

УДК 615.371:615.038:578.7:578.832.1

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21>

Оригинальная статья | Original article



Безопасность, реактогенность и иммуногенность векторной вакцины против гриппа А: открытое клиническое исследование I фазы

М.М. Шмаров¹✉, С.В. Алексеева¹, Н.А. Довженко¹, А.С. Банделюк¹,
И.Б. Есмагамбетов¹, Д.Н. Щербинин¹, Л.В. Верховская¹, С.В. Волчихина²,
Я.В. Симакова¹, В.Ф. Бабира², Д.Ю. Логунов¹, А.Л. Гинцбург¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, улица Гамалеи, д. 18, Москва, 123098, Российская Федерация

² Филиал № 7 федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Новая, д. 4, г. Сергиев Посад-6, Московская обл., 141306, Российская Федерация

✉ Шмаров Максим Михайлович; mshmarov@gamaleya.org

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Разработка универсальных противогриппозных вакцин на основе консервативных антигенов вируса гриппа представляет собой перспективную стратегию для предотвращения пандемий гриппа. Рекомбинантные вакцины на основе аденовирусных векторов обладают высоким противовирусным потенциалом и доказали свою эффективность в период пандемии COVID-19. В связи с этим представляется актуальной разработка и клиническая оценка векторной вакцины против гриппа А.

ЦЕЛЬ. Изучение безопасности, реактогенности и иммуногенности векторной вакцины широкого спектра действия против гриппа А при однократном интраназальном введении у здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследовании использовали векторную вакцину против гриппа А на основе рекомбинантных аденовирусов человека 5 серотипа ГамФлюВак (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России). В клиническом исследовании принимали участие 36 добровольцев. Период наблюдения составлял 28 сут. Оценка безопасности проводили на основании данных о частоте, характере и степени тяжести нежелательных явлений (НЯ) при однократном интраназальном введении векторной вакцины в дозах (по количеству вирусных частиц): $2,5 \times 10^{10}$ (группа 1), $1,0 \times 10^{11}$ (группа 2) и $2,5 \times 10^{11}$ (группа 3). Для изучения иммуногенности определяли уровень IgG антител к вирусу гриппа А (H5N2) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа на 0 и 28 сут исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В ходе проведения исследования серьезных нежелательных явлений и НЯ тяжелой степени не было зарегистрировано. Наиболее часто НЯ, связанные с исследуемым препаратом, проявлялись со стороны дыхательной системы, крови, а также в виде общих расстройств (повышение температуры тела, головная боль, озноб, недомогание, артралгия, миалгия). Оценка НЯ категории общих расстройств и нарушений в месте введения вакцины показала, что различия в частотах возникновения НЯ при сравнении групп 1 (0%), 2 (16,7%) и 3 (33,3%) были статистически значимыми ($p=0,0285$). В группе 3 через 28 сут выявлено максимальное увеличение среднего геометрического значения титров специфических IgG антител — в 2,8 раза. Показатель частоты сероконверсии в 2 и более раза составил 100%, в 4 и более раза — 41,7%.

© М.М. Шмаров, С.В. Алексеева, Н.А. Довженко, А.С. Банделюк, И.Б. Есмагамбетов, Д.Н. Щербинин, Л.В. Верховская, С.В. Волчихина, Я.В. Симакова, В.Ф. Бабира, Д.Ю. Логунов, А.Л. Гинцбург, 2025

ВЫВОДЫ. В клиническом исследовании I фазы векторной вакцины против гриппа А ГамФлюВак при однократном интраназальном введении продемонстрирована иммуногенность и благоприятный профиль безопасности вакцины.

РЕГИСТРАЦИЯ: Идентификатор клинического исследования ClinicalTrials.gov: NCT03651544. Зарегистрировано 29.08.2018.

Ключевые слова: грипп; универсальная противогриппозная вакцина; векторная вакцина против гриппа А; интраназальная вакцина; клиническое исследование; безопасность; реактогенность; иммуногенность, нежелательные явления; нежелательные реакции

Для цитирования: Шмаров М.М., Алексеева С.В., Довженко Н.А., Банделюк А.С., Есмагамбетов И.Б., Щербинин Д.Н., Верховская Л.В., Волчихина С.В., Симакова Я.В., Бабира В.Ф., Логунов Д.Ю., Гинцбург А.Л. Безопасность, реактогенность и иммуногенность векторной вакцины против гриппа А: открытое клиническое исследование I фазы. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2025;25(1):7–21. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21>

Финансирование. Государственное задание «Разработка вакцины широкого спектра действия против вирусов гриппа А на основе рекомбинантных вирусных векторов», номер госрегистрации АААА-А17-117030110102-3.

Потенциальный конфликт интересов. Существует потенциальный конфликт интересов в связи с аффилиацией авторов данной научной работы с ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России. Однако при написании рукописи они руководствовались соображениями научной ценности полученного материала и заявляют о беспристрастности оценки полученных данных. А.Л. Гинцбург и Д.Ю. Логунов являются членами редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2021 и 2024 г. соответственно.

Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a viral vector vaccine against influenza A: Phase I open clinical trial

Maxim M. Shmarov¹✉, Svetlana V. Alekseeva¹, Nina A. Dovzhenko¹,
Alina S. Bandelyuk¹, Ilias B. Esmagambetov¹, Dmitrii N. Shcherbinin¹,
Lyudmila V. Verkhovskaya¹, Svetlana V. Volchihina², Yana V. Simakova¹,
Vladimir F. Babira², Denis Y. Logunov¹, Alexander L. Gintsburg¹

¹ National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya, 18 Gamaleya St., Moscow 123098, Russian Federation

² Branch No. 7, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N. Burdenko, 4 Novaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Region 141306, Russian Federation

✉ Maxim M. Shmarov; mshmarov@gamaleya.org

ABSTRACT

INTRODUCTION. The development of universal influenza vaccines based on conserved influenza virus antigens is a promising strategy for preventing pandemic influenza. Recombinant vaccines based on adenoviral vectors have high antiviral potential and have proven their effectiveness during the COVID-19 pandemic. In this regard, the development and clinical evaluation of a viral vector vaccine against influenza A seem relevant.

AIM. The aim was to evaluate the safety, reactogenicity, and immunogenicity of a broad-spectrum viral vector vaccine against influenza A after a single intranasal administration in healthy volunteers.

MATERIALS AND METHODS. This clinical trial studied the GamFluVac recombinant human adenovirus serotype 5 (rAd5)-based vaccine against influenza A (National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya). The clinical trial enrolled 36 volunteers. The follow-up period was 28 days. The safety assessment of the viral vector vaccine was based on the incidence, nature, and severity of adverse events (AEs) after a single intranasal administration at doses of 2.5×10^{10} (Group 1),

1.0×10^{11} (Group 2), and 2.5×10^{11} (Group 3) viral particles. Immunogenicity was evaluated by measuring serum IgG antibodies against influenza A (H5N2) by enzyme immunoassay on Day 0 and Day 28.

RESULTS. No serious or severe AEs were reported during the clinical trial. Most AEs associated with the vaccine manifested as respiratory disorders, abnormal blood findings, and general disorders (elevated body temperature, headache, chills, malaise, arthralgia, and myalgia). Statistically significant differences ($p=0.0285$) were identified in the incidence of general disorders and administration site conditions in Group 1 (0%), Group 2 (16.7%), and Group 3 (33.3%). Group 3 demonstrated the highest increase in the geometric mean titres of specific IgG antibodies (2.8 times the baseline) on Day 28. In this group, 100% of volunteers had a ≥ 2 -fold seroconversion rate, and 41.7% of volunteers had a ≥ 4 -fold seroconversion rate.

CONCLUSIONS. This phase I clinical trial of the GamFluVac viral vector vaccine against influenza A demonstrated the immunogenicity and favourable safety profile of the vaccine after a single intranasal administration.

REGISTRATION. This clinical trial was registered at ClinicalTrials.gov (NCT03651544) on 29 August 2018.

Keywords: influenza; universal influenza vaccine; viral vector vaccine against influenza A; intranasal vaccine; clinical trial; safety; reactogenicity; immunogenicity; adverse events; adverse drug reactions

For citation: Shmarov M.M., Alekseeva S.V., Dovzhenko N.A., Bandelyuk A.S., Esmagambetov I.B., Shcherbinin D.N., Verkhovskaya L.V., Volchihina S.V., Simakova Ya.V., Babira V.F., Logunov D.Y., Gintsburg A.L. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a viral vector vaccine against influenza A: Phase I open clinical trial. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2025;25(1):7–21. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21>

Funding. This clinical trial was funded under the State Assignment "Development of a broad-spectrum vaccine against influenza A based on recombinant viral vectors" (R&D Registry No. AAAA-A17-117030110102-3).

Disclosure. There is a potential conflict of interest in connection with the affiliation of the authors with the National Research Center for Epidemiology and Microbiology named after the honorary academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation. However, when writing this paper, the authors were guided by considerations of the scientific value of the material obtained and declare impartiality in the assessment of the data obtained. A.L. Gintsburg and D.Y. Logunov have been members of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021 and 2024, respectively.

ВВЕДЕНИЕ

Предыдущие пандемии гриппа были вызваны вирусами гриппа А, включая подтипы H1N1 (1918, 1977 и 2009 гг.), H2N2 (1957 г.) и H3N2 (1968 г.) [1, 2]. Угроза новой пандемии сохраняется из-за высокой мутационной изменчивости генома вируса гриппа А [3]. Спонтанная генетическая реассортация между зоонозными и антропонозными вариантами вируса в резервуарном хозяине может привести к возникновению потенциально пандемического вируса гриппа с новыми свойствами, способного передаваться от животных к человеку. Новые вирусные варианты могут вызвать пандемию при условии приобретения ими способности быстро распространяться среди населения на фоне отсутствия предсуществующего иммунитета и вызывать клинически выраженные

формы инфекции [1, 4, 5]. При возникновении пандемии гриппа разработка вакцины на основе нового штамма потребует нескольких месяцев, что затруднит доступ к вакцине на ранних этапах пандемии из-за ограниченных производственных мощностей и необходимости массовой вакцинации¹.

Под координацией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) функционирует система эпидемиологического надзора за гриппом, которая служит механизмом глобального предупреждения о возникновении вирусов гриппа с пандемическим потенциалом². После оценки рисков отбираются вирусы-кандидаты, на основе которых в межпандемический период разрабатываются препандемические (зоонозные) вакцины. Рекомендации по вирусам-кандидатам ежегодно обновляются на сайте

¹ <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-CDS-EPR-GIP-2006-1>

² Доклад Рабочей группы открытого состава государств-членов по обеспечению готовности к пандемическому гриппу: обмен вирусами гриппа и доступ к вакцинам и другим преимуществам. Обеспечение готовности к пандемическому гриппу: обмен вирусами гриппа и доступ к вакцинам и другим преимуществам. ВОЗ; 2011. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/5108/A64_8-ru.pdf?sequence=1&isAllowed=y

ВОЗ³. Этот подход важен для создания запаса вакцин и может сократить сроки обеспечения вакцинами в случае возникновения пандемии гриппа. Вместе с тем заранее разработанные вакцины на основе зоонозных вирусов с пандемическим потенциалом могут продемонстрировать низкую перекрестную защиту против нового пандемического вируса гриппа из-за наличия значительных антигенных различий [6]. Одновременно наблюдается увеличение количества вирусов гриппа, рекомендуемых ВОЗ в качестве кандидатов для вакцин. Число подтипов вируса гриппа для Северного полушария возросло с одного подтипа А(Н5N1) для сезона 2010–2011 гг. до восьми подтипов: А(Н5N1), А(Н5) не-А(Н5N1), А(Н7), А(Н7N9), А(Н9N2), А(Н3N2), А(Н1), А(Н3N8) — для сезона 2023–2024 гг.⁴. Поддержание запасов препандемических вакцин требует значительных финансовых затрат, которые окажутся неэффективными в случае несоответствия антигенных характеристик пандемического штамма вируса с теми, которые использованы в кандидатной вакцине [7].

Перспективным направлением решения проблемы является разработка универсальных вакцин широкого спектра действия, которые защищают от различных вариантов вируса гриппа А вне зависимости от пандемического штамма. Согласно стратегии ВОЗ, предпочтительна разработка к 2027 г. универсальных вакцин против гриппа А, главной характеристикой которых является способность защищать от гриппа А на протяжении как минимум пяти лет⁵ [8]. Механизм действия таких вакцин основан на индукции гуморального иммунного ответа к консервативным эпитопам вируса гриппа и/или стимуляции специфического клеточного иммунного ответа. В настоящее время разрабатываются кандидаты в универсальные противогриппозные вакцины, которые находятся на разных стадиях исследований⁶.

В условиях пандемии COVID-19 хорошо зарекомендовали себя вакцины на основе аденовирусных векторов, обладающие благоприятным профилем безопасности и высокой эпидемиологической эффективностью [9]. Аденовирусные векторы также перспективны для создания

противогриппозных вакцин, так как они могут экспрессировать различные антигены вируса гриппа, в том числе консервативные, индуцируя у иммунизированных людей гуморальные и Т-клеточные иммунные ответы [10]. Важными преимуществами этих векторов являются возможность введения через верхние дыхательные пути, тропность к тканям и органам дыхательной системы, а также возможность формирования мукозального иммунного ответа непосредственно во «входных воротах инфекции» [11, 12]. Интраназальный путь введения удобен для пациентов, особенно в случае возникновения пандемии. Несколько вакцин, предназначенных для интраназального применения, находятся на различных стадиях клинических исследований (КИ) [13, 14].

В ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России (ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России) разрабатывается вакцина векторная для профилактики гриппа А (ГамФлюВак). Основой вакцины являются рекомбинантные репликативно-дефектные аденовирусы человека 5 серотипа (Ad5). В один вектор встроены консенсусные гены белка нуклеопротеина NP и белка ионного канала M2 вируса гриппа А как наиболее близкие последовательности ко всем имеющимся для вируса гриппа А человека в базе Influenza Virus Resource⁷. Второй вектор содержит ген белка гибридного гемагглютинина вируса гриппа А, искусственно полученный из известных последовательностей гемагглютининов⁸ штаммов вируса гриппа А человека подтипов Н1, Н2 и Н5 (НA125), содержащих наибольшее количество эпитопов для Т- и В-клеток. Ранее в доклинических исследованиях авторами было показано безопасность ГамФлюВак и способность обеспечивать 90–100% защиту от птичьих, свиных и человеческих вирусов гриппа А подтипов Н7N2, Н1N1, Н5N2, Н3N2, Н2N3, Н9N2, что свидетельствует о ее потенциале для создания вакцины широкого спектра действия против гриппа А [15, 16].

Цель работы — изучение безопасности, реактогенности и иммуногенности векторной

³ <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations/zoootic-influenza-viruses-and-candidate-vaccine-viruses>

⁴ Там же.

⁵ WHO preferred product characteristics for next generation influenza vaccines. WHO; 2017. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241512466>

Global influenza strategy 2019–2030. Prevent. Control. Prepare. WHO; 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241515320>

⁶ <https://ivr.cidrap.umn.edu/universal-influenza-vaccine-technology-landscape>

⁷ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genomes/FLU/Database/nph-select.cgi?go=database>

⁸ Там же.

вакцины широкого спектра действия против гриппа А при однократном интраназальном введении у здоровых добровольцев.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн клинического исследования

КИ вакцины проводилось в рамках открытого исследования безопасности, реактогенности и иммуногенности лекарственного препарата «ГамФлюВак Вакцина векторная против гриппа А» у здоровых добровольцев в трех группах с эскалацией дозы по протоколу № 03-ГамФлюВак-2018, который был одобрен Минздравом России (разрешение на проведение КИ № 435 от 24.08.2018)⁹, Советом по этике при Минздраве России (выписка из протокола заседания Совета по этике № 175 от 21.08.2018) и независимым локальным этическим комитетом медицинской организации, в которой проводилось КИ (филиал № 7 ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Минобороны России – Исследовательский центр). Номер КИ на сайте ClinicalTrials.gov¹⁰: NCT03651544.

Исследование проводилось с соблюдением требований Федерального закона № 61-ФЗ¹¹, этических принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации¹², Правилами надлежащей клинической практики¹³, ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика» и приказа Минздрава России № 200н¹⁴. От добровольцев было получено письменное информированное согласие на публикацию данных исследования.

Введение препарата и наблюдение за добровольцами проводилось в период с октября по декабрь 2018 г.

Исследование состояло из 3 периодов: скрининг (до 7 сут), период введения исследуемого препарата (госпитализация на 3 сут), период последующего наблюдения (28 сут с момента введения). По результатам скрининга проводился последовательный набор в три группы с различными дозами введения препарата. Общая численность добровольцев, получивших препарат, составила 36 человек.

Добровольцы

В исследовании принимали участие мужчины и женщины в возрасте от 18 до 55 лет. Женщины с детородным потенциалом были предупреждены о возможном риске в случае беременности. Масса тела была в пределах возрастной нормы. Соответствие добровольцев условиям участия в исследовании подтверждали с помощью стандартных лабораторных тестов, данных анамнеза и физикального обследования. Добровольцы, включенные в исследование, соответствовали общепринятым критериям включения и невключения¹⁵, используемым для исследования вакцин, введение которых людям будет осуществляться впервые, а также критериям невключения, характерным для назальных вакцин: недавние частые носовые кровотечения (>5 в прошлом году); хронический ринит, наличие дефектов носовой перегородки, полипов носа или других значительных аномалий; хирургические операции или травмы носа в анамнезе в течение 6 мес. Также у добровольцев должна была отсутствовать вакцинация от гриппа в течение 6 мес. до начала исследования (в том числе в ходе участия в других КИ).

Исследуемые препараты

Лекарственный препарат «ГамФлюВак Вакцина векторная против гриппа А», капли назальные, 0,5 мл/доза производства филиала «Медгамал» ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, выпускаемый в трех дозах, отличающихся по содержанию рекомбинантных аденовирусов: доза 1 – $2,5 \times 10^{10}$ вирусных частиц (в.ч.); доза 2 – $1,0 \times 10^{11}$ в.ч.; доза 3 – $2,5 \times 10^{11}$ в.ч.

Способ применения и дозы исследуемого препарата

Добровольцам вакцину вводили однократно интраназально путем закапывания по 0,25 мл в каждое носовое отверстие стерильной медицинской пипеткой. Добровольцы, в зависимости от группы исследования, получали ГамФлюВак: в группе 1 – в дозе 1 ($2,5 \times 10^{10}$ в.ч.); в группе 2 – в дозе 2 ($1,0 \times 10^{11}$ в.ч.); в группе 3 – в дозе 3 ($2,5 \times 10^{11}$ в.ч.).

⁹ Государственный реестр лекарственных средств. Реестр разрешенных клинических исследований. РКИ № 435 (24.08.2018). <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionMini.aspx?CIStatementGUID=7a60ea73-0051-48fa-a218-9d469cd252e7&CIPermGUID=df9bd9e4-096a-4247-a3f2-acbadf562874>

¹⁰ <https://www.clinicaltrials.gov/>

¹¹ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

¹² WMA Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki/>

¹³ Integrated addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf

¹⁴ Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики».

¹⁵ Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств. Часть первая. М.: Гриф и К; 2012.

Оценка безопасности и реактогенности

Оценка безопасности была основана на регистрации нежелательных явлений (НЯ) в ходе исследования.

Первичная конечная точка: оценка частоты, характера и степени тяжести НЯ при применении исследуемого препарата.

Вторичная конечная точка: изменения инструментальных (ЭКГ) и лабораторных показателей (клинический и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), динамика жизненных показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела).

В рамках оценки лабораторных показателей выполнялись общий клинический анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение С-реактивного белка, общий анализ мочи. На этапе скрининга, до введения вакцины, на 3, 7, 14, 28 сут после вакцинации проводили отбор крови и мочи. Для добровольцев-женщин проводили тест на беременность на этапе скрининга и в день вакцинации.

Иммунологическая безопасность препарата определялась на основе оценки показателей иммунного статуса. В рамках исследования анализировали иммунограммы добровольцев по данным о количестве и относительном содержании субпопуляций Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19), соотношении CD4/CD8, значении фагоцитарного показателя, содержании в сыворотке крови иммуноглобулинов основных классов (А, М, G, Е) и циркулирующих иммунокомплексов.

Реактогенные свойства вакцины оценивались по показателям местных реакций (область места введения препарата) и общих реакций (системные реакции организма на введение препарата). Их учет осуществлял врач на основании осмотра и опроса добровольцев, проводимых в соответствии с графиком визитов и процедур исследования. При нахождении добровольцев в стационаре ежедневно (в течение 3 сут) и на амбулаторных визитах (до 28 сут) проводили обследование различных органов и систем, в частности органов зрения, ЛОР-органов, органов сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, кожных покровов, опорно-двигательной

системы, нервной системы, лимфоузлов; осмотр видимых слизистых, пальпацию живота. Кроме того, добровольцы осматривались врачом-отоларингологом.

НЯ оценивали по следующим параметрам: максимальная степень тяжести НЯ; исход НЯ; действия в отношении исследуемого препарата; связь НЯ с исследуемым препаратом; необходимая медикаментозная коррекция НЯ. Связанные с исследуемым препаратом НЯ классифицировали как нежелательные реакции (НР).

Для оценки степени тяжести НЯ исследователем были использованы таблицы, составленные на основе руководств Национальных институтов здравоохранения США (National Institutes of Health, NIH)¹⁶. Степень достоверности причинно-следственной связи определяли согласно Руководству по экспертизе лекарственных средств¹⁷. Частоту НЯ оценивали с учетом классификации, принятой ВОЗ¹⁸.

Оценка иммуногенности

Уровень специфических IgG антител к вирусу гриппа А подтипа H5N2 в сыворотке крови добровольцев оценивали с помощью метода иммуноферментного анализа (ИФА) до первого введения вакцины (фоновые показатели) и на 28 сут исследования.

Иммуноферментный анализ

Уровень специфических IgG антител в образцах сыворотки крови определяли методом непрямого ИФА. Для определения использовали цельную сыворотку крови. В качестве сорбционного антигена использовали очищенный в градиенте сахарозы вирус гриппа штамма A/Mallard Duck/Pennsylvania/10218/84(H5N2), адаптированный к мышам [17], в концентрации 5 мкг/мл. Блокирование неспецифического связывания осуществляли 5% раствором овальбумина. Образцы сывороток крови титровали методом двукратных разведений начиная с 1:400 и вносили в лунки планшета. Инкубацию проводили в течение 1 ч при 37 °С. Связавшийся комплекс антиген-антитело выявляли с использованием конъюгата антител с пероксидазой (Goat-anti human IgG-HRP, кат. № A0170, Sigma) в разведении 1:10000. Инкубацию проводили, как описано выше. Для проявления реакции использовали

¹⁶ Common terminology criteria for adverse events (CTCAE), version 5.0, November 27, 2017. U.S. Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. National Cancer Institute.

Toxicity grading scale for healthy adult and adolescent volunteers enrolled in preventive vaccine clinical trials. Guidance for industry. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Center for Biologics Evaluation and Research. September 2007.

¹⁷ Руководство по экспертизе лекарственных средств. Т. III. М.: Полиграф-плюс; 2014.

¹⁸ Guidelines for preparing core clinical safety information on drugs. Report of CIOMS Working Group III. Chapter 5. Good safety information practices. Geneva: WHO; 1995.

ТМВ-индикаторную смесь (кат. № Т0404, Sigma-Aldrich). Время инкубации составляло 15 мин при комнатной температуре в темноте. Оптическую плотность окрашенного продукта измеряли с использованием оборудования iEMS Reader MF (LabSystems, Финляндия) при длине волны 450 нм. Титр антител определяли как величину, обратную разведению сыворотки.

Методика определения уровня специфических IgG антител в сыворотке крови методом непрямого ИФА была валидирована по показателям: чувствительность, воспроизводимость и специфичность.

Статистическая обработка данных

Для проведения статистического анализа данных по безопасности использовали программы Microsoft Excel 2016 и STATISTICA 12.0 (StatSoft). Для сравнения групп по возрасту использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). При сравнении частоты НЯ/НР в различных группах применяли критерий χ^2 для линейного тренда с целью оценки влияния величины дозы на количество возникающих НЯ/НР у субъектов исследования. Для представления данных использовали значения среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (m).

Статистическую обработку данных по иммуногенности и графическое оформление результатов проводили с применением программы GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Software, США). Достоверность результатов оценивали с помощью критерия знаковых рангов Уилкоксона для зависимых групп и критерия Манна-Уитни для независимых групп. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В рамках КИ векторной вакцины ГамФлюВак был проведен скрининг 60 человек для установления соответствия критериям включения/невключения. В исследование был включен 41 доброволец, из которых 36 получили исследуемый препарат. Пять человек являлись дублерами, однако их участие в исследовании не потребовалось. Полная анализируемая совокупность (full analysis set, FAS), популяции безопасности и иммуногенности включали 36 добровольцев. С учетом того что препарат впервые исследовался с участием людей, первоначально были госпитализированы 5 добровольцев группы 1, которые получили исследуемый препарат (0,5 мл) в дозе $2,5 \times 10^{10}$ в.ч.

При подтверждении безопасности препарата по результатам наблюдения на 7 сут после вакцинации, исследование было продолжено с участием еще 7 добровольцев в данной группе. Далее по аналогичной схеме (каждый раз после промежуточной оценки безопасности на 7 сут) в исследование были включены добровольцы группы 2, получавшие препарат (0,5 мл) в дозе $1,0 \times 10^{11}$ в.ч., и группы 3 – $2,5 \times 10^{11}$ в.ч. (рис. 1). Решение о возможности эскалации дозы после промежуточного анализа данных по безопасности принималось этическим комитетом Исследовательского центра.

Возраст участников исследования составлял от 18 до 55 лет. Статистически значимых возрастных отличий в сравниваемых между собой группах установлено не было ($p = 0,25$). Добровольцы, включенные в исследование во все группы, были в целом сопоставимы по весу и росту. Средний возраст, демографические и антропометрические показатели добровольцев, принимавших участие в исследовании, представлены в таблице S1 (опубликована на сайте журнала¹⁹).

Большинство добровольцев были нормостенического телосложения: в 1 группе – 11 человек (91,7%), в 2 и 3 группах – по 10 человек (83,3%). Астеническим телосложением обладали 1 участник из группы 1 (8,3%), по 2 участника из групп 2 и 3 (16,7%).

Согласно данным проведенного объективного обследования, общего клинического и биохимического анализов крови, анализа мочи, коагулограммы показано, что между группами добровольцев, включенных в исследование, на момент скрининга отсутствовали значимые различия, что подтверждает сопоставимость групп участников исследования.

Оценка безопасности векторной вакцины против гриппа А

В ходе динамического наблюдения за добровольцами не было выявлено влияния вакцины на жизненно важные органы и системы. В течение 28 сут после введения препарата случаев развития серьезных НЯ и непредвиденных НЯ не зарегистрировано. Также не было случаев досрочного прекращения участия в исследовании в связи с развитием НЯ. Клинических проявлений аллергических реакций на введение препарата – местных (например, крапивница, сыпь) и общих (анафилактические реакции) – не зафиксировано.

¹⁹ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21-table-s1>

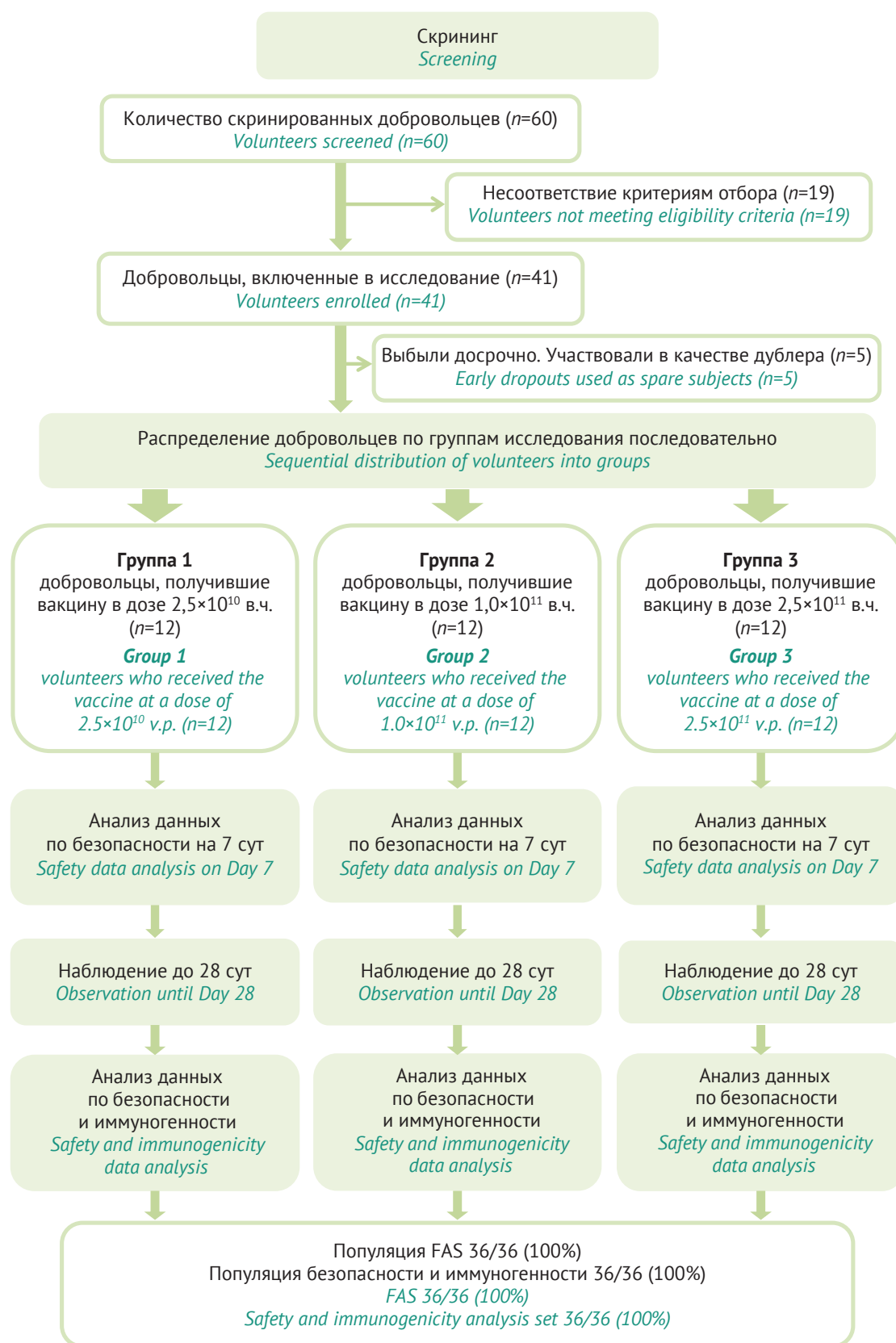


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the authors using their own data

Рис. 1. Схема дизайна клинического исследования векторной вакцины против гриппа А и распределение добровольцев по группам. FAS — full analysis set (полная анализируемая совокупность), в.ч. — вирусные частицы.

Fig. 1. Design and volunteer allocation for the viral vector influenza A vaccine clinical trial. FAS, full analysis set, v.p., viral particles.

Во всех трех группах были зарегистрированы НЯ различных категорий в соответствии с классами систем органов (system organ class, SOC) согласно классификации MedDRA (Медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности, Medical Dictionary for Regulatory Activities²⁰): 13 НЯ²¹, связанных с соматическим статусом; 25 НЯ — местных реакций, связанных с проявлениями различных симптомов в области дыхательных путей; 461 НЯ, связанное с отклонениями лабораторных показателей²².

Зафиксированные в ходе исследования НЯ имели в большинстве случаев легкую степень тяжести и обычно развивались на 1–7 сут после вакцинации. Все отмеченные НЯ разрешались в течение 1–2 последующих дней, как правило, без применения симптоматической терапии.

При оценке НЯ по степени тяжести в группе 1 были зарегистрированы: 1 эпизод лейкоцитоза, 9 случаев изменения данных иммунограмм (5 случаев повышения CD16, по одному случаю снижения CD16, 19 и 4, один случай повышения иммуноглобулина Е — до 1629 МЕ/мл), которые были оценены как НЯ средней степени тяжести. Остальные общие и местные НЯ, а также изменения лабораторных показателей в группе 1 расценены как НЯ легкой степени тяжести. В группе 2 в 3 случаях зарегистрированы общие и местные НЯ средней степени тяжести (повышение CD16, повышение иммуноглобулина Е (до 614 МЕ/мл), головная боль), в остальных случаях — НЯ легкой степени тяжести. В группе 3 все НЯ определялись как легкой степени тяжести.

Причинно-следственная связь НЯ с изучаемым препаратом устанавливалась исследователем и была оценена как «определенная» или «возможная/вероятная» для проявлений местных НЯ (отечность, гиперемия, жжение), а также для таких симптомов, как повышение температуры тела, и для различных симптомов интоксикации (головная боль, озноб, недомогание, боль в мышцах и суставах). По данным лабораторных исследований — общего клинического анализа (лимфоцитоз, моноцитоз, колебание уровня нейтрофилов и лейкоцитов, повышение скорости оседания эритроцитов) и биохимического анализа (повышение уровня аланин- и аспаратаминотрансфераз, С-реактивного белка) — связь оценивалась как «возможная/вероятная». Причинно-следственная связь в случае аналогичных проявлений на поздних сроках амбу-

латорного наблюдения часто классифицировалась как «возможно, нет» или «вероятно, нет», что обусловлено существенным влиянием факторов, не связанных с препаратом, а характерных для обычного образа жизни добровольца и каких-либо состояний в амбулаторном периоде. Также можно отметить, что при оценке иммунограммы изменения носили разнонаправленный характер: отмечалось как повышение, так и понижение показателей в пределах групп.

НР, зарегистрированные в период проведения КИ, были распределены согласно классификации MedDRA (табл. 1). При сравнении групп 1, 2 и 3 различия по частоте возникновения НР в большинстве категорий оказались статистически незначимыми ($p > 0,05$): нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения ($p = 0,6812$), нарушения со стороны крови и лимфатической системы ($p = 0,8132$), нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей ($p = 0,0747$). Исключение составила одна категория (общие расстройства и нарушения в месте введения), в которой различия были статистически значимы ($p = 0,0285$).

Таким образом, выявленные в ходе исследования НЯ, которые были расценены как связанные с введением лекарственного препарата, характерны для большинства вакцин. случаев развития серьезных НЯ и НЯ тяжелой степени не было зарегистрировано, что свидетельствует об отсутствии у исследуемого препарата негативного влияния на жизненно важные органы и системы, а также существенного влияния на лабораторные показатели.

Оценка иммуногенности векторной вакцины против гриппа А

При проведении I фазы КИ иммуногенность вакцины в полной мере не оценивалась из-за небольшой выборки добровольцев в группах и отсутствия группы плацебо, в связи с чем была проведена предварительная оценка иммуногенности для уточнения доз II фазы КИ. Популяция эффективности (иммуногенности) совпадала с популяцией безопасности.

До вакцинации (в день введения вакцины, 0 сут) и после вакцинации (через 28 сут) проводили взятие венозной крови у добровольцев для получения образцов сыворотки и определение титра IgG антител к вирусу гриппа А (H5N2) с использованием метода ИФА (рис. 2).

²⁰ <https://www.meddra.org/>

²¹ Одно и то же нежелательное явление, отмечавшееся несколько раз у одного и того же добровольца, считалось как одно нежелательное явление.

²² Не все случаи повышения/понижения лабораторных показателей оценивались исследователями как нежелательные явления.

Таблица 1. Нежелательные реакции (НР) согласно классификации MedDRA, зарегистрированные у добровольцев после однократного интраназального введения векторной вакцины против гриппа А

Table 1. Adverse drug reactions (ADRs) in volunteers after a single intranasal administration of the viral vector vaccine against influenza A (according to the MedDRA classification)

Категория НР <i>System Organ Class</i>	Группа 1 <i>Group 1</i> (n=12)		Группа 2 <i>Group 2</i> (n=12)		Группа 3 <i>Group 3</i> (n=12)	
	Количество добровольцев с НР (частота в группе, %) <i>Number of volunteers with ADRs (group incidence rate, %)</i>	Количество НР <i>Number of ADRs</i>	Количество добровольцев с НР (частота в группе, %) <i>Number of volunteers with ADRs (group incidence rate, %)</i>	Количество НР <i>Number of ADRs</i>	Количество добровольцев с НР (частота в группе, %) <i>Number of volunteers with ADRs (group incidence rate, %)</i>	Количество НР <i>Number of ADRs</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения / <i>Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders</i>	6 (50,0)	8	3 (25,0)	3	7 (58,3)	8
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы / <i>Blood and lymphatic system disorders</i>	11 (91,7)	25	10 (83,3)	14	8 (66,7)	28
Общие расстройства и нарушения в месте введения / <i>General disorders and administration site conditions</i>	0 (0)	0	2 (16,7)	4	4 (33,3)	7
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей / <i>Renal and urinary disorders</i>	2 (16,7)	3	0 (0)	0	0 (0)	0

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. MedDRA — Медицинский словарь терминов для регуляторной деятельности²³, в.ч. — вирусные частицы.

Note. MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities²³, v.p., viral particles.

Введение вакцины добровольцам группы 1 с наименьшей дозой ($2,5 \times 10^{10}$ в.ч.) введение не приводило к увеличению уровня специфических IgG антител в сыворотке крови на 28 сут по сравнению с фоновыми значениями до вакцинации (рис. S1 A, опубликован на сайте журнала²⁴). Средние геометрические значения титров (СГТ) специфических IgG антител на 0 и 28 сут составляли 1131. Повышения индивидуальных значений титров IgG антител в 2 и более раза в сыворотке крови иммунизированных лиц обнаружено не было.

Введение векторной вакцины против гриппа А добровольцам группы 2 в средней дозе ($1,0 \times 10^{11}$ в.ч.) приводило к достоверному повышению уровней специфических IgG антител в сыворотке крови (рис. S1 B²⁴). Значение СГТ специфических антител до введения вакцины (0 сут) составляло 1425,44, а через 28 сут после вакцинации наблюдалось повышение СГТ до 2397,3 ($p=0,0039$). При этом было отмечено повышение индивидуальных значений титров IgG антител в 2 и более раза у 9 из 12 иммунизированных лиц.

У добровольцев группы 3, иммунизированных векторной вакциной в наибольшей дозе

($2,5 \times 10^{11}$ в.ч.), при анализе образцов сыворотки крови выявлено формирование иммунного ответа высокого уровня (рис. S1 C²⁴). Значение СГТ антител к вирусу гриппа А до иммунизации составляло 5382, а через 28 сут после вакцинации наблюдалось его существенное повышение до 15222 ($p=0,0005$). При этом повышение индивидуальных значений титров IgG антител в 2 и более раза регистрировалось у 12 из 12, а в 4 и более раза — у 5 из 12 добровольцев.

Сравнительный анализ полученных результатов в трех группах иммунизированных добровольцев приведен в таблице 2.

Оценка иммуногенности векторной вакцины против гриппа А у добровольцев показала наличие дозозависимого эффекта (табл. 2). Максимальная кратность увеличения СГТ специфических IgG антител через 28 сут после вакцинации в 2,8 раза отмечена у добровольцев группы 3, иммунизированных наибольшей дозой вакцины ($2,5 \times 10^{11}$ в.ч.). У всех лиц этой группы через 28 сут после иммунизации наблюдалось увеличение титра поствакцинальных сывороточных антител в 2 и более раза, таким образом, частота сероконверсии достигала 100%. Введение

²³ <https://www.meddra.org/>

²⁴ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21-fig-s1>

Таблица 2. Результаты оценки уровня сероконверсии на 28 суток после однократного интраназального введения векторной вакцины против гриппа А здоровым добровольцам ($n=36$)

Table 2. Results of assessing the seroconversion levels on Day 28 after a single intranasal administration of the viral vector vaccine against influenza A to healthy volunteers ($n=36$)

Группа Group	Среднее геометрическое значение титров антител (95% доверительный интервал) <i>Geometric mean titre (95% confidence interval)</i>		Кратность уве- личения титров антител на 28 сут <i>Fold rise in antibody titres on Day 28</i>	Количество добровольцев с сероконверсией на 28 сут <i>Number of volunteers with seroconversion on Day 28</i>	
	До вакцинации (0 сут) <i>Before vaccination (Day 0)</i>	28 сут Day 28		2-кратный и более прирост титров антител, n (%) <i>≥2-fold IgG titre rise, n (%)</i>	4-кратный и более прирост титров антител, n (%) <i>≥4-fold IgG titre rise, n (%)</i>
Группа 1, $n=12$ <i>Group 1, $n=12$</i>	1131 (759,6–1685)	1131 (759,6–1685)	1	0 (0)	0 (0)
Группа 2, $n=12$ <i>Group 2, $n=12$</i>	1425,44 (986,9–2059)	2397,29* (1911–3008)	1,7	9 (75)	0 (0)
Группа 3, $n=12$ <i>Group 3, $n=12$</i>	5382* (3861–7501)	15222** (10922–21215)	2,8	12 (100)	5 (41,7)

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. * $p<0,0001$ (уровень значимости различий титров антител между группами 2 и 3 на 0 сут); * $p<0,001$ и ** $p<0,0001$ (уровень значимости различий титров антител в группах между 0 и 28 сут); в.ч. — вирусные частицы.

Note. * $p<0,0001$ (level of significance of differences in antibody titres between Group 2 and Group 3 on Day 0); * $p<0,001$ and ** $p<0,0001$ (levels of significance of differences in antibody titres in groups between Day 0 and Day 28); v.p., viral particles.

вакцины добровольцам группы 2 в средней дозе ($1,0 \times 10^{11}$ в.ч.) также приводило к индукции гуморального иммунного ответа с достоверным увеличением СГТ специфических IgG антител (2-кратный прирост титров), однако частота сероконверсии была меньше, чем в группе 3, и составила 75%. При введении добровольцам группы 1 наименьшей дозы вакцины ($2,5 \times 10^{10}$ в.ч.) индукция специфического иммунного ответа не определялась.

Следует отметить, что 4-кратный и более прирост титров антител наблюдался только в группе 3 с уровнем сероконверсии 41,7%. Таким образом, полученные результаты предварительной оценки иммуногенности вакцины ГамФлюВак у здоровых добровольцев трех групп с возрастающими дозами препарата показали, что наиболее эффективно гуморальный иммунный ответ индуцирует доза вакцины с содержанием $2,5 \times 10^{11}$ рекомбинантных аденовирусных частиц.

ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе КИ I фазы по оценке безопасности и иммуногенности векторной вакцины ГамФлюВак при интраназальном однократном введении здоровым добровольцам была изучена возможность применения аденовирусных векторов 5 серотипа, несущих гены консервативных белков вируса гриппа А — M2, NP, а также ген гибридного гемагглютинаина HA125, в качестве вакцины против гриппа.

При выборе трех доз вакцины ($2,5 \times 10^{10}$, $1,0 \times 10^{11}$, $2,5 \times 10^{11}$ в.ч.) руководствовались литературными данными и результатами собственных исследований специфической активности и токсичности на животных [18–20]. Наименьшая доза ($2,5 \times 10^{10}$ в.ч.) была определена путем применения коэффициента безопасности 10 к дозе, установленной в исследованиях на животных. Наибольшая доза в исследовании составила $2,5 \times 10^{11}$ в.ч. Применение более высоких доз не проводилось ввиду отсутствия опубликованных данных об их безопасности.

При проведении КИ новых вакцин одной из главных характеристик является безопасность²⁵. Вакцины на основе аденовирусных векторов продемонстрировали свою безопасность в ряде КИ, в том числе при интраназальном введении. Так, данные, полученные в настоящем исследовании относительно характера и степени выраженности НЯ, отсутствия существенного влияния на жизненно важные системы и органы, а также значительного отрицательного воздействия на качество жизни добровольцев, согласуются с результатами, полученными в ходе исследования противогриппозной интраназальной вакцины (NasoVAX) при участии 80 добровольцев [21]. Данная вакцина создана на основе аденовируса человека 5 серотипа, экспрессирующего полноразмерный ген гемагглютинаина вируса гриппа A/California/04/2009(H1N1). Применение вакцины в дозах 1×10^9 , 1×10^{10} и 1×10^{11} в.ч.

²⁵ Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (Иммунобиологические лекарственные препараты). Ч. 2. М.: Гриф и К; 2012.

показало безопасность и хорошую переносимость. Отмечено, что среди НЯ наиболее частыми были местные реакции в виде заложенности носа, чихания, раздражения носа, боли в горле и системные реакции в виде головной боли и усталости. Все НЯ характеризовались легкой или умеренной степенью тяжести, за исключением случаев головной боли и усталости у одного участника в группе с дозой 1×10^9 в.ч. и одного — с дозой 1×10^{11} в.ч. Длительность НЯ варьировала от 1 до 14 сут [21]. Сходные результаты были получены в ходе исследования безопасности интраназального введения вакцины Салнавак (доза 10^{11} в.ч.), содержащей рекомбинантные векторы на основе аденовирусов человека 26 и 5 серотипов, экспрессирующих ген S-белка вируса SARS-CoV-2 [22]. Таким образом, вакцины на основе аденовирусных векторов при интраназальном введении чаще всего вызывают НР со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения, а также общие нарушения и реакции в месте введения.

При введении вакцины ГамФлюВак наиболее частыми НР среди общих нарушений была головная боль, а со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения — различные назальные симптомы и реакции со стороны слизистой оболочки носа (выделение слизи из носа, отечность носовых ходов, першение в горле, гиперемия зева и носовых ходов, заложенность носа и др.). Эти НР были ожидаемыми и типичными для вирусных вакцин при интраназальном введении.

Существующие в настоящее время стандартные методы оценки иммуногенности противогриппозных вакцин (реакция торможения гемагглютинации, реакция микронейтрализации) не всегда являются релевантными в отношении вакцин, содержащих консервативные антигены вируса гриппа. В связи с этим проводятся исследования по поиску новых иммунологических маркеров, не относящихся к гемагглютинирующим и нейтрализующим антителам, в том числе для определения с помощью метода ИФА, с целью установления коррелятов защиты, способных прогнозировать эффективность универсальных гриппозных вакцин [23, 24].

В проведенном исследовании для определения уровня IgG антител в образцах сыворотки крови методом ИФА использовали инактивированный вирус гриппа A/Mallard Duck/Pennsylvania/10218/84 в качестве антигена. Применение цельновирионного антигена в ИФА для обнаружения специфических антител

является классическим подходом, поскольку вирус содержит все белки в нативной конформации, включая гемагглютинин, нуклеопротеин и белок ионного канала M2 вируса гриппа. Это позволяет оценить гуморальный иммунный ответ на все антигены, представленные в аденовирусных векторах, входящих в состав вакцины.

Важно отметить, что в нашем исследовании во всех исходных образцах сыворотки крови, отобранных до вакцинации, были обнаружены IgG антитела к вирусу гриппа А (H5N2) в титрах 1:400, что свидетельствует о 100% серопозитивности участников на начальном этапе исследования. Выявление антител к вирусу птичьего гриппа А (H5N2), несмотря на отсутствие его циркуляции среди людей, вероятно, обусловлено наличием иммунного ответа на консервативные белки вируса гриппа (M1, M2, NP и др.). Кроме того, возможно наличие перекрестных реакций с консервативными эпитопами гемагглютинаина вируса гриппа, что ранее было описано в другой работе [25].

Так, при проведении КИ противогриппозной вакцины на основе репликативно-компетентного аденовируса типа 4, экспрессирующего гемагглютинин вируса гриппа A/Vietnam/1194/04 (H5N1) (Ad4-H5-Vtn), были выявлены высокие исходные уровни специфических мукозальных IgG и IgA антител к гемагглютинуину вируса гриппа А (H5). По мнению авторов, обнаружение антител в образцах, полученных до вакцинации, связано с перекрестной реактивностью к стволовой области гемагглютинаина антител, индуцированных предшествующим контактом с другими штаммами вируса гриппа [25].

В работах российских авторов также рассмотрены механизмы индукции перекрестно-реактивных IgA антител к вирусам гриппа птиц типа А (H5N1) и (H5N2), обусловленные циркуляцией других подтипов вируса гриппа, в частности А (H1N1)²⁶. Следует отметить, что в нашем исследовании исходные значения СГТ IgG антител к вирусу гриппа А (H5N2) во всех группах различались и составляли 1131 (группа 1), 1425,44 (группа 2), 5382 (группа 3), при этом статистически достоверное различие значений было только между группами 2 и 3 ($p < 0,0001$).

Важно учитывать, что в критерии отбора добровольцев входило отсутствие вакцинации против гриппа за последние 6 мес., однако информация о предыдущих вакцинациях не была известна. Кроме того, включенные в исследование лица не болели острыми респираторными заболеваниями за 7 сут до вакцинации и не имели

²⁶ Лосев ИВ. Особенности развития адаптивного иммунного ответа к вирусам гриппа А (H5N1), А (H5N2) и А (H2N2): дис. ... канд. биол. наук. СПб; 2017.

симптомов респираторных заболеваний за последние 3 сут. КИ было проведено в середине эпидемического сезона гриппа 2018–2019 гг., что могло повлиять на выявление повышенных уровней специфических IgG антител вследствие увеличения циркуляции сезонных вирусов гриппа в ходе эпидемического подъема, а также растянутого во времени последовательного набора добровольцев в группы. Вероятно, вклад в этот процесс могли вносить бессимптомные формы инфекции [26]. Возможное влияние данных факторов (ограничения исследования) на результаты оценки иммуногенности вакцины следует принимать во внимание при планировании дальнейших исследований и включать контрольную группу (плацебо) для сравнительного анализа динамики титра специфических антител.

Оценка результатов изучения иммуногенности показала, что однократное интраназальное введение вакцины ГамФлюВак с содержанием $2,5 \times 10^{10}$ в.ч. (группа 1) не приводило к увеличению значения СГТ IgG антител к вирусу гриппа А (H5N2). Введение дозы вакцины $1,0 \times 10^{11}$ в.ч. (группа 2) вызывало индукцию гуморального иммунного ответа с повышением значения СГТ специфических IgG антител (в 1,7 раза) и частотой сероконверсии 75% (с двукратным приростом). Наибольший иммунный ответ был достигнут после введения дозы вакцины $2,5 \times 10^{11}$ в.ч. (группа 3): увеличение значений СГТ специфических IgG антител составило 2,8 раза по сравнению с исходным значением; частота сероконверсии достигла 100% (с двукратным приростом) и 41,7% (с четырехкратным приростом).

Стоит отметить, что прямое сравнение иммуногенности вакцины ГамФлюВак с аналогичными вакцинами не представлялось возможным из-за отсутствия кандидатных векторных вакцин, основанных на консервативных антигенах вируса гриппа, прошедших стадию клинических исследований. Косвенное сравнение возможно лишь с интраназальной противогриппозной вакциной NasoVAX, которая отличается тем, что в качестве трансгена аденовирусные векторы несут гемагглютинин вируса гриппа, а не консервативные антигены. Анализ иммуногенности NasoVAX показал, что кратность прироста СГТ гемагглютинирующих антител на 29 сут после введения дозы $1,0 \times 10^{11}$ в.ч. составила 4,3, а частота сероконверсии достигла 33,3%. Доля лиц с приростом вируснейтрализующих антител в 4 и более раза составила

53,3% [21]. В нашем исследовании при сравнении с аналогичным уровнем дозы $1,0 \times 10^{11}$ в.ч. (группа 2) кратность увеличения СГТ специфических связывающих IgG антител составила 1,7, при этом добровольцы с четырехкратным приростом индивидуальных титров IgG антител отсутствовали. Это свидетельствует о меньшей иммуногенности консервативных антигенов, которые были использованы при разработке вакцины ГамФлюВак, по сравнению с иммунодоминантным антигеном — гемагглютинином вируса гриппа. Важно учитывать, что вакцина NasoVAX стимулировала продукцию антигенспецифических IgA на слизистой оболочке носоглотки — прирост примерно в 2 раза по сравнению с исходным значением СГТ. Данный показатель в рамках нашего исследования не оценивался.

В ходе дальнейших КИ планируется изучить способность вакцины ГамФлюВак индуцировать продукцию антигенспецифических IgA антител на слизистой оболочке. Дополнительно предполагается изучение клеточного иммунного ответа и реакции иммунной системы на аденовирусный вектор, включая оценку его влияния на иммуногенность при интраназальной иммунизации. Это позволит провести более полную характеристику иммуногенных свойств вакцины.

ВЫВОДЫ

1. В ходе клинического исследования I фазы векторной вакцины против гриппа А ГамФлюВак при ее однократном интраназальном применении продемонстрирован хороший профиль безопасности всех трех изученных доз ($2,5 \times 10^{10}$; $1,0 \times 10^{11}$; $2,5 \times 10^{11}$ вирусных частиц). Все выявленные нежелательные реакции были ожидаемы и типичны для вирусных вакцин при интраназальном введении.
2. В группе добровольцев получивших вакцину в дозе $2,5 \times 10^{11}$ в.ч. через 28 сут выявлено максимальное увеличение среднего геометрического значения титров специфических IgG антител — в 2,8 раза, при этом показатель частоты сероконверсии в 2 и более раза составил 100%, в 4 и более раза — 41,7%.
3. По результатам оценки иммуногенности векторной вакцины против гриппа А для дальнейших клинических исследований выбрана доза с содержанием $2,5 \times 10^{11}$ рекомбинантных аденовирусных частиц для интраназального введения.

Литература/References

1. Taubenberger JK, Kash JC. Influenza virus evolution, host adaptation, and pandemic formation. *Cell Host Microbe*. 2010; 7(6):440–51. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2010.05.009>
2. Белов АБ, Куликов ПВ. Решенные и проблемные вопросы эпидемиологии гриппа через сто лет после пандемии «испанки». *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*.

- ка. 2019;18(5):109–20. Belov AB, Kulikov PV. Solved and problematic issues of influenza epidemiology one hundred years after Spanish flu pandemic. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2019;18(5):109–20 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-5-109-120>
3. Chen R, Holmes EC. Avian influenza virus exhibits rapid evolutionary dynamics. *Mol Biol Evol*. 2006;23(12):2336–41. <https://doi.org/10.1093/molbev/msl102>
 4. Thompson AJ, Paulson JC. Adaptation of influenza viruses to human airway receptors. *J Biol Chem*. 2021;296:100017. <https://doi.org/10.1074/jbc.rev120.013309>
 5. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, et al. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3. <https://doi.org/10.1038/s41572-018-0002-y>
 6. Koutsakos M, Kedzierska K, Subbarao K. Immune responses to avian influenza viruses. *J Immunol*. 2019;202(2):382–91. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801070>
 7. Halder N, Kelso JK, Milne GJ. A model-based economic analysis of pre-pandemic influenza vaccination cost-effectiveness. *BMC Infect Dis*. 2014;14:266. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-266>
 8. Ostrowsky J, Arpey M, Moore K, Osterholm M, Friede M, Gordon J. Tracking progress in universal influenza vaccine development. *Curr Opin Virol*. 2020;40:28–36. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.02.003>
 9. Logunov DV, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: An interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–81. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00234-8)
 10. Zhang C, Zhou D. Adenoviral vector-based strategies against infectious disease and cancer. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(8):2064–74. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1165908>
 11. Lenaerts L, De Clercq E, Naesens L. Clinical features and treatment of adenovirus infections. *Rev Med Virol*. 2008;18(6):357–74. <https://doi.org/10.1002/rmv.589>
 12. Крюкова НО, Ракунова ЕБ, Костинов МП, Баранова ИА, Свитич ОА. Секреторный иммуноглобулин А респираторной системы и COVID-19. *Пульмонология*. 2021;31(6):792–8. Kryukova NO, Rakunova EB, Kostinov MP, Baranova IA, Svitch OA. Secretory immunoglobulin A of the respiratory system and COVID-19. *Pulmonologiya*. 2021;31(6):792–8 (In Russ.). <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-6-792-798>
 13. Зайнутдинов СС, Сиволобова ГФ, Локтев ВБ, Кочнева ГВ. Мукозальный иммунитет и вакцины против вирусных инфекций. *Вопросы вирусологии*. 2021;66(6):399–408. Zainutdinov SS, Sivolobova GF, Loktev VB, Kochneva GV. Mucosal immunity and vaccines against viral infections. *Problems of Virology*. 2021;66(6):399–408 (In Russ.). <https://doi.org/10.36233/0507-4088-82>
 14. Alu A, Chen L, Lei H, Wei Y, Tian X, Wei X. Intranasal COVID-19 vaccines: From bench to bed. *EBioMedicine*. 2022;76:103841. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.103841>
 15. Седова ЕС, Верховская ЛВ, Артемова ЭА, Щербинин ДН, Лысенко АА, Руднева ИА и др. Защита мышей от заражения вирусом гриппа птиц субтипа H7 с помощью иммунизации рекомбинантным аденовирусом, кодирующим консервативные антигены вируса гриппа А. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2020;20(1):60–7. Sedova ES, Verkhovskaya LV, Artemova EA, Shcherbinin DN, Lysenko AA, Rudneva IA, et al. Protecting mice from H7 Avian influenza virus by immunisation with a recombinant adenovirus encoding influenza A virus conserved antigens. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020;20(1):60–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-60-67>
 16. Tutykhina I, Esmagametov I, Bagaev A, Pichugin A, Lysenko A, Shcherbinin D, et al. Vaccination potential of B and T epitope-enriched NP and M2 against influenza A viruses from different clades and hosts. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191574. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191574>
 17. Smirnov YA, Lipatov AS, Van Beek R, Gitelman AK, Osterhaus AD, Claas EC. Characterization of adaptation of an avian influenza A (H5N2) virus to a mammalian host. *Acta Virol*. 2000;44(1):1–8. PMID: 10989685
 18. Черенова ЛВ, Каштиго ТВ, Саядян ХС, Шмаров ММ. Разработка вакцин на основе аденовирусных векторов: обзор зарубежных клинических исследований (часть 1). *Медицинская иммунология*. 2017;19(2):111–26. Cherenova LV, Kashtigo TV, Saiadian KhS, Shmarov MM. Development of vaccines based on adenoviral vectors: A review of foreign clinical studies (part 1). *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(2):111–26 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-2-111-126>
 19. Черенова ЛВ, Каштиго ТВ, Саядян ХС, Шмаров ММ. Разработка вакцин на основе аденовирусных векторов: обзор зарубежных клинических исследований (часть 2). *Медицинская иммунология*. 2017;19(4):329–58. Cherenova LV, Kashtigo TV, Saiadian KhS, Shmarov MM. Development of vaccines based on adenoviral vectors: A review of foreign clinical studies (part 2). *Medical Immunology (Russia)*. 2017;19(4):329–58 (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2017-4-329-358>
 20. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Dzharullaeva AS, Tukhvatulina NM, Shcheblyakov DV, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):613–20. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238535>
 21. Tasker S, O'Rourke AW, Suyundikov A, Booth P-GJ, Bart St, Krishnan V, et al. Safety and immunogenicity of a novel intranasal influenza vaccine (NasoVAX): A phase 2 randomized, controlled trial. *Vaccines*. 2021;9(3):224. <https://doi.org/10.3390/vaccines9030224>
 22. Зувев ЕВ, Евдокимова ОЛ, Маркова ОА, Короткевич ИА, Григорьева ТВ, Хамитов РА. Сравнительная оценка безопасности интраназальной и внутримышечной иммунизации вакцинами для профилактики коронавирусной инфекции на основе аденовирусов Ad26 и Ad5. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2023;23(3):275–89. Zuev EV, Evdokimova OL, Markova OA, Korotkevich IA, Grigorieva TV, Khamitov RA. Comparative safety evaluation of intranasal and intramuscular immunisation with Ad26 and Ad5-vectored vaccines to prevent coronavirus infection. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2023;23(3):275–89 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-451>
 23. Krammer F, Weir JP, Engelhardt O, Katz JM, Cox RJ. Meeting report and review: Immunological assays and correlates of protection for next-generation influenza vaccines. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020;14(2):237–43. <https://doi.org/10.1111/irv.12706>
 24. Pavlova S, D'Alessio F, Houard S, Remarque EJ, Stockhofe N, Engelhardt OG. Workshop report: Immunoassay standardisation for “universal” influenza vaccines. *Influenza Other Respir Viruses*. 2017;11(3):194–201. <https://doi.org/10.1111/irv.12445>
 25. Matsuda K, Migueles SA, Huang J, Bolkhovitinov L, Stuccio S, Griesman T, et al. A replication-competent adenovirus-vectored influenza vaccine induces durable systemic and mucosal immunity. *J Clin Invest*. 2021;131(5):e140794. <https://doi.org/10.1172/jci140794>
 26. Hayward AC, Fragaszy EB, Bermingham A, Wang L, Copas A, Edmunds WJ, et al. Comparative community burden and severity of seasonal and pandemic influenza: Results of the Flu Watch cohort study Hayward. *Lancet Respir Med*. 2014;2(6):445–54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70034-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70034-7)

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещены *таблица S1 и рисунок S1*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21-table-s1>
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21-fig-s1>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **М.М. Шмаров** — разработка концепции, планирование и дизайн

Additional information. Table S1 and Figure S1 is published on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21-table-s1>
<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2025-25-1-7-21-fig-s1>

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **M.M. Shmarov** developed the concept, planned and designed the

исследования, критический пересмотр и редактирование текста рукописи; **С.В. Алексеева** — анализ и интерпретация результатов исследования иммуногенности, написание текста рукописи; **Н.А. Довженко** — анализ результатов оценки безопасности, написание текста рукописи; **А.С. Банделюк** — подготовка антигена для оценки иммуногенности вакцины; **И.Б. Есмагамбетов** — разработка дизайна векторных конструкций, входящих в состав вакцины; **Д.Н. Щербинин** — разработка концепции, критический пересмотр и редактирование текста рукописи; **Л.В. Верховская** — определение титров антител в образцах сыворотки крови добровольцев методом ИФА; **С.В. Волчихина** — анализ влияния препарата на лабораторные показатели; **Я.В. Симакова** — систематизация результатов оценки безопасности; **В.Ф. Бабира** — анализ влияния препарата на жизненно важные системы и органы; **Д.Ю. Логунов** — анализ и интерпретация результатов исследования; **А.Л. Гинцбург** — разработка дизайна исследования, утверждение окончательного варианта статьи для публикации.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен Минздравом России (разрешение на проведение клинического исследования № 435 от 24.08.2018), Советом по этике Минздрава России (выписка из протокола заседания Совета по этике № 175 от 21.08.2018) и независимым локальным этическим комитетом филиала № 7 ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко». Исследование проводилось в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики, требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Спонсор гарантирует, что публикация соответствует протоколу и другим документам исследования.

Согласие пациентов на публикацию. Получено информированное добровольное согласие пациентов на обработку персональных данных и их использование с научной и образовательной целью, в том числе на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

clinical trial, critically revised and edited the manuscript. **S.V. Alekseeva** analysed and interpreted the results of the immunogenicity study and drafted the manuscript. **N.A. Dovzhenko** analysed the results of safety assessment and drafted the manuscript. **A.S. Bandelyuk** prepared antigen samples for vaccine immunogenicity evaluation. **I.B. Esmagambetov** designed the vaccine vector constructs. **D.N. Shcherbinin** developed the concept, critically revised and edited the manuscript. **L.V. Verkhovskaya** performed enzyme-linked immunosorbent assays to determine antibody titres in serum samples of volunteers. **S.V. Volchihina** analysed the effect of the medicinal product on laboratory findings. **Ya.V. Simakova** systematised the results of safety assessment. **V.F. Babira** analysed the effect of the medicinal product on vital body systems and organs. **D.Y. Logunov** analysed and interpreted the results of the clinical trial. **A.L. Gintsburg** designed the clinical trial and approved the final version of the manuscript for publication.

Ethics approval. This clinical trial was approved by the Russian Ministry of Health (clinical trial authorisation No. 435 dated August 24, 2018), the Ethics Council of the Ministry of Health (extract from the minutes No. 175 dated August 21, 2018), and the Independent Local Ethic Committee of Branch No. 7 of the Main Military Clinical Hospital named after N.N. Burdenko. The clinical trial was conducted in accordance with the requirements of Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki of the World Medical Organisation. The Sponsor guarantees that the publication corresponds to the protocol and other study documents.

Informed consent. The patients gave informed consent for the processing of their protected personal and health information, as well as for its use and anonymised publication for scientific and educational purposes.

Об авторах / Authors

Шмаров Максим Михайлович, д-р биол. наук / **Maxim M. Shmarov**, Dr. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5268-1296>

Алексеева Светлана Викторовна, канд. биол. наук / **Svetlana V. Alekseeva**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3313-1894>

Довженко Нина Александровна, канд. биол. наук / **Nina A. Dovzhenko**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1382-1428>

Банделюк Алина Сергеевна / **Alina S. Bandelyuk**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8453-797X>

Есмагамбетов Ильяс Булатович, канд. биол. наук / **Ilias B. Esmagambetov**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2063-2449>

Щербинин Дмитрий Николаевич, канд. биол. наук / **Dmitrii N. Shcherbinin**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8518-1669>

Верховская Людмила Викторовна, канд. биол. наук / **Lyudmila V. Verkhovskaya**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4731-1629>

Волчихина Светлана Владимировна / **Svetlana V. Volchihina**

Симакова Яна Владимировна / **Yana V. Simakova**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5033-6931>

Бабира Владимир Федорович / **Vladimir F. Babira**

Логунов Денис Юрьевич, д-р биол. наук, академик РАН / **Denis Y. Logunov**, Dr. Sci. (Biol.), Acad. RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

Гинцбург Александр Леонидович, д-р биол. наук, проф., академик РАН / **Alexander L. Gintsburg**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Acad. RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

Поступила 27.06.2024

После доработки 17.02.2025

Принята к публикации 21.03.2025

Received 27 June 2024

Revised 17 February 2025

Accepted 21 March 2025