



## Безопасность и иммуногенность вакцины третьего поколения IMVAMUNE® на основе вируса вакцины, штамм MVA

Л.Ф. Стомба, О.В. Чухраля, Н.К. Черникова, А.Л. Хмелев, С.В. Борисевич✉

Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Октябрьская, д. 11, г. Сергиев Посад-6, Московская область, 141306, Российская Федерация

✉ Борисевич Сергей Владимирович, [48cnii@mil.ru](mailto:48cnii@mil.ru)

### Резюме

В 1980 г. Всемирная ассамблея здравоохранения официально провозгласила искоренение натуральной оспы в мире, что позволило в развитых странах отменить профилактическую вакцинацию против этого заболевания. Однако из-за постоянно циркулирующих и вновь возникающих ортопоксвирусов, а также отсутствия популяционного иммунитета необходимо наличие в чрезвычайных ситуациях противооспенных вакцин, отвечающих современным требованиям к иммунобиологическим препаратам.

**Цель работы** — анализ безопасности и эффективности в условиях отсутствия популяционного иммунитета к ортопоксвирусам оспенной вакцины третьего поколения на основе штамма MVA вируса вакцины, отвечающей повышенным требованиям иммуногенности и безопасности, особенно с учетом применения ее для лиц с отклонениями в состоянии здоровья. Проанализирован опыт применения противооспенных вакцин. Среди противооспенных вакцин третьего поколения особое место занимает вакцина на основе вируса вакцины, штамм MVA (modified vaccinia virus Ankara), выпускаемая компанией Bavarian Nordic под тремя названиями (в Европе — Imvanex, в США — Jynneos™, в Канаде — IMVAMUNE®), поскольку он безопасен и может использоваться для конструирования векторных вакцин. Результаты клинических исследований вакцины на основе штамма MVA на здоровых добровольцах и лицах с различными отклонениями в здоровье показали, что основные побочные реакции легкой степени тяжести (эритема, болезненность, зуд, припухлость) в основном регистрировались в месте введения вакцины. Из системных побочных реакций отмечены утомление, головная боль, миалгия, озноб; у незначительной части — инфекция верхних дыхательных путей, тошнота, гастроэнтерит, которые самопроизвольно проходили в течение первых суток. Вакцина не вызывает нарушений сердечной деятельности, включая миоперикардит, может быть применена для лиц с экземой, атопическим дерматитом и воспалительными кожными заболеваниями, ею можно вакцинировать ВИЧ-инфицированных, больных туберкулезом, лиц с нарушениями сердечной деятельности, а также детей младшего возраста, подростков и беременных женщин. Определена оптимальная иммунизирующая доза вакцины при внутрикожном введении, равная  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub>. Выявлено, что при двукратном введении в данной дозе вакцина индуцирует выраженный гуморальный и клеточный иммунный ответ, сопоставимый по уровню с иммунитетом после однократного введения вакцины первого поколения, а также бустирует иммунитет, ранее сформировавшийся при иммунизации противооспенной вакциной первого поколения. Вакцина Jynneos™ в настоящее время одобрена CDC (США) для профилактики оспы обезьян у взрослых в возрасте 18 лет и старше.

**Ключевые слова:** оспенная вакцина третьего поколения; праймирование/бустирование; уровень сероконверсии; среднее геометрическое значение титров антител; ортопоксвирусы; вакцинация; оспа обезьян; вирус вакцины

**Для цитирования:** Стомба Л.Ф., Чухраля О.В., Черникова Н.К., Хмелев А.Л., Борисевич С.В. Безопасность и иммуногенность вакцины третьего поколения IMVAMUNE® на основе вируса вакцины, штамм MVA. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(1):16–31. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-16-31>

© Л.Ф. Стомба, О.В. Чухраля, Н.К. Черникова, А.Л. Хмелев, С.В. Борисевич, 2023

# Safety and immunogenicity of IMVAMUNE®, a third-generation vaccine based on the modified vaccinia Ankara (MVA) strain

L.F. Stovba, O.V. Chukhralya, N.K. Chernikova, A.L. Khmelev, S.V. Borisevich✉

48 Central Scientific Research Institute, 11 Oktyabrskaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Region 141306, Russian Federation

✉ *Sergey V. Borisevich*; 48cnii@mil.ru

## Abstract

In 1980, the World Health Assembly officially declared smallpox eradicated in the world, which allowed developed countries to stop preventive vaccination against this disease. However, circulating and emerging orthopoxviruses along with the lack of herd immunity prompt the need for emergency smallpox vaccines meeting the current requirements for biologicals.

**The aim of the study** was to analyse the safety and efficacy of third-generation smallpox vaccines based on the MVA strain of vaccinia virus compliant with the current (stricter) immunogenicity and safety requirements in healthy subjects and especially in patients with underlying health conditions, considering the lack of herd immunity to orthopoxviruses.

The authors analysed the existing experience with smallpox vaccines. The vaccines based on the modified vaccinia Ankara (MVA) strain hold a special place amongst other third-generation vaccines, as this strain is safe and can be used for creating vector vaccines. Bavarian Nordic produces the MVA-based vaccine under three brand names (Imvanex in the EU, Jynneos™ in the USA, and IMVAMUNE® in Canada). According to the results of MVA-based vaccine clinical trials in healthy volunteers and patients with various underlying conditions, the main mild adverse drug reactions (erythema, pain, pruritus, and swelling) were mostly registered at the injection site. The systemic adverse drug reactions included fatigue, headache, myalgia, and chills; several subjects developed upper respiratory tract infections, nausea, and gastroenteritis, which resolved spontaneously within a day. MVA-based vaccines did not cause any cardiac abnormalities, including myo- or pericarditis. Thus, the vaccines may be used in patients with eczema, atopic dermatitis, inflammatory skin conditions, HIV, tuberculosis, cardiac abnormalities, as well as in children, adolescents, and pregnant women. The optimal intradermal immunisation dose was  $1 \times 10^8$  TCID<sub>50</sub>. Two injections at this dose induced a pronounced humoral and cell-mediated immune response comparable to that induced by one administration of a first-generation smallpox vaccine. At this dose, the study vaccine also boosted pre-existing immunity conferred by a first-generation vaccine.

The US Centers for Disease Control and Prevention recommend Jynneos™ for preventing monkeypox in adults (18 years of age and older).

## Key words:

third-generation smallpox vaccine; priming/boosting; seroconversion rate; geometric mean antibody titers; orthopoxviruses; vaccination; monkeypox; vaccinia virus

## For citation:

Stovba L.F., Chukhralya O.V., Chernikova N.K., Khmelev A.L., Borisevich S.V. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE®, a third-generation vaccine based on the modified vaccinia Ankara (MVA) strain. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(1):16–31. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-16-31>

## Введение

В 1980 г. Всемирная ассамблея здравоохранения декларировала искоренение натуральной оспы в мире. Это событие привело к прекращению обязательной противооспенной иммунизации во всем мире. Однако заболевания, вызываемые другими ортопоксвирусами, регистрируются и в настоящее время. Вспышки

инфекций, обусловленные вирусом оспы коров, зафиксированы в Европе, вирусом оспы обезьян – в центральной Африке, вакциноподобными штаммами – в Бразилии и Колумбии, вирусом оспы верблюдов и буйволов – на Среднем Востоке, Индии и Африке<sup>1</sup> [1].

Кроме того, помимо уже известных возбудителей ортопоксвирусных инфекций, выявлены

<sup>1</sup> <https://www.who.int/emergencies/situations/monkeypox-oubreak-2022>

новые ортопоксвирусы. Так, в 2013 г. в Грузии в районе поселка Ахмета из кожных поражений двух пастухов был выделен возбудитель, который сначала отнесли к вирусу оспы коров, однако секвенирование его генома показало, что это новый ортопоксвирус [2]. В Италии в 2015 г. при вспышке оспоподобного заболевания среди содержащихся в неволе обезьян был выделен новый вирус Abatino [3]. В том же году в Северной Америке на Аляске из кожных поражений у женщины был выделен новый ортопоксвирус, названный вирусом Аляска [4]. В 2017 г. в Италии было зарегистрировано заболевание у домашней кошки, выделенный из павшего животного возбудитель был отнесен к семейству оспенных вирусов, роду ортопоксвирусов и был обозначен Italy-09/17 [5].

В связи с этим существование постоянно циркулирующих и вновь возникающих ортопоксвирусов, а также отсутствие популяционного иммунитета требуют в чрезвычайных ситуациях наличия противооспенных вакцин.

Цель работы – анализ безопасности и эффективности в условиях отсутствия популяционного иммунитета к ортопоксвирусам оспенной вакцины третьего поколения на основе штамма MVA вируса вакцины, отвечающей повышенным требованиям иммуногенности и безопасности, особенно с учетом применения ее для лиц с отклонениями в состоянии здоровья.

### Вакцины, используемые во время кампании по глобальной ликвидации натуральной оспы

На протяжении XX столетия для оспопрививания использовались вакцинные препараты на основе различных штаммов вируса, относящегося к виду *Vaccinia virus* (VACV, вирус вакцины), входящего в состав рода *Orthopoxvirus*<sup>2</sup>. Эти вакцины первого поколения имели повышенную реактогенность для человека. Противооспенные вакцины, основанные на таких штаммах вируса вакцины, как Lister/Elstree, New York City Board of Health (NYCBH), EM-63, Tian Tan, Ikeda, Dairen I, преимущественно использовались во время кампании по ликвидации натуральной оспы в мире из-за более высокой безопасности по сравнению с другими штаммами, такими как Copenhagen и Bern [6]. Но даже они вызывали редкие, но тяжелые побочные реакции, особенно у беременных женщин, детей младшего возраста и подростков, а также лиц, инфицированных ВИЧ, больных туберкулезом, воспалительными кожными заболеваниями и сердеч-

ными заболеваниями. Так, в США в настоящее время 25% населения не может быть вакцинировано против натуральной оспы, что обусловлено перечисленными противопоказаниями [7]. В качестве субстрата накопления вируса при производстве вакцин первых поколений использовали хорионаллантоисную оболочку развивающихся куриных эмбрионов (ХАО РКЭ) и/или кожу телят, что повышало риск контаминации препаратов посторонними возбудителями.

При разработке вакцин второго поколения, например Elstree-BN на основе штамма Lister/Elstree, производимая компанией Bavarian Nordic (Дания), и ACAM2000™, производимая компанией Acambis, были учтены современные требования к безопасности. Указанные вакцины хоть и были созданы на основе штаммов, которые использовались в кампании по ликвидации натуральной оспы, однако производились с применением клонирования вируса и нарабатывались на линиях клеток [8]. Эти изменения были направлены на улучшение качества вакцин: гомогенности и минимизации риска загрязнения. Однако, поскольку второе поколение вакцин основано на использовании тех же штаммов, что и первое, то для них свойственны те же самые риски развития вакцинальной экземы и прогрессирующей вакцинии [9]. Риски развития тяжелых побочных реакций обусловили проведение исследований по разработке вакцин третьего и четвертого поколений.

### Вакцины против натуральной оспы третьего и четвертого поколений

В отличие от противооспенных вакцин первого и второго поколений, основанных на тех штаммах вируса, которые показали свою эффективность во время кампании по искоренению натуральной оспы в мире, вакцины третьего и четвертого поколений никогда не использовались для предотвращения натуральной оспы. Эффективность этих вакцин продемонстрирована на модельных животных и в клинических исследованиях (КИ), что затрудняет их лицензирование.

Основу вакцин третьего поколения составляют живые высокоаттенуированные штаммы вируса вакцины, которые показали свою безопасность и иммуногенность. Это штаммы MVA, LC16m8, NYVAC, Tian Tan, B-51 БМ. Особое место среди штаммов для разработки оспенных вакцин занимает штамм MVA (modified vaccinia virus Ankara) из-за низкой реактогенности и возможности использования для конструирования векторных вакцин [10]. Четвертое поколение

<sup>2</sup> <https://ictv.global/>

вакцин представлено препаратами на основе генетически измененных вариантов, а также неинфекционными субъединичными вакцинами (ДНК, белками и репликонами) [11].

### Противооспенная вакцина на основе штамма MVA (IMVAMUNE®)

Штамм MVA, являясь одним из наиболее аттенуированных штаммов вируса вакцины, был получен в результате пассирования в культуре клеток фибробластов куриных эмбрионов (570 пассажей) родительского вируса вакцины, штамм Анкара [12]. По сравнению с родительским аттенуированным штаммом имеет 6 больших делеций и несколько точечных мутаций, что привело к потере около 20% генома. Штамм MVA не репродуцируется в большинстве клеток млекопитающих, что связано с частичной либо полной делецией основных ортопоксвирусных генов, определяющих круг хозяев вируса. У штамма MVA не происходит сборки зрелых инфекционных вирионов в клетках человека. Штамм MVA в них эффективно реплицируется, но не способен образовывать инфекционные вирусные частицы, что ограничивает его способность экспрессировать вирусные гены в первоначально инфицированной клетке. Следовательно, неспособность штамма MVA репродуцироваться в большинстве клеток млекопитающих не отразилась на эффективности индукции адаптивного иммунного ответа против вирусных антигенов [13]. Вакцины на основе этого штамма были использованы при проведении иммунизации более чем 120 тыс. человек, включая детей и лиц с иммунодефицитом, при этом серьезных побочных реакций выявлено не было [14].

В доклинических исследованиях на мышах было показано, что при однократном введении препарат на основе штамма MVA не способен вызывать формирование достаточно сильного гуморального и Т-клеточного иммунитета (для индукции гуморального иммунного ответа необходима доза  $10^7$ – $10^8$  бляшкообразующих единиц (БОЕ), в то время как для лицензированной вакцины на основе штамма Dryvax она составляет  $2 \times 10^6$  БОЕ). Поэтому для усиления иммунного ответа необходимы повторные иммунизации [15]. В экспериментах на обезьянах было установлено, что антительный ответ, вызываемый четырьмя инокуляциями рекомбинантного штамма MVA, экспрессирующего ген люциферазы, равен таковому, вызываемому двумя инокуляциями рекомбинантного штамма WR с тем же встроенным геном [16]. В исследовании на мышах было показано, что для индуцирования длительного иммунного ответа, сравнимого с аналогичным

для традиционных вакцин, требуется двукратное введение вакцины на основе штамма MVA в дозе на два порядка превышающей дозы для вакцин первого или второго поколения [17].

При сравнительном исследовании клеточного иммунитета было показано, что после иммунизации 76 добровольцев вакциной на основе штамма MVA и вакциной Dryvax уровень индукции Т-клеточного иммунитета в обоих случаях был аналогичен. Индуцированные CD8<sup>+</sup> Т-клетки были в высокой степени полифункциональными, они дегранулировали и продуцировали интерферон- $\gamma$ , интерлейкин-2, макрофагальный воспалительный белок-1 $\beta$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$  и, в основном, имели необычный фенотип (CD45RO–CD27<sup>intermediate</sup>) [18].

Таким образом, двукратная иммунизация противооспенной вакциной на основе штамма MVA индуцирует гуморальный и клеточный иммунитет, сравнимый с таковым для традиционных вакцин. В настоящее время коммерческая вакцина на основе штамма MVA (IMVAMUNE®) производится компанией IDT Biologika GmbH (Германия), поставляется фирмой Bavarian Nordic и используется как вакцина третьего поколения в Европе, США и Канаде [19].

### Определение оптимальной дозы и схемы иммунизации в клинических исследованиях вакцины IMVAMUNE®

КИ, в которых оценивали вакцину IMVAMUNE®, были направлены на определение оптимальной дозы, схемы иммунизации, способности бустировать ранее сформировавшийся иммунитет и возможности применения вакцины для лиц с противопоказаниями.

Для определения оптимальной дозы было проведено рандомизированное двойное слепое КИ фазы II в Германии и США. В КИ принимали участие 164 здоровых добровольца в возрасте 18–30 лет (средний возраст  $23,2 \pm 3,0$  года), ранее не вакцинированных противооспенной вакциной. Оценивались безопасность и иммуногенность трех доз вакцины (в единицах 50% цитопатической дозы, ЦПД<sub>50</sub>):  $2 \times 10^7$  ЦПД<sub>50</sub> в первой группе,  $5 \times 10^7$  ЦПД<sub>50</sub> – во второй,  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub> – в третьей, при двукратном подкожном введении с интервалом 28 сут. Безопасность исследуемых доз вакцины исследовали после каждого введения и в течение 12 месяцев. Уровень образования антител оценивали через 28 сут после первой вакцинации и через 14 сут после второй. Уровень IgG к вирусу определяли с использованием иммуноферментного анализа (ИФА), а уровень специфических нейтрализующих антител к вирусу – методом PRNT (plaque reduction neutralisation test,

реакция нейтрализации) [20]. У большинства добровольцев в каждой из групп наблюдалось, по крайней мере, по одному случаю побочной реакции в месте введения вакцины. Превалирующими были случаи эритемы и болезненности, число которых увеличивалось при более высоких дозах, однако явной зависимости доза–эффект не установлено. У небольшой части добровольцев всех групп отмечались утомление, головная боль с последующей миалгией, ознобом и тошнотой, причем статистической зависимости числа побочных реакций от дозы вакцины не наблюдалось ни по одному из симптомов. Случаев миоперикардита не регистрировалось. Случаев летальных исходов выявлено не было. Число побочных реакций после второй вакцинации было меньше, чем после первой. Все побочные реакции спонтанно проходили через 3–4 сут.

Определение титров антител методом ИФА выявило, что через 28 сут после введения первой дозы вакцины сероконверсия наблюдалась у 59,3% добровольцев из первой группы, у 81,6% – из второй и у 94,2% – из третьей. Через 2 недели после введения второй дозы уровень сероконверсии у добровольцев первой группы составил 94,2%, у добровольцев второй и третьей групп – 100%. Показана линейная зависимость уровней сероконверсии после первой и второй иммунизации от дозы вакцины.

Значения GMT (geometric mean titers, среднее геометрическое значение титров), определенные у добровольцев из трех групп через 28 сут после первой вакцинации методом ИФА, были равны 14,4, 53,2 и 94,2 и повышались к 54 сут до значений 377,2, 583,6, 813,8 соответственно. К 84 сут титры антител снижались у добровольцев из всех групп и составляли 134, 228, 324 соответственно.

Вируснейтрализующие антитела, выявленные в реакции нейтрализации, после первой вакцинации определялись у 7–12% добровольцев из всех групп, после второй их уровень повышался и определялся у 42,6% добровольцев первой группы, у 59,2% – второй группы и у 71,2% – третьей группы. Выявлялась линейная зависимость между дозой вакцины и титром антител. Значения GMT также зависели от дозы вакцины. К 42 сут они составляли 5,51, 10,31, 19,43 для трех групп соответственно. К 84 сут титры антител снижались, однако оставалась линейная зависимость между титром антител и дозой вакцины.

У добровольцев сформировался полифункциональный клеточный иммунный ответ, представленный CD3<sup>+</sup>, CD69<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> Т-клетками, что было определено с помощью внутриклеточ-

ного окрашивания цитокинов и проточной цитометрии. В отличие от гуморального иммунного ответа не определялось четкой зависимости уровня клеточного ответа от дозы вакцины.

В этом исследовании было показано, что вакцина IMVAMUNE® во всех изученных дозах безопасна для здоровых добровольцев [20]. Даже самая высокая доза вакцины ( $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub>) была безопасной, и, учитывая показатели иммуногенности, данную дозу можно считать предпочтительной для дальнейшего применения. Зарегистрированные побочные реакции преимущественно были связаны с местом введения вакцины, однако подобные побочные реакции выявлялись при применении и других вакцин [21].

При определении гуморального иммунного ответа показана взаимосвязь между дозой вакцины и антительным ответом, что продемонстрировано с помощью обоих методов (ИФА и реакция нейтрализации). Уровень нейтрализующих антител, индуцированный оптимальной дозой вакцины IMVAMUNE® при прайм/бустерном режиме, соответствовал таковому при применении стандартной дозы вакцины Duvax [22].

Целью КИ, проведенного в Германии и США, являлась отработка схемы применения вакцины IMVAMUNE® для дальнейшего клинического применения. В исследовании участвовали 208 добровольцев в возрасте 18–35 лет (средний возраст 24,7 года), из которых 191 были вакцинированы вакциной IMVAMUNE®, а 17 – плацебо. Все добровольцы были рождены после 1971 г., то есть не имели противооспенного иммунитета. Все были здоровы, с отрицательными результатами анализов на ВИЧ, гепатит В и С, результаты анализов крови в норме, изменения на электрокардиограмме (ЭКГ) отсутствовали [23].

Добровольцы были разделены на 3 группы. В первой группе вакцинирование проводилось дважды с промежутком в 7 сут (группа 0+7), во второй – через 28 сут (группа 0+28), в третьей – однократное вакцинирование (группа 0). Вакцинирующую дозу  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub> во всех группах вводили подкожно. Пробы для оценки иммуногенности отбирались на 14 сут после последней вакцинации, а побочные реакции оценивались в течение 28 сут.

После первой вакцинации у 23,0% добровольцев из группы (0+7), у 20,9% из группы (0+28) и у 27,0% из группы (0) наблюдались побочные реакции. После второй вакцинации они отмечались у 44,1% добровольцев из группы (0+7) и у 35,9% добровольцев из группы (0+28). У 32 добровольцев, иммунизированных вакциной IMVAMUNE®, и у одного из группы плацебо была

выявлена эритема. Другими реакциями в месте введения вакцины были болезненность, зуд, припухлость и сыпь. На протяжении 15-суточного периода наблюдения после второй вакцинации у 4 добровольцев регистрировались такие побочные реакции, как инфекция верхних дыхательных путей, гастроэнтерит и головная боль. У большинства наблюдались ощущения утомления, головной и мышечной боли, а у одного – повышение температуры до 38,6 °С. Значительных различий показателей побочных реакций по группам не отмечалось.

Результаты анализа индуцированного гуморального иммунного ответа, определенного в реакции нейтрализации, показали, что применение вакцины по схеме (0+28) индуцирует более высокий титр нейтрализующих антител (не менее чем в 2 раза) по сравнению со схемами (0+7) и (0) [23]. В сравнительном исследовании сывороток крови, проведенном L.K. Damon с соавт. [22], было установлено, что титры нейтрализующих антител против вируса натуральной оспы у реципиентов, иммунизированных вакциной IMVAMUNE® по схеме (0+28), были подобны таковым при однократной иммунизации вакциной Dryvax. Клеточный иммунный ответ в данном исследовании не определяли.

Преимущество двукратного введения вакцины также установлено в КИ с применением двух доз:  $5 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub> при однократном введении и  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub> – при двукратном с интервалом 28 сут [24].

Таким образом, вакцина IMVAMUNE® является безопасной для здоровых добровольцев, а схема с двукратным введением (0+28) обеспечивает индуцирование иммунного ответа, равноценного с полученным при иммунизации вакциной Dryvax [20, 25].

### Влияние иммунизации вакциной на основе штамма MVA на последующее введение вакцины Dryvax

Поскольку ни в одном исследовании не была показана защитная эффективность иммунизации вакциной IMVAMUNE® против заражения вирусом натуральной оспы, M.S. Seaman с соавт. было проведено исследование для оценки результатов иммунизации вакциной на основе штамма MVA (ACAM3000 (ACAMBIS)) на последующее введение вакцины Dryvax [26]. В данном исследовании авторы предположили, что поствакцинальные реакции, выявляемые у иммунизированных добровольцев в ответ на введение Dryvax, можно экстраполировать на реакции, которые будут наблюдаться при заражении вирусом натуральной оспы. При проведении

двойного слепого плацебо-контролируемого КИ в США в 2007 г. участвовали 36 здоровых добровольцев в возрасте 20–34 года (средний возраст 27 лет), из которых 29 были ранее вакцинированы MVA вакциной, а 7 – плацебо. Все добровольцы никогда ранее не были вакцинированы традиционными противооспенными вакцинами. Иммунизация вакциной на основе штамма MVA проводилась внутрикожно в дозах  $10^6$  ЦПД<sub>50</sub> и  $10^7$  ЦПД<sub>50</sub>, внутримышечно – в дозе  $10^7$  ЦПД<sub>50</sub> или подкожно – в дозах  $10^7$  ЦПД<sub>50</sub> и  $10^8$  ЦПД<sub>50</sub>. Вакцина Dryvax вводилась через 6–15 месяцев в дозе  $10^8$  БОЕ методом скарификации [26].

По результатам испытания было установлено, что первичная иммунизация вакциной на основе штамма MVA вызывает снижение выраженности кожных поражений и длительности диссеминации вируса после последующего введения вакцины Dryvax. Наибольший иммунный ответ наблюдался при внутрикожной вакцинации в дозе  $10^7$  ЦПД<sub>50</sub>, которая была в 10 раз меньше, чем применяемая при подкожной вакцинации.

Титры нейтрализующих антител, выраженные в медианных значениях (median ID<sub>50</sub> titers), у добровольцев из группы плацебо, индуцированные введением вакцины Dryvax, достигали определяемого уровня только к 14 сут и повышались до 28 сут. У добровольцев, предварительно иммунизированных вакциной на основе штамма MVA, они определялись уже на 7 сут после бустерного введения вакцины Dryvax и выходили на пик к 14 сут, оставаясь стабильными к 28 сут. При этом уровень титров был выше, чем в группе плацебо. Титры вируснейтрализующих антител к внутриклеточным антигенам L1R и A27L зрелого вириона и к антигенам A33R и B5R внеклеточного оболочечного вируса были также выше у добровольцев, иммунизированных вакциной на основе штамма MVA, чем в группе плацебо.

Таким образом, предварительная иммунизация MVA вакциной приводила к более быстрому росту титров антител при последующем бустерном введении вакцины Dryvax. При этом вакцина на основе штамма MVA, примененная внутрикожно, вызывала иммунный ответ, подобный таковому при подкожном введении при дозе в 10 раз большей.

Уровень Т-клеточного иммунного ответа, определенного в тесте на секрецию IFN- $\gamma$  методом ELISPOT (enzyme-linked immunosorbent spot assay), зависел от дозы и способа иммунизации вакциной на основе штамма MVA, притом что в группе вакцинированных самой низкой дозой выявлялся более сильный иммунный ответ после введения вакцины Dryvax. Наибольший

уровень Т-клеточного иммунного ответа после введения вакцины Druvax наблюдался в группе плацебо. Возможно, этот факт объясняется тем, что существующий после вакцинации MVA вакциной гуморальный иммунитет не давал возможности реплицироваться вирусу при последующем введении вакцины Druvax до значений, необходимых для индуцирования Т-клеточного иммунитета. Следовательно, предварительная иммунизация вакциной на основе штамма MVA уменьшала степень кожных поражений и вирусной диссеминации после последующего введения вакцины Druvax, не препятствовала увеличению уровня гуморального иммунитета и почти не влияла на индукцию Т-клеточного иммунитета [26]. Полученные результаты согласуются с данными других авторов [25, 27], которые подтвердили, что предварительная иммунизация вакциной на основе штамма MVA уменьшает симптомы кожных поражений, реактогенность и диссеминацию вируса после введения вакцины Druvax.

### Способность вакцины **IMVAMUNE®** бустировать предсуществующий противооспенный иммунитет

Для оценки способности вакцины на основе штамма MVA (**IMVAMUNE®**) бустировать предсуществующий иммунитет, индуцированный традиционной противооспенной живой вакциной, проведено отдельное КИ. Поскольку иммунизация традиционными вакцинами была закончена в 1979 г., то сформированный противооспенный иммунитет может наблюдаться только у пожилых людей, в связи с чем из-за ослабления иммунных функций у них могут возникать осложнения после вакцинации [25, 28]. Поэтому для оценки безопасности и иммуногенности вакцины на основе штамма MVA для пожилых людей в США было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое КИ фазы II на 120 добровольцах в возрасте 56–80 лет, ранее вакцинированных оспенной вакциной [29]. В исследовании добровольцы были разделены на 2 группы: группа дважды иммунизированных вакциной на основе штамма MVA с интервалом в 4 недели (ММ группа); группа, в которой при первом введении использовали плацебо, а следующую инъекцию проводили через четыре недели вакциной на основе штамма MVA (ПМ группа). Вакцинный препарат вводился подкожно в дозе  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub>. После каждой инъекции вакцины или плацебо в течение 8 сут регистрировали побочные реакции.

Результаты исследования выявили, что побочные реакции были схожими в обеих группах, причем в ММ группе их количество не увеличи-

вались при бустировании. Наиболее частой побочной реакцией была эритема, далее следуют болезненность и припухлость в месте введения. Миалгия, усталость и головная боль отмечались в обеих группах после каждой инъекции, однако их количество не увеличивались после бустирования в ММ группе. Результаты анализов крови после вакцинации не различались от таковых, сделанных до иммунизации. Случаев миокардита за время вакцинации не отмечено ни у одного из добровольцев.

Уровни сероконверсии, выявленные в ИФА при праймировании, наблюдались у 83,6% добровольцев в ММ группе (практически не изменялись при бустировании и равнялись 83,3%) и у 82,8% в ПМ группе; определенные в реакции нейтрализации – у 73,8% в ММ группе (после бустирования – 90,0%) и у 77,6% в ПМ группе.

Значения GMT, определенные через 2 недели после праймирования методом ИФА, составляли в ММ группе 622,5 и повышались до значений 804,1 после бустирования; в ПМ группе – 605,8. Значения GMT, установленные в реакции нейтрализации, после праймирования составляли в ММ группе 111,4 и 210,3 после бустирования, в ПМ группе – 126,7.

Таким образом, в этом КИ было показано, что и одна, и две дозы MVA вакцины были безопасны и иммуногенны для добровольцев в возрасте 56–80 лет, ранее вакцинированных оспенной вакциной. Показатели безопасности и иммуногенности MVA вакцины были подобны таковым, наблюдаемым у добровольцев в возрасте 18–55 лет [29]. Даже одна доза вакцины у данного контингента добровольцев приводила к формированию длительной В-клеточной памяти, индуцированной вакцинацией традиционными живыми противооспенными вакцинами.

### Возможность использования вакцины **IMVAMUNE®** для людей с отклонениями в состоянии здоровья

С целью оценки эффективности MVA вакцины на людях с высоким риском осложнений при иммунизации вакцинами первого поколения было проведено КИ фазы I–II с участием 91 ВИЧ-инфицированного добровольца и 60 здоровых добровольцев [30]. Для КИ, которое проводилось в 5 центрах США, отбирались мужчины в возрасте 18–49 лет и женщины – 18–55 лет. Ранее вакцинированные оспенной вакциной добровольцы были в среднем на 10 лет старше невакцинированных. В группе ВИЧ-инфицированных добровольцев все участники получали антиретровирусную терапию; количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток составляло  $\geq 350$  клеток/мл, а количество ВИЧ-

РНК в плазме <400 копий/мл. Группа ВИЧ-инфицированных добровольцев состояла из 61 человека, ранее вакцинированного оспенной вакциной, и 30 – невакцинированных. В группе здоровых добровольцев было по 30 человек, вакцинированных и не вакцинированных оспенной вакциной. Всех участников КИ иммунизировали MVA вакциной в дозе  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub> подкожно, а не вакцинированных ранее оспенной вакциной бустировали через 4 недели той же дозой.

Изучение безопасности вакцины IMVAMUNE® показало, что иммунизация не вызвала значительных изменений на ЭКГ, в биохимических показателях и количестве CD4<sup>+</sup> Т-клеток по сравнению с таковыми до иммунизации. Был зарегистрирован один случай кардиомиопатии, однако не была установлена его достоверная причинно-следственная связь с вакцинацией. Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль и миалгия, а также зуд и болезненность в месте введения вакцины. В меньшей степени отмечались эритемы и припухлости, причем у ВИЧ-инфицированных добровольцев побочные реакции развивались значительно реже, чем у здоровых, хотя статистически достоверных различий выявлено не было. Различий в перечисленных симптомах в группах добровольцев, вакцинированных ранее оспенной вакциной, и невакцинированных не отмечено.

Через 2 недели после праймирования MVA вакциной уровни сероконверсии, определенные в ИФА у ранее не вакцинированных оспенной вакциной ВИЧ-инфицированных и здоровых добровольцев почти не отличались и составляли 83 и 78% соответственно. Значения GMT равнялись 88 у ВИЧ-инфицированных и 98 – у здоровых. К исходу четвертой недели перед бустированием они повышались у здоровых добровольцев до значения 225, а у ВИЧ-инфицированных оставались на прежнем уровне. Пик иммунного ответа наступал через 2 недели после бустирования, и уровень значений GMT достигал 778 у ВИЧ-инфицированных и 1939 – у здоровых [30].

Наибольшие титры нейтрализующих антител определялись через 2 недели после бустирования, причем они почти не различались у ВИЧ-инфицированных и здоровых добровольцев.

У большинства ранее вакцинированных оспенной вакциной добровольцев, безотносительно их ВИЧ-статуса, перед испытанием выявлялись специфические антитела с уровнем значений GMT, равным 18–69, определенным обоими методами (ИФА и реакция нейтрализации), что подтверждает их статус ранее вакцинированных оспенной вакциной. Через 2 недели после бустерной вакцинации значения GMT

превышали в 16–17 раз таковые, выявленные перед началом исследования. Титры антител у здоровых и ВИЧ-инфицированных добровольцев значительно не различались. Следовательно, однократная иммунизация MVA вакциной обеспечивала бустирование предсуществующего иммунитета у здоровых и ВИЧ-инфицированных лиц. Клеточный иммунитет ни в этом, ни в последующих КИ не изучался.

Таким образом, в КИ I–II фаз R.N. Greenberg с соавт. [30] была показана безопасность MVA вакцины для лиц с иммунодефицитом. У всех добровольцев, ранее иммунизированных оспенной вакциной, бустирование MVA вакциной приводило к усилению предсуществующего иммунитета.

Безопасность и иммуногенность MVA вакцины для ВИЧ-инфицированных были показаны в КИ фазы II на здоровых и ВИЧ-инфицированных добровольцах [31]. КИ проводилось с июня 2006 по март 2009 г. в 36 центрах США и Пуэрто-Рико. Основным критерием для отбора здоровых добровольцев являлось отсутствие антител к ВИЧ и гепатиту С. ВИЧ-инфицированные добровольцы были отобраны при подтверждении заболевания СПИДом и количественном содержании CD4<sup>+</sup> Т-клеток равном 200–750 клеток/мл, вне зависимости от лечения антиретровирусными препаратами. Из 579 добровольцев в возрасте 18–55 лет 439 были не вакцинированы оспенной вакциной (88 здоровых, 351 ВИЧ-инфицированный) и 140 вакцинированы (9 здоровых, 131 ВИЧ-инфицированный). MVA вакцина вводилась подкожно в дозе  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub> дважды с перерывом в 4 недели.

У более чем 90% участников исследования отмечены побочные реакции легкой и средней тяжести в месте введения, в большей степени у ранее не вакцинированных оспенной вакциной. Побочные реакции были представлены болезненностью, припухлостью, эритемой в месте введения вакцины, а также головной болью, усталостью, тошнотой, ознобом, которые спонтанно проходили через 3–5 сут. Побочные реакции в большем количестве отмечались у добровольцев, ранее не вакцинированных оспенной вакциной. Отклонений на ЭКГ и в уровне тропонина в крови, связанных с вакцинацией, не наблюдалось. Количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток у ВИЧ-инфицированных добровольцев и уровень вирусной нагрузки были такими же, как и до вакцинации.

После иммунизации первой дозой вакцины 86% здоровых и 80% ВИЧ-инфицированных ранее не вакцинированных оспенной вакциной добровольцев стали серопозитивными. После иммунизации второй дозой эти показатели выросли до 100 и 97,5% соответственно. Базовое

количество CD4<sup>+</sup> Т-клеток не влияло на уровень серопозитивности у ВИЧ-инфицированных.

Титры вируснейтрализующих антител у добровольцев, ранее не вакцинированных оспенной вакциной, были низкими после введения первой дозы и повышались до уровня значений GMT равного 21,7 у здоровых и 13,1 – у ВИЧ-инфицированных. У ранее вакцинированных оспенной вакциной значения GMT, определенные ИФА, повышались после праймирования и составляли 461,1 у здоровых и 220,1 у ВИЧ-инфицированных добровольцев, увеличиваясь после бустирования до 612,9 и 588,4 соответственно. Значения GMT, определенные в реакции нейтрализации, после бустирования составляли 354,5 у здоровых и 88,9 – у ВИЧ-инфицированных.

Следовательно, у здоровых и ВИЧ-инфицированных добровольцев, ранее иммунизированных оспенной вакциной, введение вакцины на основе штамма *MVA* приводило к значительному бустированию предсуществующего иммунитета, что подтверждает сделанные ранее выводы, что оспенные вакцины индуцируют длительную В-клеточную память [31]. Стандартная доза вакцины на основе штамма *MVA* и режимы, установленные для здоровых субъектов, являются безопасными и иммуногенными у ВИЧ-инфицированных лиц, не иммунизированных и ранее иммунизированных оспенной вакциной [30, 31].

В дальнейшем было проведено КИ по определению иммуногенности и безопасности *MVA* вакцины по оценке риска развития миоперикардита. КИ проводилось в Германии с апреля 2006 по август 2007 г. с участием 745 добровольцев в возрасте 18–55 лет, здоровых, без клинических проявлений сердечных заболеваний, с нормальной ЭКГ и нормальными уровнями тропонина I в крови [32]. Все участники КИ были разделены на 4 группы. Добровольцы I–III групп ранее не были вакцинированы оспенной вакциной, IV группы – ранее однократно вакцинировались. Добровольцев I группы иммунизировали дважды *MVA* вакциной; II группы – один раз вакциной и один раз плацебо; III группы – дважды плацебо; IV группы – однократно *MVA* вакциной. *MVA* вакцина вводилась подкожно в дозе  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub>.

Через 10–15 сут после первой иммунизации и через 28–35 сут после второй оценивались побочные реакции: клинические кардиологические симптомы, изменения на ЭКГ и уровень содержания тропонина I.

В результате не выявлено различий на ЭКГ и в кардиологических симптомах между участниками КИ из всех четырех групп и не зафиксировано ни одного случая мио- или перикардита. У добровольцев I, II и IV групп отмечались

побочные реакции – у 98,9, 97,8, 97,0% соответственно, в то время как в III группе они наблюдались только у 56,9%. Эти побочные реакции развивались в месте введения вакцины: болезненность, эритема, припухлость, зуд, раздражение. У добровольцев III группы отмечены только болезненность и эритема. У добровольцев I группы наблюдались такие побочные реакции, как утомление, головная боль, миалгия и назофарингит развивались реже, чем у добровольцев из III группы, а в группе II частота этих побочных реакций не отличалась от группы III. Наиболее часто случаи утомления и миалгии фиксировались у участников КИ из группы IV. Хотя количество побочных реакций у добровольцев, иммунизированных *MVA* вакциной, было больше, чем у добровольцев после введения плацебо, все они были в основном связаны с реакциями в месте введения вакцины.

Таким образом, данные, полученные E.-M. Zitzman-Roth [32], показали возможность применения *MVA* вакцины без риска развития осложнений со стороны сердца, включая миоперикардит.

Для оценки возможности иммунизации *MVA* вакциной людей с кожными заболеваниями в США и Мексике в 2009 г. было проведено КИ, включавшее 282 здоровых добровольца и 350 добровольцев с atopическим дерматитом (АД) [33]. Все участники КИ ранее не вакцинировались оспенной вакциной. Добровольцы были дважды вакцинированы *MVA* вакциной подкожно с интервалом в 4 недели дозой  $5 \times 10^7$  ЦПД<sub>50</sub>. В КИ проводилась оценка гуморального иммунного ответа через 1 и 4 недели после первой вакцинации и через 2 и 4 недели после второй.

Оценка безопасности иммунизации показала, что у добровольцев с АД побочные реакции проявлялись несколько чаще, чем у здоровых (67,4% против 59,6%). Как и предполагалось, у большинства участников КИ в обеих группах наблюдалось, по крайней мере, по одной побочной реакции в виде болезненности, эритемы или припухлости в месте введения. Такие побочные реакции, как повышение температуры тела, головная боль, миалгия, озноб, тошнота, усталость, чаще отмечались у добровольцев с АД (у 70,1%), чем у здоровых (56,4%). Реакции со стороны кожи и подкожной клетчатки также чаще отмечались в группе добровольцев с АД.

Уровни сероконверсии, определенные методами ИФА и PRNT, были сходны в обеих группах во всех временных точках. Пик сероконверсии через 2 недели после второй вакцинации, определяемый ИФА, наблюдался у 97,2% добровольцев с АД и у 98,1% у здоровых, а в реакции нейтрализации – 88,0% у добровольцев

с АД и 86,0% у здоровых. Уровни GMT были сходны в обеих группах, достигая к 6-й неделе значений 516,0 в группе добровольцев с АД и 508,8 в группе здоровых. В других временных точках эти значения были схожими. Значения GMT вируснейтрализующих антител составляли 43,0 и 38,5 для добровольцев с АД и здоровых соответственно. Вакцинация не оказывала влияния на общее самочувствие добровольцев с АД, не ухудшала течения их заболевания, не влияла на показатели сердечной деятельности добровольцев обеих групп.

В данном КИ иммунизация MVA вакциной вызывала несколько большее количество побочных реакций у лиц с АД, чем у здоровых, при этом вакцинация не ухудшала течения заболевания добровольцев с АД, была равно иммуногенна для обеих групп и поэтому может применяться при АД.

Основные результаты клинического изучения вакцины на основе штамма MVA суммированы в таблицах 1, 2.

Анализ результатов проведенных КИ вакцины IMVAMUNE® показал, что основными побочными проявлениями при иммунизации являются реакции в месте введения вакцины: эритема, болезненность, зуд, припухлость. Из системных побочных реакций в редких случаях отмечены утомление, головная боль, миалгия, озноб; у незначительной части вакцинируемых – инфекция верхних дыхательных путей, тошнота, гастроэнтерит. Применение вакцины у лиц в возрасте 56–80 лет вызывало те же побочные реакции, что и у вакцинируемых в возрасте до 55 лет.

При оценке иммуногенности вакцины по уровню гуморального и клеточного иммунных ответов была выявлена линейная зависимость уровней сероконверсии от дозы вакцины и схемы введения. Наиболее оптимальной схемой введения является подкожное праймирование/бустирование дозой  $1 \times 10^8$  ЦПД<sub>50</sub> с интервалом 28 сут.

Предварительная иммунизация вакциной IMVAMUNE® уменьшала степень кожных поражений и вирусной диссеминации после последующего введения вакцины Dryvax, не препятствовала повышению уровня гуморального иммунного ответа и почти не влияла на индукцию Т-клеточного иммунитета.

В КИ с участием лиц в возрасте 56–80 лет установлено, что даже однократное введение

вакцины IMVAMUNE® способно бустировать ранее сформировавшийся противооспенный иммунитет. Двукратное введение вакцины индуцирует более высокий уровень иммунитета.

Безопасность и иммуногенность вакцины в группах ВИЧ-инфицированных и здоровых лиц была сходной, что позволяет применять ее у лиц с иммунодефицитными состояниями. Исследование вакцины с точки зрения кардиологической безопасности показало, что она может быть применена без риска развития нарушений сердечной деятельности, включая миоперикардит. Иммунизация не влияла на тяжесть протекания такого заболевания, как атопический дерматит, в связи с чем она может быть использована для лиц с этим заболеванием.

Вакцина на основе штамма MVA производства Bavarian Nordic под торговым названием Junneos™ была лицензирована Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) в сентябре 2019 г. и в настоящее время применяется для профилактики оспы обезьян у взрослых в возрасте 18 лет и старше<sup>3</sup>. Центрами по контролю и профилактике заболеваний (Centers of Disease Control and Prevention, CDC) рекомендовано вводить вакцину не позднее 4 сут после заражения, что может предотвратить развитие болезни и уменьшить тяжесть симптомов [34].

В 2019 г. данная вакцина была одобрена для профилактики оспы обезьян [35, 36].

В ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора получен генетически стабильный [37] аттенуированный штамм VACΔ6 с делетированными генами вирулентности (*C3L*, *N1L*, *J2R*, *A35R*, *A56R*, *B8R*) для разработки на его основе живой культуральной аттенуированной вакцины против натуральной оспы (вакцина ОртопоксВак)<sup>4</sup>, которая была зарегистрирована 11 ноября 2022 г. [38]. Было показано, что вакцина защищает 100% мышей от заражения 10 и 100 ЛД<sub>50</sub> вирулентного возбудителя (вирус экстремелии); при этом вирус не размножается в головном мозге, легких, печени, селезенке и крови и полностью выводится из организма. Вакцина характеризуется сниженной нейровирулентностью и более низкой реактивностью по воспалительно-некротическому тесту на коже кроликов. Вакцина на основе нового штамма прошла доклинические и клинические исследования и может использоваться

<sup>3</sup> FDA approves first live, non-replicating vaccine to prevent smallpox and monkeypox. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-live-non-replicating-vaccine-prevent-smallpox-and-monkeypox>  
<https://www.fda.gov/media/131078/download>

<sup>4</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Таблица 1. Характеристика клинических исследований (КИ) вакцины на основе штамма MVA  
Table 1. Characterisation of MVA-based vaccine clinical trials (CT)

№	Цель КИ CT aim	Место проведения Location	Возраст участников КИ, лет Age of CT subjects, years	Количество участ- ников КИ, человек Number of CT subjects, persons	Медицинский статус участников КИ Medical status of CT subjects	Источник References
1	Определение оптимальной дозы <i>Determination of the optimal dose</i>	Германия, США <i>Germany, USA</i>	18–30	164	Здоровые не вакцинированные оспенной вакциной <i>Healthy vaccinia-naïve subjects</i>	[20]
2	Определение схемы иммунизации <i>Determination of the vaccination schedule</i>	Германия, США <i>Germany, USA</i>	18–35	208	Здоровые не вакцинированные оспенной вакциной <i>Healthy vaccinia-naïve subjects</i>	[23]
3	Оценка способности бустировать пред- существующий иммунитет у доброволь- цев в возрасте 56–80 лет <i>Evaluation of the ability to boost pre-existing immunity in volunteers aged 56–80</i>	США <i>USA</i>	56–80	120	Здоровые вакцинированные оспенной вакциной <i>Healthy vaccinia-experienced subjects</i>	[29]
4	Оценка возможности применения у лиц с иммунодефицитом <i>Evaluation of the possibility of use in subjects with immunodeficiency</i>	США <i>USA</i>	18–55 женщины, 18–49 мужчины <i>Women, 18–55; Men, 18–49</i>	91	ВИЧ-инфицированные и здоровые <i>HIV-infected and healthy subjects</i>	[30]
				60	Вакцинированные и не вакцинированные оспенной вакциной <i>Vaccinia-experienced and vaccinia-naïve subjects</i>	
5	Оценка возможности применения у лиц с иммунодефицитом <i>Evaluation of the possibility of use in subjects with immunodeficiency</i>	США Пуэрто-Рико <i>USA Puerto Rico</i>	18–55	579	ВИЧ-инфицированные и здоровые. Вакцинированные и не вакцинированные оспенной вакциной <i>HIV-infected and healthy subjects Vaccinia-experienced and vaccinia-naïve subjects</i>	[31]
6	Оценка возможности применения у до- бровольцев с atopическим дерматитом <i>Evaluation of the possibility of use in volunteers with atopic dermatitis</i>	Германия <i>Germany</i>	18–40	350	С atopическим дерматитом и здоровые <i>Patients with atopic dermatitis and healthy subjects</i>	[33]
				282	Не вакцинированные оспенной вакциной <i>Vaccinia-naïve subjects</i>	
7	Влияние иммунизации на риск развития миокардита <i>Influence of immunisation on the risk of myo- carditis</i>	Германия <i>Germany</i>	18–55	745	Здоровые <i>Healthy subjects</i>	[32]
8	Влияние иммунизации на последующее введение вакцины Dryvax <i>Influence of immunisation on subsequent injection of the Dryvax vaccine</i>	США <i>USA</i>	20–34	36	Здоровые <i>Healthy subjects</i>	[26]

**Таблица 2.** Результаты изучения иммуногенности вакцины IMVAMUNE® в клинических исследованиях  
**Table 2.** Results of IMVAMUNE® vaccine immunogenicity assessment in clinical trials

№	Доза вакцины, ЦПД <sub>50</sub> Vaccine dose, TCID <sub>50</sub>	Интервал между праймированием и бустированием, сут Prime-boost interval, days	Наличие пред-варительной иммунизации традиционной оспенной вакциной Previous immunisation with a traditional vaccine	Индукированный гуморальный иммунный ответ, определенный методами Induced humoral immune response, determined by the following methods						Источники References		
				ИФА ELISA		Реакция нейтрализации PRNT						
				Сероконверсия, % Seroconversion, %		Значения GMT GMT values		Сероконверсия, % Seroconversion, %			Значения GMT GMT values	
После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting					
1	2×10 <sup>7</sup> 5×10 <sup>7</sup> 1×10 <sup>8</sup>	28	Нет No	94,2	94,2	14,4	377,2	7-12	42,6	-	5,51	[20]
				100	100	53,2	583,6	7-12	59,2	-	10,31	
				100	100	94,2	813,8	7-12	71,2	-	19,43	
2	1×10 <sup>8</sup>	7 28 Однократно Once	Нет No	-	91,5	-	108,7	-	39,0	-	10,8	[23]
				-	96,8	-	501,7	-	82,5	-	30,2	
				71,0	96,8	56,6	501,7	11,3	8,1	-	30,2	
3	1×10 <sup>8</sup>	28 (ММ группа MM group)  Однократно Once (ПМ группа PM group)	Есть Yes	83,3	83,3	622,5	804,1	73,8	90,0	111,4	210,3	[29]
				82,8	82,8	605,8	804,1	77,6	126,7	-	210,3	
				82,8	82,8	605,8	804,1	77,6	126,7	-	210,3	
4	1×10 <sup>8</sup>	28	Нет No	-	-	88	778	-	89	-	95	[30]
				83	83	88	778	-	89	-	95	
				78	78	98	1939	-	96	-	177	
4	1×10 <sup>8</sup>	28	Есть Yes	92	92	-	684	-	91	-	336	[30]
				96	96	-	1176	-	93	-	761	
				96	96	-	1176	-	93	-	761	

Окончание таблицы 2 на с. 28

Окончание таблицы 2

№	Доза вакцины, ЦПД <sub>50</sub> Vaccine dose, TCID <sub>50</sub>	Интервал между праймированием и бустированием, сут Prime-boost interval, days	Наличие предыдущей варивальной иммунизации традиционной оспенной вакциной Previous immunisation with a traditional smallpox vaccine	Индукированный гуморальный иммунный ответ, определенный методами Induced humoral immune response, determined by the following methods										Источник References
				ИФА ELISA					Реакция нейтрализации PRNT					
				Сероконверсия, % Serocomversion, %		Значения GMT GMT values		После праймирования After priming	Сероконверсия, % Serocomversion, %		Значения GMT GMT values		После праймирования After priming	
5	1×10 <sup>8</sup>	28	Нет No	После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting		После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting		21,7 (Здоровые Healthy) 13,1 (ВИЧ-инф. HIV-infect.) 354,5 (Здоровые Healthy) 88,9 (ВИЧ-инф. HIV-infect.)
				86 (Здоровые Healthy) 80 (ВИЧ-инф. HIV-infect.)	100 (Здоровые Healthy) 97,5 (ВИЧ-инф. HIV-infect.)	-	-	19 (Здоровые Healthy) 30 (ВИЧ-инф. HIV-infect.)	81 (Здоровые Healthy) 61 (ВИЧ-инф. HIV-infect.)	-	-	461,1 (Здоровые Healthy)	612,9 (Здоровые Healthy) 588,4 (ВИЧ-инф. HIV-infect.)	
6	5×10 <sup>7</sup>	28	Нет No	После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting	После праймирования After priming	После бустирования After boosting	43,0 (АД AD) 38,5 (Здоровые Healthy)	[33]	
				-	97,2 (АД AD)	-	516,0 (АД AD)	-	88,0 (АД AD)	-	-			461,1 (Здоровые Healthy) 220,1 (ВИЧ-инф. HIV-infect.)

Примечание. «-» — нет данных, ИФА — иммуноферментный анализ, РН — реакция нейтрализации, ЦПД<sub>50</sub> — 50% цитопатическая доза, ММ группа — группа дважды иммунизированной вакциной с интервалом в 4 недели, ПМ группа — группа с введением одной инъекции плацебо и одной инъекции вакцины, ВИЧ-инф. — ВИЧ-инфицированные добровольцы, АД — добровольцы с атопическим дерматитом.

Note. -, no data; ELISA, enzyme linked immunosorbent assay; PRNT, plaque reduction neutralisation test; TCID<sub>50</sub>, 50% tissue culture infective dose; MM, two MVA vaccinations with a 4-week interval; PM group, one MVA vaccination and one placebo injection; HIV-inf., volunteers with human immunodeficiency virus infection; AD, volunteers with atopic dermatitis.

как безопасная эффективная вакцина четвертого поколения<sup>5</sup>.

## Заключение

Глобальная ликвидация натуральной оспы привела к отмене обязательного оспопрививания. В результате популяционный иммунитет населения большинства развитых стран к ортопоксвирусным инфекциям в настоящее время практически отсутствует. Однако постоянно циркулирующие в природе и вновь выявляемые ортопоксвирусы в любой момент могут привести к возникновению чрезвычайных ситуаций. Опыт прошлых лет показывает, что первичная иммунизация взрослых людей оспенными вакцинами может привести к развитию серьезных осложнений, вплоть до смертельных исходов. В связи с этим вопросы разработки и испытаний новых, более безопасных эффективных оспенных вакцин в настоящее время являются очень актуальными.

## Литература/References

1. Silva NIO, de Oliveira JS, Kroon EG, Trindade GS, Drumond BP. Here, there, and everywhere: the wide host range and geographic distribution of zoonotic orthopoxviruses. *Viruses*. 2020;13(1):43. <https://doi.org/10.3390/v13010043>
2. Gao J, Gigante C, Khmaladze E, Liu P, Tang S, Wilkins K, et al. Genome sequences of Akhmeta virus, an early divergent Old World Orthopoxvirus. *Viruses*. 2018;10(5):252. <https://doi.org/10.3390/v10050252>
3. Gruber CEM, Giombini E, Selleri M, Tausch SH, Andrusch A, Tyshaieva A, et al. Whole genome characterization of Orthopoxvirus (OPV) Abatino, a zoonotic virus representing a putative novel clade of Old World Orthopoxviruses. *Viruses*. 2018;10:546. <https://doi.org/10.3390/v10100546>
4. Gigante CM, Gao J, Tang S, McCollum A, Wilkins K, Reynolds MG, et al. Genome of Alaskapox virus, a novel orthopoxvirus isolated from Alaska. *Viruses*. 2019;11(8):708. <https://doi.org/10.3390/v11080708>
5. Lanave G., Dowgier G., Decaro N., Albanese F, Brogi E, Parisi A, et al. Novel orthopoxvirus and lethal disease in cat, Italy. *Emerg. Infect. Dis*. 2018;24(9):1665–73. <https://doi.org/10.3201/eid2409.171283>
6. Fenner F, Henderson DA, Arita L, Ježek Z, Ladnyi ID. Smallpox and its eradication. World Health Organization: Geneva, Switzerland, 1988. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485>
7. Rehm KE, Roper RL. Deletion of the A35 gene from Modified Vaccinia Virus Ankara increases immunogenicity and isotype switching. *Vaccine*. 2011; 29(17):3276–83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.02.023>
8. Nalca A, Zumbrum EE. ACAM2000TM: the new smallpox vaccine for United States Strategic National Stockpile. *Drug Des Devel Ther*. 2010;4:71–9. <https://doi.org/10.2147/dddt.s3687>
9. Wollenberg A, Engler R. Smallpox, vaccination and adverse reactions to smallpox vaccine. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(4):271–5. <https://doi.org/10.1097/01.all.0000136758.66442.28>
10. Meseda CA, Atukorale V, Kuhn J, Schmeisser F, Weir JP. Percutaneous vaccination as an effective method of delivery of MVA and MVA-vectored vaccines. *PLoS One*. 2016;11(2):e0149364. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149364>
11. Melamed S, Israely T, Paran N. Challenges and achievements in prevention and treatment of smallpox. *Vaccines*. 2018;6(1):8. <https://doi.org/10.3390/vaccines6010008>
12. Hermanson G, Chun S, Felgner J, Tan X, Pablo J, Nakajima-Sasaki R, et al. Measurement of antibody responses to Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA) and Dryvax® using proteome microarrays and development of recombinant protein ELISAs. *Vaccine*. 2012;30(3):614–25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.11.021>
13. Guerra S, Gonsáles JM, Climent N, Reuburn H, López-Fernández LA, Nájera JL, et al. Selective induction of host genes by MVA-B, a candidate vaccine against HIV/AIDS. *J Virol*. 2010;84(16):8141–52. <https://doi.org/10.1128/JVI.00749-10>
14. Mayr A, Stickl H, Müller HK, Danner K, Singer H. Der Pockenimpfstamm MVA: Marker, genetische Struktur, Erfahrungen mit der parenteralen Schutzimpfung

<sup>5</sup> <https://pharmvestnik.ru/content/news/Centr-Vektor-poluchil-patent-na-vakcinu-ot-ospy-obezyan.html>

- und Verhalten im abwehrgeschwächten Organismus. *Zentralbl Bakteriol B*. 1978;167:375–90.
15. Garsía AD, Meseda CA, Mayer AE, Kumar A, Merchlinsky M, Weir JP. Characterization and use of mammalian-expressed vaccinia virus extracellular membrane proteins for quantification of the humoral immune response to smallpox vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2007;14(8):1032–44.  
<https://doi.org/10.1128/CVI.00050-07>
  16. Grandpre LE, Duke-Cohan JS, Ewald BA, Devoy C, Barouch DH, Letvin NL, et al. Immunogenicity of recombinant Modified Vaccinia Ankara following a single or multi-dose vaccine regimen in rhesus monkeys. *Vaccine*. 2009;27(10):1549–56.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.01.010>
  17. Meseda CA, Garcia AD, Kumar A, Mayer AE, Manischewitz J, King LR, et al. Enhanced immunogenicity and protective effect conferred by vaccination with combinations of modified vaccinia virus Ankara and licensed smallpox vaccine Dryvax in a mouse model. *Virology*. 2005;339(2):164–75.  
<https://doi.org/10.1016/j.virol.2005.06.002>
  18. Precopio ML, Betts MR, Parrino J, Price DA, Gostick E, Ambrozak DR, et al. Immunization with vaccinia virus induces polyfunctional and phenotypically distinctive CD8+ T cell responses. *J Exp Med*. 2007;204(6):1405–16.  
<https://doi.org/10.1084/jem.20062363>
  19. Volz A, Sutter G. Modified Vaccinia Virus Ankara: history, value in basic research, and current perspectives for vaccine development. *Adv Virus Res*. 2017;97:187–245.  
<https://doi.org/10.1016/bs.aivir.2016.07.001>
  20. von Krempelhuber B, Vollmar J, Pokorny R, Rapp P, Wulff N, Petzold B, et al. A randomized, double-blind, dose-finding phase II study to evaluate immunogenicity and safety of the third generation smallpox vaccine candidate IMVAMUNE®. *Vaccine*. 2010;28(5):1209–16.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.11.030>
  21. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9580):2161–70.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60946-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60946-5)
  22. Damon IK, Davidson WB, Hughes CM, Olson VA, Smith SK, Holman RC, et al. Evaluation of smallpox vaccines using variola neutralization. *J Gen Virol*. 2009;90(8):1962–66.  
<https://doi.org/10.1099/vir.0.010553-0>
  23. Frey SE, Winokur PL, Salata RA, El-Kamary SS, Turley CB, Walter EB Jr., et al. Safety and immunogenicity of IMVAMUNE® smallpox vaccine using different strategies for post event scenario. *Vaccine*. 2013;31(29):3025–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.04.050>
  24. Frey SE, Winokur PL, Hill H, Goll JBN, Chaplin P, Belshe RB. Phase II randomized, double-blinded comparison of a single high dose ( $5 \times 10^8$ TCID<sub>50</sub>) of modified vaccinia Ankara compared to a standard dose ( $1 \times 10^8$ TCID<sub>50</sub>) in healthy vaccinia-naïve individuals. *Vaccine*. 2014;32(23):2732–9.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.02.043>
  25. Frey SE, Newman FK, Kennedy JS, Sobek V, Ennis FA, Hill H, et al. Clinical and immunologic responses to multiple doses of IMVAMUNE® (Modified Vaccinia Ankara) followed by Dryvax® challenge. *Vaccine*. 2007;25(51):8562–73.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.10.017>
  26. Seaman MS, Wilck MB, Baden LR, Walsh SR, Grandpre LE, Devoy C, et al. Effect of vaccination with modified vaccinia Ankara (ACAM3000) on subsequent challenge with Dryvax. *J Infect Dis*. 2010;201(9):1353–60.  
<https://doi.org/10.1086/651560>
  27. Parrino J, McCurdy LH, Larkin BD, Gordon IJ, Rucker SE, Enama ME, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of modified vaccinia Ankara (MVA) against Dryvax challenge in vaccinia-naïve and vaccinia-immune individuals. *Vaccine*. 2007;25(8):1513–25.  
<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.10.047>
  28. Pfister G, Savino W. Can the immune system still be efficient in the elderly? An immunological and immunoendocrine therapeutic perspective. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4-6):351–64.  
<https://doi.org/10.1159/000156477>
  29. Greenberg RN, Hay CM, Stapleton JT, Marbury TC, Wagner E, Kreitmair E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial investigating the safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara smallpox vaccine (MVA-BN®) in 56–80-year-old subjects. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157335.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157335>
  30. Greenberg RN, Overton ET, Haas DW, Frank I, Goldman M, von Krempelhuber A, et al. Safety, immunogenicity and surrogate markers of clinical efficacy for modified vaccinia Ankara as a smallpox vaccine in HIV-infected subjects. *J Infect Dis*. 2013;207(5):749–58.  
<https://doi.org/10.1093/infdis/jis753>
  31. Overton ET, Stapleton J, Frank I, Hassler S, Goepfert PA, Barker D, et al. Safety and immunogenicity of modified vaccinia Ankara-Bavarian Nordic smallpox vaccine in vaccinia-naïve and experienced human immunodeficiency virus-infected individuals: an open-label, controlled clinical phase II trial. *Open Forum Infect Dis*. 2015; 2(2):ofv040.  
<https://doi.org/10.1093/ofid/ofv040>
  32. Zitzman-Roth E-M, von Sonnenburg F, de la Motte S, Arndt-Wiedemann N, von Krempelhuber A, Uebler N, et al. Cardiac safety of modified vaccinia Ankara for vaccination against smallpox in a young, healthy study population. *PLoS One*. 2015;10(4):e0122653.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122653>
  33. Greenberg RN, Hurley MY, Dinh DV, Mraz S, Vera JG, von Bredow D, et al. A multicenter, open-label, controlled phase II study to evaluate safety and immunogenicity of MVA smallpox vaccine (IMVAMUNE) in 18–40 year old subjects with diagnosed atopic dermatitis. *PLoS One*. 2015;10(10): e0138348.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138348>

34. Hraib M, Jouni S, Albitar M, Alaidi S, Alshehabi Z. The outbreak of monkeypox 2022: an overview. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;79:104069. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104069>
35. Velavan TP, Meyer CG. Monkeypox 2022 outbreak: an update. *Trop Med Int Health*. 2022;27(7):604–5. <https://doi.org/10.1111/tmi.13785>
36. Rizk JG, Lippi G, Henry BN, Forthal DN, Rizk Y. Prevention and treatment of monkeypox. *Drugs*. 2022;82(9):957–63. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01742-y>
37. Максютов РА, Якубицкий СН, Колосова ИВ, Трегубчак ТВ, Швалов АН, Гаврилова ЕВ, Щелкунов СН. Стабильность генома вакцинного штамма VACΔ6. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2022;26(4):394–401. <https://doi.org/10.18699/VJGB-22-48>
38. Максютов РА, Якубицкий СН, Колосова ИВ, Щелкунов СН. Сравнение кандидатных вакцин нового поколения против ортопоксвирусных инфекций человека. *Acta Naturae*. 2017;9(2):93–99. <https://doi.org/10.32607/20758251-2017-9-2-88-93>
39. Maksyutov RA, Yakubitskiy SN, Kolosova IV, Shchelkunov SN. Comparing new-generation candidate vaccines against human orthopoxvirus infections. *Acta Naturae*. 2017;9(2):88–93. <https://doi.org/10.32607/20758251-2017-9-2-88-93>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Л.Ф. Стовба** – формирование концепции статьи, написание текста рукописи, составление таблиц; **О.В. Чухралья** – анализ данных научной литературы по проблематике оспопрививания, переработка текста рукописи; **Н.К. Черникова** – критический пересмотр и коррекция текста рукописи; **А.Л. Хмелев** – редактирование текста рукописи; **С.В. Борисевич** – сбор и анализ научной литературы, окончательное утверждение рукописи для публикации.

**Благодарности.** Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** С.В. Борисевич является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **L.F. Stovba** conceptualised the study, drafted the manuscript, and prepared the tables. **O.V. Chukhralya** analysed scientific literature on smallpox vaccination and revised the manuscript. **N.K. Chernikova** critically reviewed and corrected the manuscript. **A.L. Khmelev** edited the manuscript. **S.V. Borisevich** collected and analysed scientific literature and approved the final version of the manuscript for publication.

**Acknowledgements.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** S.V. Borisevich is a member of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Об авторах / Authors

**Стовба Людмила Федоровна**, канд. биол. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

**Чухралья Олег Васильевич**. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-0860>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

**Черникова Наталья Константиновна**, канд. биол. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-6293>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

**Хмелев Алексей Леонидович**, канд. мед. наук.  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>  
[hmeleval@mail.ru](mailto:hmeleval@mail.ru)

**Борисевич Сергей Владимирович**, д-р биол. наук, проф., акад. РАН. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

**Lyudmila F. Stovba**, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

**Oleg V. Chukhralya**. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-0860>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

**Natalya K. Chernikova**, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1491-6293>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

**Aleksey L. Khmelev**, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6686-320X>  
[hmeleval@mail.ru](mailto:hmeleval@mail.ru)

**Sergey V. Borisevich**, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Academician of RAS. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>  
[48cnii@mail.ru](mailto:48cnii@mail.ru)

Поступила 27.07.2022

После доработки 08.02.2023

Принята к публикации

Received 27 July 2022

Revised 8 February 2023

Accepted