяцев после бустерной иммунизации MVA-вакциной [28]. Из волонтеров отобрали 24 человека, которые были вторично бустированы MVA-вакциной. Перед вакцинацией у всех волонтеров брали анализы на наличие иммунного ответа к ВИЧ. У 87 % наблюдался выраженный иммунный ответ, что свидетельствует о положительном результате первичного испытания, которое обеспечивало развитие напряженного клеточного иммунитета на протяжении следующих более чем трех лет. Рекомбинантный вирус вакцины, штамм MVA, для вторичного бустирования экспрессировал те же белки, что и для первичного бустирования [27]. Через две недели после вакцинации у 82 % волонтеров выявлен IFN- γ к белкам gag и env, через четыре недели – у 70 % к gag и у 30 % к env, через шесть месяцев – у 37 % к gag и у 12 % к env. CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеточные ответы были полифункциональными. CD8⁺ Т-клеточный ответ выявлялся более к gag (у 69 % волонтеров), чем к env (у 28 % волонтеров), в то время как CD4⁺ Т-клеточный был более сбалансированным (к gag – у 54 %, к env – у 67 % волонтеров). Через четыре недели и шесть месяцев после иммунизации у 60 % волонтеров показано наличие анти-gag и анти-env антител субкласса IgG. Нейтрализующие антитела определяли через один месяц после вакцинации. Ни одна из 24 IgA-проб не обладала ВИЧ-нейтрализующей активностью.

Определение антител к вирусу вакцины показало, что ко времени второй ВИЧ/MVA-иммунизации их титр не превышал фоновых значений. Пик антител в этом испытании отмечался через две недели после иммунизации и снижался к шести месяцам. Следовательно, предсуществующий иммунитет к вирусу вакцины, штамм MVA, не снижал ВИЧ-индуцированный иммунный ответ, что свидетельствует о возможности повторного использования этого вируса как вектора [28].

Влияние цитокина ГМ-КСФ на индуцирование иммунного ответа также оценено в испытании, проведенном в четырех клинических центрах США [29]. Для праймирования применялась GEO-DO3 ДНК-вакцина, которая экспрессировала неинфекционные вирусоподобные частицы из клэйда В и коэкспрессировала GM-CSF. Для бустирования применялась вакцина MVA/HIV62B, которая экспрессировала вирусоподобные частицы с тех же ВИЧ-последовательностей, что и праймирующая вакцина. И в этом испытании установлено, что коэкспрессия ГМ-КСФ не увеличивала иммунный ответ, поэтому в дальнейших испытаниях использовать этот цитокин не имеет смысла [29].

Усиление иммунного ответа при бустировании белковым компонентом оболочки ВИЧ. С целью исследования изменения уровня индуцируемого иммунного ответа, особенно гуморального, при добавлении во второе бустирование белкового компонента – делетированной субъединицы оболочки Gp140 ВИЧ-1С с адьювантом MF59, проведено испытание I фазы в двух центрах Южно-Африканской Республики и в двух центрах США [30].

Для праймирования использовалась вакцина SAAVI DNA-C2, представленная двумя ДНК-плазмидами [31]. Используемая для бустирования вакцина SAAVI MVA-C экспрессировала все компоненты ДНК-вакцины. Gp140 ВИЧ-1С – это рекомбинантная олигомерная V2-делетированная gp140 вакцина (gp140 Δ V2.TV1), вводимая вместе с адьювантом MF59 (Gp140/MF59-вакцина). Волонтеры иммунизированы трижды ДНК-вакциной и дважды вакциной MVA-C. После этой вакцинации через два года 27 из них были рандомизированно выбраны для вакцинации вакциной Gp140/MF59 в дозе 100 мкг, введенной двукратно внутримышечно с интервалом в три месяца [30].

В результате первой иммунизации у 72 % волонтеров вырабатывался CD4⁺ Т-клеточный иммунный ответ, в основном к белку env, который выявлялся более двух лет после первого бустирования и усиливался при бустировании вакциной Gp140/MF59, определяясь при этом уже у 87 % волонтеров. Полифункциональный CD8⁺ Т-клеточный иммунный ответ выражен значительно меньше (у 32 % волонтеров) и направлен в основном против белка pol, в меньшей степени против белков env и gag.

После вакцинации ДНК/MVA-C выявлялся низкий уровень ВИЧ-1-специфических связывающих антител, который увеличивался после бустирования вакциной Gp140/MF59 и определялся у 100 % пациентов. Следовательно, второе бустирование белковым компонентом (вакциной Gp140/MF59) усиливало клеточный и гуморальный иммунные ответы [30].

Усиление иммунного ответа после вторичного двукратного бустирования белковым препаратом CN54rgp140, введенным совместно с глюкопираниозил-липидным адьювантом (GLA-AF), также показано в испытании [32], проведенном в Танзании на 40 волонтерах, ранее иммунизированных ДНК- и MVA-вакцинами, экспрессирующими ВИЧ-антигены.

Поскольку выявлено, что бустирование, проведенное после длительного перерыва после последней вакцинации, обогащало клеточный и гуморальный иммунный ответы [28, 30, 32], было решено провести бустирование иммунизированных в испытании RISVAC02 волонтеров. В RISVAC02 испытании [33] I фазы, выполнявшемся на протяжении 2009 г. в Испании, участвовали 30 не инфицированных ВИЧ волонтеров с низким риском заражения. Из них 24 человека были иммунизированы трижды вакциной MVA-B в дозе $1 \cdot 10^8$ БОЕ, шестеро – плацебо. Вакцинация вызывала умеренный длительный ВИЧ-

специфический Т-клеточный ответ у 75 % волонтеров, а гуморальный иммунный ответ – у 95 % [33].

Через четыре года после последней вакцинации 13 человек из этих волонтеров, не инфицированных ВИЧ, бустированы четвертой дозой той же вакцины [34]. Испытание проводилось с сентября 2013 г. по декабрь 2014 г. в Испании. Иммунный статус волонтеров оценивался непосредственно перед испытанием, через 2, 4 и 12 недель после вакцинации [34].

После четырехлетнего перерыва только у небольшой части (12,5 %) участников этого испытания поддерживался специфический Т-клеточный ответ против ВИЧ-антигенов, а у 23,1 % волонтеров выявлялись env-специфические связывающие антитела, что свидетельствует о том, что три дозы вакцины MVA-B не индуцируют длительной Т-клеточной памяти против ВИЧ-инфекции.

Последнее бустирование значительно увеличивало скорость появления и количество антител, связывающихся с гликопротеином Gp120, у 92 % испытуемых волонтеров. Вектор-специфический Т-клеточный ответ бустирован у 80 % волонтеров, а ответ антител – у 100 %.

Следовательно, четвертое гомологичное бустирование вакциной MVA-B через четыре года после третьего введения индуцировало среднее повышение ВИЧ-специфического Т-клеточного ответа у 38 % волонтеров, но значительно увеличивало ответ нейтрализующих антител к ВИЧ-1 и MVA-вектору [34].

Применение MVA-вакцины у ВИЧ-инфицированного контингента. Необходимо отметить, что высокоактивная антиретровирусная терапия (АРТ) значительно улучшает клинические результаты у ВИЧ-инфицированных пациентов, обеспечивая супрессию вирусной репликации. Однако АРТ не в состоянии элиминировать вирус [35]. Несмотря на всю пользу ее применения, длительный режим использования приводит к лекарственной резистентности или токсичности. Кроме того, высокоактивная АРТ доступна не всем слоям населения. Эти причины вызывают необходимость получения терапевтических вакцин, которые смогут элиминировать персистирующий возбудитель и бустировать хозяйский иммунитет, чтобы контролировать вирусную репликацию при прерывании АРТ [36].

В испытании [37] авторы оценили количество, широту, полифункциональность и фенотипические профили ВИЧ-1-специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточных иммунных ответов, вызываемых у хронически ВИЧ-инфицированных субъектов, получающих АРТ, до и после применения MVA-вакцины. Также была оценена возможность этого подхода индуцировать вектор-специфический Т-клеточный ответ, следующий за вакцинацией. Испытание проводилось в Испании в ноябре 2011 – декабре 2013 г. В нем участвовали хронически ВИЧ-инфицированные волонтеры, получающие АРТ, с количеством CD4⁺ около 450 клеток/мм³ и незначительной вирусемией

(<50 копий/мл). Волонтеры трижды вакцинированы вакциной MVA-B. АРТ прерывалась на восемь недель после последней вакцинации. Вакцина MVA-B экспрессировала мономерный гликопротеин Gp120 из ВИЧ-1-изолята BX08 как бесклеточный продукт и Gag-Pol-Nef (GPN) из ВИЧ-1-клона ШВ как внутриклеточный полипротеин 160 Kda.

Иммунизация MVA-B индуцировала значительные количества вновь определяемых ВИЧ-1-антиген-специфических CD4⁺ Т-клеток после двух или трех доз по сравнению с базовыми значениями. Число позитивных env-, gag- и GPN-специфических CD8⁺ Т-клеточных ответов не оказывало значительного влияния на результаты вакцинации. ВИЧ-1-специфические CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеточные ответы почти не изменились в группе плацебо. После иммунизации в группе вакцинированных наблюдалось повышение количества ВИЧ-1-специфических CD4⁺ Т-клеток на 64 % и CD8⁺ Т-клеток на 50 %, хотя статистические различия выявлены только для CD4⁺ Т-клеток. Перед вакцинацией количество и частота ВИЧ-1-специфических CD4⁺ Т-ответов в группе плацебо были значительно выше, чем в группе вакцинированных, но эти значения изменились после иммунизации, когда появились вновь образующиеся ВИЧ-специфические CD4⁺ Т-ответы, что свидетельствует о том, что повторная экспозиция с антигенами ВИЧ-1 увеличивает иммунный ответ. ВИЧ-1-специфические CD8⁺ Т-клеточные ответы определялись у всех исследуемых волонтеров до и после вакцинации, и, хотя иммунизация индуцировала их повышение, эти отличия были незначительными [37].

Помимо ВИЧ-1-специфического иммунного ответа изучался иммунный ответ в отношении вируса вакцины, штамм MVA. До вакцинации ни один из волонтеров в обеих группах не имел антивекторного иммунитета. После двух или трех вакцинаций полифункциональный CD8⁺ антивекторный иммунный ответ определялся у 86 % вакцинированных. В группе плацебо этот иммунный ответ не выявлен.

Следовательно, ВИЧ-инфицированные волонтеры, получающие АРТ, при иммунизации вакциной MVA-B индуцируют иммунный ответ против ВИЧ и против рекомбинантного вируса вакцины, штамм MVA, причем вектор-специфический иммунный ответ не интерферирует с ВИЧ-специфическим [37].

Высокая антигенная вариабельность вирусов, служащая причиной хронических (СПИД и гепатит С) и активных (грипп и лихорадка денге) заболеваний, усложняет создание эффективных вакцин. Вакцины против подобных вариабельных вирусов должны индуцировать адаптивный иммунный ответ, нацеленный на все уязвимые области, чтобы предотвратить инфекцию или облегчить иммунный контроль вирусной репликации для предотвращения прогрессирования заболевания [38]. Все вирусные протеомы, даже самые вариабельные, содержат консервативные области, которые при функциональном давлении на них ограничивают вариабельность.

Создание вакцин, сфокусированное на узнавании подобных консервативных областей, может быть хорошей доступной стратегией для улучшения эффективности вакцин против заболеваний, вызываемых вариабельными патогенами [39].

Поэтому оценивалась возможность использования вакцины MVA·HIVconsv на хронически инфицированных волонтерах с содержанием ВИЧ РНК <50 копий/мл, количеством CD4⁺ Т-клеток >350 клеток/мкл, получающих антиретровирусную терапию. Испытание проводилось в Великобритании [40]. Вакцина MVA·HIVconsv содержала гены 14 высококонсервативных областей вирусной протеомы, экспрессирующих химерный иммуноген. Ранее была показана иммуногенность этой вакцины на мышах и обезьянах [41]. Вакцину вводили на 1, 28 и 84-е сутки. У всех пациентов содержание РНК ВИЧ оставалось на уровне <50 копий/мл, а количество CD4⁺ Т-клеток – на уровне до иммунизации.

Оценка Т-клеточного иммунного ответа показала, что если довакцинальный иммунный ответ к ВИЧ выявлялся у 16 из 19 волонтеров, то после иммунизации он был определен у всех волонтеров иммунизированной группы. Пик ответа не был синхронизирован и отмечался между 14 и 56-ми сутками, что характерно и для волонтеров группы плацебо. В целом статистически достоверных различий между показателями проб волонтеров всех групп не обнаружено. Основное отличие в клеточном иммунном ответе обусловлено количеством CD8⁺ Т-клеток, которое значительно увеличилось после вакцинации, что свидетельствует о бустировании предсуществующего иммунитета вакциной MVA·HIVconsv. Не найдено значительных различий в количестве или в фенотипе CD8⁺ Т-клеток среди пациентов всех групп. Для CD4⁺ Т-клеток отмечено большее количество полифункциональных клеток в пробах волонтеров, получивших высокую иммунизирующую дозу. Определение общей ВИЧ-1 ДНК и остаточной вирусности не выявило различий между показателями до и после вакцинации. Активация Т-клеточного ответа иммунной системы организма на консервативные эпитопы вакцины сопровождалась повышением уровня IFN- γ . В целом подобная схема иммунизации показала достаточно скромные результаты в индуцировании иммунного ответа и уменьшении остаточной вирусности [40], поэтому авторы предлагают использование гетерологичной прайм/бустерной иммунизации [39].

Таким образом, проведенные клинические испытания установили, что рекомбинантный штамм MVA, примененный в качестве бустерного вектора при гетерологичной прайм/бустерной схеме иммунизации, способен индуцировать клеточный и гуморальный иммунные ответы. Для праймирования применялись в основном ДНК-вакцины, что обусловлено их безопасностью. При иммунизации инфицированных ВИЧ волонтеров, получающих АРТ, примененные схемы вакцинации бустрируют

уже существующий постинфекционный иммунитет. Однако данных об уровне индуцированного иммунного ответа для профилактики риска возможного заражения ВИЧ пока недостаточно.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

Список литературы / References

1. Capucci S., Wee E.G., Schiffner T., LaBranche C.C., Bortwick N., Cupo A., Dodd J., Dean H., Sattentau Q., Montefiori D., Klasse P.J., Sanders R.W., Moore J.P., Hanke T. HIV-1-neutralizing antibody induced by simian adenovirus- and poxvirus MVA-vectored BG505 native-like envelope trimers. *PLoS One*. 2017; 12(8):e0181886. DOI: 10.1371/journal.pone.0181886.
2. Rompay K.K.A., Abel K., Earl P., Kozlowski P.A., Easlick J., Moore J., Buonocore-Buzzelli L., Schmidt K.A., Willson R.L., Simon I., Moss B., Rose J., Marthas M.L. Immunogenicity of viral vector, prime-boost vaccine regimens in infant rhesus macaques: attenuated vesicular stomatitis virus (VSV) and modified vaccinia Ankara (MVA) recombinant SIV vaccines compared to live-attenuated SIV. *Vaccine*. 2010; 28(6):1481–92. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.11.061.
3. Knudsen M.L., Ljungberg K., Tatoud R., Weber J., Esteban M., Liljestrom P. Alphavirus replicon DNA expressing HIV antigens is an excellent prime for boosting with recombinant modified vaccinia Ankara (MVA) or with HIV gp140 protein antigen. *PLoS One*. 2015; 10(2):e0117042. DOI: 10.1371/journal.pone.0117042.
4. Hopkins R., Bridgeman A., Joseph J., Gilbert S.C., McShane H., Hanke T. Dual neonate vaccine platform against HIV-1 and *M. tuberculosis*. *PLoS One*. 2011; 6(5):e20067. DOI: 10.1371/journal.pone.0020067.
5. Saubi N., Gea-Mallorqui E., Ferrer P., Hurtado C., Sanchez-Ubeda S., Eto Y., Gatell J., Hanke T., Joseph J. Engineering new mycobacterial vaccine design for HIV-TB pediatric vaccine vectored by lysine auxotroph of BCG. *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2014; 1:14017. DOI: 10.1038/mtm.2014.17.
6. Buchbinder S.P., Mehrotra D.V., Duerr A., Fitzgerald D.W., Mogg R., Li D., Gilbert P.B., Lama J.R., Marmor M., Del Rio C., McElrath M.J., Casimiro D.R., Gottesdiener K.M., Chodakewitz J.A., Corey L., Robertson M.N. Efficacy assessment of a cell-mediated immunity HIV-1 vaccine (the StepStudy): a double-blind, randomized, placebo-controlled, test-of-concept trial. *Lancet*. 2008; 372:1881–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61591-3.
7. Gray G.E., Allen M., Moodie Z., Churchyard G., Bekker L.G., Nchabeleng M., Mlisana K., Metch B., de Bruyn G., Latka M.H., Roux S., Mathebula M., Naicker N., Ducar C., Carter D.K., Puren A., Eaton N., McElrath M.J., Robertson M., Corey L., Kublin J.G. Safety and efficacy of the HVTN 503/Phambili study of a clade-B-based HIV-1 vaccine in South Africa: a double-blind, randomized, placebo-controlled, test-of-concept phase 2b study. *Lancet Infect. Dis.* 2011; 11(7):507–15. DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70098-6.
8. Rerks-Ngarm S., Pitisuttithum P., Nitayaphan S., Kaewkungwal J., Chiu J., Paris R., Prensri N., Namwat C., de Souza M., Adams E., Benenson M., Gurunathan S., Tartaglia J., McNeil J.G., Francis D.P., Stablein D., Birx D.L., Chunsuttiwat S., Khamboonruang C., Thongcharoen P., Robb M.L., Michael N.L., Kulasol P., Kim J.H. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(23):2209–20. DOI: 10.1056/NEJMoa0908492.
9. Machett M., Smith G.L., Moss B. Vaccinia virus: a selectable eukaryotic cloning and expression vector. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1982; 79(23):7415–9. DOI: 10.1073/pnas.79.23.7415.
10. Redfield R.R., Wright D.C., James W.D., Jones T.S., Brown C., Burke D.S. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N. Engl. J. Med.* 1987; 316(11):673–6. DOI: 10.1056/NEJM198703123161106.
11. Greenberg R.N., Overton E.T., Haas D.W., Frank I., Goldman M., von Krepelhuber A., Virgin G., Bader N., Vollmar J., Chaplin P. Safety, immunogenicity, and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *J. Infect. Dis.* 2013; 207:749–58. DOI: 10.1093/infdis/jis753.
12. Mair A., Stickl H., Muller H.K., Danner K., Singer H. The smallpox vaccination strain MVA: marker, genetic structure, experience gained with the parenteral vaccination and behavior in organisms with a debilitated defence mechanism (author's transl). *Zentralbl. Bakteriolog. B.* 1978; 167(5–6):375–90.
13. Paveli'ev D.I., Stovba L.F., Pistsov M.N., Lebedev V.N., Borisevich S.V. The using of recombinant attenuated strain MVA of vaccinia virus as a vector vaccine against tuberculosis. *Bakteriologiya. [Bacteriology]*. 2018; 3(2):43–50. [Павельев Д.И., Стомба Л.Ф., Писцов М.Н., Лебедев В.Н., Борисевич С.В.

- Применение рекомбинантного аттенуированного штамма MVA вируса вакцины качестве векторной вакцины для иммунизации против туберкулеза. *Бактериология*. 2018; 3(2):43–50. DOI: 10.20953/2500-1027-2018-2-43-50.
14. Zitzmann-Roth E.M., von Sonnerburg F., de la Motte S., Arndt-Wiedemann N., von Krempelhuber A., Uebler N., Vollmar J., Virgin G., Chaplin P. Cardiac safety of modified vaccinia Ankara for vaccination against smallpox in a young, healthy study population. *PLoS One*. 2015; 10(4):e122653. DOI: 10.1371/journal.pone.0122653.
15. Stovba L.F., Krotkov V.T., Pavel'ev D.I., Mel'nikov S.A., Lebedev V.N., Borisevich S.V. Analysis and Prospects of Using Recombinant Vaccinia Virus MVA Strain as a vector in the development of the vaccines against human and simian immunodeficiency virus diseases. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii*. [Problems of Particularly Dangerous Infections]. 2019; 2:37–44. [Стовба Л.Ф., Кротков В.Т., Павел'ев Д.И., Мельников С.А., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Анализ и перспективы применения рекомбинантного вируса вакцины, штамм MVA, в качестве вектора при разработке вакцин против заболеваний, вызванных вирусами иммунодефицита человека и обезьян. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2019; 2:37–44]. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-37-44.
16. Melamed S., Israely T., Paran N. Challenges and achievements in prevention and treatment of Smallpox. *Vaccines (Basel)*. 2018; 6(1):8. DOI: 10.3390/vaccines6010008.
17. Keefer M.C., Frey S.E., Elizaga M.L., Metch B., De Rosa S.C., Barroso P.F., Tomaras G.D., Cardinali M., Goepfert P.A., Kalichman A., Phippon V., McElrath M.J., Jin X., Ferrari G., Defave O.D., Mazzara G.P., Montefiori D., Pensiero M., Panicali D.L., Corey L. A phase I trial of preventive HIV vaccination with heterologous poxviral-vectors containing matching HIV-1 inserts in healthy HIV-uninfected subjects. *Vaccine*. 2011; 29(10):1948–58. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.12.104.
18. Walsh S.R., Seaman M.S., Grandpre L.E., Charbonneau C., Yanosick K.E., Metch B., Keefer M.C., Dolin R., Baden L.R. Impact of anti-orthopoxvirus neutralizing antibodies induced by heterologous prime-boost HIV-1 vaccine on insert-specific immune responses. *Vaccine*. 2012; 31(11):114–9. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.093.
19. Gorse M.J., Newman A., deCamp A., Hay C.M., De Rosa S.C., Noonan E., Livingston B.D., Fuchs J.D., Kalams S.A., Cassis-Ghavamli F.L. DNA and modified vaccinia virus Ankara encoding multiple cytotoxic and helper T-lymphocyte epitopes of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) are safe but weakly immunogenic in HIV-1-uninfected vaccinia virus-naïve adults. *Clin. Vaccine Immunol.* 2012; 19(5):649–58. DOI: 10.1128/CVI.00038-12.
20. Gangadhara S., Kwon Y.-M., Jeeva S., Quan F.-S., Wang B., Moss B., Compans R.W., Amara R.R., Jabbar M.A., Kang S.-M. Vaccination with combination DNA and virus-like particles enhances humoral and cellular immune responses upon boost with recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing human immunodeficiency virus envelope proteins. *Vaccines (Basel)*. 2017; 5(4):52. DOI: 10.3390/vaccines5040052.
21. Mehendek S., Thakar M., Sahay S., Kumar M., Shete A., Sathyamurthi P., Verma A., Kurl S., Shrotri F., Gilmour J., Goyal R., Dally L., Sayeed E., Zachariah D., Ackland J., Kochhar S., Cox J.H., Excler J.-L., Kumaraswami V., Paranjaha R., Ramanaathan V.D. Safety and immunogenicity of DNA and MVA HIV-1 subtype C vaccine prime-boost regimens: A phase I randomized trial in HIV-uninfected Indian volunteers. *PLoS One*. 2013; 8(2):e55831. DOI: 10.1371/journal.pone.0055831.
22. Goepfert P.A., Elizaga M.L., Seaton K., Tomaras G.D., Montefiori D.C., Sato A., Hural J., De Rosa S.C., Kalams S.A., McElrath M.J., Keefer M.C., Baden L.R., Lama J.R., Sanchez J., Mulligan M.J., Buchbinder S.P., Hammer S.M., Koblin B.A., Pensiero M., Butler C., Moss B., Robinson H.L. Specificity and 6-month durability of immune responses induced by DNA and recombinant modified vaccinia Ankara vaccines expressing HIV-1 virus-like particles. *J. Infect. Dis.* 2014; 210(1):99–110. DOI: 10.1093/infdis/jiu003.
23. Smith J.M., Amara R.R., Campbell D., Xu Y., Patel M., Sharma S., Butera S.T., Ellenberger D.L., Yi H., Chennareddi L., Herndon J.G., Wyatt L.S., Montefiori D., Moss B., McClure H.M., Robinson H.L. DNA/MVA vaccine for HIV type 1: effects of codon-optimization and expression of aggregates or virus-like particles on immunogenicity of the DNA prime. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2004; 20(12):1335–47. DOI: 10.1089/aid.2004.20.1335.
24. Goepfert P.A., Elizaga M.L., Sato A., Qin L., Cardinali M., Hay C.M., Hural J., DeRosa S.C., DeFawe O.D., Tomaras G.D., Montefiori D.C., Xu Y., Lai L., Kalams S.A., Baden L.R., Frey S.E., Blattner W.A., Wyatt L.S., Moss B., Robinson H.L. Phase I safety and immunogenicity testing of DNA and recombinant modified vaccinia Ankara vaccines expressing HIV-1 virus-like particles. *J. Infect. Dis.* 2011; 203:610–9. DOI: 10.1093/infdis/jiq105.
25. Raska M., Czernekova L., Moldoveanu Z., Zachova K., Elliot M.C., Novak Z., Hall S., Hoelscher M., Maboko L., Brown R., Smith P.D., Mesteky J., Novak J. Differential glycosylation of envelope gp120 is associated with differential recognition of HIV-1 by virus-specific antibodies and cell infection. *AIDS Res. Ther.* 2014; 11:23. DOI: 10.1186/1742-6405-11-23.
26. Bauer A., Podola L., Mann P., Missanga M., Haule A., Sudi L., Nilsson C., Kaluwa B., Lueer C., Mwqkatima M., Munseri P.J., Maboko L., Robb M.L., Tovanabutra S., Kijak G., Marovich M., McCormack S., Joseph S., Lyamuya E., Wahren B., Sandström E., Biberfeld G., Hoelscher M., Bakari M., Kroidl A., Geldmacher C. Preferential targeting of conserved Gag region after action with heterologous DNA-prime-modified vaccinia virus Ankara-boost HIV vaccine regimen. *J. Virol.* 2017; 91(18):e00730–17. DOI: 10.1128/JVI.00730-17.
27. Sandström E., Nilsson C., Hejdeman B., Bråve A., Bratt G., Robb M., Cox J., Vancott T., Marovich M., Stout R., Aboud S., Bakari M., Pallangyo K., Ljungberg K., Moss B., Earl P., Michael N., Bix D., Mhalu F., Wahren B., Biberfeld G. Broad immunogenicity of a multigenic, multiclade HIV-1 DNA vaccine boosted with heterologous HIV-1 recombinant modified vaccinia virus Ankara. *J. Infect. Dis.* 2008; 198(10):1482–90. DOI: 10.1086/592507.
28. Nilsson C., Godoy-Ramirez K., Hejdeman B., Bråve A., Gudmundsdotter L., Hallengård D., Currier J.R., Wieczorek L., Hasselrod K., Earl P.L., Polonis V.R., Marovich M.A., Robb M.L., Sandström E., Wahren B., Biberfeld G. Broad and potent cellular and humoral immune responses after a second late HIV-modified vaccinia virus Ankara vaccination in HIV-DNA-primed and HIV-modified vaccinia virus Ankara-boosted Swedish vaccinees. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2014; 30(3):299–311. DOI: 10.1089/AID.2013.0149.
29. Buchbinder S.P., Grunenberg N.A., Sanchez B.J., Seaton K.E., Ferrari G., Moody M.A., Frahm N., Montefiori D.C., Hay C.M., Goepfert P.A., Baden L.R., Robinson H.L., Yu X., Gilbert P.B., McElrath M.J., Huang Y., Tomaras G.D. Immunogenicity of a novel clade B HIV-1 vaccine combination: Results of phase 1 randomized placebo controlled trial of an HIV-1 GM-CSF-expressing DNA prime with a modified vaccinia Ankara vaccine boost in healthy HIV-1 uninfected adults. *PLoS One*. 2017; 12(7):e0179597. DOI: 10.1371/journal.pone.0179597.
30. Gray G.E., Mayer K.H., Elizaga M.L., Bekker L.-G., Allen M., Morris L., Montefiori D., De Rosa S.C., Sato A., Gu N., Tomaras G.D., Tucker T., Barnett S.W., Mkhize N.N., Shen X., Downing K., Williamson C., Pensiero M., Corey L., Williamson A.-I. Subtype C Gp 140 vaccine boosts immune responses primed by the South African AIDS vaccine initiative DNA-C2 and MVA-C HIV vaccines after more than a 2-year gap. *Clin. Vaccine Immun.* 2016; 23(6):495–506. DOI: 10.1128/CVI.00717-15.
31. Burgers W.A., van Harmelen J.H., Shephard E., Adams C., Mgwabi T., Bourn W., Hanke T., Williamson A.L., Williamson C. Design and preclinical evaluation of a multigenic human immunodeficiency virus type 1 subtype C DNA vaccine for clinical trial. *J. Gen. Virol.* 2006; 87(Pt 2):399–410. DOI: 10.1099/vir.0.81379-0.
32. Joachim A., Bauer A., Joseph S., Geldmacher C., Munseri P.J., Aboud S., Missanga M., Mann P., Wahren B., Ferrari G., Polonis V.R., Robb M.L., Weber J., Tatoud R., Maboko L., Hoelscher M., Lyamuya E.F., Biberfeld G., Sandström E., Kroidl A., Bakari M., Nilsson C., McCormick S. Boosting with subtype C CN54rgp140 protein adjuvanted with glucopyranosyl lipid adjuvant after priming with HIV-DNA and HIV-MVA is safe and enhances immune responses: A phase I trial. *PLoS One*. 2016; 11(5):e0155702. DOI: 10.1371/journal.pone.0155702.
33. García F., Bernaldo de Quirós J.C., Gómez C.E., Perdiguero B., Nájera J.L., Jiménez V., García-Arriaza J., Guardo A.C., Pérez I., Díaz-Brito V., Conde M.S., González N., Alvarez A., Alcami J., Jiménez J.L., Pich J., Arnaiz J.A., Maleno M.J., León A., Muñoz-Fernández M.A., Liljeström P., Weber J., Pantaleo G., Gatell J.M., Plana M., Esteban M. Safety and immunogenicity of a modified pox vector-based HIV/AIDS vaccine candidate expressing Env, Gag, Pol and Nef proteins of HIV-1 subtype B (MVA-B) in healthy HIV-1-uninfected volunteers: A phase I clinical trial (RISVAC02). *Vaccine*. 2011; 29(46):8309–16. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.08.098.
34. Guardo A.S., Gómez C.E., Díaz-Brito V., Pich J., Arnaiz J.A., Perdiguero B., García-Arriaza J., González N., Sorzano C.O.S., Jiménez L., Jiménez J.L., Muñoz-Fernández M.A., Gatell J.M., Alcami J., Esteban M., López Bernaldo de Quirós J.C., García F., Plana M. Safety and vaccine-induced HIV-1 immune responses in healthy volunteers following a late MVA-B boost 4 years after the last immunization. *PLoS One*. 2017; 12(10):e0186602. DOI: 10.1371/journal.pone.0186602.
35. Sahu G.K. Potential implication of residual viremia in patients on effective antiretroviral therapy. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. 2015; 31(1):25–35. DOI: 10.1089/AID.2014.0194.
36. Hachimoto C., Tanaka T., Narumi T., Nomura W., Tamamura H. The successes and failures of HIV drug discovery. *Expert Opin. Drug. Discov.* 2011; 6(10):1067–90. DOI: 10.1517/17460441.2011.611129.
37. Gomez C.E., Perdiguero B., García-Arriaza J., Cepeda V., Sánchez-Sorzano C.O., Mothe B., Jiménez J.L., Muñoz-Fernández M.A., Gatell J.M., López Bernaldo de Quirós J.C., Brander C., García F., Esteban M. A phase I randomized therapeutic MVA-B vaccination improves the magnitude and quality of the T cell immune

responses in HIV-1-infected subjects on HAART. *PLoS One*. 2015; 10(11):e0141456. DOI: 10.1371/journal.pone.0141456.

38. Hanke T. Conserved immunogens in prime-boost strategies for the next-generation HIV-1 vaccines. *Expert Opin. Biol. Ther.* 2014; 14(5):601–16. DOI: 10.1517/14712598.2014.885946.

39. Rosario M., Bridgeman A., Quakkelaar E.D., Quigley M.F., Hill B.J., Knudsen M.L., Ammendola V., Ljungberg K., Borthwick N., Im E.J., McMichael A.J., Drijfhout J.W., Greenaway H.Y., Venturi V., Douek D.C., Colloca S., Liljeström P., Nicosia A., Price D.A., Melief C.J., Hanke T. Long peptides induce polyfunctional T-cell against conserved regions of HIV-1 with superior breadth to single-gene vaccines in macaques. *Eur. J. Immunol.* 2010; 40(7):1973–84. DOI: 10.1002/eli.20104034.

40. Hancock G., Morón-López S., Kopycinski J., Puertas M.C., Giannoulatou E., Rose A., Salgado M., Hayton E.J., Crook A., Morgan C., Angus B., Chen F., Yang H., Martinez-Picado J., Hanke T., Dorrell L. Evaluation of the immunogenicity and impact on the latent HIV-1 reservoir of a conserved region vaccine, MVA-HIVconsv, in antiretroviral therapy-treated subjects. *J. Int. AIDS Soc.* 2017; 20(1):21171. DOI: 10.7448/IAS.20.1.21171.

41. Borthwick N., Ahmed T., Ondondo B., Hayes P., Rose A., Ebrahimsa U., Hayton E.-J., Black A., Bridgeman A., Rosario M., Hill A.V.S., Berrie J., Moule S., Frahm N., Cox J., Colloca S., Nicosia A., Gilmour J., McMichael A.J., Dorrell L., Hanke T. Vaccine-elicited human T-cell recognizing conserved protein regions inhibit HIV-1. *Mol. Ther.* 2014; 22(2):464–75. DOI: 10.1038/mt.2013.248.

Authors:

Stovba L.F., Krotkov V.T., Mel'nikov S.A., Pavel'ev D.I., Lebedev V.N., Borisevich S.V. 48th Central Research Institute of the Ministry of Defense of the Russian Federation. 11, Oktyabrskaya St., Sergiev Possad-6, Moscow region, Russian Federation, 141306.

Об авторах:

Стובה Л.Ф., Кротков В.Т., Мельников С.А., Павельев Д.И., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. 48 Центральный научно-исследовательский институт. Российская Федерация, 141306, Московская область, г. Сергиев Посад-6, ул. Октябрьская, 11.