



Прогресс в разработке вакцин для профилактики лихорадки Чикунгунья и перспективы появления на рынке

Е.В. Отрашевская¹, В.П. Трухин¹, В.А. Меркулов², Г.М. Игнатъев^{3,✉}

¹ Федеральное государственное унитарное предприятие «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» Федерального медико-биологического агентства, ул. Свободы, д. 52, г. Красное Село, Санкт-Петербург, 198320, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5а, Москва, 105064, Российская Федерация

✉ Игнатъев Георгий Михайлович; marburgman@mail.ru

Резюме

Лихорадка Чикунгунья представляет собой острое инфекционное заболевание, которое вызывается вирусом Чикунгунья (ЧИКВ) и распространяется комарами. В последние десятилетия эта инфекция зарегистрирована в более чем 100 странах и превратилась в глобальную проблему для здравоохранения. В связи с тем что антигенные различия между генотипами ЧИКВ незначительны и повторные случаи инфицирования практически не регистрируют, вакцина могла бы не только предотвратить заболевание и возможную потерю трудоспособности, но и уменьшить эпидемическое распространение ЧИКВ среди населения.

Цель работы – анализ направлений разработки вакцинных препаратов для профилактики лихорадки Чикунгунья, оценка перспективных препаратов, вышедших на этапы доклинических (ДКИ) и клинических исследований (КИ), а также анализ перспектив и проблем вывода препаратов на фармацевтический рынок.

Анализ научной литературы показал, что при разработке вакцин, продолжающейся уже несколько десятилетий, используются как традиционные, так и новейшие технологические платформы. Каждая технологическая платформа имеет свои недостатки и преимущества. На данном этапе около 25 разработок достаточно успешно прошли этап ДКИ и более 7 находятся на разных стадиях КИ. Самыми популярными являются платформа живых аттенуированных вакцин, а также платформа вакцин с использованием векторных конструкций. Препараты, находящиеся в разных фазах КИ, представлены живыми аттенуированными вакцинами (четыре препарата), инактивированным (один препарат), содержащим вирусоподобные частицы (один препарат) и созданным на основе мРНК (один препарат). Для всех семи вакцин была продемонстрирована перекрестная защита от штаммов ЧИКВ разных генотипов или на стадии ДКИ *in vivo* и/или на стадии КИ *in vitro*. Исследования продолжаются, что подтверждает наличие не только научного интереса, но также ожиданий системы здравоохранения к выводу на фармацевтический рынок эффективных вакцин против лихорадки Чикунгунья.

Ключевые слова: Чикунгунья вирус; эпидемиология; вакцины; технологические платформы; вывод препарата на фармацевтический рынок

© Е.В. Отрашевская, В.П. Трухин, В.А. Меркулов, Г.М. Игнатъев, 2023

Коммент от корректора
для редакции:

или 25 без «около», или более
20 - округляют с точностью
до 10

Для цитирования: Отрашевская Е.В., Трухин В.П., Меркулов В.А., Игнатъев Г.М. Прогресс в разработке вакцин против вируса Чикунгунья и перспективы их появления на рынке. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(1):64–87. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-64-87>

Chikungunya vaccines: advances in the development and prospects for marketing approval

E.V. Otrashevskaja¹, V.P. Trukhin¹, V.A. Merkulov², G.M. Ignatyev^{3,✉}

¹ The Saint Petersburg Scientific Research Institute of Vaccines and Serums and the Enterprise for the Production of Bacterial Preparations, 52 Svobody St., Krasnoe Selo, Saint Petersburg 198320, Russian Federation

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

³ I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Maly Kazenny Ln., Moscow 105064, Russian Federation

✉ Georgy M. Ignatyev; marburgman@mail.ru

Abstract

Chikungunya fever is an acute infectious disease caused by the mosquito-borne Chikungunya virus (CHIKV). In the last decades, cases of the disease have been reported in more than 100 countries; therefore, CHIKV presents a global public health problem. CHIKV genotypes have limited antigenic diversity, and documented reinfection is very rare. Hence, a vaccine could prevent infection and potential disability, as well as reduce the epidemic spread of CHIKV in the population.

The aim of the study was to review approaches to the development of preventive vaccines against CHIKV, evaluate promising vaccine candidates in preclinical or clinical development stages, and analyse perspectives and challenges of bringing these vaccines to the pharmaceutical market.

According to the literature reviewed, both traditional and modern platforms are used in the development of CHIKV vaccines, which has been ongoing for several decades. Each platform has its advantages and limitations. The most popular platforms are live attenuated vaccines and vaccines with viral vector constructs. To date, about 25 vaccine candidates have successfully passed through preclinical studies, and more than 7 vaccine candidates have progressed to various phases of clinical studies. The preventive medicinal products that have reached the clinical development stage include 4 live attenuated vaccines, 1 inactivated vaccine, 1 vaccine containing virus-like particles, and 1 μ RNA vaccine. All 7 candidates have demonstrated cross-protection against multiple genotypes of CHIKV at the level of either preclinical *in vivo* studies and/or clinical *in vitro* studies. The research continues, and this shows that not only the scientific community but also health systems are interested in bringing effective CHIKV vaccines to the pharmaceutical market.

Коммент от корректора
для редакции:

или 25 без «около», или более
20 - округляют с точностью
до 10

Key words: Chikungunya virus; epidemiology; vaccines; technological platforms; bringing vaccines to the pharmaceutical market

For citation: Otrashevskaja E.V., Trukhin V.P., Merkulov V.A., Ignatyev G.M. Chikungunya vaccines: advances in the development and prospects for marketing approval. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(1):64–87. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-64-87>

Введение

В последние десятилетия, следуя путем, положенным вирусом Денге, другой арбовирус, Чикунгунья, превратился в серьезную глобальную угрозу для здоровья населения, распространяясь на запад и на восток, от Восточной Африки до Азии и в конце концов появившись в Новом Свете и Европе. Вирус Чикунгунья (ЧИКВ) известен с 1952 г., а в 1956 г. ЧИКВ был идентифицирован, отнесен к группе альфа-вирусов и получил свое название от слова чикунгунья, которым в Танзании обозначают симптом поражения суставов, «то, что изгибается».

ЧИКВ имеет долгую историю со вспышками различных масштабов в эндемичных районах Африки и Юго-Восточной Азии. В Африке ЧИКВ характеризовался, как правило, ограниченным распространением. В Азии при низком уровне трансмиссии периодически наблюдались крупные вспышки среди городского населения. Крупные эпидемии заболевания появлялись и исчезали циклически, обычно с интервалом от 7 до 20 лет. Однако такие эпидемиологические закономерности остались в прошлом. После 2004 г. эпидемический процесс стал характеризоваться более частыми вспышками, адаптацией вируса к новым экологическим условиям и, соответственно, быстрым географическим распространением. В 2004–2009 гг. внезапная эпидемия лихорадки Чикунгунья затронула 31 млн человек в регионе Индийского океана [1].

В 2013 г. ЧИКВ получил беспрецедентно широкое распространение в Западном полушарии. После этого в течение двух лет вспышки лихорадки Чикунгунья были зарегистрированы в 45 странах Северной, Центральной и Южной Америки [2, 3]. В 2019 г. в Бразилии было зарегистрировано около 100 тысяч случаев лихорадки, кроме этого, отмечались случаи лихорадки Чикунгунья в Боливии, Никарагуа и Венесуэле [4]. Также были отмечены случаи в странах Индийского океана, таких как Таиланд, Малайзия и Индия, и в нескольких африканских странах, включая Эфиопию, Конго и Судан [5]. Способность ЧИКВ к внезапному появлению и быстрому распространению на новые регионы требует проведения постоянного и усиленного эпидемиологического мониторинга, а также постоянной готовности органов здравоохранения к действиям в случае вспышки заболевания. Необходимо иметь в виду, что путешественники могут выступать в качестве «перевозчиков» вируса [6]. Так, в 2007 г. в Италии, впервые в Европе, были зарегистрированы автохтонные случаи лихорадки Чикунгунья. А затем они были зарегистрированы в 114 странах Африки, Азии, Оке-

ании, Америки и Европы с тропическим и субтропическим климатом, где проживает более половины населения планеты [7]. В 2013 г. были подтверждены автохтонные случаи лихорадки Чикунгунья на острове Сен-Мартен и во французской Вест-Индии [2, 3].

Согласно филогенетическому анализу, выполненному S.M. Volk с соавт. [8], циркулирующие в настоящее время ЧИКВ имеют предка, который существовал в течение последних 500 лет. Таким образом, ЧИКВ является «старым», но вновь ставшим актуальным вирусом семейства *Togaviridae*. Нуклеокапсид ЧИКВ, диаметром 20–30 нм, состоит из молекулы РНК, защищенной от внешней среды белком С. Геномная РНК имеет такую же структуру, как и у других представителей рода *Alphavirus*, и состоит из четырех неструктурных и шести структурных протеинов: капсид (С), 6К, ТF и поверхностные (Е) Е1, Е2 и Е3. Нуклеокапсид вируса окружен двухслойной липидной мембраной, содержащей вставки трансмембранных гликопротеинов Е1 и Е2. Белок Е1 является белком слияния, белок Е2 взаимодействует с рецепторами клеток. Эпитопное картирование антигенных детерминант белка Е2 подтвердило, что данный протеин является главной мишенью для специфических нейтрализующих антител (АТ) при лихорадке Чикунгунья [9, 10].

Известны четыре генотипа ЧИКВ: западноафриканский (West African, Waf), восточно/центрально/южноафриканский (East/Central/Southern African, ECSA), азиатский (Asian), и некоторые исследователи выделяют генотип Индийского океана (Indian Ocean Lineage, IOL) [8, 11, 12]. Структурные расхождения между отдельными генотипами ЧИКВ в определенной степени отражают путь его глобальной трансмиссии [8]. Известны два разных цикла трансмиссии ЧИКВ: сильватический (энзоотический) и эндемический/эпидемический городской цикл [6]. Сильватический цикл трансмиссии поддерживается преимущественно в лесах Африки комарами определенных видов рода *Aedes* в качестве вектора и приматами, грызунами и птицами в качестве резервуара. Однако сильватический цикл может время от времени затрагивать и местное население, вызывая небольшие вспышки инфекции [6, 13]. В основном трансмиссия при городском цикле поддерживается *A. aegypti*, кроме отдельных вариантов ЧИКВ генотипов ESCA и IOL, которые обладают адаптивными мутациями для эффективной трансмиссии *A. albopictus* [14, 15]. Филогенетический анализ ЧИКВ, участвующего в трансмиссивном цикле комар *A. albopictus*–человек в разных географических регионах, показал,

что они обладают общей мутацией в поверхностном гликопротеине E1 A226V. Благодаря этой *A. albopictus*-адаптивной мутации ЧИКВ смог попасть в Европу [14, 15]. Комары *A. albopictus* имеют более широкий ареал распространения (около 40% всей территории суши), чем *A. aegypti*. Таким образом, единственная аминокислотная замена в гликопротеине E1 оказалась достаточной для того, чтобы возбудитель, вызывающий локальные вспышки в ограниченных регионах, превратился в этиологического агента, представляющего угрозу для здравоохранения многих стран.

Вирусная инфекция Чикунгунья стала проблемой для системы здравоохранения также из-за отсутствия специфической профилактики и эффективных противовирусных препаратов. Летальность при лихорадке Чикунгунья невысокая, преимущественно среди новорожденных, лиц пожилого возраста, а также пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, дыхательной и нервной систем [2, 6]. Бессимптомное течение наблюдается в 4–28% случаев, в зависимости от возраста пациента и генотипа ЧИКВ [16]. В типичных случаях инкубационный период составляет 2–12 суток, за которым следует острая фаза, сопровождающаяся у большинства пациентов лихорадкой, выраженными мышечными и суставными болями, а также сыпью. Инфекция, вызванная ЧИКВ, сопровождается персистенцией вируса в клетках лимфоидной, мышечной тканей, а также в фибробластах капсул суставов. Причиной артритического поражения суставов являются иммуноопосредованные механизмы, запускаемые выраженной продукцией провоспалительных медиаторов [17–20]. Критическая роль клеточного иммунитета для контроля и клиренса вируса при инфицировании ЧИКВ была доказана многими исследованиями [6, 17–20], однако его роль не до конца изучена. Так, например, экспериментально доказано, что ЧИКВ способен персистировать в клетках околосуставных тканей, уклоняясь от иммунного ответа CD8⁺ Т-клеток [20], приводя к хронизации патологического процесса. Хроническое течение лихорадки может достигать 60%, как это, например, наблюдалось на французском Реюньоне [21]. Хронизация патологического процесса характеризуется выраженными персистирующими или рецидивирующими болями в мелких суставах конечностей по типу ревматоидного артрита и коленях. Боли могут беспокоить от нескольких месяцев до нескольких лет, значительно влияя на качество жизни, и нередко приводят к длительной утрате трудоспособности [20–22].

Перечисленные выше факторы делают вакцинацию необходимым и наиболее перспективным путем профилактики лихорадки Чикунгунья, а разработку эффективной вакцины крайне важной задачей. РНК ЧИКВ достаточно консервативна. Циркулирующие генотипы ЧИКВ генетически близки и составляют единый серотип [23]. Считается, что перенесенная инфекция, вызванная ЧИКВ, обеспечивает пожизненный иммунитет, повторные случаи инфицирования практически не регистрируются [1–3]. В экспериментах на мышах и макаках была подтверждена перекрестная защита между разными генотипами ЧИКВ, а также взаимная перекрестная защита среди других альфа-вирусов [24]. В качестве лабораторных животных на этапах доклинических исследований (ДКИ) используют белых мышей различных линий. Взрослые иммунодефицитные мыши, как, например, мыши AG129, используются для моделирования летальной инфекции [25–28]. Для изучения эффективности различных препаратов, а также вакцин в нелетальной модели используются иммунокомпетентные мыши C57BL/6, Swiss albino или Balb/c [29–32]. Для экспериментального изучения лихорадки Чикунгунья основной моделью являются низшие приматы, так как они являются естественными хозяевами ЧИКВ в природе. Патогенез заболевания у приматов имеет схожую клиническую картину, от лихорадки и сыпи вплоть до развития персистирующей инфекции с поражением суставов, как, например, у *Cynomolgus macaques* [23, 32, 33].

Цель работы – анализ направлений разработки вакцинных препаратов для профилактики лихорадки Чикунгунья, оценка перспективных препаратов, вышедших на этапы доклинических и клинических исследований, а также анализ проблем вывода препаратов на фармaceutический рынок.

Вакцины против лихорадки Чикунгунья на стадии доклинических исследований

Инактивированные вакцины

Технология производства инактивированных вакцин является традиционной и успешной для большого количества имеющихся на рынке препаратов. Данная технологическая платформа признана достаточно безопасной, и разработка таких вакцин не требует генетических манипуляций с вирусом.

Первая кандидатная вакцина для профилактики лихорадки Чикунгунья была разработана на основе традиционной технологии более 50 лет назад, когда V. Harrison, L. Binn и R. Randall,

используя инактивированный формалином штамм ЧИКВ 15561 и линию клеток почек зеленых обезьян (GMK 10915), разработали эффективный препарат. Вакцинный штамм ЧИКВ 15561 был получен путем выделения вируса от пациентов в Таиланде с последующим пассированием через куриные эмбрионы, мозг мышей-сосунков и клеток GMK 10915 [34]. В ответ на введение вакцинного штамма ЧИКВ у обезьян Rhesus macaques были обнаружены специфические АТ, обладавшие защитой от гетерологичных штаммов ЧИКВ *in vivo*. В первой фазе клинических исследований (КИ) на 16 добровольцах после двукратной иммунизации было продемонстрировано отсутствие каких-либо реакций, местных и системных. У большинства добровольцев на 28 сутки в сыворотке крови были обнаружены нейтрализующие АТ. Однако, несмотря на результаты I фазы КИ, дальнейшая разработка препарата в те годы была прекращена из-за ограниченного финансирования и особенностей эпидемиологии ЧИКВ [35].

На данном этапе ДКИ успешно прошли два формалин-инактивированных препарата, произведенные с использованием клеточной линии Vero [36, 37]. Обе вакцины после введения стимулировали развитие специфического гуморального и клеточного иммунитета, а также продемонстрировали протективные свойства при заражении мышей гетерологичными штаммами ЧИКВ. В относительно небольших сравнительных исследованиях на мышах линии Balb/c было продемонстрировано преимущество инактивированного бета-пропиолактоном препарата ЧИКВ над формалин-инактивированным в формировании специфического иммунитета [37].

Следует отметить, что стабильность и безопасность инактивированных вакцин достижима исключительно за счет затрат на организацию производства, требующего для работы с ЧИКВ соблюдения определенных условий биобезопасности, а также постоянного контроля за полнотой инактивации вируса. Все это увеличивает стоимость производства и в определенной степени ограничивает доступность инактивированного препарата для широких масс населения. Поэтому неудивительно, что на данном этапе большинство кандидатных вакцинных препаратов разрабатываются на основе других технологических платформ с применением возможностей современной биотехнологии, и некоторые успешно прошли ДКИ.

Субъединичные вакцины

В противоположность инактивированным вакцинам на основе «дикого» штамма ЧИКВ

производство субъединичных препаратов не требует организации особых условий биобезопасности. Технология создания таких вакцин хорошо известна и широко используется, так как позволяет при необходимости быстро масштабировать производственный процесс. Использование отдельных белков ЧИКВ в разных комбинациях дает возможность разрабатывать и исследовать сразу несколько вариантов вакцины, подбирая наиболее эффективные композиции. Изучение иммуногенности поверхностных гликопротеинов E1 и/или E2 ЧИКВ привело сразу несколько научных групп к разработке разных вариантов вакцины [37–39]. Опубликованные данные демонстрируют необходимость введения нескольких или больших доз препарата, при этом эффективность вакцины зависела от природы адъюванта и от его объема. В целом у лабораторных животных после иммунизации наблюдалось развитие специфического иммунитета (формирование нейтрализующих антител) и регистрировалась частичная защита от заражения другими генотипами ЧИКВ [37–39]. Исследования по поиску наиболее эффективной конструкции субъединичной вакцины против лихорадки Чикунгунья продолжаются.

Живые вакцины

Живые вакцины, разработанные для профилактики лихорадки Чикунгунья, содержат в основе вирус с модифицированной структурой, но с сохраненной иммуногенной активностью [25–27, 29]. По сравнению с инактивированными препаратами живые аттенуированные вакцины (ЖАВ) содержат «живой» ослабленный штамм ЧИКВ, который способствует формированию выраженного и длительного иммунитета после введения. Однако высокая иммуногенность сочетается с вынужденным компромиссом относительно безопасности таких вакцин. Так, одна из разработанных против лихорадки Чикунгунья вакцина уже на стадии I фазы КИ продемонстрировала высокую иммуногенность наряду с реактогенностью, в том числе за счет реверсии мутаций в гене белка E2 ЧИКВ [26]. Достижения обратной генетики альфа-вирусов позволяют «проектировать» рациональный дизайн аттенуированных вариантов ЧИКВ. Кандидатные вакцинные штаммы могут содержать очень специфические мутации и альтерации генома ЧИКВ для создания наилучшего профиля безопасности [32, 33, 40–45], а также повышения специфичности и уровня экспрессии, что в итоге позволяет достичь протективного уровня специфических АТ после однократного введения препарата [11, 46, 47]. Тем не менее вероятность

реверсии или компенсаторных мутаций ЧИКВ необходимо всегда иметь в виду. Разработка аттенуированных вакцин предусматривает тщательную проверку безопасности и на стадии ДКИ, и на I фазе КИ [28], что предполагает определенные затраты ресурсов и времени.

Платформа аттенуированных вакцин остается достаточно перспективной и может сочетаться с другими платформами и технологиями. Так, например, вызывает интерес разработка с заменой промотора в геноме ЧИКВ на IRES (internal ribosome entry site) вируса энцефаломиокардита. Такая конструкция препятствует трансмиссии живого аттенуированного арбовируса комарами [28, 48, 49] и тем самым усиливает профиль безопасности вакцины, что особенно важно в эндемичных регионах. Технология аттенуированных вакцин может сочетаться также с использованием систем доставки. Так, использованный высокостабильный нанолипидный носитель живой аттенуированной РНК ЧИКВ позволил E. Voigt с соавторами значительно уменьшить влияние условий культивирования вируса на его биологическую активность и производить препарат в бесклеточной среде в любых масштабах, таким образом упрощая производство [50]. В таблице 1 представлено краткое описание некоторых живых аттенуированных вакцин, результаты ДКИ которых были опубликованы.

Вакцины, содержащие вирусоподобные частицы

Вакцины с использованием вирусоподобных частиц (ВПЧ), как правило, являются достаточно иммуногенными и при этом более безопасными, чем инактивированные или субъединичные препараты. Гликопротеины в составе ВПЧ находятся в нативной конформации, следовательно, эпитопы на поверхности белков презентуются клеткам иммунной системы так же, как и на «живых» вирионах, что важно при клиническом применении ВПЧ. В отличие от вируса «дикого» типа ВПЧ не содержат вирусную РНК и поэтому являются неинфекционными. ВПЧ могут продуцироваться в различных экспрессионных системах. Каждая из систем клонирования и экспрессии имеет свои недостатки и преимущества. Несмотря на то что разработки препаратов ВПЧ против лихорадки Чикунгунья стартовали позже, чем разработки с использованием традиционных технологий, несколько препаратов прошли ДКИ, а наиболее успешные и перспективные уже находятся на разных стадиях КИ. Для продукции ВПЧ наиболее широко применяется бакуловирусная экспрессионная система в клетках насекомых [39, 51, 52]. Однако следует иметь в виду, что экспрессия в клетках насекомых белков

вируса приводит к накоплению в культуральной жидкости не только соответствующих ВПЧ, поэтому на дальнейших этапах производства требуется этап очистки. Из низших эукариот хорошо изучены и широко используются дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* и *Pichia pastoris* [30]. Дрожжи представляют собой один из важнейших промышленных микроорганизмов, поэтому интенсивная разработка исследований по созданию векторной дрожжевой системы продолжает быть актуальной в настоящее время. В таблице 1 представлена краткая характеристика некоторых вакцин против лихорадки Чикунгунья на основе ВПЧ, результаты ДКИ которых представляются перспективными.

Векторные вакцины

Одной из наиболее эксплуатируемых конструкций для производства высокоиммуногенных вакцин являются векторные конструкции, не патогенные для человека и эффективные для переноса генетических элементов ЧИКВ. Достаточное количество разнообразных векторных систем разработано и используется для производства различных вакцинных препаратов. Векторные вакцины обладают преимуществом стабильности генетической конструкции при многократном пассировании. Адекватно подобранные конструкции позволяют получить выраженный иммунный ответ на введение препарата. Более того, такие вакцины в подавляющем большинстве обладают повышенной безопасностью, так как содержат лишь части вирусных геномов, а некоторые векторы представляют собой аттенуированные вакцинные штаммы. Тем не менее риск появления АТ к вирусному вектору всегда следует учитывать при разработке таких вакцин, особенно если требуется бустерная вакцинация.

Чаще всего в качестве вектора для ЧИКВ используются вакцинный штамм вируса кори (ВК) [53, 54], вирус везикулярного стоматита (ВВС) [55], аденовирус (АВ) [56–59], вирус осповакцины, штамм Ankara [31, 60] (табл. 1).

Аденовирусы широко распространены в человеческой популяции, и по этой причине для преодоления уже имеющегося иммунитета к аденовирусам человека в разработках используют аденовирусы шимпанзе [58]. Также успешно используются аденовирусные векторы второго поколения с дефицитом репликации за счет делеций в генах гликопротеинов E1, E3 и E4 [56, 57]. Так же как аденовирусный вектор, широко используется в качестве вектора высокоаттенуированный модифицированный вирус осповакцины, штамм Ankara [31, 60, 61]. Одним из преимуществ данного вектора является профиль его

Таблица 1. Характеристика вакцин против лихорадки Чикунгунья и результатов их доклинических исследований
 Table 1. Description of CHIKV vaccines and their preclinical study results

Название вакцины Vaccine name	Антиген/мишень Antigen/target	Модель животных Animal model	Доза Dosage	Путь введения Route of administration	Результаты Results	Источник Reference
I. Живые аттенуированные вакцины (ЖАВ) I. Live attenuated vaccine (LAV)						
1	RH-ЧИКВ RH-CHIKV EV-ЧИКВ EV-CHIKV RHEV-ЧИКВ RHEV-CHIKV	Мутация R532H в nsP1 <i>R532H mutation in nsP1</i> Мутация E515V в nsP2 <i>E515V mutation in nsP2</i> Две мутации R532H в nsP1 и E515V в nsP2 <i>Two mutations: R532H in nsP1 and E515V in nsP2</i>	10 ⁶ БОЕ, однократно <i>10⁶ PFU, single injection</i>	п.к. (плюсневая область) <i>s.c. (metatarsal region of the footpad)</i>	Варианты препарата RH-ЧИКВ и RHEV-ЧИКВ (ECSA штамм) содержали ЧИКВ со сниженной инфекционной активностью; у иммунизированных мышей после заражения вирусемия и поражение суставов были слабо выражены. Отмечена перекрестная защита против вируса O'nyong-nyong <i>RH-CHIKV and RHEV-CHIKV (ECSA strain) vaccine variants contained reduced-infectivity CHIKV. Immunised mice demonstrated low levels of viremia and mild joint symptoms. The study showed cross-protection against the O'nyong-nyong virus</i>	[29]
2	181/25 штамм 15561 ЧИКВ (Asian) <i>181/25, CHIKV strain 15561 (Asian)</i>	6–8-недельные мыши AG129 <i>6–8 week AG129 mice</i>	10 ⁵ БОЕ, однократно <i>10⁵ PFU, single injection</i>	в.к. <i>i.d.</i>	Однократное введение препарата мышам AG129 предотвратило развитие инфекции при заражении «диким» штаммом ЧИКВ. Отмечено формирование нейтрализующих АТ. Определена роль системы интерферонов в инфекционном процессе <i>A single dose prevented infection in AG129 mice upon challenge with wild CHIKV. Neutralising Abs formed in immunised mice. The role of the IFN system in the infection process was identified</i>	[25–27]
3	Δ5nsP3 (ECSA штамм) Δ5nsP3 (ECSA strain)	5–6-недельные мыши C57BL/6 <i>5–6-week C57BL/6 mice</i> Супонога <i>mosaques</i>	10 ^{4.5} БОЕ, однократно <i>10^{4.5} PFU, single injection</i> 10 ⁵ БОЕ, однократно <i>10⁵ PFU, single injection</i>	п.к. <i>s.c.</i>	Делеция стабильна. Препарат был безопасен, не вызывал подъема температуры, лимфопении, подъема цитокинов и поражения суставов. При последующем заражении животными высокими дозами «дикого» штамма ЧИКВ продемонстрирован защитный эффект (отсутствовали вирусемия и отек суставов) <i>The deletion was stable. The vaccine was safe and did not induce fever, lymphopenia, cytokine upregulation, or joint swelling. Upon subsequent challenge with a high dose of wild CHIKV, the vaccine showed a protective effect (no viremia and joint swelling)</i>	[32, 33, 41]

	Название вакцины <i>Vaccine name</i>	Антиген/мишень <i>Antigen/target</i>	Модель животных <i>Animal model</i>	Доза <i>Dosage</i>	Путь введения <i>Route of administration</i>	Результаты <i>Results</i>	Источник <i>Reference</i>
4	ΔC-ЧИКВ (штамм ECSA) ΔC-ЧИКВ (ECSA strain)	Делеция в капсидном протеине <i>Capsid deletion</i>	6-недельные мыши C57BL/6J и IFNAR ^{-/-} 6-week C57BL/6J and IFNAR ^{-/-} mice	10 ⁶ БОЕ, однократно 10 ⁶ PFU, single injection	п.к. s.c.	Стабильность генома ЧИКВ отмечена на протяжении 5 пассажей. Препарат был эффективен и безопасен. Однократное введение препарата мышам C57BL/6J и IFNAR ^{-/-} обеспечивало защиту против ЧИКВ (отсутствовал отек стоп, не наблюдалось потери массы тела) <i>No detectable genomic changes were observed in CHIKV after five passages. The vaccine was effective and safe. A single dose protected C57BL/6J and IFNAR^{-/-} mice against CHIKV (no footpad swelling or weight loss)</i>	[42]
5	ЧИКВ-NoLS (ECSA штамм) CHIKV-NoLS (ECSA strain)	Мутация в N-концевом регионе капсидного белка <i>Mutation of the nucleolar localisation sequence (NoLS) in the N-terminal region of capsid protein</i>	3-недельные мыши C57BL/6J 3-week C57BL/6J mice	10 ⁶ БОЕ, однократно 10 ⁶ PFU, single injection	п.к. s.c.	Препарат термостабилен и безопасен. Однократное введение предотвращало развитие инфекции ЧИКВ: отсутствовал отек стоп, значительно снижались вирусемия и экспрессия провоспалительных факторов; отмечена перекрестная защита против вируса Ross River <i>The vaccine is thermostable and safe. A single dose protected from CHIKV infection: no footpad swelling developed, viremia and proinflammatory factor expression were reduced. The study showed cross-protection against the Ross River virus</i>	[43, 44]
6	Стоп ЧИКВ / СуперСтоп ЧИКВ (штамм ECSA) Stop and SuperStop CHIKV (ECSA strain)	Множественные синонимичные мутации в геноме ЧИКВ <i>Multiple synonymous mutations in the CHIKV genome</i>	6-недельные мыши C57BL/6J 6-week C57BL/6J mice	10 ⁶ БОЕ, однократно 10 ⁶ PFU, single injection	Ведение в стопу, п.к. <i>Footpad injection, s.c.</i>	Из-за сотен синонимичных мутаций риск реверсии вируса значительно снижен. Препарат безопасен. Отмечен высокий титр нейтрализующих АТ. После заражения у иммунизированных мышей отсутствовал отек стоп, вирусемия была незначительной <i>Hundreds of synonymous mutations significantly reduced the risk of the virus reversion. The vaccine was safe. High levels of neutralising Abs were detected. No foot swelling and minor viremia were observed upon challenge</i>	[45]
7	ЧИКВ-IRES (ECSA штамм) CHIKV-IRES (ECSA strain)	Замена промотора ЧИКВ на IRES (internal ribosome entry site) вируса энцефаломиокардита <i>Encephalomyocarditis internal ribosome entry site (IRES) substituted for the CHIKV promoter</i>	3-10-недельные мыши A129 3-10-week A129 mice 3-недельные мыши C57BL/6 3-week C57BL/6 mice <i>Cynomolgus macaques</i>	10 ⁶ БОЕ, однократно 10 ⁶ PFU, single injection 10 ⁵ БОЕ, однократно 10 ⁵ PFU, single injection 10 ⁶ БОЕ, однократно 10 ⁶ PFU, single injection	в.к. п.к. <i>i.d.</i> s.c. п.к. s.c. в.к. или п.к. <i>i.c. or s.c.</i>	Препарат безопасен. Трансмиссия вакцинного штамма ко-мамам невозможна. Отмечена протективность при заражении штаммом ECSA ЧИКВ и короткий период вирусемии при заражении штаммом IOL ЧИКВ <i>The vaccine was safe. Vaccine strain transmission to mosquitoes was impossible. The vaccine protected animal models upon ECSA strain challenge. Upon IOL CHIKV strain challenge, a short viremia period was observed</i>	[28, 48, 49]

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Название вакцины Vaccine name	Антиген/мишень Antigen/target	Модель животных Animal model	Доза Dosage	Путь введения Route of administration	Результаты Results	Источник Reference
8 ЧИКВ HR (WAF штамм) CHIKV HR (WAF strain)	Делеция в трансмембранном гликопротеине E2 (HR – host range (дипазон хозяина)) Truncation of the transmembrane domain of the E2 glycoprotein	4-недельные мыши C57BL/6J 4-week C57BL/6J mice	10 ⁵ БОЕ, однократно 10 ⁵ PFU, single injection	п.к. s.c.	Препарат безопасен, ареактогенен. Отмечена протективность препарата у иммунизированных мышей при заражении высоковирулентным «диким» штаммом ЧИКВ (отсутствовала вирусемия) The vaccine was safe and nonreactogenic. Protection was observed in immunised mice upon challenge with highly virulent wild CHIKV (no viraemia)	[46]
9 ЧИКВ ЖАВ (ЕССА штамм) CHIKV LAV (ЕССА strain)	Мутация в позиции 79 или 82 E2 гликопротеина Mutation at amino acid position 79 or 82 of the E2 glycoprotein	3-недельные мыши CD-1 3-week CD-1 mice	10 ⁵ БОЕ, однократно 10 ⁵ PFU, single injection	п.к. s.c.	Отмечен высокий титр нейтрализующих АТ. Препарат протективен, однократная иммунизация полностью защищала мышей при заражении «диким» родительским штаммом ЧИКВ High titres of neutralising Abs were observed. A single dose completely protected all the immunised mice upon parental challenge with wild CHIKV	[47]
10 ЧИКВ РНК гибридная вакцина CHIKV RNA hybrid vaccine	Полноразмерный аттенуированный генетический конструктор доставки Full-length, attenuated CHIKV genome with a delivery vehicle	4-недельные мыши C57BL/6 4-week C57BL/6 mice	10 ⁵ БОЕ, однократно 10 ⁵ PFU, single injection	в.м. i.m.	Липидный наночастицы высокостабильны; технология позволяет производить препарат в бесклеточной среде; независимо от уровня аттенуации вируса позволяет избежать многих проблем с безопасностью препарата, характерных для ЖАВ. Однократная иммунизация приводила к появлению высоких титров нейтрализующих АТ и полной защите с отсутствием отека стоп The nanostructured lipid carrier is highly stable. This technology allows manufacturing in a cell-free environment; regardless of viral attenuation level, it allows avoiding many safety challenges of LAVs. Single-dose immunisation of mice induced high CHIKV-neutralising antibody titres and fully protected the mice from death and footpad swelling	[50]
II. Вирусоподобные частицы (ВПЧ) II. Virus-like particles (VLP)						
1 ЧИКВ-ВПЧ (ЕССА штамм) CHIKV-VLPs (ЕССА strain)	Структурные протеины ЧИКВ в экспрессирующей дрожжевой системе CHIKV structural proteins in a yeast expression system	4-недельные мыши BALB/c 4-week BALB/c mice	10, 20 и 40 мкг с адьювантом Фреунда; с бустером на 14 и 28 сут 10, 20, 40 µg in Freund's adjuvant; boosted on days 14 and 28	п.к. s.c.	Препарат хорошо переносился мышами. Отмечен высокий уровень специфических АТ с высокой нейтрализующей активностью. Препарат вызвал формирование выраженного гуморального и клеточного иммунитета. Однократное введение бустерной минимальной дозы 10 мг с адьювантом приводило к защите мышей от ЧИКВ инфекции The vaccine was tolerated well. High levels of specific Abs with high neutralising activity were detected. The vaccine induced strong humoral and cell-mediated immunity. A single booster dose of even 10 µg in the adjuvant was sufficient to protect mice from CHIKV infection	[30]

Название вакцины <i>Vaccine name</i>	Антиген/мишень <i>Antigen/target</i>	Модель животных <i>Animal model</i>	Доза <i>Dosage</i>	Путь введения <i>Route of administration</i>	Результаты <i>Results</i>	Источник <i>Reference</i>
2 ЧИКВ-ВПЧ (ECSA штамм) <i>CHIK VLP (ECSA strain)</i>	С и E1 протеины в экспрессирующей системе <i>Vaculovirus C and E1 proteins in a Baculovirus expression system</i>	6–8-недельные мыши C57BL/6 <i>6–8-week C57BL/6 mice</i>	30 мкг с разными адьювантами; трехкратно <i>30 µg with different adjuvants; three injections</i>	в.м. <i>i.m.</i>	После введения препарата даже без адьюванта выявлен иммунный ответ и протективность у взрослых мышей; однако у «возрастных» мышей (>18 недель) отмечено обострение инфекции <i>In adult mice, vaccination, even without adjuvants, elicited immune responses and provided 100% protection; however, it exacerbated the disease in old mice (>18 weeks)</i>	[52]
3 ЧИКВ-ВПЧ (ECSA штамм) <i>CHIK VLP (ECSA strain)</i>	С-E1 протеины ЧИКВ в экспрессирующей системе <i>Vaculovirus C and E1 proteins of CHIKV in a Baculovirus expression system</i>	6–12-недельные мыши C57BL/6 <i>6–12-week C57BL/6 mice</i>	0,1 мкг и 1 мкг, однократно <i>0.1 µg and 1 µg, single injection</i>	п.к. <i>s.c.</i>	Однократное введение 1 мкг, даже без адьюванта, вызвало появление нейтрализующих АТ в значительных титрах; при заражении ЧИКВ обеспечивало полную защиту животного с отсутствием вирусемии и симптомов инфекции <i>A single µg dose, even without adjuvants, induced significant neutralising antibody titres and provided complete protection against viremia and symptomatic disease upon challenge with CHIKV</i>	[39]
4 ЧИКВ-ВПЧ (ECSA штамм) <i>CHIKV-VLP (ECSA strain)</i>	E2 протеин ЧИКВ в экспрессирующей системе <i>Vaculovirus E2 protein of CHIKV in a Baculovirus expression system</i>	6-недельные мыши AG129 <i>6-week AG129 mice</i>	1 мкг, двукратно <i>1 µg, two injections</i>	п.к. <i>s.c.</i>	Двукратная иммунизация в дозе 1 мкг стимулировала образование нейтрализующих АТ и обеспечивала полную защиту от летального заражения ЧИКВ <i>Two 1 µg doses induced neutralising Abs and provided complete protection from lethal CHIKV infection</i>	[51]
III. Векторные вакцины (BV) <i>III. Viral vector vaccines (VVV)</i>						
Аденовирусный вектор (Ad) <i>Adenoviral vector (Ad)</i>						
1 САВВакс (ECSA штамм) <i>CAdVax (ECSA strain)</i>	Протеины С-E1 ЧИКВ <i>C-E1 proteins of CHIKV</i>	8-недельные мыши CD-1 или C57BL/6 <i>8-week CD-1 or C57BL/6 mice</i>	10 ⁸ МЕ, однократно <i>10⁸ IU, single injection</i>	в.б. <i>i.p.</i>	На модели новозеландских белых кроликов продемонстрировано отсутствие выраженных побочных эффектов. Формирование нейтрализующих АТ и клеточного Th1/Th2 иммунитета обеспечило защиту мышей при заражении разными генотипами ЧИКВ <i>No significant adverse events were observed in the sensitive New Zealand White rabbit model. Postvaccination neutralising Abs and Th1/Th2 cell immunity protected mice upon challenge with multiple CHIKV genotypes</i>	[56]

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Название вакцины Vaccine name	Антиген/мишень Antigen/target	Модель животных Animal model	Доза Dosage	Путь введения Route of administration	Результаты Results	Источник Reference
2 AB-ЧИКВ-SG Ad-СНПКV-SG AB-ЧИКВ-E3/ E2/6K Ad-СНПКV-E3/ E2/6K AB-ЧИКВ-E3/ E2/E1 Ad-СНПКV-E3/ E2/E1	Структурные протеины Structural proteins	6-8-недельные мыши BALB/c 6-8-week BALB/c mice 4-недельные мыши C57BL/6 4-week C57BL/6 mice	10 ⁷ инфекционных единиц 10 ⁷ infectious units 10 ⁸ инфекционных единиц 10 ⁸ infectious units	и.н. i.n.	Все три варианта вакцины показали высокую иммуногенность. Но Ad-СНПКV-E3/E2/6K был несколько менее эффективным. Варианты Ad-СНПКV-SG и Ad-СНПКV-E3/E2/E1 успешно прошли испытания при оценке иммуногенности и протективности препаратов на мышах C57BL/6 после однократной иммунизации. All three vaccine candidates demonstrated high immunogenicity. Ad-СНПКV-E3/E2/6K had slightly lower efficacy. Ad-СНПКV-SG and Ad-СНПКV-E3/E2/E1 were successful in immunogenicity and protection tests in C57BL/6 mice after a single immunisation	[57]
3 AB (шимпанзе) Ox1-sЧИКV ΔC ChAdOx1-sЧИКV AB (шимпанзе) Ox1-sЧИКV ΔC ChAdOx1-sЧИКV ΔC	Структурные протеины (С, E3, E2, 6K, E1) Structural proteins (С, E3, E2, 6K, E1) Структурные протеины (E3, E2, 6K, E1) Structural proteins (E3, E2, 6K, E1)	6-8-недельные мыши BALB/c 6-8-week BALB/c mice	10 ⁸ инфекционных единиц с адьювантом и без него однократно 10 ⁸ infectious units with or without adjuvants, single injection	в.м. i.m.	Оба варианта вакцины после однократного введения даже без адьюванта вызвали формирование выраженного гуморального и выраженного Т-клеточного иммунитета у мышей Both vaccine candidates induced pronounced humoral and high T-cell immunity in mice after a single injection even without adjuvants	[58]
Вектор – модифицированный вирус осповакцины штамм Анкага (МВОА) Modified vaccinia virus Ankara (MVA) as a vector						
4 МВОА-ЧИКВ (IOL штамм) MVA-СНПКV (IOL strain)	Протеины С-E1 ЧИКВ C-E1 proteins of СНПКV	5-8-недельные мыши C57BL/6 5-8-week C57BL/6 mice	10 ⁷ БОЕ, однократно или 10 ⁷ БОЕ, двукратно 10 ⁷ PFU, single injection or 10 ⁷ PFU, two injections	в.б. i.p.	Формирование нейтрализующих АТ и клеточного CD8+ иммунитета обеспечило защиту мышей при заражении разными штаммами ЧИКВ даже после однократной иммунизации Upon challenge with different СНПКV strains, postvaccination neutralising Abs and CD8+ cell immunity protected mice even after single immunisation	[60]
5 МВОА-ЧИКВ (IOL штамм) MVA-СНПКV (IOL strain)	Протеины E3, E2 ЧИКВ E3 and E2 proteins of СНПКV	4-6-недельные мыши BALB/c; 6-10-недельные мыши A129 mice; 4-6-week BALB/c mice; 6-10-week A129 mice	10 ⁷ ТЦПД, однократно или 10 ⁷ ТЦПД, двукратно 10 ⁷ TCID, single injection or 10 ⁷ TCID, two injections	в.к. i.d.	После иммунизации по схеме с бустером продемонстрированы протективные свойства в обеих линиях мышей при отсутствии детектируемых нейтрализующих АТ Prime-boost immunisation protected both mouse models; no neutralising Abs were detected	[40]

Название вакцины <i>Vaccine name</i>	Антиген/мишень <i>Antigen/target</i>	Модель животных <i>Animal model</i>	Доза <i>Dosage</i>	Путь введения <i>Route of administration</i>	Результаты <i>Results</i>	Источник <i>Reference</i>
6 МВОА-ЧИКВ (ECSA штамм) MVA-CHIKV (ECSA strain)	Протеины E3-E2, 6K-E1 и E3-E1 ЧИКВ <i>E3-E2, 6K-E1, and E3-E1 proteins of CHIKV</i>	7-недельные мыши A129 <i>7-week A129 mice</i>	5×10^6 ТЦПД, двукратно <i>5×10^6 TCID₅₀, two injections</i>	в.м. <i>i.m.</i>	Иммунизация вектором, экспрессирующим E3-E2 или E3-E2-6KE1, обеспечила продукцию нейтрализующих АТ и 100% защиты против летальной инфекции, а конструкция 6K-E1 обеспечивала 75% защиту мышей от летальной инфекции <i>Immunisation with MVA vectors expressing E3-E2 or E3-E2-6KE1 elicited neutralising Abs and provided 100% protection against lethal infection; 6K-E1 construct protected 75% of mice against lethal infection</i>	[61]
Вектор – вирус везикулярного стоматита (ВВС) <i>Vesicular stomatitis virus (VSV) as a vector</i>						
7 ВВСΔG-ЧИКВ (WAF штамм) VSVΔG-CHIKV (WAF strain)	Протеины E3-E1 ЧИКВ <i>E3-E1 proteins of CHIKV</i>	3-недельные C57BL/6 мыши <i>3-week C57BL/6 mice</i>	10^6 БОЕ, однократно <i>10^6 PFU, single injection</i>	в.м. <i>i.m.</i>	Отсутствие белка G у ВВС позволяло использовать этот вектор множество раз, так как не формировался иммунный ответ на сам вектор. Иммунные мыши демонстрировали только незначительную отечность стоп при заражении штаммом IOL ЧИКВ <i>The lack of G protein in VSV makes it possible to use this vector multiple times, as no immunity is induced against it. Immunised mice demonstrated only slight foot swelling upon challenge with the IOL strain of CHIKV</i>	[55]
Альфа-вирусный вектор (химера): вирус восточного энцефалита лошадей, южноамериканский тип (ВВЭЛ ю-а), вирус венесуэльского энцефалита лошадей (ВВЭЛ), Эйлатский <i>Alphaviruses–Eastern equine encephalitis virus (EEEV), Venezuelan equine encephalitis virus (VEEV), Eilat virus (EILV)–as a (chimeric) vector</i>						
8 ВВЭЛ ю-а-ЧИКВ, ВВЭЛ-ЧИКВ С-Е1 (штамм ECSA) EEEV-CHIKV, VEEV-CHIKV С-Е1 (ECSA strain)	Протеины С-Е1 ЧИКВ <i>C-E1 proteins of CHIKV</i>	>3-недельные мыши Swiss (NIH), C57BL/6; 6-недельные мыши CD-1; 6–9-недельные мыши A-129 >3-week Swiss (NIH) and C57BL/6 mice; 6-week CD-1 mice; 6–9-week A-129 mice	10^4 – 10^6 БОЕ, однократно <i>10^4 –10^6 PFU, single injection</i>	п.к. или в.м. <i>s.c. or i.m.</i>	Химерные альфа-вирусы с заменой участка, кодирующего структурный ген, являются высокоаттенуированными и обеспечивают выраженный иммунный ответ. Иммунизация обеспечивала продукцию нейтрализующих АТ у всех мышей и защиту при интраназальном заражении мышей C57BL/6 штаммом ECSA <i>Chimeric alphaviruses with replaced structural gene coding regions are highly attenuated viruses eliciting strong immune responses. Immunisation induced neutralising Abs in all mice and protected C57BL/6 mice upon challenge with the ECSA strain</i>	[62, 63]

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

Название вакцины Vaccine name	Антиген/мишень Antigen/target	Модель животных Animal model	Доза Dosage	Путь введения Route of administration	Результаты Results	Источник Reference
9 ЕйЛВ–ЧИКВ (штамм Asian) EILV-CHIKV (Asian strain)	Протеины С-Е1 C-E1 proteins	4-недельные мыши C57BL/6 4-week C57BL/6 mice 6-недельные мыши IFN-α/βR ^{-/-} 6-week IFN-α/βR ^{-/-} mice 3–5-летние Cynomolgus macaques 3–5-year-old Cynomolgus macaques	8,8 Ig БОЕ, однократно 8.8 log ₁₀ PFU, single injection 8,8 Ig БОЕ, однократно 8.8 log ₁₀ PFU, single injection 8,1 Ig БОЕ, однократно, 8.1 log ₁₀ PFU, single injection	п.к. s.c. п.к. s.c. в.м. i.m.	ЕйЛВ обеспечил препарат дополнительным уровнем безопасности, не различаясь в клетках позвоночных животных. После иммунизации отмечена сероконверсия у 80% мышей и обезьян. Протективные свойства препарата выразились в отсутствии вирусемии и симптоматики у животных после заражения штаммом ECSA EILV inability to replicate in the cells of vertebrates contributed to the safety the vaccine. Immunised mice and macaques showed an 80% seroconversion rate. Protection was characterised with no signs of viremia and disease upon challenge with the ECSA strain	[64]
ДНК-вакцины DNA vaccines						
1 ДНК-вакцина DNA vaccine	ДНК плаزمиды кодирует С, Е2 и Е1 протеины (усредненная структура, собранная из множества ЧИКВ штаммов NCBI) DNA plasmid coding C, E1, and E2 proteins (consensus sequence from multiple NCBI CHIKV strains)	6–8-недельные мыши C57BL/6 6–8-week C57BL/6 mice 8-недельные мыши BALB/c 8-week BALB/c mice 4–8 летние обезьяны (Macaca mulatta) 4–8-year-old Rhesus monkeys (Macaca mulatta)	25 мкг, трехкратно 25 µg, three injections 25 мкг, трехкратно 25 µg, three injections 1 мг, трехкратно 1 mg, three injections	в.м. i.m. в.к. i.d. в.м. электропорирование i.m. electroporation	Введение конструкции с вектором pVax1 (Invitrogen) вакцины путем электропорации способствовало формированию ЧИКВ-специфических АТ и ИФНУ-продуцирующих Т-клеток. После трехкратной иммунизации отмечено образование нейтрализующих АТ, формирование CD8 Т-клеточного иммунитета у мышей и обезьян и защиту аутобредных мышей при заражении The pVax1 vector (Invitrogen) construct administered via electroporation elicited both CHIKV-specific antibodies and IFNγ-producing T cells. Three doses elicited neutralising Abs and CD8 T-cell immunity in immunised mice and monkeys and protected outbred mice upon challenge	[67–69]
2 DREP-Env	ДНК плазмиды кодирует ЧИКВ репликон от nsP1 до nsP4 и от E1 до E3 DNA-plasmid encoding the CHIKV replicon from nsP1 to nsP4 and from E1 to E3	5–6-недельные мыши C57BL/6 5–6-week C57BL/6 mice	10 мкг, дважды или 20 мкг, однократно 10 µg, two injections or 20 µg, single injection	в.к. i.d.	После двукратной иммунизации отмечены 100% сероконверсия, формирование нейтрализующих АТ и CD8 Т-клеточного иммунитета, 100% защита от вирусемии и отека стоп при заражении Two doses provided 100% seroconversion, neutralising Abs and CD8 T-cell immunity, as well as 100% protection from viremia and footpad swelling upon challenge	[70]

	Название вакцины <i>Vaccine name</i>	Антиген/мишень <i>Antigen/target</i>	Модель животных <i>Animal model</i>	Доза <i>Dosage</i>	Путь введения <i>Route of administration</i>	Результаты <i>Results</i>	Источник <i>Reference</i>
3	ДНК-вакцина <i>DNA-vaccine</i>	ДНК плаزمиды содержит полный геном штамма 181/25 ЧИКВ (Asian) <i>DNA plasmid with the full-length genome of CHIKV strain 181/25 (Asian)</i>	3-недельные мыши BALB/c <i>3-week BALB/c mice</i>	10 мкг, однократно <i>10 µg, single injection</i>	в.м. <i>i.m.</i> в.к. <i>i.d.</i>	Отмечены 100% сероконверсия, формирование нейтрализующих АТ, 100% защита от вирусемии и отека стоп при заражении иммунных мышей <i>The study showed 100% seroconversion, neutralising Abs, and 100% protection from viremia and footpad swelling in immunised mice upon challenge</i>	[71]
мРНК-вакцины <i>mRNA vaccines</i>							
1	ЧИКВ E2-E1-ЛНЧ мРНК (Asian штамм) <i>CHIKV E2-E1-LNP mRNA (Asian strain)</i>	мРНК-ЛНЧ (липидная наночастица), экспрессирующая E2-E1 гликопротеины ЧИКВ <i>mRNA-LNP (lipid nanoparticle) expressing E1-E2 proteins of CHIKV</i>	6-недельные мыши C57BL/6 <i>6-week C57BL/6 mice</i>	1, 5, 10 мкг, трехкратно <i>1, 5, or 10 µg, three injections</i>	в.м. <i>i.m.</i>	Высокая иммуногенность после трехкратного введения препарата подтверждена высокими титрами нейтрализующих АТ и выраженным ответом CD8 ⁺ клеток <i>High immunogenicity after three injections is confirmed by high titres of neutralising Abs and potent CD8⁺ cell responses</i>	[72]

Примечание. ЧИКВ — вирус Чикунгунья; в.к. — внутримышечное введение; в.м. — внутрикожное введение; п.к. — подкожное введение; в.б. — внутрибрюшинное введение; АТ — антитела; БОЕ — бляшкообразующие единицы; nsP — неструктурный протеин; С — капсид; Е — поверхностный гликопротеин; 6К — поверхностный гликопротеин; 6К — структурный протеин.
Note. CHIKV, Chikungunya virus; i.c., intracutaneous administration; i.m., intramuscular administration; s.c., subcutaneous administration; i.p., intraperitoneal administration; Abs, antibodies; PFU, plaque-forming units; nsP, nonstructural protein; C, capsid; E, envelope glycoprotein; 6K, structural protein.

безопасности, так как вектор экспрессирует чужеродные белки, сам при этом имеет значительно пониженную вирулентность в отношении клеток млекопитающих. Данный вектор также способен продуцироваться в перевиваемых клеточных линиях. Еще один вариант векторной вакцины был разработан А. Chattopadhyay с соавторами [55]. В своей разработке исследователи использовали в качестве вектора ВВС, иммунный ответ на который не формировался за счет отсутствия гликопротеина в геноме вектора, который заменили на поверхностный полипротеин ЧИКВ E3-E2-6K-E1.

Большинство вакцин имеют подкожный или внутримышечный пути введения. Интересный подход применили Е. Dora с соавторами, которые в качестве вектора использовали аденовирус человека 5 типа с дефицитом репликации (rAd) и применили оральный путь введения. Иммунизированные путем интраназального введения препарата мыши C57BL/6 продемонстрировали формирование специфических нейтрализующих АТ и защиту при заражении гетерологичным генотипом ЧИКВ [57].

Для разработки эффективных вакцин против лихорадки Чикунгунья используются другие альфа-вирусы, такие как вирус Венесуэльского энцефалита лошадей (ВВЭЛ) [62] или южноамериканский тип Восточного энцефалита лошадей (ВВЭЛ ю-а) [63]. Химерные альфа-вирусы с заменами собственных структурных генов на структурные гены ЧИКВ являются высокоаттенуированными, оставаясь при этом высокоиммуногенными. Химерные альфа-вирусы являются репликативно компетентными. Следует отметить, что все химерные альфавирусы склонны к компенсаторно-адаптивным мутациям, которые могут изменять степень их аттенуации или приводить к реверсии вирулентности. Интересна разработка химерной вакцины на основе Эйлатского вируса (ЭйВ), диапазон хозяев которого ограничен исключительно насекомыми [64, 65]. Данная разработка представляется перспективной, так как процесс производства не требует особых условий безопасности и отсутствует необходимость в инаktivации вируса.

ДНК-вакцины

Одним из новых подходов к созданию вакцин против лихорадки Чикунгунья является разработка ДНК-вакцин. Способность ДНК-вакцин вызывать формирование как гуморального, так и клеточного иммунитета представляет собой значительное преимущество перед традиционными технологическими подходами, особенно для тех инфекционных агентов, для которых

не до конца определены механизмы формирования защитного эффекта, одним из которых является ЧИКВ (табл. 1).

Основное преимущество этих препаратов в том, что ДНК-продукт сам по себе является безопасным, поэтому не требует особых условий безопасности ни при разработке, ни при производстве. ДНК-продукты менее чувствительны к температуре хранения и потенциально обладают более длительными сроками хранения, а соответственно, и удобством транспортировки на большие расстояния. Однако следует принимать во внимание сравнительно низкую иммуногенность ДНК-вакцин, что требует применения адъювантов, а также увеличения дозы введения и/или бустерной иммунизации [66]. Конструирование ДНК-вакцин против лихорадки Чикунгунья началось с создания серии плазмидных векторов, которые содержали структурные протеины (капсидный С и поверхностные E2 и E1) ЧИКВ [67–69]. Однако для формирования иммунного ответа данная конструкция требовала трехкратной иммунизации мышей. Во втором поколении ДНК-вакцин с целью усиления иммуногенности препарата используют плазмидный вектор с практически полной последовательностью (кДНК) аттенуированного ЧИКВ [70] или полную последовательность, например, аттенуированного штамма ЧИКВ 181/25 с цитомегаловирусным промотором [71]. Такие конструкции позволяют усилить иммуногенность препарата и уменьшить количество введений.

мРНК вакцины

В последнее время стала популярной технологическая платформа по созданию вакцин, содержащих мРНК. Одна из таких вакцин находится на стадии ДКИ (табл. 1). Преимуществом этой вакцины является индукция выраженного клеточного иммунитета, в особенности выраженного CD8⁺ Т-клеточного иммунитета и умеренного CD4⁺ Т-клеточного иммунитета, а также мощного гуморального иммунного ответа даже без добавления адъюванта, но с использованием липидного наноносителя [72]. Другая мРНК-вакцина mRNA-1388 (VAL-181388) компании Moderna Therapeutics (США) уже прошла I фазу КИ (табл. 2). В этой разработке исследователям удалось избежать формирования иммунного ответа на саму мРНК и обеспечить достаточный синтез иммунных белков [73].

Вакцины против лихорадки Чикунгунья на стадии клинических исследований

На текущем этапе несколько вакцин имеют перспективы завершения разработки

Таблица 2. Характеристика вакцин против лихорадки Чикунгунья на стадии клинических исследований
Table 2. Description of CHIKV vaccines in clinical trials

№ п/п Item No.	Название Vaccine name	Организация/Компания Organisation/Company	Фаза (год) Phase (year)	Схема иммунизации Immunisation scheme	Назначение Indication	Краткое описание Short description	Источник Reference
1	ChAdOx1 CHIKV	Оксфордский Университет Oxford University (United Kingdom)	Фаза I Phase I (2019)	в.м., одно- кратно i.m., single injection	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 50 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–50 years old</i>	Живая векторная вакцина на основе аденовируса шимпанзе, экспрессирующего структурные протеины ЧИКВ: капсидный (С), 6К и поверхностные гликопротеины Е1–Е3. Препарат показал себя как безопасный и хорошо переносимый. Все исследованные дозы препарата не вызывали серьезных поствакцинальных реакций. У всех добровольцев сформировался специфический гуморальный и клеточный иммунитет <i>This live vaccine is based on a simian adenoviral vector expressing CHIKV structural proteins (capsid (C), 6K, and envelope glycoproteins E1–E3). It demonstrated safety and tolerability; no serious adverse events following immunisation were reported at any of the test doses. All volunteers acquired specific humoral and cell-mediated immunity</i>	[59]
2	VAL-181388	Moderna Therapeutics (Кембридж, США) Moderna Therapeutics (USA)	Фаза I Phase I (2019)	в.м., дву- кратно i.m., two injections	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 49 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–49 years old</i>	В основе препарата содержится мРНК, кодирующая протеины ЧИКВ: С, 6К и поверхностные гликопротеины Е1–Е3. Препарат показал себя как безопасный и хорошо переносимый. Все исследованные дозы препарата не вызывали серьезных поствакцинальных реакций. Отмечена 100% сероконверсия после двукратного введения в дозе 100 мкг <i>This vaccine is based on mRNA encoding CHIKV proteins (C, 6K, and envelope glycoproteins E1–E3). It demonstrated safety and tolerability; no serious adverse events following immunisation were reported at any of the test doses. Two 100 mg injections induced seroconversion in 100% of subjects</i>	[73]
3	BBV87	Bharat Biotech (Индия) Bharat Biotech (India)	Фаза I Phase I (2017–2018)	в.м., 3-крат- но i.m., three injections	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 50 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–50 years old</i>	Инактивированная цельновирионная вакцина на основе штамма ECSA. I фаза завершена. Результаты не опубликованы <i>This inactivated whole-virion vaccine is based on a strain derived from the ECSA genotype. Phase 1 is completed, but the results have not been published yet</i>	[37]

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

№ п/п Item No.	Название Vaccine name	Организация/Компания Organisation/Company	Фаза (год) Phase (year)	Схема иммуни- зации Immunisation scheme	Назначение Indication	Краткое описание Short description	Источник Reference
4	TSI-GSD-218	Медицинский исследовательский институт инфекционных болезней Армии США (США, Мериленд) US Army Medical Research Institute of Infectious Diseases (USA)	Фаза II Phase II (2000)	п.к., однократно s.c., single injection	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 60 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–60 years old</i>	Живой аттенуированный штамм 15561 (Asian) прошел 18 пассажей клонирования методом бляшек в клетках MRC-5. Аттенуация детерминирована двумя аминокислотными заменами в поверхностном E2 гликопротеине. У 98% добровольцев сформировались нейтрализующие АТ, которые сохранялись в течение одного года у 85% добровольцев. Подтверждена безопасность и иммуногенность вакцины <i>LAV strain 15561 (Asian) was subjected to 18 plaque-to-plaque passages in MRC-5 cells. It is attenuated by two amino acid substitutions in the E2 glycoprotein. 98% of volunteers developed neutralising Abs, and 85 % of those remained seropositive one year after immunisation. The vaccine proved safe and immunogenic</i>	[27, 35, 75]
5	VRC-CHIKVLP059-00-VP	Национальные институты здоровья, Национальный институт аллергии и инфекционных болезней (США) National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Emergent BioSolutions (USA)	Фаза II Phase II (2020)	в.м., двукратно i.m., two injections	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 60 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–60 years old</i>	Вакцина состоит из вирусоподобных частиц, содержащих в своей структуре поверхностные гликопротеины E1, E2 и капсидный (С) протеин ЧИКВ, штамм 37997; нарабатывается в клетках млекопитающих VRC293. Протестирована безопасность и переносимость препарата, так же как и образование нейтрализующих АТ через 4 недели после второй иммунизации <i>This vaccine includes VLPs containing envelope glycoproteins E1 and E2 and protein C of CHIKV strain 37997. It is produced in mammalian cells (VRC293). Studies demonstrated the safety and tolerability of the vaccine and showed neutralising Abs 4 weeks after the second immunisation</i>	[78–81]
	PXVX-0317	Национальный институт аллергии и инфекционных болезней (США) National Institute of Allergy and Infectious Diseases, PaxVax (USA)	Фаза II Phase II (2022)	в.м., доза от 6 мг до 40 мг, одно- или двукратно i.m., 6–40µg, one or two injections	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 45 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–45 years old</i>	PXVX-0317 является аналогом VRC-CHIKVLP059-00-VP. Исследовались две формы препарата с адьювантом (алюминия гидроксид) и без него в разных схемах иммунизации. Вакцина хорошо переносилась и индуцировала выраженный и длительный иммунный ответ (нейтрализующие АТ против ЧИКВ) сроком до 2 лет. Наилучший результат продемонстрировала вакцина в дозе 40 мг с адьювантом, введенная однократно <i>PXVX-0317 is similar to VRC-CHIKVLP059-00-VP. Studies tested two vaccine formulations, adjuvanted (with aluminium hydroxide) and non-adjuvanted, and different immunisation schemes. The vaccine was well tolerated and induced robust and durable immunity (CHIKV-neutralising Abs), which lasted for up to 2 years. A single 40 µg dose of adjuvanted PXVX-0317 showed the best results</i>	[78–80]

№ п/п Item No.	Название Vaccine name	Организация/Компания Organisation/Company	Фаза (год) Phase (year)	Схема иммунизации Immunisation scheme	Назначение Indication	Краткое описание Short description	Источник Reference
6	MV-CE3E26 KE1 (MV-CHIKV)	Themis Bioscience (Австрия) Институт Пастера (Франция) Themis Bioscience (Austria), Institute Pasteur (France)	Фаза II Phase II (2019)	в.м., одно- или двукратно i.m., one or two injections	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 55 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–55 years old</i>	Вакцина содержит рекомбинантный живой аттенуированный вирус кори, штамм Schwarz, несущий кон-струкцию структурных протеинов ЧИКВ штамма 06-49 (капсидного С и поверхностных гликопротеинов Е1, Е2 и двух небольших пептидов Е3 and 6К) и наработанный в клетках Vero. Препарат хорошо переносился, и серьезные побочные эффекты не были зарегистрированы. Отмечена хорошая иммуногенность препарата независимо от наличия предшествующих АТ к вирусу кори <i>This CHIKV vaccine contains a recombinant live attenuated measles virus (MV-CHIKV), Schwarz strain, carrying a structural protein construct of CHIKV strain 06-49 (capsid protein C, envelope glycoproteins E1 and E2, and two small peptides (E3 and 6K)). The vaccine is propagated in Vero cells. It was well tolerated; no serious adverse events were reported. The vaccine showed good immunogenicity regardless of pre-existing immunity against measles</i>	[53, 54, 76]
7	VLA-1553	Valneva (Австрия) Valneva (Austria)	Фаза III Phase III (2019–2022)	в.м., одно- кратно i.m., single injection	Для профилактики ЧИКВ у взрослых от 18 до 45 лет <i>Prevention of CHIKV infection in adults aged 18–45 years old</i>	Живой аттенуированный штамм ЧИКВ с делецией nsP3 (ns – неструктурный протеин). Протективные уровни нейтрализующих АТ зарегистрированы у 98,9% добровольцев через 1 месяц после иммунизации и у 96,3% через 6 месяцев. Подтвержден хороший профиль безопасности и переносимости вакцины <i>This CHIKV LAV has an nsP3 (non-structural protein) deletion. Protective levels of CHIKV-neutralising Abs were registered in 98.9% of volunteers after one month and in 96.3% of volunteers after six months post immunisation. A good safety and tolerability profile was confirmed</i>	[32, 33, 74]

Примечание: ЧИКВ – вирус Чикунгунья; в.м. – внутримышечное введение; п.к. – подкожное введение; АТ – антитела.
Note: CHIKV, Chikungunya virus; i.m., intramuscular administration; s.c., subcutaneous administration; Abs, antibodies; LAV, live attenuated vaccine.

и получения одобрения FDA (Food and Drug Administration), США. В таблице 2 представлена краткая характеристика вакцин, благополучно прошедших ДКИ и находящихся на разных этапах КИ. Достаточно близка к завершению разработка живой вакцины VLA-1553 компании Valneva (Австрия), так как в 2022 г. успешно была завершена III фаза КИ¹. Эта вакцина еще на стадии ДКИ продемонстрировала полную защиту лабораторных животных от «диких» штаммов ЧИКВ [32, 33, 74]. На III фазе КИ в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом мультицентровом исследовании с участием около 4000 добровольцев была доказана безопасность и иммуногенность препарата после однократной иммунизации². Важно отметить, что еще для одной вакцины, TSI-GSD-218, содержащей, как и вакцина VLA-1553, живой аттенуированный ЧИКВ, завершилась II стадия КИ. Однако на этой стадии КИ у 8% добровольцев, иммунизированных вакциной TSI-GSD-218, была отмечена умеренная артралгия [75]. Весьма вероятно, что аттенуированный штамм ЧИКВ 181/25 продемонстрировал недостаток, характерный для ЖАВ, – реверсию в инфекционный вариант.

На II стадии КИ находится векторная вакцина MV-CHIKV австрийской компании Themis Bioscience [54, 76]. В конструкции этой вакцины использовался вектор, который проявил «рекордный» профиль безопасности и эффективности, аттенуированный вирус кори [53]. На I стадии КИ вакцина MV-CHIKV продемонстрировала выраженную зависимость титра нейтрализующих АТ от дозы препарата [54], а на II стадии КИ были обнаружены высокие титры нейтрализующих АТ как после дву-, так и после однократной иммунизации [76].

Еще две ВПЧ-вакцины, VRC-CHIKVLP059-00-VP и PXVX-0317, по сути аналоги, но с разными схемами иммунизации, одна из которых предполагает использование адьюванта, успешно завершили II стадию КИ [77–81]. В одном из вариантов данной ВПЧ-вакцины применили алюминия гидроксид для усиления иммуногенного эффекта, так как в динамике наблюдалось некоторое снижение титров нейтрализующих АТ [80]. На стадии ДКИ данный препарат, содержащий ВПЧ VRC 311, продемонстрировал эффектив-

ность, а также кросс-протективность против 9 «диких» штаммов ЧИКВ [79].

На I стадии КИ находится вакцина на основе аденовируса шимпанзе (ChAdOx1) [60]. Этот вектор успешно используется данной группой разработчиков в разных вакцинах. Так, на разных стадиях восемнадцати КИ с охватом более 18 тысяч добровольцев находятся вакцины не только против лихорадки Чикунгунья, но и против инфекций, вызываемых вирусами Зика, MERS и COVID-19 [70].

Еще для одной вакцины, содержащей инактивированный ЧИКВ [37], была завершена I стадия КИ³, результаты которой, однако, пока еще не опубликованы.

Проведенные КИ препаратов (табл. 2) подтвердили, что вакцины на разных технологических платформах и с использованием разных генотипов ЧИКВ могут обеспечить формирование специфического иммунитета, в том числе образование нейтрализующих АТ и их сохранение в течение определенного периода. Для всех указанных в таблице 2 вакцин была продемонстрирована перекрестная защита от штаммов ЧИКВ разных генотипов на стадии ДКИ *in vivo* и/или на стадии КИ *in vitro*.

Продолжающиеся многочисленные исследования подтверждают наличие не только научного интереса, но также ожиданий системы здравоохранения и готовности рынка к появлению эффективных вакцин против лихорадки Чикунгунья. Однако тот факт, что за 50 лет после появления первой разработки V. Harrison с соавторами ни один препарат так и не появился на фармацевтическом рынке, свидетельствует о том, что этот путь не простой и предполагает преодоление многочисленных препятствий.

Классический дизайн III фазы КИ (перспективный двойной слепой плацебо-контролируемый), который считается «золотым стандартом», не работает в случае вакцин для профилактики инфекции, вызванной ЧИКВ. Непредсказуемый, спорадический, очаговый и относительно короткий характер вспышек лихорадки Чикунгунья делают невозможным классические исследования, так как только планирование и подготовка КИ обычно занимают несколько месяцев. Следовательно, III фаза КИ должна учитывать особенности иммунного статуса этих групп, и потен-

¹ VALNEVA. Valneva Successfully completes pivotal Phase III trial of single-shot chikungunya vaccine candidate. March 08, 2022. <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/03/08/2398469/0/en/Valneva-Successfully-Completes-Pivotal-Phase-3-Trial-of-Single-Shot-Chikungunya-Vaccine-Candidate.html>

² Там же.

³ Phase-I open label, dose-escalation clinical trial to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of chikungunya vaccine in healthy adults of 18 to 50 years age. 2017. Clinical Trials Registry—India, CTRI, Hyderabad. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04603131>

циальные вакцины должны иметь улучшенный профиль безопасности. Признавая острую необходимость в эффективной вакцине и в то же время учитывая наличие объективных эпидемиологических проблем, ВОЗ опубликовала в 2017 г. отдельные принципы проведения II и III фаз КИ для вакцин против лихорадки Чикунгунья⁴.

Многочисленные исследования доказали эффективность нейтрализующих АТ для обеспечения защиты от инфекции ЧИКВ, однако минимальный протективный порог титров не определен из-за отсутствия стандартных протоколов. Так как инфекция ЧИКВ квалифицирована ВОЗ как тяжелое заболевание, в 2019 г. FDA (США) предположил возможность использования комбинации сероэпидемиологических исследований и использования модели приматов для определения протективного уровня нейтрализующих АТ к ЧИКВ. Было предложено применять такой путь в том случае, если ни традиционное, ни ускоренное одобрение новой вакцины невозможны. Рассмотрен также путь лицензирования, при котором эффективность вакцины может быть доказана с помощью хорошо охарактеризованной модели животных, если конечная точка исследования на животных четко связана с желаемым результатом для человека⁵. Оба альтернативных пути могут привести к лицензированию новых вакцин для профилактики лихорадки Чикунгунья без доказательства эффективности в КИ.

Заклучение

На данном этапе около 25 разработок препаратов для профилактики лихорадки Чикунгунья достаточно успешно прошли ДКИ, и 7 разработок находятся на разных стадиях КИ: живые аттенуированные вакцины (четыре препарата), инактивированный (один препарат), содержащий вирусоподобные частицы (один препарат)

и созданный на основе мРНК (один препарат). Из этих семи препаратов две вакцины VLA-1553 (живая аттенуированная) и PXVX-0317 (на основе вирусоподобных частиц) получили одобрение FDA на завершение КИ без доказательства эффективности на людях. Однако такая возможность не отменяет проведения КИ после лицензирования препарата и появления его на фармацевтическом рынке.

Существенной проблемой в разработках вакцин против лихорадки Чикунгунья также является необходимость в значительном финансировании разработки и вывода препарата на фармацевтический рынок. Такие факторы, как очаговый и спорадический характер вспышек инфекции, вызванной ЧИКВ, а также пожизненный иммунитет после перенесенного заболевания, являются определенными дестимуляторами для инвесторов. Более того, инвестиции в препараты, которые будут востребованы преимущественно в развивающихся странах, могут казаться сомнительными. Однако следует учитывать, что помимо контингента путешественников и специалистов, посещающих или работающих в эндемичных странах, имеется риск появления эндемичных для ЧИКВ регионов и в развитых странах из-за изменения климата и других непредвиденных факторов, которые могут способствовать появлению и распространению вектора. Тот факт, что FDA (США) и EMA (European Medicines Agency, Нидерланды) предоставили статус препарата «для быстрого продвижения и приоритета» (Fast Track/Priority Medicine) для нескольких кандидатных вакцин для профилактики заболевания, вызванного ЧИКВ, должен внушать доверие коммерческим и государственным инвесторам к появлению потенциального рынка вакцин для профилактики лихорадки Чикунгунья.

Литература/References

1. Okeoma CM, ed. *Chikungunya Virus. Advances in Biology, Pathogenesis, and Treatment*. Springer; 2016.
<https://doi.org/10.1007/978-3-319-42958-8>
2. Weaver SC, Lecuit M. Chikungunya virus and the global spread of a mosquito-borne disease. *N Engl J Med*. 2015;372:1231–9.
<https://doi.org/10.1056/NEJMra1406035>
3. Deeba F, Islam A, Kazim SN, Naqvi IH, Broor S, Ahmed A, Parveen S. Chikungunya virus: recent advances in epidemiology, host pathogen interaction and vaccine strategies. *Pathogens Disease*. 2016;74(3):ftv119.
<https://doi.org/10.1093/femspd/ftv119>
4. Schrauf S, Tschisnarov R, Tauber E, Ramsauer K. Current efforts in the development of vaccines for the prevention of Zika and chikungunya virus infections. *Front Immunol*. 2020;11:592–612.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00592>
5. Simo FBN, Bigna JJ, Well EA, Kenmoe S, Sado FBY, Weaver SC, et al. Chikungunya virus infection prevalence in Africa: a contemporaneous sys-

⁴ Там же.

⁵ Code of Federal Regulations. Title 21. Section 601.91. Approval based on evidence of effectiveness from studies in animals. Washington DC: FDA; 2020.

Коммент
от корректора
для редакции:

или 25
без «около»,
или более
20 - округляют
с точностью
до 10

- tematic review and meta-analysis. *Public Health*. 2019;166:79–88.
<https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.09.027>
6. Caglioti C, Lalle E, Castilletti C, Carletti F, Capobianchi MR, Bordi L. Chikungunya virus infection: an overview. *New Microbiol*. 2013;36(3):211–27.
 7. Puntasecca CJ, King CH, LaBeaud AD. Measuring the global burden of Chikungunya and Zika viruses: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021;15(3):e0009055.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009055>
 8. Volk SM, Chen R, Tsetsarkin KA, Adams AP, Garcia TI, Sall AA, et al. Genome-scale phylogenetic analyses of Chikungunya virus reveal independent emergences of recent epidemics and various evolutionary rates. *J Virol*. 2010;84(13):6497–504.
<https://doi.org/10.1128/JVI.01603-09>
 9. Lum FM, Teo TH, Lee WW, Kam YW, Rénia L, Ng LF. An essential role of antibodies in the control of chikungunya virus infection. *J Immunol*. 2013;190(12):6295–302.
<https://doi.org/10.4049/jimmunol.1300304>
 10. Kam YW, Lum FM, Teo TH, Lee WW, Simarmata D, Harjanto S, et al. Early neutralizing IgG response to Chikungunya virus in infected patients targets a dominant linear epitope on the E2 glycoprotein. *EMBO Mol Med*. 2012;4(4):330–43.
<https://doi.org/10.1002/emmm.201200213>
 11. Powers AM, Brault AC, Shirako Y, Strauss EG, Kang W, Strauss JH, Weaver SC. Evolutionary relationships and systematics of the alphaviruses. *J Virol*. 2001;75(21):10118–31.
<https://doi.org/10.1128/JVI.75.21.10118-10131.2001>
 12. Pialoux G, Gaüzère BA, Jauréguiberry S, Strobel M. Chikungunya, an epidemic arbovirolosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(5):319–27.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(07\)70107-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(07)70107-X)
 13. Peyrefitte CN, Rousset D, Pastorino BA, Pouillot R, Bessaud M, Tock F, et al. Chikungunya virus, Cameroon, 2006. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(5):768–71.
<https://doi.org/10.3201/eid1305.061500>
 14. Tsetsarkin KA, Vanlandingham DL, McGee CE, Higgs S. A single mutation in Chikungunya virus affects vector specificity and epidemic potential. *PLoS Pathog*. 2007;3(12):e201.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.0030201>
 15. Tsetsarkin KA, Chen R, Yun R, Rossi SL, Plante KS, Guerbois M, et al. Multi-peaked adaptive landscape for chikungunya virus evolution predicts continued fitness optimization in *Aedes albopictus* mosquitoes. *Nat Commun*. 2014;16(5):4084.
<https://doi.org/10.1038/ncomms5084>
 16. Gordon A, Gresh L, Ojeda S, Chowell G, Gonzalez K, Sanchez N, et al. Differences in transmission and disease severity between 2 successive waves of chikungunya. *Clin Infect Dis*. 2018;67(11):1760–7.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciy356>
 17. Chirathaworn C, Chansaenroj J, Poovorawan Y. Cytokines and chemokines in chikungunya virus infection: protection or induction of pathology. *Pathogens*. 2020;9(6):415.
<https://doi.org/10.3390/pathogens9060415>
 18. Wauquier N, Becquart P, Nkoghe D, Padilla C, Ndjoi-Mbiguino A, Leroy EM. The acute phase of chikungunya virus infection in humans is associated with strong innate immunity and T CD8 cell activation. *J Infect Dis*. 2011;204(1):115–23.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiq006>
 19. Reddy V, Mani RS, Desai A, Ravi V. Correlation of plasma viral loads and presence of chikungunya IgM antibodies with cytokine/chemokine levels during acute chikungunya virus infection. *J Med Virol*. 2014;86(8):1393–401.
<https://doi.org/10.1002/jmv.23875>
 20. Davenport BJ, Bullock C, McCarthy MK, Hawman DW, Murphy KM, Kedl RM, et al. Chikungunya virus evades antiviral CD8+ T cell responses to establish persistent infection in joint-associated tissues. *J Virol*. 2020;94(9):e02036-19.
<https://doi.org/10.1128/JVI.02036-19>
 21. Schilte C, Staikovsky F, Couderc T, Madec Y, Carpentier F, Kassab S, et al. Chikungunya virus-associated long-term arthralgia: a 36-month prospective longitudinal study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2137.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002137>
 22. Marimoutou C, Ferraro J, Javelle E, Deparis X, Simon F. Chikungunya infection: self-reported rheumatic morbidity and impaired quality of life persist 6 years later. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(7):688–93.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.02.024>
 23. Erasmus JH, Rossi SL, Weaver SC. Development of vaccines for chikungunya fever. *J Infect Dis*. 2016;214(Suppl_5):S488–96.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiw271>
 24. Langsjoen RM, Haller SL, Roy CJ, Vinet-Oliphant H, Bergren NA, Erasmus JH, et al. Chikungunya virus strains show lineage-specific variations in virulence and cross-protective ability in murine and nonhuman primate models. *mBio*. 2018;9(2):e02449-17.
<https://doi.org/10.1128/mBio.02449-17>
 25. Partidos CD, Weger J, Brewoo J, Seymour R, Borland EM, Ledermann JP, et al. Probing the attenuation and protective efficacy of a candidate chikungunya virus vaccine in mice with compromised interferon (IFN) signaling. *Vaccine*. 2011;29(16):3067–73.
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.076>
 26. Gorchakov R, Wang E, Leal G, Forrester N., Plante K, Rossi SL, et al. Attenuation of Chikungunya virus vaccine strain 181/clone 25 is determined by two amino acid substitutions in the E2 envelope glycoprotein. *J Virol*. 2012;86(11):6084–96.
<https://doi.org/10.1128/JVI.06449-11>
 27. Levitt NH, Ramsburg HH, Hasty SE, Repik PM, Cole FE Jr, Lupton HW. Development of an attenuated strain of chikungunya virus for use in vaccine production. *Vaccine*. 1986;4(3):157–62.
[https://doi.org/10.1016/0264-410x\(86\)90003-4](https://doi.org/10.1016/0264-410x(86)90003-4)
 28. Plante K, Wang E, Partidos CD, Weger J, Gorchakov R, Tsetsarkin K, et al. Novel chikungunya vaccine candidate with an IRES-based attenuation and host range alteration mechanism. *PLoS Pathog*. 2011;7(7):e1002142.
<https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002142>

29. Chan YH, Teo TH, Utt A, Tan JJ, Amrun SN, Abu Bakar F, et al. Mutating chikungunya virus non-structural protein produces potent live-attenuated vaccine candidate. *EMBO Mol Med*. 2019;11(6):e10092. <https://doi.org/10.15252/emmm.201810092>
30. Saraswat S, Athmaram TN, Parida M, Agarwal A, Saha A, Dash PK. Expression and characterization of yeast derived chikungunya virus like particles (CHIK-VLPs) and its evaluation as a potential vaccine candidate. *PLOS Negl Trop Dis*. 2016; 10(7):e0004782. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004782>
31. Weger-Lucarelli J, Chu H, Aliota MT, Partidos CD, Osorio JE. A novel MVA vectored chikungunya virus vaccine elicits protective immunity in mice. *PLOS Negl Tropic Dis*. 2014;8(7):e2970. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002970>
32. Hallengård D, Kakoulidou M, Lulla A, Kümmerer BM, Johansson DX, Mutso M, et al. Novel attenuated chikungunya vaccine candidates elicit protective immunity in C57BL/6 mice. *J Virol*. 2014;88(5):2858–66. <https://doi.org/10.1128/JVI.03453-13>
33. Roques P, Ljungberg K, Kümmerer BM, Gosse L, Dereuddre-Bosquet N, Tchitchek N, et al. Attenuated and vectored vaccines protect nonhuman primates against Chikungunya virus. *JCI Insight*. 2017;2(6):e83527. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.83527>
34. Harrison VR, Eckels KH, Bartelloni PJ, Hampton C. Production and evaluation of a formalin-killed chikungunya vaccine. *J Immunol*. 1971;107(3):643–7.
35. Hoke CH Jr, Pace-Templeton J, Pittman P, Malinoski FJ, Gibbs P, Ulderich T, et al. US Military contributions to the global response to pandemic chikungunya. *Vaccine*. 2012;30(47):6713–20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.08.025>
36. Tiwari M, Parida M, Santhosh SR, Khan M, Dash PK, Rao PV. Assessment of immunogenic potential of Vero adapted formalin inactivated vaccine derived from novel ECSA genotype of Chikungunya virus. *Vaccine*. 2009;27(18):2513–22. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.062>
37. Kumar M, Sudeep AB, Arankalle VA. Evaluation of recombinant E2 protein-based and whole-virus inactivated candidate vaccines against Chikungunya virus. *Vaccine*. 2012;30(43):6142–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.07.072>
38. Khan M, Dhanwani R, Rao PVL, Parida M. Subunit vaccine formulations based on recombinant envelope proteins of Chikungunya virus elicit balanced Th1/Th2 response and virus-neutralizing antibodies in mice. *Virus Res*. 2012;167(2):236–46. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2012.05.004>
39. Metz SW, Gardner J, Geertsema C, Le TT, Goh L, Vlák JM, Suhrbier A, Pijlman GP. Effective chikungunya virus-like particle vaccine produced in insect cells. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(3):e2124. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002124>
40. Weber C, Büchner SM, Schnierle BS. A small antigenic determinant of the chikungunya virus E2 protein is sufficient to induce neutralizing antibodies which are partially protective in mice. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015;9(4):e0003684. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003684>
41. Szurgot I, Ljungberg K, Kümmerer BM, Liljeström P. Infectious RNA vaccine protects mice against chikungunya virus infection. *Sci Rep*. 2020;10(1):21076. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-78009-7>
42. Zhang YN, Deng CL, Li JQ, Li N, Zhang QY, Ye HQ, Yuan ZM, Zhang B. Infectious Chikungunya virus (CHIKV) with a complete capsid deletion: a new approach for a CHIKV vaccine. *J Virol*. 2019;93(15):e00504-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00504-19>
43. Taylor A, Liu X, Zaid A, Goh LY, Hobson-Peters J, Hall RA, et al. Mutation of the N-terminal region of chikungunya virus capsid protein: implications for vaccine design. *mBio*. 2017;8(1):e01970-16. <https://doi.org/10.1128/mBio.01970-16>
44. Abeyratne E, Freitas JR, Zaid A, Mahalingam S, Taylor A. Attenuation and stability of CHIKV-NoLS, a live-attenuated chikungunya virus vaccine candidate. *Vaccines (Basel)*. 2018;7(1):2. <https://doi.org/10.3390/vaccines7010002>
45. Carrau L, Rezelj VV, Noval MG, Levi LI, Megrian D, Blanc H, et al. Chikungunya virus vaccine candidates with decreased mutational robustness are attenuated *in vivo* and have compromised transmissibility. *J Virol*. 2019;93(18):e00775-19. <https://doi.org/10.1128/JVI.00775-19>
46. Piper A, Ribeiro M, Smith KM, Briggs CM, Hutt E, Nanda K, et al. Chikungunya virus host range E2 transmembrane deletion mutants induce protective immunity against challenge in C57BL/6J mice. *J Virol*. 2013;87(12):6748–57. <https://doi.org/10.1128/JVI.03357-12>
47. Gardner CL, Hritz J, Sun C, Vanlandingham DL, Song TY, Ghedin E, et al. Deliberate attenuation of Chikungunya virus by adaptation to heparan sulfate-dependent infectivity: a model for rational arboviral vaccine design. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(2):e2719. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0002719>
48. Chu H, Das SC, Fuchs JF, Suresh M, Weaver SC, Stinchcomb DT, et al. Deciphering the protective role of adaptive immunity to CHIKV/IRES a novel candidate vaccine against Chikungunya in the A129 mouse model. *Vaccine*. 2013;31(33):3353–60. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.059>
49. Roy CJ, Adams AP, Wang E, Plante K, Gorchakov R, Seymour RL, et al. Chikungunya vaccine candidate is highly attenuated and protects nonhuman primates against telemetrically monitored disease following a single dose. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1891–9. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu014>
50. Voigt EA, Fuerte-Stone J, Granger B, Archer J, Van Hoeven N. Live-attenuated RNA hybrid vaccine technology provides single-dose protection against Chikungunya virus. *Mol Ther*. 2021;29(9):2782–93. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.05.018>
51. Metz SW, Martina BE, van den Doel P, Geertsema C, Osterhaus AD, Vlák JM, Pijlman GP. Chikungunya virus-like particles are more immunogenic in a lethal

- AG129 mouse model compared to glycoprotein E1 or E2 subunits. *Vaccine*. 2013;31(51):6092–6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.045>
52. Arévalo MT, Huang Y, Jones CA, Ross TM. Vaccination with a chikungunya virus-like particle vaccine exacerbates disease in aged mice. *PLoS Negl Trop Dis*. 2019;13(4):e0007316. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007316>
 53. Brandler S, Ruffié C, Combredet C, Brault JB, Najburg V, Prevost MC, et al. A recombinant measles vaccine expressing chikungunya virus-like particles is strongly immunogenic and protects mice from lethal challenge with Chikungunya virus. *Vaccine*. 2013;31(36):3718–25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.086>
 54. Ramsauer K, Schwameis M, Firbas C, Müllner M, Putnak R, Thomas SJ, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of a recombinant measles-virus-based chikungunya vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, first-in-man trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):519–27. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)70043-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)70043-5)
 55. Chattopadhyay A, Wang E, Seymour R, Weaver SC, Rose JK. A chimeric vesiculo/alphavirus is an effective alphavirus vaccine. *J Virol*. 2013;87(1):395–402. <https://doi.org/10.1128/JVI.01860-12>
 56. Wang D, Suhrbier A, Penn-Nicholson A, Woraratanadharm J, Gardner J, Luo M, et al. A complex adenovirus vaccine against chikungunya virus provides complete protection against viraemia and arthritis. *Vaccine*. 2011;29(15):2803–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.01.108>
 57. Dora EG, Rossi SL, Weaver SC, Tucker SN, Mateo R. An adjuvanted adenovirus 5-based vaccine elicits neutralizing antibodies and protects mice against chikungunya virus-induced footpad swelling. *Vaccine*. 2019;37(24):3146–50. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.069>
 58. López-Camacho C, Kim YC, Blight J, Lazaro-Moreli M, Montoya-Diaz E, Huiskonen JT, et al. Assessment of immunogenicity and neutralisation efficacy of viral-vectored vaccines against Chikungunya virus. *Viruses*. 2019;11(4):322. <https://doi.org/10.3390/v11040322>
 59. Folegatti PM, Harrison K, Preciado-Llanes L, Lopez FR, Bittaye M, Kim YC, et al. A single dose of ChAdOx1 CHIK vaccine induces neutralizing antibodies against four chikungunya virus lineages in a phase 1 clinical trial. *Nat Commun*. 2021;12(1):4636. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-24906-y>
 60. García-Arriaza J, Cepeda V, Hallengård D, Sorzano CÓ, Kümmerer BM, Liljeström P, Esteban M. A novel poxvirus-based vaccine, MVA-CHIKV, is highly immunogenic and protects mice against chikungunya infection. *J Virol*. 2014;88(6):3527–47. <https://doi.org/10.1128/JVI.03418-13>
 61. van den Doel P, Volz A, Roose JM, Sewbalaksing VD, Pijlman GP, van Middelkoop I, et al. Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing glycoprotein E2 of Chikungunya virus protects AG129 mice against lethal challenge. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8(9):e3101. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003101>
 62. Wang E, Kim DY, Weaver SC, Frolov I. Chimeric Chikungunya viruses are nonpathogenic in highly sensitive mouse models but efficiently induce a protective immune response. *J Virol*. 2011;85(17):9249–52. <https://doi.org/10.1128/JVI.00844-11>
 63. Wang E, Volkova E, Adams AP, Forrester N, Xiao SY, Frolov I, Weaver SC. Chimeric alphavirus vaccine candidates for Chikungunya. *Vaccine*. 2008;26(39):5030–9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.054>
 64. Erasmus JH, Auguste AJ, Kaelber JT, Luo H, Rossi SL, Fenton K, et al. A chikungunya fever vaccine utilizing an insect-specific virus platform. *Nat Med*. 2017;23(2):192–9. <https://doi.org/10.1038/nm.4253>
 65. Adam A, Luo H, Osman SR, Wang B, Roundy CM, Auguste AJ, et al. Optimized production and immunogenicity of an insect virus-based chikungunya virus candidate vaccine in cell culture and animal models. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):305–16. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1886598>
 66. Ferraro B, Morrow MP, Hutnick NA, Shin TH, Lucke CE, Weiner DB. Clinical applications of DNA vaccines: current progress. *Clin Infect Dis*. 2011;53(3):296–302. <https://doi.org/10.1093/cid/cir334>
 67. Mallilankaraman K, Shedlock DJ, Bao H, Kawalekar OU, Fagone P, Ramanathan AA, et al. A DNA vaccine against chikungunya virus is protective in mice and induces neutralizing antibodies in mice and non-human primates. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(1):e928. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000928>
 68. Muthumani K, Block P, Flingai S, Muruganatham N, Chaiithanya IK, Tingey C, et al. Rapid and long-term immunity elicited by DNA-encoded antibody prophylaxis and DNA vaccination against Chikungunya virus. *J Infect Dis*. 2016;214(3):369–78. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw111>
 69. Bao H, Ramanathan AA, Kawalakar O, Sundaram SG, Tingey C, Bian CB, et al. Nonstructural protein 2 (nsP2) of Chikungunya virus (CHIKV) enhances protective immunity mediated by a CHIKV envelope protein expressing DNA vaccine. *Viral Immunol*. 2013;26(1):75–83. <https://doi.org/10.1089/vim.2012.0061>
 70. Hallengård D, Lum FM, Kümmerer BM, Lulla A, Lulla V, García-Arriaza J, et al. Prime-boost immunization strategies against Chikungunya virus. *J Virol*. 2014;88(22):13333–43. <https://doi.org/10.1128/JVI.01926-14>
 71. Hidajat R, Nickols B, Forrester N, Tretyakova I, Weaver S, Pushko P. Next generation sequencing of DNA-launched Chikungunya vaccine virus. *Virology*. 2016;490:83–90. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2016.01.009>
 72. Ge N, Sun J, Liu Z, Shu J, Yan H, Kou Z, Wei Y, Jin X. An mRNA vaccine encoding Chikungunya virus E2-E1 protein elicits robust neutralizing antibody responses and CTL immune responses. *Viral Sin*. 2022;37(2):266–76. <https://doi.org/10.1016/j.virs.2022.01.032>
 73. Shaw C, Panther L, August A, Zaks T, Smolenov I, Bart S, Watson M. Safety and immunogenicity of

- a mRNA-based chikungunya vaccine in a phase 1 dose-ranging trial. *Int J Infect Dis.* 2019;79(S1):17. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2018.11.058>
74. Rossi SL, Comer JE, Wang E, Azar SR, Lawrence WS, Plante JA, et al. Immunogenicity and efficacy of a measles virus-vectored Chikungunya vaccine in non-human primates. *J Infect Dis.* 2019;220(5):735–42. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz202>
75. Edelman R, Tacket CO, Wasserman SS, Bodison SA, Perry JG, Mangiafico JA. Phase II safety and immunogenicity study of live chikungunya virus vaccine TSI-GSD-218. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62(6):681–5. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2000.62.681>
76. Reisinger EC, Tschismarov R, Beubler E, Wiedermann U, Firbas C, Loebermann M, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of the measles-vectored chikungunya virus vaccine MV-CHIK: a double-blind, randomised, placebo-controlled and active-controlled phase 2 trial. *Lancet.* 2019;392(10165):2718–27. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32488-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32488-7)
77. Akahata W, Yang ZY, Andersen H, Sun S, Holdaway HA, Kong WP, et al. A virus-like particle vaccine for epidemic Chikungunya virus protects nonhuman primates against infection. *Nat Med.* 2010;16(3):334–8. <https://doi.org/10.1038/nm.2105>
78. Goo L, Dowd KA, Lin TY, Mascola JR, Graham BS, Ledgerwood JE, Pierson TC. A virus-like particle vaccine elicits broad neutralizing antibody responses in humans to all Chikungunya virus genotypes. *J Infect Dis.* 2016;214(10):1487–91. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw431>
79. Chang LJ, Dowd KA, Mendoza FH, Saunders JG, Sitar S, Plummer SH, et al. Safety and tolerability of chikungunya virus-like particle vaccine in healthy adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2014;384(9959):2046–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61185-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61185-5)
80. Bennett SR, McCarty JM, Ramanathan R, Mendy J, Richardson JS, Smith J, et al. Safety and immunogenicity of PXVX0317, an aluminium hydroxide-adjuvanted chikungunya virus-like particle vaccine: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(9):1343–55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00226-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00226-2)
81. Chen GL, Coates EE, Plummer SH, Carter CA, Berkowitz N, Conan-Cibotti M, et al. Effect of a chikungunya virus-like particle vaccine on safety and tolerability outcomes: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;323(14):1369–77. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2477>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Е.В. Отрашевская** – поиск, сбор и анализ научной литературы, подготовка научной информации, написание и редактирование текста рукописи, формирование таблиц; **В.П. Трухин** – критическое обсуждение научных материалов; **В.А. Меркулов** – критическое обсуждение текста рукописи; **Г.М. Игнатьев** – обоснование концепции исследования, подготовка, анализ и обсуждение научных материалов.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 22-14-00184.

Конфликт интересов. В.А. Меркулов является главным редактором, Г.М. Игнатьев – членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **E.V. Otrashevskaja** searched, collected, and analysed scientific literature, prepared scientific information and tables, drafted and edited the manuscript. **V.P. Trukhin** participated in critical discussion of the scientific materials. **V.A. Merkulov** participated in critical discussion of the manuscript. **G.M. Ignatyev** substantiated the study concept and prepared, analysed, and discussed the scientific materials.

Acknowledgements. The work was supported by the Russian Science Foundation under grant 22-14-00184.

Conflict of interest. V.A. Merkulov is the Editor-in-Chief and G.M. Ignatyev is a member of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Об авторах / Authors

Отрашевская Елена Викторовна. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2491-4072>
e.v.otrashevskaja@mail.ru

Трухин Виктор Павлович. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6635-363X>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Игнатьев Георгий Михайлович, д-р мед. наук, проф. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-3681>
marburgman@mail.ru

Elena V. Otrashevskaja. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2491-4072>

e.v.otrashevskaja@mail.ru

Victor P. Trukhin. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6635-363X>

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Georgy M. Ignatyev, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9731-3681>
marburgman@mail.ru

Поступила 28.09.2022

После доработки 27.02.2023

Принята к публикации 13.03.2023

Received 28 September 2022

Revised 27 February 2023

Accepted 13 March 2023