



## НАУЧНЫЙ ОБЗОР

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-193>

© КОВЫРШИНА А.В., СИЗИКОВА Т.Е., ЛЕБЕДЕВ В.Н., БОРИСЕВИЧ С.В., ДОЛЖИКОВА И.В., ЛОГУНОВ Д.Ю., ГИНЦБУРГ А.Л., 2023

## Вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола: актуальные проблемы и перспективы

Ковыршина А.В.<sup>1</sup>✉, Сизикова Т.Е.<sup>2</sup>, Лебедев В.Н.<sup>2</sup>, Борисевич С.В.<sup>2</sup>, Должикова И.В.<sup>1</sup>, Логунов Д.Ю.<sup>1</sup>, Гинцбург А.Л.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, 123098, г. Москва, Россия;<sup>2</sup>ФГБУ «48 Центральный научно-исследовательский институт» Минобороны России, 141306, г. Сергиев Посад-6, Россия

### Резюме

**Актуальность.** Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ), является острым инфекционным заболеванием с крайне высокой летальностью, составляющей до 90%. В мире БВВЭ стала широко известна в 2014–2016 гг. во время вспышки в Западной Африке, которая переросла в эпидемию и привела к распространению заболевания на территории других континентов.

В мире имеются две вакцины против БВВЭ, одобренные ВОЗ для экстренного применения, а также ряд вакцин, одобренных местными регуляторами для применения на территории отдельных стран. Однако, даже при наличии эффективных вакцин, недостаток данных по иммунным коррелятам защиты, длительности защитного иммунного ответа у человека и приматов является ограничивающим фактором для эффективного предотвращения распространения вспышек БВВЭ.

**Цели.** В настоящем обзоре освещается опыт применения вакцин против БВВЭ во время вспышек заболевания в эндемичных зонах, обобщены данные по иммуногенности вакцин в клинических исследованиях, а также представлено обсуждение направлений исследований для дальнейшей разработки и использования эффективных вакцин против БВВЭ.

**Ключевые слова:** болезнь, вызванная вирусом Эбола; векторная вакцина; ДНК-вакцина; клинические исследования

**Для цитирования:** Ковыршина А.В., Сизикова Т.Е., Лебедев В.Н., Борисевич С.В., Должикова И.В., Логунов Д.Ю., Гинцбург А.Л. Вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола: актуальные проблемы и перспективы. *Вопросы вирусологии*. 2023; 68(5): 372–384. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-193> EDN: <https://elibrary.ru/euauhi>

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

## REVIEW

DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-193>

## Vaccines to prevent Ebola virus disease: current challenges and perspectives

Anna V. Kovyreshina<sup>1</sup>✉, Tatiana E. Sizikova<sup>2</sup>, Vitaliy N. Lebedev<sup>2</sup>, Sergey V. Borisevich<sup>2</sup>, Inna V. Dolzhikova<sup>1</sup>, Denis Yu. Logunov<sup>1</sup>, Alexander L. Gintsburg<sup>1</sup><sup>1</sup>National Research Centre for Epidemiology and Microbiology named after Honorary Academician N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, 123098, Moscow, Russia;<sup>2</sup>48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, 141306, Sergiev Posad, Russia

### Abstract

**Relevance.** Ebola virus disease (EVD) is an acute infectious disease with an extremely high case fatality rate reaching up to 90%. EVD has become widely known since 2014–2016, when outbreak in West Africa occurred and led to epidemic, which caused travel-related cases on the territory of other continents.

There are two vaccines against EVD, prequalified by WHO for emergency use, as well as a number of vaccines, approved by local regulators in certain countries. However, even with the availability of effective vaccines, the lack of data on immune correlates of protection and duration of protective immune response in humans and primates is limiting factor for effectively preventing the spread of EVD outbreaks.

**Aims.** This review highlights experience of use of EVD vaccines during outbreaks in endemic areas, summarizes data on vaccine immunogenicity in clinical trials, and discusses perspectives for further development and use of effective EVD vaccines.

**Keywords:** *Ebola virus disease; viral vector vaccine; DNA vaccine; clinical trials*

**For citation:** Kovyrshina A.V., Sizikova T.E., Lebedev V.N., Borisevich S.V., Dolzhikova I.V., Logunov D.Yu., Gintsburg A.L. Vaccines to prevent Ebola virus disease: current challenges and perspectives. *Problems of Virology (Voprosy Virologii)*. 2023; 68(5): 372–384. DOI: <https://doi.org/10.36233/0507-4088-193> EDN: <https://elibrary.ru/euauhi>

**Funding.** This study was not supported by any external sources of funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

## Введение

Вирус Эбола – общее название вирусов, относящихся к роду *Orthoebolavirus* семейства *Filoviridae*. Вирионы имеют характерную для всех вирусов семейства филаментоподобную форму, геном представлен одноцепочечной РНК с отрицательной полярностью. В настоящее время выделяют шесть видов вируса Эбола: *Orthoebolavirus bombaliense* (Bombali virus, BOMV), *Orthoebolavirus bundibugyoense* (Bundibugyo virus, BDBV), *Orthoebolavirus restonense* (Reston virus, RESTV), *Orthoebolavirus sudanense* (Sudanebola virus, SUDV), *Orthoebolavirus taiense* (Taï Forest ebolavirus, TAFV), *Orthoebolavirus zairense* (Ebola virus, EBOV; предыдущее название вида – *Zaire ebolavirus*) [1]. Из них три вида вызывают у человека заболевание с высокой летальностью: EBOV – летальность 50–90%, SUDV – около 50% и BDBV – около 30%. Для RESTV описан всего один нелетальный случай инфекции у человека, вирус TAFV вызывает нелетальную инфекцию у животных [2].

Болезнь, вызванная вирусом Эбола (БВВЭ) (преждущее, часто употребляемое название – геморрагическая лихорадка Эбола), является острым инфекционным заболеванием, характеризующимся острым течением, мультиорганный недостаточностью, развитием инфекционно-токсического шока. Вспышки БВВЭ были впервые зафиксированы в 1976 г. на территории стран Центральной Африки – Судана и Демократической республики Конго (ДРК, ранее – Заир). В том же году от больного, который проживал вблизи реки Эбола, был впервые выделен возбудитель БВВЭ – вирус Эбола<sup>1,2</sup>. С момента выделения вируса Эбола вспышки БВВЭ регулярно регистрировали в основном на территории стран Центральной Африки. Однако в 2014–2016 гг. болезнь распространилась за пределы исходной эндемичной зоны: масштабная эпидемия БВВЭ охватила территорию трех стран Западной Африки (Сьерра-Леоне, Гвинея, Либерия). В ходе эпидемии

было подтверждено около 28 тыс. случаев заболевания и более 11 тыс. летальных исходов, также были зафиксированы завозные случаи на территории 4 стран в Европе и Северной Америке. Следующая крупная вспышка БВВЭ, происходившая в ДРК в 2018–2020 гг., насчитывала почти 3,5 тыс. случаев заболевания<sup>3</sup>. В 2021–2022 гг. вспышки БВВЭ продолжали регистрировать на территории Гвинеи и ДРК. В ноябре 2022 г. впервые за последние 10 лет была зарегистрирована вспышка БВВЭ вида SUDV<sup>4</sup>.

На момент начала эпидемии в Западной Африке в мире отсутствовали вакцины против БВВЭ. На настоящий момент Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) одобрены для экстренного применения две вакцины против БВВЭ вида EBOV, также имеется ряд вакцин, одобренных для применения в отдельных странах (РФ, Китай). Вакцины против БВВЭ показали свою безопасность и иммуногенность при применении у большого числа добровольцев во время вспышек. Однако в направлении разработки вакцин против БВВЭ еще сохраняется множество зон роста. Продолжается сбор данных по длительности поствакцинального иммунного ответа у добровольцев, ведутся исследования по изменению и дополнению антигенного состава, клинические исследования перспективных кандидатных вакцин.

## Вакцины против БВВЭ, одобренные для применения

ВОЗ одобрены две вакцины против БВВЭ для экстренного применения, ряд вакцин, одобрены местными регуляторами для использования на территории отдельных стран. Вакцина Ervebo разработана на основе репликативно-компетентного рекомбинантного вируса везикулярного стоматита (rVSV-ZEBOV), в котором содержится ген гликопротеина (ГП) вируса EBOV (изолят Kikwit 1995). Вакцина применяется в режиме однократного введения ( $\geq 7,2 \times 10^7$  БОЕ/доза)<sup>5</sup>. Согласно результатам клинических исследований, вакцина

<sup>1</sup>Report of an International Commission. Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. Bull. World Health Organ. 1978; 56(2): 271–93.

<sup>2</sup>Report of a WHO/International Study Team. Ebola haemorrhagic fever in Sudan, 1976. Bull. World Health Organ. 1978; 56(2): 247–70.

<sup>3</sup>ВОЗ. Болезнь, вызванная вирусом Эбола; 2023. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/ebola-virus-disease>

<sup>4</sup>Centers for Disease Control and Prevention (CDC). History of Ebola Disease Outbreaks. Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/history/chronology.html>

<sup>5</sup>European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics ERVEBO, INN-Ebola Zaire Vaccine (rVSVΔG-ZEBOV-GP, live). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ervebo-epar-product-information_en.pdf)

индуцирует антиген-специфический гуморальный иммунный ответ уже через 14 сут после однократной иммунизации<sup>6</sup>. Титры специфических антител к вирусу Эбола достигали максимума спустя 28 сут после иммунизации. Величины титров находились в прямой зависимости от величины иммунизирующей дозы в диапазоне от  $3 \times 10^5$  до  $3 \times 10^6$  БОЕ. Установлено, что при использовании иммунизирующей дозы  $3 \times 10^6$  БОЕ достигаются значения титров, сопоставимые с аналогичными показателями, обеспечивающими 100% защиту в экспериментах на низших приматах [3]. Дальнейшее повышение иммунизирующих доз (до  $5 \times 10^7$  БОЕ) не привело к повышению титров антител.

Во время эпидемии БВВЭ 2014–2016 гг. в Гвинее было проведено рандомизированное клиническое исследование III фазы по схеме «кольцевой» вакцинации с включением 90 рандомизированных групп общей численностью 7651 человек, состоявших из добровольцев, непосредственно контактировавших с заболевшими (контакты), и лиц, имевших возможный контакт с заболевшим (контакты 2-го порядка). Введение вакцины rVSV-ZEBOV в дозе  $2 \times 10^7$  БОЕ проводили либо немедленно, либо спустя 21 сут после установления факта контакта с заболевшим (или контактировавшим с заболевшим). В группах с отсроченной иммунизацией впоследствии было выявлено 16 случаев лихорадки Эбола, а в группах, где иммунизация была проведена немедленно после установления факта контакта, случаев БВВЭ не было зарегистрировано. Следовательно, эффективность вакцины составляла 100% (доверительный интервал с 95% вероятностью от 74,7 до 100%). В дальнейшем было зафиксировано отсутствие случаев заболевания при проведении иммунизации спустя 6 сут после установления факта контакта с заболевшим. Следовательно, вакцина rVSV-ZEBOV обеспечивала защиту спустя 6–21 сут после иммунизации. Данные о продолжительности иммунитета, вызываемого этой вакциной, на сегодняшний день отсутствуют. Результаты исследования показали 100% эффективность вакцины Ervebo против БВВЭ у 3775 человек при неотложной вакцинации (случай БВВЭ среди вакцинированных, выявленные ранее чем через 10 сут после вакцинации, не учитывали). Нежелательные явления (НЯ) после вакцинации были зафиксированы у 53,9% человек [4]. В исследовании безопасности и переносимости вакцины у 1510 человек, включая 303 детей 6–17 лет, НЯ были зафиксированы у 36% взрослых и 17% детей [5].

Вакцину rVSV-ZEBOV использовали во время вспышки БВВЭ в 2018–2020 гг. в ДРК – были вакцинированы более 345 тыс. человек<sup>7</sup>. Согласно предварительным данным анализа эффективности, включавшего более 90 тыс. человек, эффективность вакцины Ervebo составила 97,5%<sup>8</sup>. Опыт экстренного применения этой вакцины в ДРК позволил получить актуальные данные по эффективности векторной вакцины против БВВЭ в реальной эпидемической обстановке.

Данные по иммуногенности вакцины были получены в ходе клинических исследований II/III фазы в 2015–2016 гг. в Гвинее, Либерии и Сьерра-Леоне. По результатам анализа иммуногенности, пик антительного иммунного ответа (ГП-специфические IgG антитела и нейтрализующие антитела в реакции псевдонейтрализации) наблюдали на 28-е сутки после вакцинации, при этом антитела детектировали в течение года после вакцинации [6, 7]. В клинических испытаниях rVSV-ZEBOV, проводимых в Женеве, у 11 из 51 испытуемых, иммунизированных дозой  $1 \times 10^7$  или  $5 \times 10^7$  БОЕ, спустя 9–13 сут после иммунизации развилась артралгия, в том числе у 3 появились сыпь и везикулы на пальцах рук и ног, сохранявшиеся в течение 1–2 нед, у 9 – развились артриты. Позднее артрит был выявлен у одного добровольца при проведении клинических испытаний в Гвинее и у одного волонтера при проведении клинических испытаний в Германии [8, 9]. С высокой вероятностью, причиной подобных НЯ являлась избыточная репликация вируса везикулярного стоматита (VSV) в организме, поскольку вирус был выявлен в синовиальной жидкости и папулах.

Вакцина Ervebo была одобрена ВОЗ для экстренного применения в конце 2019 г. против БВВЭ вида EBOV<sup>9</sup>. При этом вакцина не обеспечивает защиту против других видов вируса Эбола. Иммунные корреляты защиты и длительность протективного поствакцинального иммунного ответа на данный момент не известны и все еще изучаются, необходима разработка рекомендаций для введения бустерирующей дозы<sup>6</sup>.

Вакцина Zabdeno/Mvabea также представляет собой рекомбинантную векторную вакцину. Она состоит из двух компонентов, которые вводятся в режиме прайм-буст с интервалом в 8 нед. Первый компонент (Zabdeno) на основе рекомбинантного аденовируса человека 26-го серотипа (Ad26.ZEBOV) несет ген ГП вируса EBOV (изолят Mayinga)  $8,75 \text{ lg}$  инфекционных частиц на дозу<sup>10</sup>. В со-

<sup>6</sup>Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola Vaccine: Information about ERVEBO®. Available at: <https://www.cdc.gov/vhf/ebola/clinicians/vaccine/index.html>

<sup>7</sup>WHO. Ebola virus disease: Vaccines; 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/ebola-vaccines>

<sup>8</sup>OCHA. 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; 2019. Available at: <https://reliefweb.int/report/democratic-republic-congo/preliminary-results-efficacy-rvsv-zebov-gp-ebola-vaccine-using-ring>

<sup>9</sup>WHO. WHO prequalifies Ebola vaccine, paving the way for its use in high-risk countries; 2019. Available at: <https://www.who.int/news/item/12-11-2019-who-prequalifies-ebola-vaccine-paving-the-way-for-its-use-in-high-risk-countries>

<sup>10</sup>European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics Zabdeno, INN-Ebola vaccine (Ad26.ZEBOV-GP [recombinant]). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zabdeno-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zabdeno-epar-product-information_en.pdf)

став второго компонента (Mvabea) входят модифицированные вирусные частицы осповакцины Анкара Bavarian Nordic (MVA-BN-Filo) несущие гены ГП вируса EBOV (изолят Mayinga), Судан (изолят Gulu), нуклеопротеина вируса Эбола вида Taï Forest и вируса Марбург<sup>11</sup>.

В нескольких странах были проведены клинические исследования фазы I (США, Великобритания и Африка), в которых использовали комбинации Ad26 для праймирования и MVA-BN Filo для бустирования. В ходе клинических исследований I фазы у взрослых проводили подбор схемы иммунизации – с интервалом в 29 и 57 сут. Был показан высокий уровень гликопротеин-специфических антител после вакцинации двумя дозами вакцины, антитела сохранялись в течение года после вакцинации [10]. Далее в клинических исследованиях II фазы продолжили подбор схемы иммунизации, исследовали интервал между дозами в 28, 56 и 84 сут [11]. В ходе клинических исследований III фазы в 2017–2018 гг. в Сьерра-Леоне с участием 576 детей в возрасте 1–17 лет было показано, что вакцина Zabdeno/Mvabea является безопасной и иммуногенной при применении у детей, интервал между дозами составлял 57 сут [12]. Всего в клинических исследованиях вакцины приняли участие 3367 взрослых и детей<sup>7</sup>.

Вакцина Zabdeno/Mvabea была одобрена ВОЗ для экстренного применения в апреле 2021 г. у взрослых и детей от 1 года<sup>12</sup>. Таким образом, на сегодняшний день она является единственной вакциной против БВВЭ, разрешенной для применения у детей. На данный момент более 235 тыс. человек получили первую дозу вакцины, более 190 тыс. человек вакцинированы обеими дозами<sup>13</sup>. Согласно рекомендациям по применению, интервал между введением доз составляет примерно 8 нед<sup>10, 11</sup>.

Несколько вакцин против БВВЭ успешно прошли клинические исследования и одобрены для применения в отдельных странах местными регуляторами. В Китае разработана и зарегистрирована вакцина на основе рекомбинантного аденовируса человека 5-го серотипа (Ad5-EBOV), кодирующего полноразмерный ГП вируса Эбола вида EBOV. В клинических исследованиях фазы I, в которых принимали участие 80 добровольцев, использовали высокие иммунизирующие дозы ( $4 \times 10^{10}$  и  $1,6 \times 10^{11}$  вирусных частиц). Результаты исследований показали безопасность вакцины. Одного введения дозы  $1,6 \times 10^{11}$  вирусных частиц было достаточно для формирования у 100% испытуемых вируснейтрализующих антител (ВНА) в титрах, которые обеспечивают протективный эффект у низших приматов. Т-клеточный иммунный ответ наблюдали у 100% испытуемых, начиная

с 14-х суток, пик приходился на 28-е сутки после иммунизации [13]. Вакцина против БВВЭ на основе Ad5 показала безопасность и иммуногенность в клинических исследованиях фазы II в Сьерра-Леоне с участием 500 добровольцев, антиген-специфический клеточный и гуморальный иммунный ответ детектировали уже через 14 сут после однократной иммунизации, однако через 6 мес титры антител значительно снизились [14].

Одной из потенциальных проблем при использовании векторов на основе Ad5 может являться относительная распространенность в популяции предсуществующего иммунитета к аденовирусу этого серотипа. Во время клинических исследований вакцины против БВВЭ в Китае было показано, что наличие нейтрализующих антител к Ad5 до вакцинации может приводить к индукции более низкого поствакцинального антиген-специфического гуморального и Т-клеточного ответа. Однако в тех же исследованиях было установлено, что введение высокой дозы вакцины может снизить негативное влияние предсуществующего иммунитета на формирование ГП-специфического иммунного ответа [15]. Альтернативным способом решения проблемы предсуществующего иммунитета к вакцинному вектору является использование рекомбинантных аденовирусных векторов других серотипов, например аденовирусов человека серотипа 26 или аденовирусов шимпанзе серотипа 3 (ChAd3), предсуществующий иммунитет к которым редко детектируется в человеческой популяции [16]. Также можно использовать подход гетерологичной прайм-буст-иммунизации с применением в составе вакцины двух разных векторов для праймирующей и бустирующей доз [17].

Такой подход был реализован при создании комбинированной векторной вакцины против БВВЭ, разработанной и зарегистрированной на территории Российской Федерации: «ГамЭвак-Комби» и ее лиофилизированной формы «ГамЭвак-Лео». В состав этой вакцины входят два компонента: праймирующий компонент – на основе рекомбинантного VSV, бустирующий компонент – на основе рекомбинантного Ad5. Также зарегистрирована вакцина «ГамЭвак» на основе Ad5. Вакцина «ГамЭвак-Комби» продемонстрировала благоприятный профиль безопасности и индуцировала напряженный антиген-специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ у 100% добровольцев в клинических исследованиях I–II фазы [18]. Более того, авторы этого исследования не обнаружили значимой корреляции между уровнем Ad5-нейтрализующих антител и уровнем ГП-специфического гуморального и клеточного ответа при иммунизации здоровых добровольцев. Следовательно, использование подхода гетерологичной прайм-буст-им-

<sup>11</sup>European Medicines Agency (EMA). Summary of product characteristics Mvabea suspension for injection, INN-Ebola vaccine (MVA BN Filo [recombinant]). Available at: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvabea-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mvabea-epar-product-information_en.pdf)

<sup>12</sup>Johnson & Johnson joins World Health Organization in efforts to prevent spread of Ebola in West Africa; 2021. Available at: <https://www.jnj.com/johnson-johnson-joins-world-health-organization-in-efforts-to-prevent-spread-of-ebola-in-west-africa>

<sup>13</sup>Statement on the SAGE Recommendation Regarding the Johnson & Johnson Ebola Vaccine Regimen. Available at: <https://www.jnj.com/statement-on-the-sage-recommendation-regarding-the-johnson-johnson-ebola-vaccine-regimen>

мунизации позволило нивелировать негативное влияние предсуществующего ответа к аденовирусному вектору. Также завершились пострегистрационные клинические исследования вакцины «ГамЭвак-Комби» в республике Гвинея с участием 2000 добровольцев<sup>14</sup> и клинические исследования I–II фазы вакцины «ГамЭвак-Лио»<sup>15</sup>. Еще одна вакцина против БВВЭ, зарегистрированная на территории РФ, разработана в центре «Вектор» Роспотребнадзора – это пептидная вакцина «ЭпиВакЭбола» [19]. Данные по клиническим исследованиям зарегистрированных вакцин против БВВЭ представлены в табл. 1.

### Вакцины против БВВЭ на стадии клинических исследований

Ряд кандидатных вакцин против БВВЭ находится на стадии клинических исследований. В клинических исследованиях фазы I кандидатные вакцины показывают безопасность и иммуногенность у взрослых добровольцев (табл. 2).

Наиболее перспективной является комбинированная вакцинация с уже известным бустирующим компонентом MVA-BN-Filo (Mvabea) (исследуется также моновалентная MVA-EBO-Z), где в качестве праймирующего компонента используется другой вектор – рекомбинантный аденовирус шимпанзе 3-го серотипа ChAd3-EBO-Z. Кандидатная вакцина ChAd3 как отдельно, так и в комбинации с MVA-EBO-Z и MVA-BN-Filo показала безопасность в клинических исследованиях фазы I в Великобритании и США, изучаемый интервал между дозами составлял 3–14 нед [20, 21]. Напряженность гуморального и клеточного иммунитета находилась в зависимости от иммунизирующей дозы. Во время клинических испытаний моновалентной векторной рекомбинантной вакцины на основе аденовируса шимпанзе (ChAd3.EBOV), кодирующей ГП вируса Эбола типа EBOV, которые были проведены в Великобритании, испытывали иммунизирующие дозы  $1 \times 10^{10}$ ,  $2,5 \times 10^{10}$ ,  $5 \times 10^{10}$  вирусных частиц. По сравнению с проведенными в США испытаниями титр ВНА, был ниже и не достигал величины, обеспечивающей 100% защиту в экспериментах на низших приматах. Пик Т-клеточного ответа наблюдали на 42-е сутки после иммунизации (в исследованиях в США – на 28-е). В клинических исследованиях в США при использовании более высокой дозы ( $1 \times 10^{11}$ ) вирусных частиц титр ВНА был сравним с таковым, обеспечивающим 100% защиту в экспериментах на низших приматах.

Также проводили клинические исследования ускоренного протокола вакцинации с интервалом между

иммунизациями всего в 7 сут. Вакцина индуцировала напряженный гуморальный и клеточный иммунный ответ; как и при использовании более продолжительного интервала, специфические антитела сохранялись в течение 6 мес [22]. Эти данные имеют большое практическое значение в случае необходимости экстренного проведения иммунизации при возникновении вспышек заболевания. Успешно завершились клинические исследования фазы II вакцинного компонента на основе ChAd3 у взрослых [23] и детей в Африке [24]. В перспективе, необходимы более масштабные исследования комбинированной вакцинации на основе ChAd3 + MVA.

На стадии клинических исследований находится еще одна вакцина против БВВЭ на основе рекомбинантного VSV – rVSVN4CT1-EBOVGP1 (Vesiculovax). Вакцина вводится двукратно с интервалом в 4 нед. Результаты клинических исследований фазы I выявили формирование специфического гуморального и клеточного иммунного ответа у 100% взрослых добровольцев в группе высокой дозы [25]. Еще одну кандидатную векторную вакцину на основе аттенуированного вируса парагриппа человека 3-го типа, экспрессирующего ГП вируса Эбола вида EBOV (HPIV3/ΔHNF/EbovZ GP), изучали в двух клинических исследованиях фазы I, одно из которых было завершено в 2017 г. (результаты не опубликованы), второе началось в 2018 г., но было приостановлено<sup>16,17</sup>.

Помимо рекомбинантных векторных вакцин, составляющих основной пул зарегистрированных и кандидатных вакцин против БВВЭ, до стадии клинических исследований продвинулись вакцины на основе других платформ: ДНК-вакцины, вакцина на основе наночастиц с рекомбинантными белками и адьювантом. Вакцина на основе наночастиц с рекомбинантным ГП вируса Эбола показала высокую иммуногенность при введении двух доз в клинических исследованиях I фазы (2015–2016 гг.) [26].

В ДНК-вакцинах для амплификации целевых генов используют невирусные конструкции, главным образом рекомбинантные плазмиды. К настоящему времени ДНК-вакцина против БВВЭ прошла фазу I клинических исследований. Первая из этих вакцин кодирует делегированную последовательность ГП вирусов Эбола видов EBOV (штамм Mayinga 1976) и SUDV (штамм Gulu 1977). Эта вакцина была испытана в исследовании с участием 21 добровольца. Вакцину вводили внутримышечно, в трехкратной повторности, с использованием возрастающих доз. Проведение повторных иммунизаций было необходимо для достижения высоких титров ВНА. Эта ДНК-вакцина также

<sup>14</sup>International multicenter study of the immunogenicity of medicinal product GamEvac-Combi. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03072030>

<sup>15</sup>A double-blind randomized placebo-controlled study of safety and immunogenicity of GamEvac-Lyo. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0333538?term=vaccine&cond=Ebola+Virus+Disease&draw=3&rank=71>

<sup>16</sup>Evaluating the safety of and immune response to a human parainfluenza virus type 3 Ebola virus vaccine (HPIV3-EbovZ GP) in healthy adults. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02564575>

<sup>17</sup>Evaluating the live-attenuated human parainfluenza virus type 3 vectored vaccine candidate expressing Ebolavirus Zaire glycoprotein as the sole envelope glycoprotein. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03462004>

Таблица 1. Вакцины против БВВЭ – отдельные клинические исследования

Table 1. Clinical trials of vaccines against EVD in use

Вакцина Vaccine	Антиген вируса Viral antigen	Место Проведения Trial site	Фаза КИ Phase	Число доброволь- цев Number of participants	Иммуногенность/эффективность вакцины Immunogenicity/efficacy of the vaccine	Источ- ник Reference
Ervebo (rVSV- ZEBOV)	ГП штамма Kikwit ZEBOV GP strain Kikwit ZEBOV	Германия, Швейцария, Габон, Кения Germany, Switzerland, Gabon, Kenya	I	158	Вакцина безопасна, через 28 сут после вакцинации у 100% испытуемых детектировали специфические IgG-антитела (максимальное СГ IgG – 2570), которые сохранялись в течение 6 мес. В группах с высокой дозой вакцины наблюдали более высокие уровни нейтрализующих антител The vaccine is safe, 28 days after vaccination 100% participants had specific IgG antibodies (GMT – 2570), which remained detectable for 6 months. High-dose vaccinees demonstrated higher levels of neutralizing antibodies	[8, 32]
		США USA	I	78	Через 28 сут после вакцинации в группе с высокой дозой СГ IgG – 11 143, СГ нейтрализующих антител – 441 High-dose group demonstrated GMT of IgG – 11 143, GMT of neutralizing antibodies – 441 at day28 after vaccination	[3]
		Швейцария Switzerland	I–II	43	Выявлен ряд нежелательных явлений, достоверно связанных с репликацией вакцинного вектора в организме A number of adverse events was reported, definitely related to replication of vaccine viral vector	[9]
		Либерия, Гвинея, Сьерра-Леоне Liberia, Guinea, Sierra-Leone	II–III	1500, 8651	Через 28 дней после вакцинации детектировали специфические IgG и нейтрализующие антитела, которые сохранялись в течение года At 28 days after vaccination specific IgG and neutralizing antibodies were detected and persisted for a year	[6]
		Гвинея Guinea	III	7651/4539	Согласно промежуточному и финальному анализу, эффективность вакцины составила 100% Reported efficacy of the vaccine was 100%	[4, 33]
Zabdeno + Mvabea (Ad26. ZEBOV + MVA-BN- Filo)	ГП штамма Mayinga 1976 ZEBOV + ГП ZEBOV, SUDV, MARV, НП TAFV GP strain Mayinga 1976 ZEBOV + GP ZEBOV, SUDV, Marburg virus, NP TAFV	ДРК DRC	–	93 965	Эффективность вакцины составила 97,5%, специфические антитела сохранялись в течение полугода после вакцинации, медиана IgG не менее 607 ЕУ/мл Reported efficacy of the vaccine was 97.5%, specific antibodies remained detectable for 6 months, IgG median not less than 607 EU/ml	сноска 8, [7]
		США USA	I	72	Изучались различные режимы иммунизации: Ad26-MVA, MVA-Ad26 с интервалом 15 или 57 сут. Показано, что гетерологичная вакцинация безопасна для взрослых добровольцев, показано формирование нейтрализующих антител к ZEBOV, и в меньшей степени к SUDV и MARV Various vaccination regimens were studied: Ad26-MVA, MVA-Ad26 with 15 or 57 days interval. Heterologic vaccination was safe for adult participants, neutralizing antibodies to ZEBOV and in less extent to SUDV and MARV were detected after vaccination	[34]
		Великобритания Great Britain	I	87	Изучались различные режимы иммунизации: Ad26-MVA, MVA-Ad26 с интервалом 29 или 57 сут. Показано, что гетерологичная вакцинация безопасна для взрослых добровольцев, приводит к формированию специфического гуморального и клеточного иммунного ответа, более выраженного при схемах Ad26-MVA Various vaccination regimens were studied: Ad26-MVA, MVA-Ad26 with 29 or 57 days interval. Heterologic vaccination was safe for adult participants, induced specific humoral and cellular immune response, more robust when Ad26-MVA regimen was used	[35]
		Сьерра-Леоне Sierra-Leone	I–II	443	Вакцина безопасна для взрослых добровольцев и индуцирует напряженный гуморальный ответ через 21 сут после 2-й дозы (интервал – 57 сут) Vaccine was safe for adult participants, induced specific humoral immune response at day 21 after 2 <sup>nd</sup> dose (interval between doses 57 days)	[10]

Продолжение табл. 1 см. на стр. 378

Вакцина Vaccine	Антиген вируса Viral antigen	Место Проведения Trial site	Фаза КИ Phase	Число доброволь- цев Number of participants	Иммуногенность/эффективность вакцины Immunogenicity/efficacy of the vaccine	Источ- ник Reference
rAd5. ZE- BOV		Великобритания, Франция Great Britain, France	II	423	Группы вакцинированных с разным интервалом между дозами – 28, 56, 84 сут. Вакцина безопасна, специфический гуморальный и клеточный иммунный ответ сохраняется в течение года после иммунизации. СГ IgG через 21 сут после буста (Δ 84 сут) – 11 312 EU/мл Vaccination regimens with 28, 56, 84 days interval were studied. Vaccine was safe for adult participants, induced specific humoral and cellular immune response, which persisted for a year. IgG GMT at day 21 after boosting (Δ 84 days) – 11 312 EU/ml	[11]
		Сьерра-Леоне Sierra-Leone	III	576 (дети 1–17 лет) (children of 1–17 y.o.)	Вакцина безопасна и индуцирует напряженный гуморальный иммунный ответ у детей через 21 сут после 2-й дозы, значения СГ во всех трех возрастных когортах > 9000 EU/мл Vaccine was safe for adult participants, induced specific humoral immune response at day 21 after boosting. IgG GMT in all age cohorts were > 9000 EU/ml	[12]
	ГП штамма Гвинея 2014 ZEBOV GP strain Guinea 2014	КНР PRC (China)	Ib	120	Вакцина безопасна, специфические антитела и Т-клеточный иммунный ответ детектировали уже через 14 сут после иммунизации, пик антител – через 28 сут (СГ IgG 1305 в группе с высокой дозой) Vaccine was safe, specific antibody and T-cellular response were detected at day 14 after immunization, antibodies peaked at day 28 (GMT 1305 in high-dose group)	[14]
	ZEBOV GP strain Guinea 2014	Сьерра-Леоне Sierra-Leone	II	500	Специфические антитела детектировали уже через 14 сут после иммунизации, однако через полгода титры значительно снизились. В группе с высокой дозой через 28 сут после вакцинации антитела детектировали у 98% добровольцев, СГ IgG – 2043 Specific antibodies were detected at day 14 after immunization, but the titers decreased 6 months after. Seropositivity rate was 98% in high-dose group, GMT – 2043	[15]
«ГамЭвак-Комби» GamEvac-Combi	ГП штамма Makona 2014 ZEBOV GP strain Makona 2014	РФ RF (Russia)	I/II	84	Вакцина индуцирует напряженный гуморальный и клеточный иммунный ответ, СГ IgG – 3277, через 21 сут после 2-й дозы, нейтрализующие антитела детектировали у 93,1% добровольцев Vaccine induced pronounced humoral and cell immune response, IgG GMT was 3277, at day 21 after 2 <sup>nd</sup> immunization, neutralizing antibodies were detected in 93,1% participants	[18]
		Гвинея Guinea	III	2000	Вакцина индуцирует напряженный гуморальный и клеточный иммунный ответ, СГ IgG – более 9000 на 28-е сутки исследования, сероконверсия 97,8%. Через год после вакцинации сероконверсия составила 91,6% Vaccine induced pronounced humoral and cell immune response, IgG GMT was > 9000 at day 28, seroconversion rate was 97,8%, which persisted at 91,6% in one year	Сноска 14

*Примечание.* ZEBOV – вирус Эбола вида Zaire; SUDV – вирус Эбола вида Sudan; TAFV – вирус Эбола вида Tai Forest; MARV – вирус Marburg; ГП – гликопротеин; НП – нуклеопротеин; СГ – среднее геометрическое реципрокных титров антител; EU/мл – ELISA units/мл (ИФА единицы/мл) – единицы измерения концентрации антител, определяемые в коммерческих тест-системах.

*Note.* ZEBOV – Ebolavirus (Zaire); SUDV – Sudanvirus; TAFV – Tai Forest virus; MARV – Marburg virus; GP – glycoprotein; NP – nucleoprotein; GMT – geometric mean titer of specific antibodies; EU/ml – ELISA units/ml in commercial test kits.

прошла фазу Ib клинических испытаний, которые были проведены в Уганде с участием 60 добровольцев [27, 28].

В ходе этих исследований наглядно проявляются недостатки ДНК-вакцин, которые заключаются в необходимости многократной иммунизации для достижения иммунного ответа. Основные направления увеличения иммуногенности ДНК-вакцин – это проведение электропорации для введения вакцины, что позволит увеличить вводимую эффективную дозу (но одновременно и усложнит процесс иммунизации)

и использование ДНК-вакцин при праймировании-бустировании вместе с векторными вакцинами.

### Существующие ограничения и перспективы разработки вакцин против БВВЭ

Одной из основных целей разработки вакцин против БВВЭ является их и профилактическое и экстренное (для сдерживания вспышек заболевания) применение в эндемичных зонах. Следовательно, поздние этапы клинических исследований вакцин в странах Центральной и Западной Африки являются логичным

**Таблица 2. Вакцины против БВВЭ на стадии клинических исследований**  
**Table 2. Vaccines against EVD in clinical trials**

Вакцина Vaccine	Антиген вируса Viral antigen	Место Проведения Trial site	Фаза КИ Phase	Число доброволь- цев Number of participants	Иммуногенность/эффективность вакцины Immunogenicity/efficacy of the vaccine	Источ- ник Reference
		Великобритания Great Britain	I	60	Через 4 нед после ChAd3 СГ IgG составило 752, нейтрализующих антител – 14,9. После бустирования MVA-BN-Filo (интервал 3–10 нед) формировался напряженный CD8 <sup>+</sup> -Т-клеточный ответ, СГ IgG через 4 нед – 9007, антитела сохранялись в течение 6 мес после введения вакцины, в более высоких титрах у группы, получившей бустировающую дозу MVA. In 4 weeks after ChAd3 priming GMT of IgG was 752, GMT of neutralizing antibodies was 14,9. MVA-BN-Filo boosting (3–10 weeks interval) induced robust CD8 <sup>+</sup> T-cellular immune response and humoral immune response (GMT IgG – 9007) in 4 weeks after boost. Antibodies persisted for 6 months after vaccination and MVA-boostered groups showed higher titers	[20]
ChAd3-EBOZ + бустирование MVA-EBO-Z или MVA-BN-filo	ГП ZEBOV + ГП штамма Mayinga ZEBOV либо + ГП ZEBOV, SUDV, MARV, НПТАФV	Великобритания, Сенегал Great Britain, Senegal	I	38 + 40	Исследовали безопасность и иммуногенность MVA-EBO-Z, произведенного альтернативным способом, при однократной иммунизации, либо в качестве бустировающего компонента для ChAd3 при ускоренном режиме иммунизации (интервал 7 сут). Показали безопасность MVA, произведенного новым способом, индукцию специфического гуморального и клеточного иммунного ответа. Safety and immunogenicity of alternatively manufactured MVA-EBO-Z were studied, using single immunization or as a booster to ChAd3 (7-day interval). MVA was shown to be safe and induced specific humoral and cellular immune response	[22]
ChAd3-EBOZ + boost MVA-EBO-Z or MVA-BN-filo	GP ZEBOV + GP strain Mayinga ZEBOV or GP ZEBOV, SUDV, MARV, NPТАFV	США, Мали USA, Mali	I	20 + 91	Исследовали комбинацию ChAd3 + MVA-BN-filo – показали безопасность, иммуногенность. Combination of ChAd3+ MVA-BN-filo was studied. It was safe and immunogenic	[21]
		Камерун, Мали, Нигерия, Сенегал Cameroon, Mali, Nigeria, Senegal	II	3013	Исследовали безопасность и иммуногенность ChAd3-EBO-Z у взрослых – показали безопасность, СГ IgG через 30 сут после вакцинации – 900. Safety and immunogenicity of ChAd3-EBO-Z in adults were studied. The vaccine was shown to be safe, GMT of IgG in 30 days after immunization was 900	[23]
		Мали, Сенегал Mali, Senegal	II	600 (дети 1–17 лет) (children of 1–17 y.o.)	Исследовали безопасность и иммуногенность ChAd3-EBO-Z у детей в различных возрастных группах – показали безопасность, СГ IgG через 30 сут после вакцинации – 1395–2406, через 12 мес после вакцинации – 716–1424. Safety and immunogenicity of ChAd3-EBO-Z in children were studied. The vaccine was shown to be safe, GMT of IgG in 30 days after immunization was 1395–2406, in 12 months – 716–1424	[24]
rVSVN4CT1-EBOVGP1	ГП ZEBOV GPZEBOV	США USA	I	39	Вакцина безопасна для взрослых здоровых добровольцев, индуцировала формирование ГП-специфических IgG-антител и нейтрализующих антител у 100% испытуемых после 2 иммунизаций высокой дозой с интервалом в 4 нед. The vaccine was safe in healthy adults and induced production of GP-specific IgG antibodies and neutralizing antibodies in 100% participants in 4 weeks after 2 high-dose immunizations	[25]
EBOD-NA012-00-VP /VRC-EBOD-NA023-00-VP	НП ZEBOV, ГП ZEBOV Mayinga 1976, ГП SUDV Gulu 1977, NP ZEBOV, GP ZEBOV Mayinga 1976, GP SUDV Gulu 1977	США USA	I	27	Трехкратная иммунизация с интервалом в 21–28 сут, группы с 3 различными дозами. Вакцина безопасна. Через 4 нед после 3-й иммунизации наблюдали антиген-специфический клеточный ответ, максимальное из средних значений титров антиген-специфических антител у разных групп составило 1875, нейтрализующие антитела не детектировались. Three-dose immunization with 21–28-day intervals and different dosages were studied. The vaccine was shown to be safe and induced antigen-specific cellular and humoral immune response (max GMT 1875) in 4 weeks after 3 <sup>rd</sup> immunization. Neutralizing antibodies were not detected	[27]

Продолжение табл. 2 см. на стр. 380



Вакцина Vaccine	Антиген вируса Viral antigen	Место Проведения Trial site	Фаза КИ Phase	Число доброволь- цев Number of participants	Иммуногенность/эффективность вакцины Immunogenicity/efficacy of the vaccine	Источ- ник Reference
		Уганда Uganda	Ib	108	Вакцина безопасна. Через 4 нед после 3-й иммунизации наблюдали антиген-специфический клеточный ответ, СГ IgG – 25 (SUDV), 31 (ZEBOV) The vaccine was shown to be safe and induced antigen-specific cellular and humoral immune response GMT IgG – 25 (SUDV), 31 (ZEBOV)	[28]
INO-4212	ГП ZEBOV Makona 2014 GP ZEBOV Makona 2014	США USA	I	240	–	Сноска 20
Наночастицы с ГП и адьюван- том Matrix-M Nanoparticles with GP and Matrix-M adjuvant	ГП ZEBOV Makona 2014 GP ZEBOV Makona 2014		I	230	Однократная или двукратная иммунизация (интервал в 21 сут) различными дозами. Вакцина безопасна, СГ нейтрализующих антител на 35-е сутки – 1736, через год сохранялись выше предела детекции, макс. СГ IgG из различных групп – 70 476 Single and two-dose immunization (21-day interval) with various doses was studied. The vaccine shown to be safe, max GMT of IgG was 70 476, GMT of neutralizing antibodies at day 35 was 1736, remained detectable for a year	[26]
HPIV3/ΔHNF/ EbovZ GP	ГП ZEBOV GP ZEBOV	США USA	I	30; 30	–	Сноска 16, 17

*Примечание.* ZEBOV – вирус Эбола вида Zaire; SUDV – вирус Эбола вида Sudan; TAFV – вирус Эбола вида Tai Forest; MARV – вирус Marburg; ГП – гликопротеин; НП – нуклеопротеин, СГ IgG – среднее геометрическое реципрокных титров антител; ЕУ/мл – ELISA units/мл (ИФА единицы/мл) – единицы измерения концентрации антител, определяемые в коммерческих тест-системах.

*Note.* ZEBOV – Ebolavirus (Zaire); SUDV – Sudanvirus; TAFV – Tai Forest virus; MARV – Marburg virus; GP – glycoprotein; NP – nucleoprotein, GMT – geometric mean titer of specific antibodies; EU/ml – ELISA units/ml in commercial test kits.

и необходимым решением для определения их эффективности. Подобную тенденцию мы видим в отношении зарегистрированных и перспективных кандидатных вакцин против БВВЭ. Далеко не все кандидатные вакцины, успешно завершившие фазу I клинических исследований, продвинулись на дальнейшие этапы. Это связано с множеством факторов – логистических, административных, финансовых и социальных, обуславливающих ресурсоемкость организации масштабных клинических исследований в эндемичных зонах для БВВЭ [29].

Помимо этого, предположительным барьером для продолжения клинических исследований кандидатных вакцин против БВВЭ является их частичное несоответствие целевому профилю ВОЗ<sup>18</sup>. Даже вакцины против БВВЭ, одобренные ВОЗ для применения, не полностью ему соответствуют. Так, вакцина Egeveo соответствует целевому профилю ВОЗ по показателям иммуногенности и режиму введения – она способна индуцировать напряженный специфический гуморальный иммунный ответ уже через 14 сут после однократного введения. Однако одним из ограничивающих факторов ее применения является дорогостоящий и ресурсоемкий режим хранения и холодовой цепи при температуре –80 °C [5]. Также вакцина Egeveo, произведенная на основе реплицирующегося

в организме человека вектора, является достаточно реактогенной. Это объясняет часто наблюдаемые в фазе I клинических исследований НЯ, ассоциированных с вакцинацией (артрит, дерматит), которые сохранялись при снижении иммунизирующей дозы [9]. Основным барьером для применения вакцины Zabdeno/Mvabea является режим двукратной иммунизации с длительным интервалом в 8 нед. Это затрудняет экстренное применение вакцины при вспышках заболевания, когда необходимо быстро обеспечить формирование напряженного поствакцинального иммунного ответа у населения. Режим хранения (от –85 до –55 °C) и транспортировки (от –25 до –15 °C) также является ресурсоемким<sup>19</sup>. Кроме того, несмотря на значительное число вакцинированных лиц в эндемичных зонах БВВЭ, на настоящее время данные по эффективности вакцины Zabdeno/Mvabea<sup>12</sup> у человека отсутствуют и экстраполируются из исследований на животных<sup>20</sup> [30]. Для вакцин, которые еще находятся в разработке, задержки в публикации результатов уже завершенных клинических исследований могут препятствовать последующим этапам проведения исследований, регистрации и внедрения вакцин в клиническую практику.

Возможно, важнейшим направлением работы в дальнейшей разработке новых вакцин и улучшении

<sup>18</sup>WHO. Ebola Virus Disease (EVD) Vaccine Target Product Profile. Available at: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-ebola-tpp-2016.pdf?sfvrsn=6042583d\\_3](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/blue-print/who-ebola-tpp-2016.pdf?sfvrsn=6042583d_3)

<sup>19</sup>WHO. Zabdeno. Product overview. Available at: <https://extranet.who.int/prequal/vaccines/p/zabdeno>

<sup>20</sup>Open-label study of INO-4212 with or without INO-9012, administered IM or ID followed by electroporation in healthy volunteers. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02464670>

существующих вакцин против БВВЭ является продолжение исследований на моделях летальной инфекции у животных и изучение длительности иммунного ответа у человека. Действительно, первое направление позволит углубить понимание иммунных коррелятов защиты для существующих вакцин и заложить основы для разработки целого спектра эффективных вакцин против БВВЭ. Недостаток информации по иммунным коррелятам защиты признается даже для зарегистрированных и применяемых вакцин<sup>6</sup>. Несомненно, исследования на животных с летальной инфекцией, вызванной вирусом Эбола, являются ресурсоемкими и предполагают работу с патогенными биологическими агентами I группы патогенности. Однако подобные исследования необходимы для формирования фундаментального понимания механизмов работы вакцин и потенциально позволят противодействовать чрезвычайным ситуациям в области здравоохранения, связанным с БВВЭ, таким как крупные вспышки заболевания, эпидемии – в мировом масштабе, а в масштабе страны – завозные случаи и биотерроризм. Масштабные клинические исследования, проведенные в странах Африки в последние несколько лет, позволили собрать значительное количество данных по безопасности, иммуногенности вакцин и динамике иммунного ответа у вакцинированных лиц в популяции, а также получить ограниченное понимание эффективности вакцин [31]. Для вакцин, одобренных ВОЗ и уже используемых в эндемичных зонах (Ervebo, Zabdeno/Mvabea), необходимы дальнейшие исследования по длительности поствакцинального иммунного ответа. Это позволит разработать рекомендации для профилактического применения вакцин и введения бустерирующих доз в условиях эпидемий.

Также потенциально полезными направлениями в разработке вакцин являются расширение антигенного состава и разработка вакцин с более мягкими условиями хранения и транспортировки. В целевом профиле ВОЗ для вакцин предпочтительными являются вакцины, хранящиеся при температуре –20 °С и стабильные при температуре 2–8 °С в течение 6 мес. Относительно антигенного состава, предпочтительной характеристикой является эффективность против БВВЭ видов EBOV, SUDV и BDBV, а также против болезни, вызванной вирусом Марбург. В связи с недавней вспышкой БВВЭ вида SUDV в конце 2022 г. это направление является особенно актуальным.

### Заключение

Большое значение в ограничении распространения вспышек заболеваний имеют применение санитарных и карантинных мер и своевременная диагностика. Однако, в связи с отсутствием специфической терапии против БВВЭ и сложностью обеспечения карантинных мер в эндемичных зонах, наличие эффективных вакцин против БВВЭ для экстренного применения потенциально внесет значительный вклад в снижение заболеваемости и числа летальных исходов, что уже показано в клинических исследованиях III фазы, проведенных в эндемичных зонах во время вспышек заболевания. Несмотря на наличие

в мире зарегистрированных вакцин против БВВЭ, вспышки заболевания продолжают возникать, так как профилактическая вакцинация в эндемичных зонах является масштабной и недостижимой в ближайшей перспективе задачей. Высокая летальность БВВЭ, отсутствие специфических терапевтических средств, наличие нескольких видов вируса Эбола, патогенных для человека, с непредсказуемым изменением ареала вспышек указывают на актуальность дальнейшей разработки и исследований вакцин против БВВЭ. Необходима разработка спектра вакцин, доступных для использования, что потенциально позволит гибко реагировать на эпидемиологическую ситуацию по БВВЭ, используя достоинства и нивелируя недостатки различных вакцин.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Biedenkopf N., Bukreyev A., Chandran K., Di Paola N., Formenty P.B.H., Griffiths A., et al. Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthoebolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae. *Arch. Virol.* 2023; 168(8): 220. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05834-2>
2. Sharma A.R., Lee Y.H., Nath S., Lee S.S. Recent developments and strategies of Ebola virus vaccines. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021; 60: 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.008>
3. Regules J.A., Beigel J.H., Paolino K.M., Voell J., Casellano A.R., Munoz P., et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(4): 330–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414216>
4. Henao-Restrepo A.M., Camacho A., Longini I.M., Watson C.H., Edmunds W.J., Egger M., et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: Final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet.* 2017; 389(10068): 505–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)
5. Gsell P.S., Camacho A., Kucharski A.J., Watson C.H., Bagayoko A., Nadlaou S.D., et al. Ring vaccination with rVSV-ZEBOV under expanded access in response to an outbreak of Ebola virus disease in Guinea, 2016: an operational and vaccine safety report. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(12): 1276–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30541-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30541-8)
6. Simon J.K., Kennedy S.B., Mahon B.E., Dubey S.A., Grant-Klein R.J., Liu K., et al. Immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccine (ERVEBO®) in African clinical trial participants by age, sex, and baseline GP-ELISA titer: A post hoc analysis of three Phase 2/3 trials. *Vaccine.* 2022; 40(46): 6599–606. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.037>
7. Hoff N.A., Bratcher A., Kelly J.D., Musene K., Kompany J.P., Kambamba M., et al. Immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccination in exposed and potentially exposed persons in the Democratic Republic of the Congo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2022; 119(6): e2118895119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2118895119>
8. Agnandji S., Huttrier A., Zinser M., Njuguna P., Dahlike C., Fernandes J., et al. Phase I trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe – Preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(17): 1647–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>
9. Huttner A., Dayer J.A., Yerly S., Combescore C., Auderset F., Desmeules J., et al. VSV-Ebola Consortium. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15(10): 1156–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00154-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00154-1)
10. Ishola D., Manno D., Afolabi M.O., Keshinro B., Bockstal V., Rogers B., et al. Safety and long-term immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Sierra Leone: a combined open-label, non-randomised 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)
11. Pollard A.J., Launay O., Lelievre J.D., Lacabaratz C., Grande S., Goldstein N., et al. Safety and immunogenicity of a two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Europe (EBOVAC2): a randomised, observ-

- er-blind, participant-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21(4): 493–506. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30476-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30476-X)
12. Afolabi M.O., Ishola D., Manno D., Keshinro B., Bockstal V., Rogers B., et al. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 22(1): 110–22. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00128-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00128-6)
  13. Zhu F.C., Hou L.H., Li J.X., Wu S.P., Liu P., Zhang G.R., et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Lancet.* 2015; 385(9984): 2272–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60553-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60553-0)
  14. Zhu F.C., Wurie A.H., Hou L.H., Liang Q., Li Y.H., Russell J.B., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: A single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2017; 389(10069): 621–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32617-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32617-4)
  15. Li J.X., Hou L.H., Meng F.Y., Wu S.P., Hu Y.M., Liang Q., et al. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Lancet Glob. Health.* 2017; 5(3): e324–34. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30367-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30367-9)
  16. Ersching J., Hernandez M.L., Cezarotto F.S., Ferreira J.D., Martins A.B., Switzer W.M., et al. Neutralizing antibodies to human and simian adenoviruses in humans and New-World monkeys. *Virology.* 2010; 407(1): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.07.043>
  17. Dolzhikova I.V., Tokarskaya E.A., Dzharullaeva A.S., Tikhvatulin A.I., Shcheblyakov D.V., Voronina O.L., et al. Virus-vectored Ebola vaccines. *Acta Naturae.* 2017; 9(3): 4–11.
  18. Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tikhvatulin A.I., Dzharullaeva A.S., Tikhvatulina N.M., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum. Vaccines Immunother.* 2017; 13(3): 613–20. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238535>
  19. Рыжиков А.Б., Пьянков О.В., Даниленко Е.Д., Гамалей С.Г., Шимина Г.Г., Сысоева Г.М. и др. Вакцина против лихорадки Эбола «ЭпиВакЭбола»: результаты доклинического исследования иммуногенности и безопасности. В кн.: *Материалы XI съезда Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов «Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения».* СПб.; 2017. <https://elibrary.ru/zwaqtr>
  20. Ewer K., Rampling T., Venkatraman N., Bowyer G., Wright D., Lambe T., et al. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine boosted with MVA. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(17): 1635–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411627>
  21. Tapia M.D., Sow S.O., Lyke K.E., Haidara F.C., Diallo F., Doumbia M., et al. Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase I, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(1): 31–42. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00362-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00362-X)
  22. Venkatraman N., Ndiaye B.P., Bowyer G., Wade D., Sridhar S., Wright D., et al. Safety and immunogenicity of a heterologous prime-boost Ebola virus vaccine regimen in healthy adults in the United Kingdom and Senegal. *J. Infect. Dis.* 2019; 219(8): 1187–97. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy639>
  23. Tapia M.D., Sow S.O., Ndiaye B.P., Mbaye K.D., Thiongane A., Ndour C.T., et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(6): 707–18. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30016-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30016-5)
  24. Tapia M.D., Sow S.O., Mbaye K.D., Thiongane A., Ndiaye B.P., Ndour C.T., et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in children in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(6): 719–30. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30019-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30019-0)
  25. Clarke D.K., Xu R., Matassov D., Latham T.E., Ota-Setlik A., Gerardi C.S., et al. Safety and immunogenicity of a highly attenuated rVSVN4CT1-EBOVGP1 Ebola virus vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(4): 455–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30614-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30614-0)
  26. Fries L., Cho I., Krähling V., Fehling S.K., Strecker T., Becker S., et al. Randomized, blinded, dose-ranging trial of an Ebola virus glycoprotein nanoparticle vaccine with Matrix-M adjuvant in healthy adults. *J. Infect. Dis.* 2020; 222(4): 572–82. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz518>
  27. Martin J.E., Sullivan N.J., Enama M.E., Gordon I.J., Roederer M., Koup R.A., et al. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(11): 1267–77. <https://doi.org/10.1128/cvi.00162-06>
  28. Kibuuka H., Berkowitz N.M., Millard M., Enama M.E., Tindikahwa A., Sekiziyivu A.B., et al. Safety and immunogenicity of Ebola virus and Marburg virus glycoprotein DNA vaccines assessed separately and concomitantly in healthy Ugandan adults: A phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2015; 385(9977): 1545–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62385-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62385-0)
  29. Schieffelin J.S. An effective and safe vaccine will not be enough to prepare us for the next Ebola outbreak. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(12): 1224–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30575-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30575-3)
  30. Bockstal V., Leyssen M., Heerwegh D., Spiessens B., Robinson C., Stoop J.N., et al. Non-human primate to human immunobridging demonstrates a protective effect of Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo vaccine against Ebola. *NPJ Vaccines.* 2022; 7(1): 156. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00564-z>
  31. Feldmann H., Feldmann F., Marzi A. Ebola: lessons on vaccine development. *Annu. Rev. Microbiol.* 2018; 72: 423–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062414>
  32. Agnandji S.T., Fernandes J.F., Bache E.B., Obiang Mba R.M., Brosnahan J.S., Kabwende L., et al. Safety and immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccine in adults and children in Lambaréné, Gabon: a phase I randomised trial. *PLoS Med.* 2017; 14(10): e1002402. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002402>
  33. Henao-Restrepo A.M., Longini I.M., Egger M., Dean N.E., Edmunds W.J., Camacho A., et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet.* 2015; 386(9996): 857–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61117-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61117-5)
  34. Bockstal V., Shukarev G., McLean C., Goldstein N., Bart S., Gaddah A., et al. First-in-human study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of heterologous regimens using the multivalent filovirus vaccines Ad26.Filo and MVA-BN-Filo administered in different sequences and schedules: A randomized, controlled study. *PLoS One.* 2022; 17(10): e0274906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274906>
  35. Milligan I.D., Gibani M.M., Sewell R., Clutterbuck E.A., Campbell D., Plested E., et al. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315(15): 1610–23. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4218>

## REFERENCES

1. Biedenkopf N., Bukreyev A., Chandran K., Di Paola N., Formenty P.B.H., Griffiths A., et al. Renaming of genera Ebolavirus and Marburgvirus to Orthobolavirus and Orthomarburgvirus, respectively, and introduction of binomial species names within family Filoviridae. *Arch. Virol.* 2023; 168(8): 220. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05834-2>
2. Sharma A.R., Lee Y.H., Nath S., Lee S.S. Recent developments and strategies of Ebola virus vaccines. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2021; 60: 46–53. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.06.008>
3. Regules J.A., Beigel J.H., Paolino K.M., Voell J., Casellano A.R., Munoz P., et al. A recombinant vesicular stomatitis virus Ebola vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376(4): 330–41. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414216>
4. Henao-Restrepo A.M., Camacho A., Longini I.M., Watson C.H., Edmunds W.J., Egger M., et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: Final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola ÇaSuffit!). *Lancet.* 2017; 389(10068): 505–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32621-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32621-6)
5. Gsell P.S., Camacho A., Kucharski A.J., Watson C.H., Bagayoko A., Nadlaou S.D., et al. Ring vaccination with rVSV-ZEBOV under expanded access in response to an outbreak of Ebola virus disease in Guinea, 2016: an operational and vaccine safety report. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(12): 1276–84. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30541-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30541-8)

6. Simon J.K., Kennedy S.B., Mahon B.E., Dubey S.A., Grant-Klein R.J., Liu K., et al. Immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccine (ERVEBO®) in African clinical trial participants by age, sex, and baseline GP-ELISA titer: A post hoc analysis of three Phase 2/3 trials. *Vaccine*. 2022; 40(46): 6599–606. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.037>
7. Hoff N.A., Bratcher A., Kelly J.D., Musene K., Kompany J.P., Kabamba M., et al. Immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccination in exposed and potentially exposed persons in the Democratic Republic of the Congo. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2022; 119(6): e2118895119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2118895119>
8. Agnandji S., Huttrier A., Zinser M., Njuguna P., Dahlike C., Fernandes J., et al. Phase I trials of rVSV Ebola vaccine in Africa and Europe – Preliminary report. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(17): 1647–60. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1502924>
9. Huttner A., Dayer J.A., Yerly S., Combescure C., Auderset F., Desmeules J., et al. VSV-Ebola Consortium. The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2015; 15(10): 1156–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00154-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00154-1)
10. Ishola D., Manno D., Afolabi M.O., Keshinro B., Bockstal V., Rogers B., et al. Safety and long-term immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Sierra Leone: a combined open-label, non-randomised 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)
11. Pollard A.J., Launay O., Lelievre J.D., Lacabaratz C., Grande S., Goldstein N., et al. Safety and immunogenicity of a two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in adults in Europe (EBOVAC2): a randomised, observer-blind, participant-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21(4): 493–506. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30476-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30476-X)
12. Afolabi M.O., Ishola D., Manno D., Keshinro B., Bockstal V., Rogers B., et al. Safety and immunogenicity of the two-dose heterologous Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola vaccine regimen in children in Sierra Leone: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 22(1): 110–22. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00128-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00128-6)
13. Zhu F.C., Hou L.H., Li J.X., Wu S.P., Liu P., Zhang G.R., et al. Safety and immunogenicity of a novel recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in China: preliminary report of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Lancet*. 2015; 385(9984): 2272–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60553-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60553-0)
14. Zhu F.C., Wurie A.H., Hou L.H., Liang Q., Li Y.H., Russell J.B., et al. Safety and immunogenicity of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine in healthy adults in Sierra Leone: A single-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2017; 389(10069): 621–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32617-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32617-4)
15. Li J.X., Hou L.H., Meng F.Y., Wu S.P., Hu Y.M., Liang Q., et al. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase I trial. *Lancet Glob. Health*. 2017; 5(3): e324–34. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(16\)30367-9](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(16)30367-9)
16. Ersching J., Hernandez M.I., Cezarotto F.S., Ferreira J.D., Martins A.B., Switzer W.M., et al. Neutralizing antibodies to human and simian adenoviruses in humans and New-World monkeys. *Virology*. 2010; 407(1): 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2010.07.043>
17. Dolzhikova I.V., Tokarskaya E.A., Dzharullaeva A.S., Tukhvatulina A.I., Shcheblyakov D.V., Voronina O.L., et al. Virus-vectored Ebola vaccines. *Acta Naturae*. 2017; 9(3): 4–11.
18. Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Tukhvatulina A.I., Dzharullaeva A.S., Tukhvatulina N.M., Shcheblyakov D.V., et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: An open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum. Vaccines Immunother.* 2017; 13(3): 613–20. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238535>
19. Ryzhikov A.B., P'yankov O.V., Danilenko E.D., Gamaley S.G., Shimina G.G., Sysoeva G.M., et al. Preclinical evaluation of Ebola Vaccine EpiVacEbola: Immunogenicity and safety results. In: *Materials of the XI Congress of the All-Russian Scientific and Practical Society of Epidemiologists, Microbiologists and Parasitologists «Ensuring epidemiological well-being: challenges and solutions» [Materialy XI s"ezda Vserossiyskogonauchno-prakticheskogoobshchestvaepidemiologov, mikrobiologoviparazitologov «Obespeche-*
20. *niepidemiologicheskogoblagopoluchiya: vyzovyresheniya»*. St. Petersburg; 2017. <https://elibrary.ru/zwaqtr> (in Russian)
21. Ewer K., Rampling T., Venkatraman N., Bowyer G., Wright D., Lambe T., et al. A monovalent chimpanzee adenovirus Ebola vaccine boosted with MVA. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(17): 1635–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411627>
22. Tapia M.D., Sow S.O., Lyke K.E., Haidara F.C., Diallo F., Doumbia M., et al. Use of ChAd3-EBO-Z Ebola virus vaccine in Malian and US adults, and boosting of Malian adults with MVA-BN-Filo: a phase 1, single-blind, randomised trial, a phase 1b, open-label and double-blind, dose-escalation trial, and a nested, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect. Dis.* 2016; 16(1): 31–42. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00362-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00362-X)
23. Venkatraman N., Ndiaye B.P., Bowyer G., Wade D., Sridhar S., Wright D., et al. Safety and immunogenicity of a heterologous prime-boost Ebola virus vaccine regimen in healthy adults in the United Kingdom and Senegal. *J. Infect. Dis.* 2019; 219(8): 1187–97. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy639>
24. Tapia M.D., Sow S.O., Ndiaye B.P., Mbaye K.D., Thiongane A., Ndour C.T., et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in adults in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(6): 707–18. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30016-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30016-5)
25. Tapia M.D., Sow S.O., Mbaye K.D., Thiongane A., Ndiaye B.P., Ndour C.T., et al. Safety, reactogenicity, and immunogenicity of a chimpanzee adenovirus vectored Ebola vaccine in children in Africa: a randomised, observer-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(6): 719–30. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30019-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30019-0)
26. Clarke D.K., Xu R., Matassov D., Latham T.E., Ota-Setlik A., Gerardi C.S., et al. Safety and immunogenicity of a highly attenuated rVSVN4CT1-EBOVGP1 Ebola virus vaccine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 clinical trial. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(4): 455–66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30614-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30614-0)
27. Fries L., Cho I., Kräling V., Fehling S.K., Strecker T., Becker S., et al. Randomized, blinded, dose-ranging trial of an Ebola virus glycoprotein nanoparticle vaccine with Matrix-M adjuvant in healthy adults. *J. Infect. Dis.* 2020; 222(4): 572–82. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz518>
28. Martin J.E., Sullivan N.J., Enama M.E., Gordon I.J., Roederer M., Koup R.A., et al. A DNA vaccine for Ebola virus is safe and immunogenic in a phase I clinical trial. *Clin. Vaccine Immunol.* 2006; 13(11): 1267–77. <https://doi.org/10.1128/cvi.00162-06>
29. Kibuuka H., Berkowitz N.M., Millard M., Enama M.E., Tindikahwa A., Sekiziyivu A.B., et al. Safety and immunogenicity of Ebola virus and Marburg virus glycoprotein DNA vaccines assessed separately and concomitantly in healthy Ugandan adults: A phase 1b, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2015; 385(9977): 1545–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62385-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62385-0)
30. Schieffelin J.S. An effective and safe vaccine will not be enough to prepare us for the next Ebola outbreak. *Lancet Infect. Dis.* 2017; 17(12): 1224–25. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30575-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30575-3)
31. Bockstal V., Leyssen M., Heerwegh D., Spiessens B., Robinson C., Stoop J.N., et al. Non-human primate to human immunobridging demonstrates a protective effect of Ad26.ZEBOV, MVA-BN-Filo vaccine against Ebola. *NPJ Vaccines*. 2022; 7(1): 156. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00564-z>
32. Feldmann H., Feldmann F., Marzi A. Ebola: lessons on vaccine development. *Annu. Rev. Microbiol.* 2018; 72: 423–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-090817-062414>
33. Agnandji S.T., Fernandes J.F., Bache E.B., Obiang Mba R.M., Brosnahan J.S., Kabwende L., et al. Safety and immunogenicity of rVSVΔG-ZEBOV-GP Ebola vaccine in adults and children in Lambaréné, Gabon: a phase I randomised trial. *PLoS Med.* 2017; 14(10): e1002402. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002402>
34. Henao-Restrepo A.M., Longini I.M., Egger M., Dean N.E., Edmunds W.J., Camacho A., et al. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein: interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *Lancet*. 2015; 386(9996): 857–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61117-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61117-5)
35. Bockstal V., Shukarev G., McLean C., Goldstein N., Bart S., Gaddah A., et al. First-in-human study to evaluate safety, tolerability, and immunogenicity of heterologous regimens using the multivalent filovirus vaccines Ad26.Filo and MVA-BN-Filo administered in different sequences and schedules: A randomized, controlled study. *PLoS One*. 2022; 17(10): e0274906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274906>
36. Milligan I.D., Gibani M.M., Sewell R., Clutterbuck E.A., Campbell D., Plested E., et al. Safety and immunogenicity of novel adenovirus type 26- and modified vaccinia Ankara-vectored Ebola vaccines: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2016; 315(15): 1610–23. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4218>

**Информация об авторах:**

**Ковыршина Анна Витальевна**✉ – младший научный сотрудник ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: kovyrshina@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0002-8757-7026>

**Сизикова Татьяна Евгеньевна** – канд. биол. наук, старший научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

**Лебедев Виталий Николаевич** – д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

**Борисевич Сергей Владимирович** – д-р биол. наук, профессор, академик РАН, начальник института ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России, Сергиев Посад-6, Россия. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

**Должикова Инна Вадимовна** – канд. биол. наук, ведущий научный сотрудник, зав. лаб. Государственной коллекции вирусов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: dolzhikova@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>

**Логунов Денис Юрьевич** – д-р биол. наук, академик РАН, главный научный сотрудник, заведующий лаб. клеточной микробиологии, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: logunov@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

**Гинцбург Александр Леонидович** – д-р биол. наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, Москва, Россия. E-mail: gintsburg@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

**Участие авторов:** Ковыршина А.В. – сбор и анализ данных по зарегистрированным вакцинам против БВВЭ, формирование текста статьи; Сизикова Т.Е. – сбор и анализ данных по клиническим испытаниям векторных вакцин против БВВЭ; Лебедев В.Н. – сбор и анализ данных по клиническим испытаниям ДНК-вакцин и вакцин на основе наночастиц; Борисевич С.В. – разработка концепции статьи, обобщение полученных данных, редактирование текста статьи, утверждение окончательного варианта статьи; Должикова И.В. – анализ существующих ограничений разработки вакцин против БВВЭ; Логунов Д.Ю. – анализ перспектив разработки вакцин против БВВЭ, обобщение полученных данных; Гинцбург А.Л. – обобщение полученных данных, редактирование текста статьи.

Поступила 30.08.2023

Принята в печать 23.10.2023

Опубликована 31.10.2023

**Information about the authors:**

**Anna V. Kovyrshina**✉ – junior researcher, NRCEM named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: kovyrshina@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0002-8757-7026>

**Tatiana E. Sizikova** – PhD, senior researcher, 48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

**Vitaliy N. Lebedev** – DSc, professor, leading researcher, 48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

**Sergey V. Borisevich** – DSc, professor, academician of RAS, head of the institute, 48 Central Scientific Research Institute of the Ministry of Defence of the Russian Federation, Sergiev Posad, Russia. E-mail: 48cnii@mil.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

**Inna V. Dolzhikova** – PhD, leading researcher, head of State virus collection laboratory, NRCEM named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: dolzhikova@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-2548-6142>

**Denis Yu. Logunov** – DSc, academician of RAS, chief researcher, deputy director for research, head of laboratory of cell microbiology, NRCEM named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: logunov@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-4035-6581>

**Alexander L. Gintsburg** – DSc, professor, academician of RAS, director, NRCEM named after N.F. Gamaleya of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia. E-mail: gintsburg@gamaleya.org; <https://orcid.org/0000-0003-1769-5059>

**Contribution:** Kovyrshina A.V. – collection and analysis of data on registered vaccines against EVD, manuscript preparation; Sizikova T.E. – collection and analysis of data on clinical trials of vector vaccines against EVD; Lebedev V.N. – collection and analysis of data on clinical trials of DNA and nanoparticle vaccines against EVD; Borisevich S.V. – conceptualization, data summarization, manuscript editing, final approval; Dolzhikova I.V. – analysis of current challenges for EVD vaccine development; Logunov D.Yu. – analysis of perspectives for EVD vaccine development, data summarization; Gintsburg A.L. – data summarization, manuscript editing.

Received 30 August 2023

Accepted 23 October 2023

Published 31 October 2023