

УДК 578.7:612.017.1:614.44:615.37

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-3-311-323>

Обзор | Review



мРНК-вакцины для профилактики инфекционных заболеваний: обзор международного опыта оценки эффективности и безопасности по результатам клинических исследований

А.Ю. Бутырский¹ , А.С. Коровкин^{1,2} , Д.В. Горенков¹ , В.А. Меркулов^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Малый Казенный пер., д. 5А, Москва, 105064, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Коровкин Алексей Сергеевич; korovkinas@expmed.ru; a.s.korovkin@gmail.com

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Платформенная мРНК-технология создания вакцин для профилактики инфекционных заболеваний была внедрена в медицинскую практику в период COVID-19, однако накопленный опыт клинического применения мРНК-вакцин требует систематизации применительно к другим инфекционным болезням. В связи с этим актуальным представляется обобщение данных об эффективности и безопасности таких мРНК-вакцин в условиях контролируемых клинических исследований для обоснования подходов к экспертизе иммунобиологических лекарственных препаратов подобного класса.

ЦЕЛЬ. Обзор результатов клинических исследований мРНК-вакцин для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции), сезонного гриппа, лихорадки Зика и бешенства для обобщения данных об их эффективности и безопасности с определением ограничений, связанных с применением суррогатных конечных точек и размером выборки.

ОБСУЖДЕНИЕ. Выполнен анализ публикаций в PubMed, eLIBRARY.RU и материалов в ClinicalTrials.gov, описывающих результаты контролируемых клинических исследований мРНК-вакцин для профилактики инфекционных болезней (за исключением COVID-19) за период 2016–2026 гг. Клиническая эффективность подтверждена только для вакцины mRNA-1345 против РСВ-инфекции: 83,7% (для эпизодов с 2 симптомами) и 82,4% (для эпизодов с 3 симптомами); профиль безопасности признан удовлетворительным. Для мРНК-вакцин против сезонного гриппа подтвержден благоприятный профиль безопасности и выраженная сероконверсия в реакции торможения гемагглютинации; показатели гуморального иммунитета были сопоставимы с зарегистрированными вакцинами. Вакцина mRNA-1647 против ЦМВ-инфекции после трехкратного введения стимулировала длительный иммунный ответ с индукцией Т-клеточного звена при благоприятном профиле безопасности. В исследовании вакцины для профилактики лихорадки Зика (mRNA-1325, mRNA-1893) показано наличие после вакцинации нейтрализующих антител (в реакции нейтрализации) у участников с различным исходным серологическим статусом по флавивирусам; профиль безопасности признан благоприятным. мРНК-вакцина CV7201 против

бешенства индуцировала защитные титры вируснейтрализующих антител у 71% участников исследования при внутривенном и у 46% — при внутримышечном введении; частота местных и системных нежелательных явлений (НЯ) была высокой (97 и 78% соответственно).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты контролируемых клинических исследований мРНК-вакцин для профилактики РСВ-, ЦМВ-инфекций, сезонного гриппа, лихорадки Зика и бешенства продемонстрировали их потенциальную эффективность и приемлемый профиль безопасности, однако оценка большинства препаратов основана на суррогатных конечных точках и малых выборках, что является основными ограничениями проведенных исследований. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших исследований с использованием конечных точек (клиническая эффективность, суррогатные маркеры) и пострегистрационного мониторинга безопасности (в первую очередь местные и системные НЯ).

Ключевые слова: мРНК-вакцины; клинические исследования; иммуногенность вакцин; безопасность вакцин; корреляты протекции; суррогатные конечные точки; грипп; респираторно-синцитиальная вирусная инфекция; цитомегаловирусная инфекция; лихорадка Зика; бешенство

Для цитирования: Бутырский А.Ю., Коровкин А.С., Горенков Д.В., Меркулов В.А. мРНК-вакцины для профилактики инфекционных заболеваний: обзор международного опыта оценки эффективности и безопасности по результатам клинических исследований. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2026;26(3):311–323. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-3-311-323>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00061-26-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 124022200103-5).

Потенциальный конфликт интересов. А.С. Коровкин является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2024 г. В.А. Меркулов — главный редактор журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» с 2021 г. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

mRNA vaccines for the prevention of infectious diseases: A review of international experience in evaluating efficacy and safety based on clinical trial results

Alexey Yu. Butirskiy¹ , Alexey S. Korovkin^{1,2}  , Dmitry V. Gorenkov¹ ,
Vadim A. Merkulov^{1,3} 

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd., Moscow 127051, Russian Federation

² I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, 5A Maly Kazenny Ln., Moscow 105064, Russian Federation

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Alexey S. Korovkin; korovkinas@expmed.ru; a.s.korovkin@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION. The mRNA platform technology for creating vaccines against infectious diseases was introduced into clinical practice during the COVID-19 pandemic; however, the accumulated experience of clinical use of mRNA vaccines requires systematization in relation to other infectious diseases. Therefore, summarizing data on the efficacy and safety of such mRNA vaccines in controlled clinical trials is relevant for substantiating approaches to the regulatory evaluation of immunobiological medicinal products of this class.

AIM. To review the results of clinical trials of mRNA vaccines for the prevention of respiratory syncytial virus infection (RSV infection), cytomegalovirus infection (CMV infection), seasonal

influenza, Zika fever, and rabies to summarize data on their efficacy and safety, identifying the limitations associated with the use of surrogate endpoints and sample size.

DISCUSSION. The authors analyzed publications in PubMed, eLIBRARY.RU and records in ClinicalTrials.gov describing the results of controlled clinical trials of mRNA vaccines for the prevention of infectious diseases (excluding COVID-19) from 2016 to 2026. Clinical efficacy was confirmed only for the mRNA-1345 vaccine against RSV infection: 83.7% (for episodes with 2 symptoms) and 82.4% (for episodes with 3 symptoms); the safety profile was considered satisfactory. For mRNA vaccines against seasonal influenza, a favorable safety profile and pronounced seroconversion in the hemagglutination inhibition assay were confirmed; the humoral immunity parameters were comparable to those of licensed vaccines. The mRNA-1647 vaccine against CMV infection, after a three-dose regimen, induced a durable immune response with the activation of T-cell immunity, along with a favorable safety profile. In a study of vaccines for the prevention of Zika fever (mRNA-1325, mRNA-1893), the presence of neutralizing antibodies (in a neutralization assay) after vaccination was demonstrated in participants with different baseline flavivirus serostatus; the safety profile was considered favorable. The mRNA vaccine CV7201 against rabies induced protective titers of virus-neutralizing antibodies in 71% of study participants after intradermal administration and in 46% after intramuscular administration; the incidence of local and systemic adverse events (AEs) was high (97% and 78%, respectively). Most studies were shown to have limitations associated with the assessment of efficacy using surrogate endpoints and an insufficient sample size to detect rare adverse events.

CONCLUSIONS. The results of controlled clinical trials of mRNA vaccines for the prevention of RSV and CMV infection, seasonal influenza, Zika fever, and rabies demonstrated their potential efficacy and acceptable safety profile; however, the evaluation of most products is based on surrogate endpoints and small sample sizes, which are the main limitations of the conducted studies. The findings substantiate the need for further research using endpoints (clinical efficacy, surrogate markers) and post-marketing safety monitoring (primarily for local and systemic AEs).

Keywords: mRNA vaccines; clinical trials; vaccine immunogenicity; vaccine safety; correlates of protection; surrogate endpoints; influenza; respiratory syncytial virus infections; cytomegalovirus infections; Zika virus infection; rabies

For citation: Butirskiy A.Yu., Korovkin A.S., Gorenkov D.V., Merkulov V.A. mRNA vaccines for the prevention of infectious diseases: A review of international experience in evaluating efficacy and safety based on clinical trial results. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2026;26(3):311–323. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-3-311-323>

Funding. This study was conducted at the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products as part of State Assignment No. 056-00061-26-00 for applied scientific research (R&D state registration No. 124022200103-5).

Disclosure. A.S. Korovkin has been a member of the Editorial Board of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2024. V.A. Merkulov has been the Editor-in-Chief of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment* since 2021. The other authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия COVID-19 стимулировала внедрение новых технологий создания и промышленного выпуска иммунобиологических препаратов, позволивших в кратчайшие сроки разработать профилактические вакцины на основе различных технологических платформ, включая аденовирусные и мРНК-вакцины [1, 2]. Массовое применение мРНК-вакцин против COVID-19 заложило основы разработки подходов к оценке эффективности и безопасности новых вакцин для профилактики других инфекционных заболеваний [3, 4]. По результатам массовой вакцинации получены данные по безопасности таких препаратов, включая сигналы о серьезных нежелательных явлениях (СНЯ) — преимущественно миокардитах и перикардитах у привитых

в поствакцинальном периоде, потенциально являющихся класс-эффектом [5, 6].

В мире активно ведутся разработки мРНК-вакцин для профилактики других инфекционных заболеваний, и в обозримом будущем такие препараты будут внедрены в медицинскую практику, в том числе в Российской Федерации, что потребует обоснования подходов к экспертной оценке их эффективности и безопасности на различных этапах клинической разработки.

В связи с этим актуальным представляется обобщение данных об эффективности и безопасности мРНК-вакцин в условиях контролируемых клинических исследований (КИ) для обоснования подходов к экспертизе иммунобиологических препаратов данного класса. Новизна настоящей работы заключается в систематизации

данных контролируемых КИ мРНК-вакцин для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции (РСВ-инфекции), цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ-инфекции), сезонного гриппа, лихорадки Зика и бешенства за последние 10 лет с анализом ограничений.

Отказ от рассмотрения опыта клинической разработки мРНК-вакцин против COVID-19 в рамках настоящего обзора связан с особенностями регуляторных подходов к оценке эффективности и безопасности таких вакцин, в первую очередь внедрением процедур ускоренной регистрации на основе неполных клинических данных. Перспективные препараты, такие как гриппозные вакцины или вакцины для профилактики РСВ-инфекции, рассчитаны на массовое длительное применение, а их обращение регулируется в соответствии с общепринятыми для вакцин подходами.

Цель работы — обзор результатов клинических исследований мРНК-вакцин для профилактики РСВ-инфекции, ЦМВ-инфекции, сезонного гриппа, лихорадки Зика и бешенства для обобщения данных об их эффективности и безопасности с определением ограничений, связанных с применением суррогатных конечных точек и размером выборки.

Поиск литературных данных проводился в базах данных PubMed, eLIBRARY.RU и материалах ClinicalTrials.gov за период 2016–2026 гг. Отбирались публикации, описывающие дизайн и результаты КИ мРНК-вакцин для профилактики инфекционных болезней (кроме COVID-19). Использовались ключевые слова на английском и русском языках: «mRNA vaccine», «clinical trials», «infectious disease», «efficacy», «safety», «мРНК-вакцина», «клинические исследования», «инфекционные болезни», «эффективность», «безопасность». Всего выявлено 48 публикаций, из них релевантных — 9.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Конструкция современных мРНК-вакцин

Технология получения мРНК-вакцин базируется на фундаментальном свойстве молекул матричной РНК — способности к трансляции и синтезу белка при введении в живой организм. Данный принцип был подтвержден в экспериментальных работах, проведенных в конце прошлого века и продемонстрировавших эффективную трансляцию синтетических мРНК в клетках-мишенях [7].

На ранних этапах разработки исследователи сталкивались с рядом трудностей, включая нестабильность молекулы синтетической мРНК (быстрое разрушение в биологических

средах) [8], низкую выраженность иммунного ответа и проблемы доставки в клетки-мишени, так как молекула мРНК не проникала в клетки без специальных носителей [9]. Прорывом в разработке мРНК-вакцин стало создание стабильной мРНК (благодаря замене уридина на псевдоуридин) [10, 11] и разработка эффективных средств доставки [12]. Химическая модификация мРНК повысила ее стабильность и снизила иммуногенность, что позволило увеличить эффективность и безопасность. Разработка липидных носителей обеспечила защиту мРНК и ее доставку внутрь клеток [13, 14].

В современных вакцинах, созданных на основе платформенной технологии мРНК, молекула мРНК представляет собой синтетическую конструкцию, специально разработанную для индукции иммунного ответа. Ее структура включает несколько ключевых элементов, каждый из которых выполняет определенную функцию [15, 16]:

- 1) 5'-кэп (5'-cap) — защищает мРНК от разрушения экзонуклеазами, обеспечивает распознавание рибосомой и инициацию трансляции. Кэп служит сайтом связывания для факторов инициации белкового синтеза и малой субъединицы рибосомы; без него клетка не распознает мРНК как матрицу для синтеза белка;
- 2) 5'-нетранслируемая область (5'-UTR) — расположена между 5'-кэпом и старт-кодоном AUG. Она регулирует эффективность трансляции и влияет на стабильность мРНК. Область содержит сайты связывания для рибосомных белков, которые могут ускорить или блокировать сборку рибосомы. Основные механизмы регуляции трансляции — кэп-зависимая инициация (классическое сканирование) и IRES-зависимый механизм, позволяющий рибосомам связываться с мРНК внутри 5'-UTR, ускоряя синтез белка. Длина 5'-UTR варьируется от десятков до сотен нуклеотидов, что влияет на скорость трансляции и защиту от разрушения ферментами. Важное значение имеют вторичная структура мРНК и наличие рибопереключателей (элементов, связывающих различные молекулы и влияющих на пространственную конфигурацию мРНК);
- 3) Кодировущая последовательность (открытая рамка считывания) — основная часть мРНК-вакцины, содержащая информацию о синтезе целевого антигена (например, вирусного белка). Начинается со старт-кодона AUG и заканчивается стоп-кодонами — UAA, UAG или UGA;
- 4) 3'-нетранслируемая область (3'-UTR) — расположена между стоп-кодоном и поли(А)-хвостом. Она влияет на стабильность и продолжительность жизни мРНК в клетке. Длина 3'-UTR часто

превышает длину 5'-UTR. Содержит регуляторные сайты, определяющие время существования мРНК и локализацию ее синтеза;

- 5) Поли(А)-хвост — последовательность из остатков адениловой кислоты (обычно от 50 до 250 нуклеотидов), добавляемая к 3'-концу мРНК в ходе процессинга. Увеличивает стабильность мРНК, предохраняя ее от расщепления экзонуклеазами, и способствует эффективной трансляции, помогая рибосомам распознать мРНК. Постепенное укорочение поли(А)-хвоста в цитоплазме служит механизмом контроля времени жизни молекулы.

Опыт разработки вакцин на основе мРНК-технологии

Опыт КИ мРНК-вакцин для профилактики инфекционных заболеваний (кроме COVID-19) ограничен. К настоящему времени опубликованы результаты исследований вакцин для профилактики РСВ-инфекции, ЦМВ-инфекции, сезонного гриппа (квадριвалентный и расширенные варианты с покрытием штаммов А/Н3N2), лихорадки Зика и бешенства. Дизайн исследований приведен в таблице 1, а основные результаты — в таблице S1 (Приложение 1 размещено на сайте журнала¹).

Таблица 1. Дизайн клинических исследований мРНК-вакцин для профилактики инфекционных заболеваний

Table 1. Design of clinical trials of mRNA vaccines for the prevention of infectious disease

Инфекция <i>Infection</i>	Вакцина-кандидат, антиген <i>Candidate vaccine, antigen</i>	Исследование, фаза, дизайн <i>Study, phase, design</i>	Конечные точки оценки эффективности и безопасности <i>Efficacy and safety endpoints</i>
Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция (РСВ-инфекция) <i>Respiratory syncytial virus infection (RSV infection)</i>	mRNA-1345 (префузионный белок F респираторно-синцитиального вируса) <i>mRNA-1345 (prefusion F protein of respiratory syncytial virus)</i>	NCT05127434 Фаза 2/3. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Взрослые ≥60 лет. Однократная вакцинация 50 мкг. n=35541 <i>NCT05127434 Phase 2/3. Randomized, double-blind, placebo-controlled study. Adults ≥60 years. Single dose of 50 µg. n=35541</i>	Оценка заболеваемости по ≥2 клиническим признакам РСВ-инфекции. Оценка безопасности <i>Efficacy assessment based on ≥2 clinical signs of RSV infection. Safety assessment</i>
РСВ-инфекция <i>RSV infection</i>	mRNA-1345 (префузионный белок F респираторно-синцитиального вируса) <i>mRNA-1345 (prefusion F protein of respiratory syncytial virus)</i>	NCT05330975 Фаза 3. Одновременное введение с вакциной против сезонного гриппа у лиц ≥50 лет и вакциной для профилактики COVID-19 <i>NCT05330975 Phase 3. Co-administration with seasonal influenza vaccine in individuals ≥50 years and a vaccine for the prevention of COVID-19</i>	Оценка иммунологического ответа на совместно вводимые вакцины и вакцину-кандидат. Оценка безопасности <i>Evaluation of the immunological response to co-administered vaccines and the candidate vaccine. Safety assessment</i>
Сезонный грипп <i>Seasonal influenza</i>	mRNA-1010 (квадριвалентная вакцина) <i>mRNA-1010 (quadrivalent vaccine)</i>	NCT05827978 Фаза 3. Рандомизированное, двойное слепое контролируемое исследование. Лица ≥18 лет (включая когорту лиц ≥65 лет) <i>NCT05827978 Phase 3. Randomized, double-blind, controlled study. Individuals ≥18 years (including a cohort of individuals ≥65 years)</i>	Сравнительная оценка иммуногенности и безопасности с гриппозной четырехвалентной вакциной в стандартной дозировке у лиц 18–64 лет и в увеличенной дозировке у лиц ≥65 лет <i>Comparative assessment of immunogenicity and safety with a standard dose of a quadrivalent influenza vaccine in individuals 18–64 years and at an increased dose in individuals ≥65 years</i>
Сезонный грипп <i>Seasonal influenza</i>	mRNA-1010 (квадριвалентная вакцина) <i>mRNA-1010 (quadrivalent vaccine)</i>	NCT04956575 Фаза 1/2. Лица ≥18 лет <i>NCT04956575 Phase 1/2. Individuals ≥18 years</i>	Сравнительная оценка иммуногенности и безопасности по сравнению с гриппозной четырехвалентной вакциной в стандартной дозировке <i>Comparative assessment of immunogenicity and safety versus a standard dose of a quadrivalent influenza vaccine</i>

¹ <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-3-311-323-annex>

Продолжение таблицы 1

Table 1 (continued)

Инфекция <i>Infection</i>	Вакцина-кандидат, антиген <i>Candidate vaccine, antigen</i>	Исследование, фаза, дизайн <i>Study, phase, design</i>	Конечные точки оценки эффективности и безопасности <i>Efficacy and safety endpoints</i>
Сезонный грипп (расширенный состав по штам- му А/Н3N2) <i>(Seasonal influenza (expanded A/ H3N2 strain composition))</i>	mRNA-1011.1 / mRNA- 1011.2 / mRNA-1012 (различные варианты вакцины) <i>mRNA-1011.1 / mRNA- 1011.2 / mRNA-1012 (different vaccine compositions)</i>	NCT05827068 Фаза 1/2. Лица 50–75 лет. <i>NCT05827068 Phase 1/2. Individuals 50–75 years</i>	Оценка иммуногенности и безопасности <i>Evaluation of immunogenicity and safety</i>
Цитомегало- вирусная инфекция <i>Cytomegalovirus infection</i>	mRNA-1647 (пентамерный комплекс) <i>mRNA-1647 (pentamer complex)</i>	NCT03382405 Фаза 1. 3 дозы (0–2–6). n=154 (118 в группе вакцины, 36 в группе плацебо) <i>NCT03382405 Phase 1. 3 doses (0–2–6). n=154 (118 in the vaccine group, 36 in the placebo group)</i>	Оценка иммуногенности и безопасности <i>Evaluation of immunogenicity and safety</i>
Лихорадка Зика <i>Zika fever</i>	mRNA-1325/mRNA-1893	NCT03014089 NCT04064905 Фаза 1 <i>NCT03014089 NCT04064905 Phase 1</i>	Оценка иммуногенности и безопасности <i>Evaluation of immunogenicity and safety</i>
Бешенство <i>Rabies</i>	CV7201 (гликопротеин вируса бешенства) <i>CV7201 (rabies virus glycoprotein)</i>	NCT02241135 Фаза 1 <i>NCT02241135 Phase 1</i>	Оценка иммуногенности и безопасности <i>Evaluation of immunogenicity and safety</i>

Таблица составлена авторами / The table was prepared by the authors

Вакцина для профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции

Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) – один из наиболее распространенных патогенов, поражающих нижние дыхательные пути у детей и взрослых. Предпочтительным вакцинным антигеном является генетически консервативный F-белок в префузионной конформации, применение которого в составе рекомбинантных вакцин продемонстрировало благоприятный профиль безопасности, иммуногенности и клинической эффективности. На основе мРНК-технологии разработан препарат mRNA-1345 (Moderna, США), кодирующий pre-F белок РСВ. Иммунологические корреляты протекции против РСВ-инфекции после вакцинации в настоящее время не определены.

В КИ фазы 2/3 (NCT05127434) [17] был включен 35541 участник в возрасте ≥60 лет, распределенные на две равные группы, получившие однократную вакцинацию mRNA-1345 (17793 участника) или плацебо (17748 участников). Эффективность вакцины в профилактике РСВ-инфекции с ≥2 симптомами составила 83,7% (95,88% ДИ 66,0–92,0), с ≥3 симптомами – 82,4% (96,36% ДИ 34,8–95,3). Препарат обеспечивал

защиту от обоих субтипов РСВ (А и В). Частота местных нежелательных явлений (НЯ) была выше в группе mRNA-1345 – 58,7% против 16,2% в группе плацебо, системных НЯ – 47,7% против 32,9% соответственно. Большинство НЯ были легкой или средней степени и разрешались самостоятельно. Частота развития СНЯ в обеих группах составила 2,8%. Таким образом, однократная вакцинация mRNA-1345 показала эффективность в профилактике заболеваний нижних дыхательных путей, вызванных РСВ, без выявления дополнительных сигналов по безопасности.

Исследование было продолжено у лиц ≥50 лет для оценки одновременного введения mRNA-1345 с инактивированной четырехвалентной вакциной против сезонного гриппа (СИГВ-4) и мРНК-вакциной против COVID-19 [18]. В США проведено КИ фазы 3 (NCT05330975) в два этапа с участием лиц ≥50 лет в клинически стабильном состоянии. На первом этапе участники были рандомизированы (7:10:10) для получения следующей терапии: 50 мкг mRNA-1345 и плацебо (0,9% натрия хлорид); mRNA-1345 и 60 мкг СИГВ-4; СИГВ-4 и плацебо. На втором этапе участники были рандомизированы (1:1:1) для получения следующей терапии: 50 мкг

mRNA-1345 и плацебо; mRNA-1345 и 50 мкг mRNA1273.214 (бивалентная вакцина против SARS-CoV-2, штаммы Wuhan-Hu-1 и омикрон BA.1); mRNA1273.214 и плацебо. На каждом этапе участники были стратифицированы на подгруппы по возрасту (50–59, 60–74 и ≥75 лет). Основными целями КИ являлись оценка безопасности и иммуногенности. Оценку напряженности поствакцинального иммунитета проводили на 29 сут после вакцинации по следующим показателям: среднегеометрический титр (СГТ) нейтрализующих антител к РСВ (на обоих этапах); СГТ в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) к четырем штаммам гриппа вакцины СИГВ-4 (А/Н1N1, А/Н3N2, В/Victoria, В/Yamagata) (на 1 этапе); отношение СГТ к SARS-CoV-2 (D614G и омикрон BA.1) до и после вакцинации мРНК-вакциной против COVID-19 (на 2 этапе); разница показателей серологического ответа к РСВ типа А (на обоих этапах) и SARS-CoV-2 (D614G и омикрон BA.1) (на 2 этапе). Иммунный ответ считали не меньшим (*non-inferior*), если нижняя граница 95% ДИ для отношения СГТ превышала 0,667, а для разницы показателей серологического ответа не превышала -10% [18].

На 1 этапе (апрель–июнь 2022 г.) 1631 участник был рандомизирован в подгруппу А и 1623 получили вакцинацию: 685 (42%) участников получили mRNA-1345 и СИГВ-4; 249 (15%) – mRNA-1345 и плацебо; 689 (42%) – СИГВ-4 и плацебо. Группа с терапией mRNA-1345 и плацебо оказалась меньше запланированной из-за ошибки в интерактивной системе. Из 1623 участников в группе безопасности – 877 (54%) женщин и 746 (46%) мужчин. На 2 этапе (июль–сентябрь 2022 г.) 1691 участник был рандомизирован в подгруппу В и 1681 получил вакцинацию: 564 (34%) участника получили mRNA-1345 и mRNA-1273.214; 558 (33%) – mRNA-1345 и плацебо; 559 (33%) – mRNA-1273.214 и плацебо. Среди 1681 участника 924 (55%) женщины и 757 (45%) мужчин. Профили реактогенности совместно применяемых режимов вакцинации в целом были аналогичны таковым при раздельном применении вакцин. За 6–7 мес. наблюдения в подгруппах А и В не зарегистрировано СНЯ, НЯ особого интереса, случаев прекращения участия из-за НЯ или летальных исходов, связанных с вакцинацией [18].

В подгруппе А отношение СГТ к РСВ типа А в группе, получавшей mRNA-1345 и СИГВ-4, по сравнению с группой, получавшей только mRNA-1345, составило 0,81 (95% ДИ 0,67–0,97), а разница показателей СГТ между группами составила -11,2% (95% ДИ от -17,9 до -4,1). Отношение СГТ антител к вирусу гриппа А в группах, получавших mRNA-1345 и СИГВ-4, по сравнению

с группами, получавшими только СИГВ-4, составило 0,89 (95% ДИ 0,77–1,03) для штамма А/Н1N1, 0,97 (95% ДИ 0,86–1,09) для А/Н3N2, 0,93 (95% ДИ 0,82–1,05) для В/Victoria и 0,91 (95% ДИ 0,81–1,02) для В/Yamagata. В подгруппе В отношение СГТ к РСВ типа А в группах, получавших mRNA-1345 и mRNA-1273.214, по сравнению с группой, получавшей только mRNA-1345, составило 0,80 (95% ДИ 0,70–0,90), а разница частоты серологического ответа: -4,4% (95% ДИ от -9,9 до 1,0). При сравнении группы, получавшей mRNA-1345 и mRNA-1273.214, с группой, получавшей только mRNA-1273.214, отношение СГТ нейтрализующих антител составило 0,96 (95% ДИ 0,87–1,06) для исходного штамма вируса (D614G) и 1,00 (от 0,89 до 1,14) для омикрон BA.1. Разница частоты серологического ответа: 0,2% (95% ДИ от -6,0 до 6,3) для исходного штамма SARS-CoV-2 и -0,9% (от -6,6 до 4,7) для омикрон BA.1 [18].

Совместное введение вакцин mRNA-1345 с СИГВ-4 или mRNA-1273.214 продемонстрировало приемлемый профиль безопасности и в основном не меньший иммунный ответ по сравнению с изолированным введением вакцин у лиц ≥50 лет; исключение составила разница частоты серологического ответа к РСВ типа А в подгруппе А, которая не соответствовала критерию не меньшей эффективности [18].

Выбранный дизайн с последовательной вакцинацией разных групп (с разобщением по времени вакцинации против сезонного гриппа и COVID-19) обусловлен необходимостью раздельного введения вакцин, учитывая общность групп риска для РСВ-инфекции, сезонного гриппа и COVID-19 (хронические болезни легких, сердца, почек, печени, сахарный диабет, ожирение, иммунокомпрометирующие состояния и др.) [19, 20]. Одновременная вакцинация тремя препаратами в один визит трудно реализуема, поскольку внутримышечное введение осуществляется в дельтовидную мышцу.

Проведенные исследования подтвердили благоприятный профиль безопасности mRNA-1345 как при изолированном введении, так и в совместном применении с вакцинами против гриппа и COVID-19, а также выраженную сероконверсию специфических нейтрализующих антител. Иммунный ответ при совместной иммунизации может быть снижен по сравнению с изолированным введением (табл. 1; табл. S1, Приложение 1), однако такие различия показателей иммуногенности статистически не значимы. Полученные результаты стали основой для регистрации mRNA-1345 в США для профилактики РСВ-инфекции у лиц ≥60 лет (2024 г.).

Анализ иммунологических результатов подтвердил, что 10-кратное и выше нарастание концентраций поствакцинальных нейтрализующих антител к РСВ типов А и В является коррелятом протекции в отношении РСВ-инфекции с ≥ 2 симптомами и может использоваться для оценки иммуногенности вновь разрабатываемых РСВ-вакцин [21]. В то же время необходима дальнейшая оценка mRNA-1345 при совместном введении с другими вакцинами (например, против пневмококковой инфекции) ввиду общности групп риска и осложнений по аналогии с сезонным гриппом и COVID-19. Важное значение имеет пострегистрационное изучение эффективности и безопасности в группах риска, таких как пациенты с хронической обструктивной болезнью легких, сахарным диабетом, ятрогенной иммуносупрессией на фоне терапии аутоиммунных заболеваний, а также лица с особым социальным статусом (проживающие в домах престарелых, военнослужащие).

Вакцина для профилактики сезонного гриппа

Сезонный грипп остается одной из важнейших проблем мирового здравоохранения, особенно значимой для групп риска (дети раннего возраста, лиц пожилого и старческого возраста, пациенты с хроническими заболеваниями). Для профилактики гриппа применяются вакцины, включающие актуальные штаммы A/H1N1, A/H3N2, B/Victoria и B/Yamagata, однако с марта 2020 г. случаев заражения B/Yamagata не зафиксировано² и включение данного штамма в состав вакцин признано нерациональным.

Для профилактики гриппа разработана мРНК-вакцина mRNA-1010 (Moderna, США). Были проведены КИ фазы 1/2 (NCT04956575) и фазы 3 (NCT05827978). Исследование фазы 1/2 состояло из трех частей; участники в возрасте ≥ 18 лет были рандомизированы в группы, получавшие однократно mRNA-1010 (6,25–200 мкг) или плацебо (часть 1) или препарат сравнения СИГВ-4 (часть 2 или 3) [22]. Основными целями исследования были оценка безопасности, реактогенности и иммуногенности mRNA-1010 по сравнению с плацебо (часть 1) или препаратом сравнения (части 2 и 3). Дополнительно оценивался клеточный иммунный ответ (часть 1) и перекрестная реактивность к гетерологичным вакцинным штаммам A/H3N2 (части 2 и 3). НЯ чаще регистрировались при введении mRNA-1010, чем в группах плацебо или СИГВ-4, и носили легкий или средний характер. СНЯ или летальных исходов, связанных

с вакциной, не зарегистрировано. В частях 1 и 2 вакцина mRNA-1010 (25–200 мкг) на 29 сут после вакцинации индуцировала выраженные титры антител (по данным РТГА), сохранявшиеся 6 мес. В части 3 более низкие дозы mRNA-1010 (6,25–25 мкг) на 29 сут индуцировали титры, которые были выше или сопоставимы с иммунным ответом на СИГВ-4 к вариантам гриппа А. По сравнению с СИГВ-4, mRNA-1010 (50 мкг) индуцировала более выраженный антительный ответ к вирусу гриппа А/H3N2 (часть 2). Также mRNA-1010 индуцировала более высокий Т-клеточный ответ, чем плацебо, на 8 сут, который сохранялся или усиливался к 29 сут (часть 1) [22]. Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейших исследований безопасности и иммуногенности mRNA-1010.

Включение дополнительных штаммов A/H3N2 в состав сезонных гриппозных вакцин позволит расширить охват против антигенно различных циркулирующих клонированных A/H3N2 и потенциально заменить B/Yamagata. В рандомизированном открытом КИ фазы 1/2 с участием 696 здоровых взрослых лиц 50–75 лет [23] участники были рандомизированы (1:1:1:1:1:1) для получения однократной дозы mRNA-1011.1 (пентавалентная вакцина с дополнительным штаммом A/H3N2 Newcastle), mRNA-1011.2 (квадριвалентная вакцина; B/Yamagata заменен на A/H3N2 Newcastle), mRNA-1012 в одной из двух дозировок (пентавалентная; B/Yamagata заменен на A/H3N2 Newcastle и Hong Kong) или одного из трех квадριвалентных контрольных препаратов mRNA-1010, каждый из которых кодирует один из исследуемых вариантов A/H3N2. Штаммовый состав соответствовал рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на соответствующий эпидемиологический сезон, но с включением референтного штамма A/H3N2 Newcastle или A/H3N2 Hong Kong, что позволяет расширить штаммовый состав вакцин по необходимости без увеличения объемов выпуска. Основные конечные точки – оценка безопасности и реактогенности; вторичная конечная точка – оценка иммуногенности на 29 сут по сравнению с контрольными препаратами mRNA-1010 по результатам РТГА [23].

Частота ожидаемых НЯ была схожей во всех группах: 551 (79%) из 694 участников сообщили как минимум об одном ожидаемом НЯ в течение 7 сут, 83 (12%) из 696 участников – об одном непредвиденном НЯ в течение 28 сут после вакцинации. Летальных исходов и СНЯ, связанных с вакцинацией, не зарегистрировано. Все

² <https://www.who.int/ru/news/item/27-02-2026-recommendations-for-influenza-vaccine-composition-for-the-2026-2027-northern-hemisphere-season>

вакцины индуцировали выраженный антительный ответ к соответствующим штаммам на 29 сут, аналогичный контрольным группам, а также более высокий ответ к дополнительным штаммам A/H3N2. Нарастание СГТ РТГА на 29 сут по сравнению с исходным составило: для mRNA-1011.1 – 3,0 (95% ДИ 2,6–3,6; Darwin) и 3,1 (95% ДИ 2,6–3,8; Newcastle); для mRNA-1011.2 – 3,3 (95% ДИ 2,7–4,1; Darwin) и 4,2 (95% ДИ 3,4–5,2; Newcastle); для mRNA-1012 50,0 мкг – 3,4 (95% ДИ 2,9–4,0; Darwin), 4,5 (95% ДИ 3,6–5,5; Newcastle) и 5,1 (95% ДИ 4,2–6,2; Hong Kong); для mRNA-1012 62,5 мкг – 2,6 (95% ДИ 2,2–3,1; Darwin), 3,7 (95% ДИ 3,0–4,6; Newcastle) и 4,1 (95% ДИ 3,3–5,1; Hong Kong). Включение дополнительных штаммов A/H3N2 не снижало ответ к A/H1N1 или гриппу В, а удаление B/Yamagata не влияло на ответ на B/Victoria [23].

Таким образом, подтвержден благоприятный профиль безопасности различных мРНК-вакцин для профилактики сезонного гриппа. С учетом установленных коррелятов протекции мРНК-вакцины продемонстрировали выраженный потенциальный протективный эффект. Преимуществом мРНК-технологии является возможность быстрой смены штаммового состава и отсутствие зависимости от поставок куриных эмбрионов для культивирования вакцинных штаммов, а также возможность расширения штаммового состава новых вакцин по эпидемиологической необходимости без ущерба для объемов выпуска, что является неизбежным негативным эффектом внедрения квадριвалентных гриппозных вакцин вместо тривалентных.

При оценке иммуногенности по СГТ РТГА к вакцинным штаммам вируса гриппа мРНК-вакцины показали высокую иммуногенность по сравнению с традиционными, получаемыми путем выращивания штаммов в куриных эмбрионах. Однако частота местных и системных НЯ после вакцинации мРНК-вакцинами существенно превышала таковую после введения традиционных вакцин.

Параметры иммунного ответа на вакцинацию против сезонного гриппа хорошо изучены в отношении коррелятов протекции. Показатели гуморального поствакцинального ответа можно определять различными методами (РТГА, одинокрая радиальная иммунодиффузия), однако на поздних стадиях разработки может потребоваться оценка клинической эффективности вновь разрабатываемых гриппозных вакцин (влияние на заболеваемость сезонным гриппом и исходы заболевания). Важным этапом является оценка эффективности и безопасности у групп повышенного риска (пожилые, пациенты с хроническими заболеваниями органов

дыхания, сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом и ожирением, иммунокомпрометирующими состояниями, а также лица с профессиональными и социальными факторами риска). Учитывая опыт разработки других вакцин для профилактики инфекций нижних дыхательных путей (включая вакцины против РСВ-инфекции, COVID-19 и пневмококковой инфекции), необходимо изучение взаимного влияния мРНК-вакцин против гриппа при совместном применении с указанными препаратами в рамках предрегистрационных КИ.

Вакцина для профилактики цитомегаловирусной инфекции

Цитомегаловирус относится к семейству герпесвирусов (герпесвирус человека 5-го типа). Инфекция, вызываемая ЦМВ, часто протекает бессимптомно (инфицированность взрослого населения достигает 90%), однако главная опасность вируса связана с риском внутриутробных аномалий плода при заражении женщины во время беременности (TORCH-инфекция). В настоящее время вакцины для профилактики ЦМВ не зарегистрированы.

Вакцина-кандидат mRNA-1647 (Moderna, США) кодирует пентамерный комплекс (gH/gL/pUL128-131) – антиген, с помощью которого ЦМВ проникает в клетки-мишени (эпителиальные, эндотелиальные и миелоидные клетки-предшественники). В исследование фазы 1 (NCT03382405) были включены 154 участника (80 серонегативных к ЦМВ, 74 серопозитивных), из которых 118 получили mRNA-1647, 36 – плацебо. Изучены дозировки 30, 90, 180 и 300 мкг со схемой введения 0–2–6 (вторую дозу вводили через 2 мес. после первой дозы, третью дозу – через 6 мес. после первой дозы) [24]. Смертельных исходов, СНЯ или НЯ, представляющих особый интерес, не зарегистрировано; большинство НЯ были легкой или средней степени. Во всех группах, получавших mRNA-1647, наблюдалось повышение уровня нейтрализующих и связывающих антител, а также антигенспецифического клеточно-опосредованного ответа независимо от исходного статуса к ЦМВ.

Титры нейтрализующих антител, препятствующих инфицированию фибробластов и эпителиальных клеток, в сыворотке крови серонегативных участников, получавших mRNA-1647, были выше, чем в контрольных образцах сыворотки серопозитивных лиц, и сохранялись на высоком уровне в течение 12 мес. после третьей дозы [25]. Доля антигенспецифических В-клеток памяти увеличивалась после каждой дозы mRNA-1647 у серопозитивных и серонегативных

участников и оставалась повышенной до 6 мес. после третьей дозы.

Вакцинация mRNA-1647 индуцировала значительное увеличение доли и степени полифункциональности Т-хелперов клеток 1-го типа CD4⁺ и эффекторных Т-клеток CD8⁺ у серонегативных и серопозитивных участников после стимуляции ЦМВ-специфичными пептидами. Таким образом, трехкратная вакцинация mRNA-1647 стимулировала длительный иммунный ответ с образованием высоких титров нейтрализующих антител, активацией В-клеток памяти и Т-клеточного звена при благоприятном профиле безопасности, что обосновывает дальнейшую клиническую разработку вакцины.

Сравнительный анализ иммуногенности и безопасности вакцины-кандидата mRNA-1647 и ранее исследованной вакцины gB/MF59 (субъединичная вакцина на основе гликопротеина В (gB) с адъювантом MF59; профилактическая эффективность ≈50%) [26] выполнен на основе данных исследования NCT03382405. В ходе КИ у серопозитивных и серонегативных по ЦМВ участников были оценены уровни индуцированных mRNA-1647 нейтрализующих антител и Fc-опосредованных эффекторных антител (IgG) в течение года после введения третьей дозы. Сравнивались антительные ответы к gB у серонегативных участников, вакцинированных mRNA-1647, и серонегативных участников, получивших gB/MF59. Вакцинация mRNA-1647 индуцировала и усиливала IgG-ответ к ЦМВ у серонегативных и серопозитивных участников соответственно, включая выработку нейтрализующих антител и Fc-опосредованных эффекторных антител. При этом уровни IgG к gB были ниже, чем к пентамерному комплексу. Показатели IgG-ответа к gB и уровень антителозависимого клеточного фагоцитоза уступали значениям, индуцированным вакциной gB/MF59. Однако mRNA-1647 вызывала более выраженный гуморальный и цитотоксический иммунный ответ.

Ранее было объявлено о прекращении КИ фазы 3 вакцины mRNA-1647 для профилактики ЦМВ-инфекции ввиду недостижения первичной конечной точки эффективности³. Очевидно, что различные исследовательские группы в настоящее время далеки от создания эффективной вакцины против ЦМВ [27]. Оценить потенциальные иммунологические корреляты протекции можно будет только после успешной разработки вакцины с подтвержденной протективной эффективностью, что потребует значительного времени.

Вакцина для профилактики лихорадки Зика

Лихорадка Зика — острое вирусное заболевание, передающееся комарами рода *Aedes*. Инфекция проявляется легкой сыпью, лихорадкой, конъюнктивитом и артралгией, при этом до 70–80% случаев протекает бессимптомно. Основную угрозу представляет развитие микроцефалии у плода при инфицировании беременных, а также синдром Гийена — Барре. Заболевание эндемично для Южной и Центральной Америки, Центральной Африки и Юго-Восточной Азии. В настоящее время специфическое лечение и зарегистрированные вакцины отсутствуют.

Проведены два рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых КИ фазы 1 по подбору дозы вакцин-кандидатов: mRNA-1325 (NCT03014089) и mRNA-1893 (NCT04064905) [28]. Вакцина mRNA-1325 кодировала структурные белки prM и E (prME) изолята вируса Зика 2007 г. (Микронезия), а mRNA-1893 — белки prME изолята вируса Зика RIO-U1. В обоих КИ участвовали здоровые взрослые 18–49 лет, серонегативные к вирусу Зика и другим флавивирусам. В исследовании mRNA-1325 (90 участников; США, 3 центра; 14.12.2016–16.08.2018) участники были рандомизированы (1:4) в группы плацебо или mRNA-1325 (3 группы: 10, 25 или 100 мкг) и получали две дозы вакцины. В исследовании mRNA-1893 (120 участников; США — 3 центра, Пуэрто-Рико — 1 центр; 23.07.2019–22.03.2021) участники были рандомизированы (1:4) в группы плацебо или mRNA-1893 (4 группы: 10, 30, 100 или 250 мкг) и получили первую дозу вакцины в 1 сут, вторую дозу — на 29 сут. Безопасность оценивали в популяции анализа безопасности (лица, получившие хотя бы одну дозу вакцины) и в популяции анализа запрашиваемых НЯ (лица, предоставившие запрашиваемые данные о НЯ). Конечными точками являлись ожидаемые НЯ в течение 7 сут и НЯ в течение 28 сут после вакцинации. Вторичной конечной точкой в обоих КИ была оценка иммуногенности по титру вируснейтрализующих антител [28].

В исследовании mRNA-1325 все дозы (10, 25, 100 мкг) хорошо переносились, однако вакцина индуцировала слабый ответ нейтрализующих антител к вирусу Зика. Через 28 сут после второй дозы значения СГТ антител были наибольшими в группе с дозировкой 10 мкг (10,3; 95% ДИ 5,9–18,2) [28].

В исследовании mRNA-1893 НЯ были легкой или средней степени, чаще при высоких дозах и после второй дозы; большинство не были

³ <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05085366>

связаны с вакцинацией. На 57 сут (через 29 сут после введения второй дозы) во всех группах с введением mRNA-1893 был определен выраженный ответ нейтрализующих антител к вирусу Зика независимо от серологического статуса по флавивирусам, сохранявшийся до 13 мес. На 57 сут у серонегативных по флавивирусам участников значения СГТ нейтрализующих антител (по данным теста нейтрализации) были самыми высокими для mRNA-1893 в группе с дозировкой 100 мкг — 454,2 (95% ДИ 330,0–619,6); у серопозитивных участников — в группах с дозировками 10 мкг (224,1; 95% ДИ 43,5–1153,5) и 100 мкг (190,5; 95% ДИ 19,2–1887,2) [28].

Проблема разработки вакцины для профилактики лихорадки Зика обусловлена рядом факторов. Низкий уровень заболеваемости делает оценку протективной эффективности в рамках КИ труднореализуемой, так как для этого требуется привлечение чрезмерного числа участников. Оценка эффективности вакцин-кандидатов по показателям гуморального иммунитета невозможна из-за отсутствия данных о защите от заражения у привитых лиц, что не позволяет обосновать корреляты протекции и провести математическое моделирование защитных титров антител.

Вакцина для профилактики бешенства

Бешенство является зоонозной инфекцией с абсолютной летальностью при несвоевременной или неадекватной постэкспозиционной помощи, включающей курс вакцинации и введение антирабического иммуноглобулина (по показаниям). Вакцина-кандидат CV7201 (CureVac, Германия) на основе мРНК кодирует гликопротеин вируса бешенства. Открытое неконтролируемое проспективное КИ фазы 1 (101 участник; Германия, 1 центр; 21.10.2013–11.01.2016; NCT02241135) [29] проводилось с участием здоровых лиц в возрасте 18–40 лет (без вакцинации против бешенства в анамнезе) в группах с введением трех возрастающих доз CV7201 (внутрикожно или внутримышечно с использованием иглы-шприца или одного из трех безыгольных устройств) и одной группы с бустерной дозой через 1 год. Первичной конечной точкой была оценка безопасности и переносимости, вторичной — минимальная доза CV7201, индуцирующая титры нейтрализующих антител к вирусу бешенства $\geq 0,5$ МЕ/мл (защитный уровень, принятый ВОЗ).

Вакцинированные в ходе КИ получили в общей сложности 306 доз вакцины CV7201 (в дозировке 80–640 мкг): 18 внутрикожно и 24 внутримышечно с использованием шприца с иглой;

46 внутрикожно и 13 внутримышечно с применением безыгольных устройств. В течение 7 сут после вакцинации местные НЯ зарегистрированы у 60 из 64 (94%) участников при внутрикожном введении, и 36 из 37 (97%) — при внутримышечном; системные НЯ — у 50 из 64 (78%) и 29 из 37 (78%) соответственно, включая десять случаев тяжелой степени. Зафиксировано одно непредвиденное СНЯ (возможно, связанное с предыдущим введением), которое развилось через 7 сут после внутримышечной инъекции 640 мкг и разрешилось без последствий [29].

Вакцинация CV7201 с применением безыгольного устройства обеспечила достижение защитного уровня вируснейтрализующих антител ($\geq 0,5$ МЕ/мл) у 32 из 45 (71%) участников при внутрикожном введении (в дозах 80 или 160 мкг) и у 6 из 13 (46%) — при внутримышечном (200 или 400 мкг). Через год ревакцинация внутрикожно в дозе 80 мкг безыгольным устройством обеспечила защитные титры у 8 из 14 (57%) участников. Напротив, внутрикожное или внутримышечное введение с использованием иглы-шприца оказалось неэффективным: защитные титры выявлены только у одного участника (при внутрикожной инъекции 320 мкг). Таким образом, в КИ впервые показано, что профилактическая мРНК-вакцина способна индуцировать функциональные антитела при введении исключительно безыгольным устройством [29].

Эффективная постэкспозиционная вакцинопрофилактика бешенства является приоритетной задачей антирабической помощи. Критерием успешной вакцинации признан уровень вируснейтрализующих антител $\geq 0,5$ МЕ/мл после завершения курса. Недостаточная иммуногенность антирабической мРНК-вакцины ставит под сомнение целесообразность ее дальнейшей разработки, учитывая наличие высокоэффективных инактивированных культуральных антирабических вакцин. Даже при создании новых вакцин с приемлемой иммуногенностью оценка их протективной эффективности в КИ этически невозможна из-за абсолютной летальности бешенства после развития заболевания.

Ограничения исследования

Проведенное исследование представляет собой описательный обзор результатов КИ мРНК-вакцин для профилактики инфекционных заболеваний (за исключением COVID-19) и не включает метаанализ данных. Поиск ограничен публикациями из стран европейского и североамериканского региона. Рассмотренные исследования являются преимущественно поисковыми, что не позволяет в полной мере оценить

истинную эффективность и безопасность изучаемых вакцин-кандидатов. Кроме того, для анализа отобраны публикации, подготовленные с участием разработчиков вакцин, которые уже коммерциализированы или имеют значительные перспективы регистрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ результатов клинических исследований мРНК-вакцин для профилактики РСВ-, ЦМВ-инфекций, сезонного гриппа, лихорадки Зика и бешенства позволил обобщить данные об их эффективности и безопасности. Не для всех инфекционных заболеваний установлены иммунологические корреляты протекции, в частности для ЦМВ-инфекции и лихорадки Зика, что затрудняет оценку эффективности вакцин-кандидатов, особенно на ранних этапах клинической разработки. Одобренные вакцины для профилактики этих инфекций отсутствуют. Оценка эффективности новых мРНК-вакцин целесообразно проводить с использованием суррогатных маркеров (преимущественно по показателям гуморального иммунного ответа) на ранних этапах разработки, в том числе для профилактики хорошо изученных вакциноуправляемых инфекций. Профилактическую эффективность необходимо подтверждать на поздних этапах разработки в рамках масштабных клинических исследований с достаточной статистической мощностью и выборкой. Примером таких масштабных исследований протективной эффективности является программа клинической разработки мРНК-вакцины mRNA-1345 против РСВ-инфекции, которая продемонстрировала клиническую эффективность в профилактике симптоматических форм РСВ-инфекции. Показано, что различные варианты мРНК-вакцин для профилактики сезонного гриппа обладали достаточной иммуногенностью, в том числе при прямом сравнении

с зарегистрированными инактивированными вакцинами. В исследовании кандидатной мРНК-вакцины против бешенства продемонстрирована иммуногенность (индукция защитных титров антител по критериям ВОЗ), однако не у всех вакцинированных, что показало ограниченность потенциала данной разработки.

Оценка безопасности является обязательной на всех этапах клинических исследований. Профиль безопасности рассмотренных мРНК-вакцин является приемлемым в рамках ограниченных по масштабу исследований, хотя частота развития местных и системных НЯ, как правило, выше среди вакцинированных этими мРНК-вакцинами, чем в случае зарегистрированных препаратов сравнения или плацебо. Вместе с тем масштабный опыт применения мРНК-вакцин для профилактики COVID-19 выявил определенные проблемы безопасности (например, развитие поствакцинального миокардита), поэтому при разработке новых препаратов на основе мРНК-технологий и в пострегистрационный период необходимо учитывать возможность как известных, так и новых потенциальных рисков.

Проведенная работа подтверждает, что в отношении мРНК-вакцин для профилактики инфекционных болезней рационально применять те же подходы к оценке эффективности и безопасности, что к вакцинам, полученным традиционными биотехнологическими методами. При разработке новых мРНК-вакцин важным этапом при проведении клинических исследований должна стать сравнительная оценка их иммуногенности и безопасности по сравнению с зарегистрированными вакцинами (в соответствии с рекомендациями ВОЗ) для корректной оценки соотношения ожидаемой пользы к риску применения вакцин и параметров их эффективности, особенно при наличии общих антигенов с уже зарегистрированными препаратами.

Литература/References

1. Zinatizadeh MR, Zarandi PK, Zinatizadeh M, et al. Efficacy of mRNA, adenoviral vector, and perfusion protein COVID-19 vaccines. *Biomed Pharmacother*. 2022;146:112527. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112527>
2. Hogan MJ, Pardi N. mRNA vaccines in the COVID-19 pandemic and beyond. *Annu Rev Med*. 2022;73:17–39. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042420-112725>
3. Hussain A, Yang H, Zhang M, et al. mRNA vaccines for COVID-19 and diverse diseases. *J Control Release*. 2022;345:314–33. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2022.03.032>
4. Liu MA, Zhou T, Sheets RL, et al. WHO informal consultation on regulatory considerations for evaluation of the quality, safety and efficacy of RNA-based prophylactic vaccines for infectious diseases, 20–22 April 2021. *Emerg Microbes Infect*. 2022;11(1):384–91. <https://doi.org/10.1080/22221751.2022.2026742>
5. Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines. *Circulation*. 2021;144(6):471–84. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056135>
6. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(2):410–22. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0>
7. Melton DA, Krieg PA, Rebagliati MR, et al. Efficient in vitro synthesis of biologically active RNA and RNA hybridization probes from plasmids containing a bacteriophage SP6 promoter. *Nucleic Acids Res*. 1984;12(18):7035–56. <https://doi.org/10.1093/nar/12.18.7035>
8. Tsui NB, Ng EK, Lo YM. Stability of endogenous and added RNA in blood specimens, serum, and plasma. *Clin Chem*. 2002;48(10):1647–53. <https://doi.org/10.1093/clinchem/48.10.1647>
9. Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG. Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J Control Release*. 2016;240:227–34. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.12.032>
10. Young AP, Kanneganti TD. For “U” the bell tolls: Pseudouridine evades TLR detection. *Mol Cell*. 2025;85(17):3206–8. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2025.08.008>

11. Karikó K, Buckstein M, Ni H, Weissman D. Suppression of RNA recognition by Toll-like receptors: the impact of nucleoside modification and the evolutionary origin of RNA. *Immunity*. 2005;23(2):165–75. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.06.008>
12. Guan S, Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Ther*. 2017;24(3):133–43. <https://doi.org/10.1038/gt.2017.5>
13. Pardi N, Tuyishime S, Muramatsu H, et al. Expression kinetics of nucleoside-modified mRNA delivered in lipid nanoparticles to mice by various routes. *J Control Release*. 2015;217:345–51. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2015.08.007>
14. Patel S, Ashwanikumar N, Robinson E, et al. Naturally-occurring cholesterol analogues in lipid nanoparticles induce polymorphic shape and enhance intracellular delivery of mRNA. *Nat Commun*. 2020;11(1):983. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14527-2>
15. Голяк НС, Царенков ВМ, Сушинская ОА и др. Достижения в области разработки вакцин на основе мРНК. *Вестник фармации*. 2025;(2):77–97. Golyak NS, Tsarenkov VM, Sushinskaya OA, et al. Advances in the development of mRNA-vaccines. *Vestnik Farmatsii*. 2025;(2):77–97 (In Russ.). <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2025.2.77>
16. Литвинова ВР, Рудометов АП, Карпенко ЛИ, Ильичев АА. Платформа мРНК-вакцин: особенности получения и доставки мРНК. *Биоорганическая химия*. 2023;49(2):134–52. Litvinova VR, Rudometov AP, Karpenko LI, Ilyichev AA. mRNA-vaccine platform: Features of obtaining and delivery of mRNA. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. 2023;49(2):134–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.31857/S013234232302015X>
17. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, et al. Efficacy and safety of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2233–44. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2307079>
18. Goswami J, Cardona JF, Hsu DC, et al. Safety and immunogenicity of mRNA-1345 RSV vaccine coadministered with an influenza or COVID-19 vaccine in adults aged 50 years or older: An observer-blinded, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(4):411–23. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00589-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00589-9)
19. Bajema KL, Bui DP, Yan L, et al. Severity and long-term mortality of COVID-19, influenza, and respiratory syncytial virus. *JAMA Intern Med*. 2025;185(3):324–34. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2024.7452>
20. Hitchens A, Candrilli SD, Carrico J, et al. Prevalence of health conditions associated with higher risk for severe respiratory syncytial virus, influenza, or COVID-19. *Curr Med Res Opin*. 2025;41(7):1353–61. <https://doi.org/10.1080/03007995.2025.2535456>
21. Ma C, Du J, Lan L, et al. Immune correlates analysis of mRNA-1345 RSV vaccine efficacy clinical trial. *Nat Commun*. 2025;16(1):6118. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61153-x>
22. Ananworanich J, Lee IT, Ensz D, et al. Safety and Immunogenicity of mRNA-1010, an Investigational Seasonal Influenza Vaccine, in Healthy Adults: Final Results From a Phase 1/2 Randomized Trial. *J Infect Dis*. 2025 Feb 4;231(1):e113–e122. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae329>
23. Hsu D, Jayaraman A, Pucci A, et al. Safety and immunogenicity of mRNA-based seasonal influenza vaccines formulated to include multiple A/H3N2 strains with or without the B/Yamagata strain in US adults aged 50–75 years: A phase 1/2, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis*. 2025;25(1):25–35. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00493-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00493-6)
24. Fierro C, Brune D, Shaw M, et al. Safety and immunogenicity of a messenger RNA-based cytomegalovirus vaccine in healthy adults: results from a phase 1 randomized clinical trial. *J Infect Dis*. 2024;230(3):e668–78. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae114>
25. Wu K, Hou YJ, Makrinos D, et al. Characterization of humoral and cellular immunologic responses to an mRNA-based human cytomegalovirus vaccine from a phase 1 trial of healthy adults. *J Virol*. 2024;98(4):e0160323. <https://doi.org/10.1128/jvi.01603-23>
26. Hu X, Karthigeyan KP, Herbek S, et al. Human cytomegalovirus mRNA-1647 vaccine candidate elicits potent and broad neutralization and higher antibody-dependent cellular cytotoxicity responses than the gB/MF59 vaccine. *J Infect Dis*. 2024;230(2):455–66. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad593>
27. Das R, Blázquez-Gamero D, Bernstein DI, et al. Safety, efficacy, and immunogenicity of a replication-defective human cytomegalovirus vaccine, V160, in cytomegalovirus-seronegative women: A double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(12):1383–94. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(23\)00343-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(23)00343-2)
28. Essink B, Chu L, Seger W, et al. The safety and immunogenicity of two Zika virus mRNA vaccine candidates in healthy flavivirus baseline seropositive and seronegative adults: the results of two randomised, placebo-controlled, dose-ranging, phase 1 clinical trials. *Lancet Infect Dis*. 2023;23(5):621–33. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00764-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00764-2)
29. Alberer M, Gnad-Vogt U, Hong HS, et al. Safety and immunogenicity of a mRNA rabies vaccine in healthy adults: An open-label, non-randomised, prospective, first-in-human phase 1 clinical trial. *Lancet*. 2017;390(10101):1511–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31665-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31665-3)

Дополнительная информация. На сайте журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение» размещено Приложение 1 (таблица S1). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-3-311-323-annex>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **А.Ю. Бутырский, А.С. Коровкин** – концепция работы, обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; **Д.В. Горенков** – критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; **В.А. Меркулов** – утверждение окончательной версии статьи для публикации.

Использование генеративного искусственного интеллекта. Авторы заявляют, что не использовали генеративный ИИ при подготовке рукописи.

Supplementary information. Supplementary material 1 (Table S1) is available on the website of *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2026-26-3-311-323-annex>

Author contributions. All authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **A.Yu. Butirskiy** and **A.S. Korovkin** conceptualized the study, reviewed and analysed literature data, and drafted the manuscript. **D.V. Gorenkov** participated in the critical discussion and editing of the manuscript. **V.A. Merkulov** approved the final version of the manuscript for publication.

Use of generative artificial intelligence. The authors declare that they did not use generative AI during the preparation of the manuscript.

Об авторах / Authors

Бутырский Алексей Юрьевич / Alexey Yu. Butirskiy

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0352-522X>

Коровкин Алексей Сергеевич, канд. мед. наук / Alexey S. Korovkin, Cand. Sci. (Med.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3241-1053>

Горенков Дмитрий Витальевич / Dmitry V. Gorenkov

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф. / Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Prof.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Поступила 21.05.2026

После доработки 10.09.2026

Принята к публикации 25.09.2026

Received May 21, 2026

Revised September 10, 2026

Accepted September 25, 2026