








УДК 615.371:615.076:615.038

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-1-15-27>

Обзор | Review



Двухкомпонентная векторная вакцина против лихорадки Эбола Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo: обзор клинических исследований

Л.Ф. Стомба , О.В. Чухраля , Д.И. Павельев , М.И. Солдатенкова ,
Д.П. Белозеров , А.А. Петров , 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

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Существующие вакцины против лихорадки Эбола обладают высокой реактогенностью, что обуславливает необходимость разработки более безопасных и эффективных препаратов. Решением проблемы является применение новых рекомбинантных векторных вакцин, таких как Ad26.ZEBOV (вакцина на основе нереплицирующегося аденовируса человека серотипа 26 со встроенным геном гликопротеина штамма Zaire ebolavirus), MVA-BN-Filo (вакцина на основе модифицированного вируса осповакцины штамма Ankara), изучаемых в клинических исследованиях для подтверждения их эффективности и безопасности.

ЦЕЛЬ. Систематизация данных клинических исследований по оценке эффективности, безопасности и иммуногенности двухкомпонентной рекомбинантной векторной вакцины Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo для профилактики лихорадки Эбола у различных групп населения.

ОБСУЖДЕНИЕ. Анализ литературных источников проводили в базах данных PubMed, ScienceDirect и eLIBRARY.RU за период 2009–2024 гг. Результаты клинических исследований I–III фаз подтвердили, что двухкомпонентная схема вакцинации против лихорадки Эбола (Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo) обеспечивает выраженный и стойкий иммунный ответ. Сероконверсия достигала 87–95% через 3 нед. после введения первой дозы и до 100% после ревакцинации, при этом иммунитет сохранялся не менее года. Нежелательные явления (местные и системные в легкой или средней степени выраженности) наблюдались примерно у половины участников; серьезные нежелательные явления не были связаны с вакцинацией и встречались менее чем у 1% вакцинированных. У беременных женщин вакцинация не увеличивала риск неблагоприятных исходов и обеспечивала передачу антител плоду. У детей и подростков сероконверсия превышала 90%, а ревакцинация значительно усиливала иммунный ответ. У ВИЧ-инфицированных сероконверсия достигала 80–85%, что сопоставимо с общей популяцией. Малярия и гельминтозы не снижали эффективность иммунизации. На основании полученных данных Всемирная организация здравоохранения и Европейское агентство по лекарственным средствам в 2020 г. одобрили данную схему вакцинации для применения у взрослых и детей старше одного года, включая пациентов с сопутствующими инфекциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Двухкомпонентная вакцина Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo характеризуется высокой иммуногенностью и благоприятным профилем безопасности. Схема первичной вакцинации и ревакцинации эффективна для взрослых, детей старше одного года, беременных женщин и лиц с сопутствующими инфекциями, включая ВИЧ, малярию и гельминтозы. Применение вакцины позволяет снизить риск распространения лихорадки Эбола и может служить основой для стратегии массовой иммунизации в эндемичных регионах и при вспышках заболевания.

Ключевые слова: лихорадка Эбола; вирус Эбола; вакцина; векторная вакцина; двухкомпонентная вакцина; вакцинация; ревакцинация; клинические исследования; иммуногенность; безопасность

© Л.Ф. Стомба, О.В. Чухраля, Д.И. Павельев, М.И. Солдатенкова, Д.П. Белозеров, А.А. Петров, С.В. Борисевич, 2026
Издатель ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

Для цитирования: Стовба Л.Ф., Чухралья О.В., Павельев Д.И., Солдатенкова М.И., Белозеров Д.П., Петров А.А., Борисевич С.В. Двухкомпонентная векторная вакцина против лихорадки Эбола Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo: обзор клинических исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2026;26(1):15–27. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-1-15-27>

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. С.В. Борисевич является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Two-component vector-based vaccine Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo against Ebola fever: A review of clinical studies

Lyudmila F. Stovba , Oleg V. Chukhralya , Dmitry I. Paveliev ,
Maria I. Soldatenkova , Denis P. Belozеров , Alexander A. Petrov ,
Sergey V. Borisevich ✉

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

✉ Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. High reactogenicity of the existing Ebola vaccines necessitates the development of safer and more efficacious alternatives. A solution is to use new recombinant vector-based vaccines, such as Ad26.ZEBOV (a recombinant vaccine based on non-replicating human Ad26 serotype with an inserted glycoprotein gene of Zaire ebolavirus strain) and MVA-BN-Filo (a recombinant vaccine based on modified vaccinia Ankara strain), currently undergoing clinical trials to confirm their efficacy and safety.

AIM. This study aimed to systematize clinical trial data in order to assess efficacy, safety, and immunogenicity of the two-component recombinant Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo vaccine used to prevent Ebola hemorrhagic fever in various population groups.

DISCUSSION. Literary sources were analyzed in the PubMed, ScienceDirect, and eLIBRARY.RU databases over the period of 2009–2024. Phase I–III clinical trials confirmed that the two-component Ebola vaccination regimen (Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo) provides a strong and sustained immune response. Seroconversion reached 87–95% three weeks after the first administration and up to 100% after revaccination, with immunity lasting for at least a year. Adverse events (local and systemic, mild to moderate severity) were observed in half of the participants; serious adverse events were not associated with vaccination and occurred in less than 1%. In pregnant women, the vaccination did not increase the risk of adverse outcomes while ensuring the transmission of antibodies to the fetuses. In children and adolescents, seroconversion exceeded 90%; revaccination significantly enhanced the immune response. In HIV-infected individuals, seroconversion reached 80–85%, which is comparable to the general population. Malaria or helminthiasis did not reduce the immunization effectiveness. Considering the above, the World Health Organization and the European Medicines Agency approved this vaccination schedule in 2020 in adults and children over one year of age, including those with concomitant infections.

CONCLUSIONS. The two-component Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo vaccine shows high immunogenicity and a good safety profile. The primary and booster vaccination schedule is effective in adults, children over one year of age, pregnant women, and individuals with concurrent infections, including HIV, malaria, and helminthiasis. The vaccine reduces the risk of Ebola transmission and can be used for a mass immunization strategy in endemic regions and during the disease outbreaks.

Keywords: Ebola virus disease; Ebolavirus; vaccines; virus-based vaccines; heterologous prime-boost vaccination; vaccination; revaccination; clinical trials; immunogenicity, vaccine; safety

For citation: Stovba L.F., Chukhralya O.V., Paveliev D.I., Soldatenkova M.I., Belozеров D.P., Petrov A.A., Borisevich S.V. Two-component vector-based vaccine Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo against Ebola fever: A review of clinical studies. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2026;26(1):15–27. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-1-15-27>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. S.V. Borisevich has been a member of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. The other authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Лихорадка Эбола (болезнь, вызванная вирусом Эбола, БВВЭ) – тяжелое зооантропонозное заболевание, впервые зарегистрированное в 1976 г. в Демократической Республике Конго (ДРК)¹ [1]. Спорадические вспышки с летальностью до 70% возникали в Габоне, Республике Конго и ДРК [1]. Крупнейшая вспышка БВВЭ в Западной Африке (2013–2016 гг.) стимулировала ускоренную разработку средств профилактики и лечения [1]. Заболевание отнесено Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) к группе особо опасных вирусных инфекций, характеризующихся высокой летальностью и значительным эпидемическим потенциалом, что подчеркивает необходимость разработки эффективных вакцин².

До 2014 г. не существовало одобренных ВОЗ вакцин для профилактики БВВЭ. В 2019 г. первой одобренной вакциной стала rVSV-ZEBOV-GP – рекомбинантная живая векторная вакцина на основе вируса везикулярного стоматита (VSV) с встроенным геном гликопротеина (GP) штамма Zaire ebolavirus (ZEBOV) (Merck, США). Препарат был рекомендован ВОЗ для применения при вспышках в ДРК. Вакцина показала высокую эффективность, но обладала выраженной реактогенностью [2, 3]. В связи с этим Стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (Strategic advisory group of experts on immunization, SAGE) рекомендовала разработку новых безопасных вакцин, способных индуцировать полноценный иммунный ответ [4]. В результате была разработана двухкомпонентная схема иммунизации на основе рекомбинантных векторных ДНК-вакцин Ad26.ZEBOV и MVA-BN-Filo. Ad26.ZEBOV – рекомбинантная векторная вакцина на основе нереплицирующегося аденовируса человека серотипа 26 (Ad26) со встроенным геном GP вируса ZEBOV; MVA-BN-Filo – рекомбинантная векторная вакцина на основе модифицированного вируса осповакцины штамма

Ankara (MVA) (Janssen Vaccines & Prevention B.V., Нидерланды) [5–8]. Клинические исследования (КИ) проводились после одобрения данных вакцин ВОЗ и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) в 2020 г. [8].

Цель работы – систематизация данных клинических исследований по оценке эффективности, безопасности и иммуногенности двухкомпонентной рекомбинантной векторной вакцины Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo для профилактики лихорадки Эбола у различных групп населения.

Поиск литературных источников проводился в базах данных PubMed, ScienceDirect и eLIBRARY.RU за период 2009–2024 гг. Были отобраны публикации, посвященные оценке эффективности, безопасности и иммуногенности двухкомпонентной вакцины против лихорадки Эбола Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo. Использовались ключевые слова на английском и русском языках: «Ad26.ZEBOV», «MVA-BN-Filo», «Ebola virus vaccine», «clinical trial», «immunogenicity», «safety», «вакцина против лихорадки Эбола», «клиническое исследование», «иммуногенность», «безопасность». В PubMed было выявлено 102 публикации (релевантных – 47), в ScienceDirect – 86 (релевантных – 39), в eLIBRARY.RU – 11. Дополнительно использованы официальные материалы ВОЗ и EMA³.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Обоснование разработки вакцин против лихорадки Эбола

Лихорадка Эбола – заболевание, вызываемое вирусами рода *Ebolavirus* семейства *Filoviridae*. Высокий уровень летальности при заболевании и значительная скорость трансмиссии возбудителя обусловили необходимость разработки эффективной вакцины.

Попытки создания классических вакцин на основе инактивированного вируса оказались неудачными из-за отсутствия защитного иммунитета

¹ Preliminary results on the efficacy of rVSV-ZEBOV-GP Ebola vaccine using the ring vaccination strategy in the control of an Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo: an example of integration of research into epidemic response. WHO; 2019.

² Ebola virus disease vaccine target product profile. WHO; 2016.

³ Zabdeno. EPAR – product information. EMA; 2020.

на моделях заболевания с использованием животных [9]. Основной причиной низкой эффективности является молекулярная организация гена GP вируса Эбола, который кодирует три белка – GP1,2, sGP и ssGP. Секреторный белок sGP имеет участки аминокислотной последовательности, общие со структурным гликопротеином GP1,2, и способен связывать вирус-специфические антитела, подавляя нейтрализующий иммунный ответ [10]. Кроме того, sGP может выступать как фактор вирулентности, способствуя адаптации вируса при серийных пассажах и инфекции животных [11].

Разработка рекомбинантных гетерологичных вирусных векторов, кодирующих целевые гены или их фрагменты, позволила преодолеть указанные ограничения и создать вакцины, способные индуцировать полноценный гуморальный и клеточный иммунный ответ. Векторные вакцины обеспечивают высокую и длительную экспрессию целевого трансгена [1], демонстрируя в исследованиях на животных до 100% защиты, что позволило им стать перспективными кандидатами для КИ [2].

Первой живой рекомбинантной вакциной для однократного применения стала вакцина rVSV-ZEBOV-GP, содержащая ген GP штамма Zaire ebolavirus, которая показала эффективность 97,5–100% при кольцевой вакцинации в Гвинею во время вспышки 2014–2016 гг. и была рекомендована ВОЗ при вспышках в ДРК. Вакцина использовалась для иммунизации взрослого населения в США и ряде африканских стран [3]. Несмотря на высокую иммуногенность, применение вакцины сопровождалось выраженной реактогенностью: наблюдались кожные реакции в виде сыпи и везикул, а также более чем в 20% случаев – артралгии и артриты [4]. В связи с этим эксперты ВОЗ (SAGE) рекомендовали разработку вакцин с более благоприятным профилем безопасности и высокой иммуногенностью [5].

Двухкомпонентная вакцина

Для профилактики лихорадки Эбола была предложена гетерологичная схема иммунизации, включающая две рекомбинантные векторные вакцины. Первый компонент, Ad26.ZEBOV, представляет собой нереплицирующуюся векторную вакцину на основе аденовируса (Ad26), кодирующую GP вируса Эбола штамма Mayinga. Второй компонент, MVA-BN-Filo, нереплицирующийся вектор на основе вируса MVA, кодирующего GP вирус Эбола видов Заир (штамм Mayinga) и Судан (штамм Gulu), GP вируса

Марбург (штамм Musoke), а также нуклеопротеин вируса Эбола вида Tai Forest ebolavirus. Вакцина Ad26.ZEBOV применялась для первичной вакцинации, а MVA-BN-Filo – для ревакцинации через 56 сут. Выбор векторов вакцин определяется их коммерческой доступностью [5] и благоприятным профилем безопасности MVA [6]. Поскольку MVA-BN-Filo индуцирует относительно слабый иммунный ответ при первичной иммунизации, данный вектор используется преимущественно для гетерологичной ревакцинации, обеспечивая экспрессию целевых белков и выработку вируснейтрализующих антител [7]. Данная схема была одобрена ВОЗ и ЕМА в 2020 г. для экстренной профилактики лихорадки Эбола; дальнейшие КИ препарата были продолжены [4].

Клинические исследования вакцины у различных групп населения

Первое КИ фазы III (NCT02509494) было проведено в Сьерра-Леоне в 2015–2016 гг. [8] на 106 взрослых добровольцах: Ad26.ZEBOV вводили внутримышечно в дозе 5×10^{10} вирусных частиц (в.ч.); ревакцинация через 56 сут MVA-BN-Filo внутримышечно в дозе 1×10^8 БОЕ. Через 7 и 28 сут после каждой иммунизации отмечены легкие нежелательные явления после введения каждой из вакцин (головная боль, утомление, миалгия, артралгия, снижение уровня гемоглобина). Иммунный ответ оценивали методом ИФА по уровню антител к GP вируса Эбола. Отмечено формирование антител уже после первичной вакцинации у 65% добровольцев (средняя геометрическая концентрация, GMC=269 EU/мл), а после ревакцинации – у 98% (GMC=3810 EU/мл). Через год антитела выявлялись у 77% участников (GMC=325 EU/мл) [8]. Сходная динамика наблюдалась по уровню вируснейтрализующих антител (тест *in vitro* [8]): после первичной вакцинации антитела выявлялись у 2% добровольцев, а через 21 сут после ревакцинации – у 98%; через год – у 77% добровольцев, а через два – у 68%. Таким образом, двухкомпонентная схема вакцинации показала высокую безопасность и иммуногенность, индуцируя как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. После одобрения ЕМА в 2020 г. схемы для профилактики заболеваний у лиц в эпидемических очагах она была рекомендована к применению у взрослых и детей в возрасте от 1 года и старше⁴.

Поскольку уровень антител к GP вируса Эбола со временем снижается, было проведено КИ для оценки иммунного ответа после

⁴ Zabdeno. EPAR – product information. EMA; 2020.

ревакцинации [8]. Добровольцы после курса вакцинации (Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo с интервалом 56 сут) через 2 года получали вторично дозу Ad26.ZEBOV. В ходе КИ отмечались легкие нежелательные явления, аналогичные таковым при первичной иммунизации (головная боль, утомление, миалгия, артралгия, снижение уровня гемоглобина). Иммуный ответ на ревакцинацию оценивали на 7 и 21 сут. К 7 сут у 96% добровольцев наблюдалось значительное повышение титра антител (показатель GMC вырос в 40 раз – с 279 до 11166 EU/мл). К 21 сут антитела выявлялись у всех добровольцев (GMC=30411 EU/мл, рост более чем в 110 раз). С течением времени титр антител постепенно снижался, однако через 1 и 2 года их уровень оставался в 9 раз выше, чем через аналогичный период после первичной двухкомпонентной иммунизации. Эти данные свидетельствуют, что схема иммунизации Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo с интервалом 56 сут формирует иммунологическую память, способную к быстрой реактивации при контакте с вирусом [8].

Вакцинация во время беременности

Беременные женщины относятся к группе высокого риска при заражении лихорадкой Эбола. Для оценки безопасности, иммуногенности и реактогенности двухкомпонентной схемы вакцинации в группе беременных женщин было проведено КИ фазы III (NCT02509494) [12, 13]. Показано, что частота самопроизвольных выкидышей (13,9%) соответствовала показателям для первого триместра беременности у невакцинированных женщин. Повышение температуры наблюдалось у 1% женщин. Пик уровня антител к GP вируса Эбола отмечался на 21 сут после введения второго компонента, и иммунный ответ сохранялся в течение 1–2 лет. У 75 новорожденных оценивали уровень материнских антител, переданных трансплацентарно. Установлена зависимость между сроком вакцинации матери и титром антител у ребенка: чем раньше в течение беременности была проведена вакцинация матери, тем выше был титр антител у ребенка к моменту рождения [12, 13]. Это связано с тем, что активный перенос IgG от матери к плоду начинается с конца I триместра (примерно с 13 нед.) [14]. При вакцинации в ранние сроки у матери успевает сформироваться высокий уровень антител к началу этого процесса. Антитела классов IgA, IgG и IgM секретируются в грудное молоко.

Таким образом, на основании данных КИ, проведенных в Европе, США и Африке (764 участниц в возрасте 18–50 лет), вакцинация

рекомендуется во втором и третьем триместрах беременности [12, 13].

Вакцинация пациентов с ВИЧ-инфекцией

Учитывая высокую распространенность ВИЧ-инфекции в эндемичных по лихорадке Эбола регионах, было проведено КИ фазы II (NCT02509494) для оценки двухкомпонентной схемы вакцинации у данной группы [15]. В сравнительное КИ были включены 668 здоровых взрослых добровольцев (возраст 18–70 лет) и 142 ВИЧ-инфицированных добровольца (возраст 18–50 лет). Проводилась оценка вакцинации с разным интервалом между первичной вакцинацией и ревакцинацией: 28, 56, 84 сут для здоровых добровольцев и 28, 56 сут – для ВИЧ-инфицированных. Определялась безопасность, переносимость и иммуногенность схем вакцинации и ревакцинации (на 365 сут). Оценка безопасности показала, что при введении первичной вакцины (Ad26.ZEBOV) наблюдались нежелательные явления легкой и средней степени тяжести у 54,9% здоровых добровольцев и у 58,5% ВИЧ-инфицированных; при ревакцинации (MVA-BN-Filo) – у 57,2% здоровых добровольцев и у 43,6% ВИЧ-инфицированных. Нежелательные явления отмечены в виде болезненности в месте введения, головной боли, усталости, лихорадки и миалгии. При ревакцинации реактогенность не отличалась от таковой при первичной вакцинации. Один летальный случай у ВИЧ-инфицированного участника не был связан с вакцинацией.

Иммуногенность после первичной вакцинации оценивалась на 29, 57 и 85 сут перед ревакцинацией по уровню В-клеточного иммунного ответа (в ИФА по титру антител, специфичных к GP вируса Эбола) [8]. В группе здоровых добровольцев с интервалом 28, 56 и 84 сут антитела были выявлены у 77% (GMC=332 EU/мл), 80% (GMC=361 EU/мл) и 81% (GMC=242 EU/мл) участников соответственно. После первичной вакцинации наблюдалось значительное повышение GMC: 3085 EU/мл (28 сут, 98% участников), 7518 EU/мл (56 сут, 99% участников) и 7300 EU/мл (85 сут, 100% участников). Через год антитела сохранялись у 80, 78 и 88% добровольцев (для интервалов 28, 56, 84 сут соответственно) при значениях GMC от 313 до 363 EU/мл. Ревакцинация приводила к увеличению концентрации антител у здоровых добровольцев (на 28 сут GMC=29 315 EU/мл, на 56 сут GMC=41 643 EU/мл) [8].

У ВИЧ-инфицированных добровольцев показатели индуцированного иммунного ответа были сопоставимы с таковыми у здоровых участников КИ: после первичной вакцинации

для интервала 28 сут – 81% добровольцев (GMC=368 EU/мл), для интервала 56 сут – 88% (GMC=291 EU/мл); после ревакцинации для интервала 28 сут – 100% (GMC=4 207 EU/мл), для интервала 56 сут – 100% (GMC=5 283 EU/мл) [15]. Через год антитела сохранялись у 86% (GMC=459 EU/мл) и 88% (GMC=338 EU/мл) добровольцев при интервалах 28 и 56 сут соответственно. Таким образом, ревакцинация MVA-BN-Filo приводила к увеличению концентрации антител и у ВИЧ-инфицированных добровольцев, однако при интервале между первичной вакцинацией и ревакцинацией в 56 сут показатель GMC был ниже, чем у здоровых добровольцев [15].

В отдельном исследовании (NCT02509494) оценивались более короткие схемы иммунизации за счет уменьшения интервала между первичной вакцинацией и ревакцинацией до 14 или 28 сут [16]. В слепом рандомизированном плацебо-контролируемом КИ фазы II участвовали 249 здоровых и 250 ВИЧ-инфицированных добровольцев в возрасте 18–70 лет (средний возраст 33,4 года). ВИЧ-инфицированные добровольцы получали антивирусную терапию. Доза Ad26.ZEBOV – 5×10^{10} в.ч. и MVA-BN-Filo – 1×10^8 БОЕ. Две группы добровольцев (здоровые и ВИЧ-инфицированные) были разделены на 2 подгруппы, с разными интервалами между первичной вакцинацией и ревакцинацией (14 и 28 сут) [16]. Нежелательные явления во всех группах (независимо от ВИЧ-статуса добровольцев) были легкой или средней степени тяжести и проявлялись в первые 3 сут в виде боли и зуда в месте введения, а на 2–4 сут в виде головной боли, миалгии и лихорадки.

Через 21 сут после иммунизации второй вакциной антитела к GP вируса Эбола (ИФА) были выявлены у 99% здоровых и 98% ВИЧ-инфицированных добровольцев при схеме с интервалом 14 сут [16]. У здоровых добровольцев значение GMC составило 5168 EU/мл, а у ВИЧ-инфицированных – 2509 EU/мл. У 98% добровольцев обеих групп, иммунизированных по второй схеме (интервал 28 сут), регистрировались антитела с GMC, равным 6037 EU/мл у здоровых добровольцев и 2939 EU/мл у ВИЧ-инфицированных. Через год уровень GMC снизился до 635 EU/мл у здоровых добровольцев и 514 EU/мл у ВИЧ-инфицированных (схема с интервалом 14 сут) и до 331 и 360 EU/мл (схема с интервалом 28 сут) соответственно. Иммунный ответ сохранялся в течение 3,8 года после введения первого компонента. Анализ клеточного

иммунитета у добровольцев показал формирование GP-специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, продуцирующих интерферон гамма (IFN- γ): CD4⁺ Т-клетки обнаруживались на 21 сут у 26–32% добровольцев, через 1 год – 0–25% при интервале 14 сут; на 21 сут – 41–52%, через 1 год – 23–49% при интервале 28 сут; CD8⁺ Т-клетки обнаруживались на 21 сут у 5–21% добровольцев и через 1 год – 5–13%.

Таким образом, применение ускоренных схем в режиме вакцинации-ревакцинации индуцировало иммунный ответ как у здоровых добровольцев, так и у ВИЧ-инфицированных лиц, формируя иммунную память, способную к быстрой реактивации при контакте с вирусом Эбола [17].

Влияние на вакцинацию сопутствующих инфекций (малярия и гельминтозы)

Поскольку вспышки лихорадки Эбола происходят в регионах, эндемичных по малярии (95% случаев заболевания малярией⁵), изучалось влияние этого заболевания на вакцинацию. Известно, что малярия может ослаблять иммунный ответ на некоторые вакцины (против столбняка, *Haemophilus influenzae*, менингококка) вследствие нарушения функции В-клеток памяти [18]. Однако малярия не снижала иммуногенность вакцин на основе вирусоподобных частиц HPV-16/18 [19] и рекомбинантной векторной вакцины rVSV-ZEBOV-GP [20]. В исследовании D. Ishola с соавт. [21] показано, что у детей 1–3 лет с бессимптомным течением малярии после первой дозы вакцины Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo титры антител к GP вируса Эбола были ниже, чем у здоровых детей, однако после введения второй дозы различия нивелировались. Эти данные указывают на необходимость дальнейшего изучения влияния малярии на формирование поствакцинального иммунитета.

Исследование в Сьерра-Леоне в регионе, эндемичном по малярии (КИ фазы II, NCT02509494, 2015–2018 гг.), включало две стадии [22]. На первой стадии КИ проводили иммунизацию небольшой группы взрослых добровольцев по двухкомпонентной схеме [14]. На втором этапе участвовало 188 взрослых добровольцев и 399 детей, разделенных на 3 возрастные группы (1–3 года – 125, 4–11 лет – 133 и 12–17 лет – 141 человек). Участников также категоризировали по времени заражения малярией: перед, во время и после вакцинации (но до оценки иммуногенности). Сравнивали иммунный ответ у добровольцев, зараженных малярией, и у здоровых одной возрастной категории.

⁵ World malaria report 2024. WHO; 2024.

Различий в уровне антител к GP вируса Эбола после первой (57 сут) и второй дозы вакцины (78 сут) обнаружено не было. Однако у взрослых добровольцев, заразившихся во время вакцинации (между 1 и 57 сут), наблюдалось небольшое снижение концентрации антител. На 21 сут после второй дозы вакцины показатели почти не различались. В других возрастных группах явных различий не наблюдалось. Таким образом, зараженность малярией при иммунизации Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo не влияет на выработку антител к GP вируса Эбола, что исключает необходимость отбора добровольцев по этому признаку.

При двухкомпонентной вакцинации у европейских добровольцев уровень антител к GP вируса Эбола был в среднем на 23% выше, чем у западноафриканских добровольцев. В качестве одной из возможных причин снижения эффективности вакцинации рассматривалось наличие гельминтозов [23], распространенность которых составляет 10–60% [24].

Для оценки влияния гельминтозов на вакцинацию проведено рандомизированное слепое плацебо-контролируемое КИ фазы II (NCT02509494) с участием 367 добровольцев (взрослые 18–70 лет, подростки 12–17 лет, дети 6–11 лет) [25], у которых отмечалось наличие хотя бы одного вида гельминтов. Вакцины вводились с интервалом между первичной вакцинацией и ревакцинацией 28, 56 и 84 сут. Результаты показали отсутствие связи между гельминтозом и уровнем специфического иммунного ответа к вирусу Эбола. Более низкий уровень иммунного ответа у добровольцев из африканских стран, по-видимому, обусловлен комплексом причин, включая генетические особенности, состояние окружающей среды, демографию, наличие паразитарных инфекций и предсуществующий иммунитет к вирусным векторам [25].

Иммуногенность и безопасность вакцины у детей и подростков

Дети составляли около 20% от заболевших лихорадкой Эбола, причем у детей младше 5 лет болезнь прогрессировала быстрее, чем у взрослых, и с более высоким риском для жизни, что обусловило необходимость разработки схем вакцинации у детей [26]. В настоящее время схема, утвержденная EMA⁶, применяется как для взрослых, так и для детей от 1 года и старше [27, 28]. С учетом снижения поствакцинального иммунитета со временем было проведено КИ фазы II (NCT02509494)

для оценки безопасности и иммуногенности ревакцинации Ad26.ZEBOV, проводимой не ранее чем через 2 года после первичного курса Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo.

В 2021 г. в открытом нерандомизированном исследовании в Сьерра-Леоне участвовали 50 здоровых детей 1–11 лет, ранее получивших полный курс вакцинации [26]. При ревакцинации Ad26.ZEBOV участники были разделены на 2 группы: 1–3 года и 4–11 лет (на момент первичной вакцинации). Дозу вакцины Ad26.ZEBOV (5×10^{10} в.ч.) вводили не менее чем через 3 года после первичной вакцинации. Нежелательные явления были легкой степени тяжести (боль и зуд в месте введения вакцины, головная боль, утомление, озноб, лихорадка) и проходили через 3 сут; снижение уровня гемоглобина нормализовалось к 10 сут.

Перед ревакцинацией показатель GMC составлял 640 EU/мл в общей группе, 934 EU/мл у детей 1–3 лет и 416 EU/мл у детей 4–11 лет. Через 7 сут после ревакцинации показатель GMC возрастал до 28561 EU/мл (общая группа), при этом в группе 1–3 лет его значение увеличилось в 32 раза, до 30463 EU/мл, а в группе 4–11 лет – в 63 раза, до 26478 EU/мл. Через 21 сут показатель GMC достигал 64690 EU/мл (общая группа), в группе 1–3 лет – до 71143 EU/мл (в 76 раз), в группе 4–11 лет – до 57564 EU/мл (в 137 раз). Эти данные показывают, что ревакцинация Ad26.ZEBOV вызывает значительное повышение количества антител против GP вируса Эбола, оцениваемых в ИФА [26]. Следует отметить, что титры нейтрализующих антител в данном исследовании не определялись.

В многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом КИ фазы II (NCT02509494; 2016–2018 гг.) оценивали безопасность, переносимость и иммуногенность двухкомпонентной схемы вакцинации у здоровых детей и подростков в Африке [28]. В исследовании принимали участие 131 подросток (11–17 лет; средний возраст 14 лет) и 132 ребенка (4–11 лет; средний возраст 7 лет). Дозы составляли 5×10^{10} в.ч. Ad26.ZEBOV и 1×10^8 БОЕ MVA-BN-Filo. Оценивали схемы вакцинации при интервалах между первичной вакцинацией и ревакцинацией в 28 и 56 сут.

Нежелательные явления (болезненность в месте введения, головная боль, лихорадка) чаще наблюдались при введении Ad26.ZEBOV как у подростков, так и у детей и не зависели от интервала между первичной вакцинацией и ревакцинацией.

⁶ Zabdeno. EPAR – product information. EMA; 2020.

Антитела к GP вируса Эбола (ИФА) у подростков после ведения Ad26.ZEBOV определялись у 93% (группа с интервалом 28 сут) и у 94% (группа с интервалом 56 сут) участников [28]. Через 21 сут после ревакцинации MVA-BN-Filo антитела были выявлены у 100% подростков; GMC составили 6,993 EU/мл (интервал 28 сут) и 13,532 EU/мл (интервал 56 сут). Через год антитела сохранялись у 92% (группа с интервалом 28 сут) с GMC, равным 593 EU/мл, и у 90% подростков (группа с интервалом 56 сут) с GMC – 541 EU/мл. У детей антитела к GP вируса Эбола после ведения Ad26.ZEBOV определялись у 96% (группа с интервалом 28 сут) и у 98% (группа с интервалом 56 сут). Через 21 сут после ревакцинации MVA-BN-Filo антитела регистрировались у 100% детей с GMC 8007 EU/мл и 17 388 EU/мл в группах с интервалами 28 и 56 сут соответственно, что незначительно отличалось от показателей в группах подростков. Через год антитела детектировались у 96% (группа с интервалом 28 сут) и у 95% детей (группа с интервалом 56 сут) с GMC, равными 981 и 637 EU/мл соответственно [28].

Нейтрализующие антитела после ревакцинации MVA-BN-Filo регистрировались у подростков через 21 сут у 96% (группа с интервалом 28 сут) и у 100% (группа с интервалом 56 сут) с GMC, равными 1879 и 6403 IC₅₀ соответственно. Через год нейтрализующие антитела определялись у 54% (группа с интервалом 28 сут; GMC=218 IC₅₀) и у 44% подростков (группа с интервалом 56 сут; GMC=275 IC₅₀). Отмечена корреляция между уровнем антител в ИФА и уровнем нейтрализующих антител к GP вируса Эбола [28].

Помимо антител к GP вируса Эбола формировался гуморальный и клеточный иммунитет к аденовирусу (Ad26.VNA). Наличие предсуществующего иммунитета к аденовирусу у подростков и детей не препятствовало формированию антител к GP вируса Эбола.

Таким образом, двухкомпонентная схема иммунизации Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo индуцирует у детей и подростков иммунный ответ к GP вируса Эбола, причем интервал 56 сут между дозами обеспечивал более высокие показатели иммуногенности по сравнению с интервалом 28 сут. Схема вакцинации характеризовалась благоприятным профилем безопасности [28].

В клиническом исследовании фазы II (NCT02509494; 2019 г.) оценивали безопасность и иммуногенность вакцины у детей младше 1 года [27]. Дети были рандомизированы 1:1 для иммунизации либо Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo (подгруппы 4–8 и 9–11 мес.), либо менингококковой вакциной (контрольная группа) [29]. Было

показано, что схема Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo продемонстрировала хорошую переносимость: нежелательные явления были легкой или умеренной степени тяжести (болезненность в месте введения, снижение аппетита, кратковременная лихорадка и снижение активности) и сопоставимы с таковыми у детей других возрастных групп [27]. Серьезных нежелательных явлений, связанных с вакцинацией, не зафиксировано.

Двухкомпонентная схема вакцинации индуцировала повышение уровня антител к GP вируса Эбола (ИФА) у 100% младенцев через 21 сут после введения второй дозы [29]. Уровень антител сохранялся через 12 мес. у 93% детей возрастной подгруппы 4–8 мес. и 100% – подгруппы 9–11 мес. Предсуществующий иммунитет к аденовирусу (по титру нейтрализующих антител) не влиял на формирование иммунного ответа. Титры антител у младенцев были сопоставимы с таковыми у детей в возрасте 1–3 лет в Сьерра-Леоне [27, 29]. Показатели GMC у младенцев через 21 сут после введения второго компонента и через 12 мес. после введения первого компонента были выше, чем у детей в возрасте от 4 до 11 лет и у подростков в возрасте 12–17 лет согласно данным ранее проведенного КИ [28, 29]. Выявлена обратная зависимость между возрастом и уровнем иммунного ответа: с уменьшением возраста значения GMC повышались [29].

Наблюдались географические различия в уровне иммунного ответа на вакцинацию. Показатели GMC у младенцев (подгруппа 4–8 мес.) в Уганде были выше по сравнению с участниками аналогичного возраста из Сьерра-Леоне [29]. Более высокие показатели GMC (после введения второго компонента) отмечались у детей в возрасте 4–11 лет и подростков 12–17 лет в Буркина-Фасо по сравнению с их сверстниками из Кот-д'Ивуара, Кении и Уганды [29].

Представленные результаты исследований свидетельствуют о безопасности и иммуногенности вакцины у детей и подростков, обосновывая возможность ее включения в национальные календари прививок в соответствии с рекомендациями ЕМА по применению двухкомпонентной схемы вакцинации для взрослых и детей старше 1 года [8].

В *таблице 1* суммированы данные КИ по количественным показателям иммунного ответа после вакцинации двухкомпонентной вакциной Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo у различных групп населения. Качественные показатели по особым группам (беременные, лица с сопутствующими инфекциями, младенцы) представлены в *таблице 2*.

Таблица 1. Показатели иммунного ответа, индуцированного двухкомпонентной вакциной Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo у здоровых взрослых добровольцев, ВИЧ-инфицированных, здоровых детей и подростков
Table 1. Immune response induced by two-dose Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo vaccine in healthy adults, HIV-infected patients, healthy children, and adolescents

№	Статус добровольцев <i>Volunteer group</i>	Количество добровольцев с антителами* после первичной вакцинации, % <i>Quantity of volunteers with binding antibodies after primary vaccination, %</i>	Концентрация антител (ГМС) после первичной вакцинации, ЕУ/мл <i>Concentration of antibodies (GMC) after primary vaccination, EU/mL</i>	Количество добровольцев с антителами после ревакцинации, % <i>Quantity of volunteers with binding antibodies after boosting, %</i>	Концентрация антител (ГМС) после ревакцинации, ЕУ/мл <i>Concentration of antibodies (GMC) after boosting, EU/mL</i>	Интервал между вакцинацией и ревакцинацией, сут <i>The interval between primary vaccination and revaccination, days</i>	Ревакцинация <i>Revaccination</i>		Интервал до ревакцинации <i>Interval until revaccination</i>	Исследование, фаза <i>Trial phase</i>
							Количество добровольцев с антителами, % <i>Quantity of volunteers with binding antibodies, %</i>	Концентрация антител (ГМС), ЕУ/мл <i>Concentration of antibodies, GMCs, EU/mL</i>		
1	Здоровые взрослые <i>Healthy adults</i>	65	269	98	38120	56	100	30411	2 года <i>2 years</i>	Фаза II <i>Phase II</i> NCT02509494
		77	332	98	3085	28	80			
2	Здоровые взрослые <i>Healthy adults</i>	80	361	99	7518	56	78	313–361	1 год <i>1 year</i>	Фаза II <i>Phase II</i> NCT02509494
		81	2421	100	7300	84	88			
		81	368	100	4207	28	86	459		
		88	291	100	5283	56	88	338		
3	ВИЧ-инфицированные взрослые <i>HIV-infected adults</i>	16	Нет данных <i>Not available</i>	98	2509	14			Не определяли <i>Not determined</i>	Не определяли <i>Not determined</i>
		82		98	2939	28				
				99	5168	14				
				99	6037	28				

Продолжение таблицы 1
 Table 1 (continued)

№	Статус добровольцев Volunteer group	Количество добровольцев с антителами* после первичной вакцинации, % Quantity of volunteers with binding antibodies after primary vaccination, %	Концентрация антител (ГМС) после первичной вакцинации, ЕУ/мл Concentration of antibodies (GMC) after primary vaccination, EU/mL	Количество добровольцев с антителами после ревакцинации, % Quantity of volunteers with binding antibodies after revaccination, %	Концентрация антител (ГМС) после ревакцинации, ЕУ/мл Concentration of antibodies (GMC) after boosting, EU/mL	Интервал между первичной вакцинацией и ревакцинацией, сут The interval between primary vaccination and revaccination, days	Ревакцинация Revaccination		Интервал до ревакцинации Interval until revaccination	Исследование, фаза Trial phase
							Количество добровольцев с антителами, % Quantity of volunteers with binding antibodies, %	Концентрация антител (ГМС), ЕУ/мл Concentration of antibodies, GMCs, EU/mL		
4	Здоровые дети (общая группа) Healthy children in the whole group	Нет данных Not available	Нет данных Not available	Нет данных Not available	640	Нет данных Not available	64690	Нет данных Not available	3,2 года 3.2 years	Фаза II Phase II NCT02509494
		Нет данных Not available	Нет данных Not available	Нет данных Not available	934	Нет данных Not available	71143	Нет данных Not available		
		Нет данных Not available	Нет данных Not available	Нет данных Not available	416	Нет данных Not available	57564	Нет данных Not available		
5	Здоровые подростки Healthy adolescents	93	Нет данных Not available	100	6993	28	593	92	1 год 1 year	Фаза II Phase II NCT02509494
		94	Нет данных Not available	100	13532	56	541	90	Нет данных Not available	
	Здоровые дети Healthy children	96	Нет данных Not available	100	8007	28	Не определяли Not determined	Не определяли Not determined	Нет данных Not available	Нет данных Not available
		98	Нет данных Not available	100	17388	56	Нет данных Not available	Нет данных Not available	Нет данных Not available	

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Примечание. * антитела регистрировали с использованием ИФА. ГМС, среднее геометрическое значение концентрации антител, измеряемое в единицах ИФА на 1 мл (ЕУ/мл).
 Notes. * antibodies were detected using ELISA. GMC, geometric mean concentrations of antibodies measured in ELISA units per 1 mL (EU/mL).

Безопасность вакцины в условиях массовой вакцинации

В масштабной программе UMURINZI (NCT04556526; 2019–2021 гг.) по исследованию двухкомпонентной схемы вакцинации Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo оценивались нежелательные явления после иммунизации первой дозой (Ad26.ZEBOV). В программе принимали участие 216113 пациентов из Руанды (район, пограничный с Демократической Республикой Конго): взрослые пациенты, подростки и дети старше 1 года без серьезных хронических заболеваний [30]. Выявлено, что после первичной вакцинации отмечались нежелательные явления легкой и средней степени тяжести (в основном лихорадка, головная боль) у 0,7% взрослых пациентов, у 1,2% детей в возрасте 2–8 лет, у 0,4% детей в возрасте 9–17 лет. Серьезные нежелательные явления (угрожающие жизни) зафиксированы у 174 человек (0,04%), включая фебрильные судороги у 10 детей (7 лет и младше) сразу после вакцинации, которые проходили при медикаментозном лечении в течение 48 ч. Данная реакция ранее не регистрировалась при рутинной вакцинации. Отмечены 7 случаев тяжелых нежелательных явлений (лихорадка, рвота, и/или диарея) у детей старше 8 лет. Все 20 зарегистрированных летальных исходов не были связаны с иммунизацией.

Таким образом, для схемы вакцинации с использованием Ad26.ZEBOV и MVA-BN-Filo с интервалом 56 сут подтвержден благоприятный профиль безопасности и эффективности.

В проведенных КИ показано формирование устойчивого иммунитета у различных групп населения, включая взрослых, детей, беременных, ВИЧ-инфицированных, а также у лиц с малярией и гельминтозами. Иммунный ответ сохранялся до трех лет, а повторная вакцинация значительно повышала уровень антител, что свидетельствует о формировании иммунологической памяти. Представленные результаты исследований позволяют рекомендовать включение препарата в национальные календари профилактических прививок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Двухкомпонентная схема вакцинации против лихорадки Эбола, предусматривающая первичную вакцинацию Ad26.ZEBOV с последующей ревакцинацией MVA-BN-Filo (с интервалом 56 сут), одобрена ВОЗ и ЕМА для применения у лиц в эпидемических очагах, включая взрослых и детей старше одного года. Безопасность и эффективность вакцины подтверждены в серии клинических исследований с участием различных групп населения: здоровые взрослые; беременные женщины; младенцы, дети и подростки; лица с ВИЧ-инфекцией, малярией и гельминтозами.

Схема вакцинации характеризуется благоприятным профилем безопасности. Нежелательные явления были легкой и средней степени тяжести (болезненность в месте введения, головная боль, утомление, лихорадка, миалгия, артралгия, снижение уровня гемоглобина)

Таблица 2. Показатели иммунного ответа у особых групп населения

Table 2. Immune response in specific patient groups

№	Статус добровольцев <i>Volunteer group</i>	Уровень иммунного ответа (ИФА) после первичной вакцинации <i>Immune response level in ELISA after primary vaccination</i>	Уровень иммунного ответа (ИФА) после ревакцинации <i>Immune response level in ELISA after revaccination</i>	Исследование, фаза <i>Trial phase</i>
1	Беременные женщины <i>Pregnant women</i>	Нет данных <i>Not available</i>	Наличие антител, пиковая концентрация антител определялась в первом триместре <i>Presence of antibodies and peak antibodies in the first trimester</i>	Фаза III <i>Phase III</i> NCT02509494
2	Больные малярией <i>Patients with malaria</i>	Концентрация антител была меньше, чем у здоровых добровольцев <i>Concentration of lower smaller than in healthy volunteers</i>	Концентрация антител через 1 год не отличалась от здоровых добровольцев <i>Concentration of antibodies after one year equal to healthy volunteers</i>	Фаза II <i>Phase II</i> NCT02509494
3	Больные гельминтозами <i>Patients with helminthiasis</i>	Нет данных <i>Not available</i>	Концентрация антител ниже, чем у здоровых добровольцев. Через 1 год концентрация антител не отличалась от здоровых добровольцев <i>Concentration of antibodies lower than in healthy adult volunteers. Concentration of antibodies after one year equal to healthy volunteers</i>	Фаза II <i>Phase II</i> NCT02509494
4	Младенцы до 1 года <i>Infants under one year</i>	93–100%	100%	Фаза II <i>Phase II</i> NCT02509494

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

и проходили через 3 сут после вакцинации. Продемонстрирована безопасность вакцинации у беременных женщин. Иммуный ответ у здоровых добровольцев после двухкомпонентной вакцинации сохранялся на высоком уровне в течение года и удерживался на протяжении трех лет. Ревакцинация вызывала резкое увеличение уровня антител, что свидетельствует о наличии иммунологической памяти, способной активироваться при естественном инфицировании вирусом Эбола.

Результаты исследований показали, что схема вакцинации эффективна у ВИЧ-инфицированных лиц, хотя пиковые концентрации антител у них были примерно в два раза ниже, чем у здоровых участников. Изменение интервала между первичной вакцинацией и ревакцинацией не оказывало существенного влияния на характеристики иммунного ответа. Наличие малярии

или гельминтозов у иммунизированных лиц не оказывало значимого влияния на формирование поствакцинального иммунитета по сравнению со здоровыми участниками исследований.

При иммунизации вакциной детей и подростков нежелательные явления (боль и зуд в месте введения, головная боль, утомление, озноб, лихорадка, снижение уровня гемоглобина) были сопоставимы с таковыми у взрослых.

Таким образом, двухкомпонентная схема вакцинации Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo является безопасной и иммуногенной для различных групп населения, включая особые группы. Применение данной схемы вакцинации способно существенно снизить риск распространения лихорадки Эбола и может рассматриваться как элемент стратегических программ массовой иммунизации в эндемичных регионах и при вспышках заболевания.

Литература/References

- Dembek Z, Kortepeter MG, Pavlin JA, et al. Ebola virus disease outbreaks: Lessons learned from past and facing future challenges. *Mil Med.* 2024;189(7–8):e1470–8. <https://doi.org/10.1093/milmed/usae204>
- Coller B-A, Lapps W Jr, Yunus M, et al. Lessons learned from the development and roll-out of the rVSVΔG-ZEBOV-GP Zaire ebolavirus vaccine to inform Marburg virus and Sudan ebolavirus vaccines. *Vaccines (Basel).* 2022;10(9):1446. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091446>
- Agnandji ST, Huttner A, Zinser M, et al. Phase I trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe. *N Engl J Med.* 2016;374(17):1647–56. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>
- PREVAC Study Team, Kieh M, Richert L, Beavogui AH, et al. Randomized trial of vaccines for Zaire Ebola virus disease. *N Engl J Med.* 2022;387(26):2411–24. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2200072>
- Chang J. Adenovirus vectors: Excellent tools for vaccine development. *Immune Netw.* 2021;21(1):e6. <https://doi.org/10.4110/in.2021.21.e6>
- Стовба ЛФ, Чухраля ОВ, Черникова НК и др. Безопасность и иммуногенность вакцины третьего поколения IMVAMUNE® на основе вируса вакцины, штамм MVA. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;23(1):26–41. Stovba LF, Chukhralya OV, Chernikova NK, et al. 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):26–41 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-1-26-41>
- Стовба ЛФ, Чухраля ОВ, Павельев ДИ и др. Сравнение эффективности различных схем применения рекомбинантных векторных вакцин против лихорадки Эбола на основе вируса вакцины, штамм MVA. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2023;(4):24–31. Stovba LF, Chukhralya OV, Paveliev DI, et al. Comparison of the efficacy of different schemes for using recombinant vector vaccines against Ebola fever, based on Vaccinia virus, MVA strain. *Problems of Particularly Dangerous Infections.* 2023;(4):24–31 (In Russ.). <https://doi.org/10.21055/0370-1069-2023-4-24-31>
- Ishola D, Manno D, Afolabi MO, et al. Safety and longterm immunogenicity of the twodose heterologous Ad26.ZEBOV and MVABN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Sierra Leone: a combined openlabel, nonrandomised stage 1, and a randomised, double-blind, controlled stage 2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(1):97–109. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00125-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00125-0)
- Чепурнов АА, Чернухин ИВ, Терновой ВА и др. Попытки разработать вакцину против лихорадки Эбола. *Вопросы вирусологии.* 1995;40(6):257–260. Chepurnov AA, Chernukhin IV, Ternovoy VA, et al. Attempts to develop a vaccine against Ebola fever. *Problems of Virology.* 1995;40(6):257–60 (In Russ.). EDN: [VVADEW](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1215302)
- Zhu W, Banadyga L, Emeterio K, et al. The roles of Ebola Virus soluble glycoprotein in replication, pathogenesis, and countermeasure development. *Viruses.* 2019;11(11):999. <https://doi.org/10.3390/v11110999>
- Volchkova VA, Dolnik O, Martinez MJ, et al. Genomic RNA editing and its impact on Ebola virus adaptation during serial passages in cell culture and infection of guinea pigs. *Infect Dis.* 2011;204(Suppl. 3):S941–6. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir321>
- Kachikis A, Englund JA. Maternal immunization: optimizing protection for the mother and infant. *J Infect.* 2016;72(Suppl):S83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.027>
- Calvert A, Jones CE. Placental transfer of antibody and its relationship to vaccination in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(3):268–73. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000372>
- Karita E, Nyombayire J, Ingabire R, et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a 2dose Ebola vaccine regimen of Ad26.ZEBOV followed by MVABN-Filo in healthy adult pregnant women: study protocol for a phase 3 openlabel randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):513. <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06360-3>
- Barry H, Mutua G, Kibuuka H, et al. Safety and immunogenicity of 2 dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVABN-Filo Ebola vaccination in healthy and HIVinfected adults: a randomised, placebocontrolled Phase II clinical trial in Africa. *PLoS Med.* 2021;18(10):e1003813. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003813>
- Mwesigwa B, Sawe F, Oyieko J, et al. Safety and immunogenicity of accelerated heterologous-dose Ebola vaccine regimens in adults with and without HIV in Africa. *Clin Infect Dis.* 2024;79(4):888–900. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae215>
- McLean C, Dijkman K, Gaddah A, et al. Persistence of immunological memory as a potential correlate of longterm, vaccineinduced protection against Ebola virus disease in humans. *Front Immunol.* 2023;14:1215302. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1215302>
- Portugal S, Tipton CM, Sohn H, et al. Malaria-associated atypical memory B cells exhibit markedly reduced B cell receptor signaling and effector function. *eLife.* 2015;4:e07218. <https://doi.org/10.7554/eLife.07218>
- Nakalembe M, Banura C, Namujju PB, Mirembe FM. Immunogenicity to the bivalent HPV16/18 vaccine among adolescent African students exposed to helminths and malaria. *J Infect Dev Ctries.* 2015;9(2):197–205. <https://doi.org/10.3855/jidc.5719>
- Mahon BE, Simon J, Widdowson MA, et al. Baseline asymptomatic malaria infection and immunogenicity of recombinant vesicular stomatitis virus – Zaire Ebola virus envelope glycoprotein. *J Infect*

- Dis. 2021;224(11):1907–15.
<https://doi.org/10.1093/infdis/jiab243>
21. Ishola D, EBOVAC-Salone Malaria Infection Sub-Study Team. Asymptomatic malaria infection and the immune response to the 2-dose Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults and children. *Clin Infect Dis*. 2022;75(9):1585–93.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciac209>
 22. Manno D, Patterson C, Drammeh A, et al. The effect of previous exposure to malaria infection and clinical malaria episodes on the immune response to the twodose Ad26.ZEBOV, MVABNFilo Ebola vaccine regimen. *Vaccines*. 2023;11(8):1317.
<https://doi.org/10.3390/vaccines11081317>
 23. Cooper PJ, Chico M, Sandoval C, et al. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with suppression of the interleukin2 response to recombinant cholera toxin B subunit following vaccination with the live oral cholera vaccine CVD 103HgR. *Infect Immun*. 2001;69(3):1574–80.
<https://doi.org/10.1128/IAI.69.3.1574-1580.2001>
 24. Loukouri A, Méité A, Kouadio OK, et al. Prevalence, intensity of soiltransmitted helminths, and factors associated with infection: importance in control program with ivermectin and albendazole in eastern Côte d'Ivoire. *J Trop Med*. 2019;2019:7658594.
<https://doi.org/10.1155/2019/7658594>
 25. Barry H, Lhomme E, Surénaud M, et al. Helminth exposure and immune response to the twodose heterologous Ad26.ZEBOV, MVABNFilo Ebola vaccine regimen. *PLoS Negl Trop Dis*. 2024;18(4):e0011500.
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0011500>
 26. Manno D, Bangura A, Baiden F, et al. Safety and immunogenicity of an Ad26.ZEBOV booster dose in children previously vaccinated with the twodose heterologous Ad26.ZEBOV and MVABNFilo Ebola vaccine regimen: an openlabel, nonrandomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(3):352–60.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00594-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00594-1)
 27. Afolabi MO, Ishola D, Manno D, et al. Safety and immunogenicity of the twodose heterologous Ad26.ZEBOV and MVABNFilo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: A randomised, doubleblind, controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(1):110–22.
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00128-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00128-6)
 28. Anywaine Z, Barry H, Anzala O, et al. Safety and immunogenicity of 2dose heterologous Ad26.ZEBOV, MVABNFilo Ebola vaccination in children and adolescents in Africa: A randomised, placebocontrolled, multicentre phase II clinical trial. *PLoS Med*. 2022;19(1):e1003865.
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003865>
 29. Choi EML, Lacarra B, Afolabi MO, et al. Safety and immunogenicity of the twodose heterologous Ad26.ZEBOV and MVABNFilo Ebola vaccine regimen in infants: a phase 2, randomized, doubleblind, activecontrolled trial in Guinea and Sierra Leone. *Lancet Glob Health*. 2023;11(11):e1743–52.
[https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(23\)00410-2](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00410-2)
 30. Julien N, Rosine I, Ben M, et al. Monitoring of adverse events in recipients of the 2dose Ebola vaccine regimen of Ad26.ZEBOV followed by MVABNFilo in the UMURINZI Ebola vaccination campaign. *J Infect Dis*. 2023;227(2):268–77. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac283>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **Л.Ф. Стовба** – формирование концепции статьи, написание текста рукописи; **О.В. Чухралья** – критический пересмотр текста рукописи; **Д.И. Павельев** – коррекция текста рукописи; **М.И. Солдатенкова** – редактирование текста рукописи; **Д.П. Белозеров** – оформление иллюстративного материала; **А.А. Петров** – анализ данных научной литературы и переработка текста рукописи; **С.В. Борисевич** – сбор и анализ научной литературы, окончательное утверждение статьи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **L.F. Stovba** conceptualized the study and drafted the manuscript. **O.V. Chukhralya** critically reviewed the manuscript. **D.I. Paveliev** corrected the manuscript. **M.I. Soldatenkova** edited the manuscript. **D.P. Belozеров** designed the illustrations. **A.A. Petrov** analyzed scientific literature and revised the manuscript. **S.V. Borisevich** collected and analyzed scientific literature and approved the final version of the manuscript for publication.

Об авторах / Authors

Стовба Людмила Федоровна, канд. биол. наук / **Lyudmila F. Stovba**, Cand. Sci. (Biol.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7985-5516>

Чухралья Олег Васильевич, канд. мед. наук / **Oleg V. Chukhralya**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2603-0860>

Павельев Дмитрий Игоревич, канд. мед. наук / **Dmitry I. Paveliev**, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3204-1897>

Солдатенкова Мария Игоревна / **Maria I. Soldatenkova**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7760-6019>

Белозеров Денис Петрович / **Denis P. Belozеров**

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-1858-8689>

Петров Александр Анатольевич, д-р мед. наук / **Alexander A. Petrov**, Dr. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9714-2085>

Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., академик РАН / **Sergey V. Borisevich**, Dr. Sci. (Biol.), Prof., Acad. RAS

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Поступила 13.08.2025

После доработки 09.02.2026

Принята к публикации 13.03.2026

Received August 13, 2025

Revised February 9, 2026

Accepted March 13, 2026