

РАЗРАБОТКА ВАКЦИНЫ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМОЙ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА: ОТЕЧЕСТВЕННАЯ И ЗАРУБЕЖНАЯ ПРАКТИКА

¹Карасева Е.В., ¹Сесорова И.С.

*¹ФГБОУ «Ивановский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Иваново, e-mail: adm@ivgmu.ru*

Цель. Обзор предметного поля предлагаемых методик по разработке вакцины против инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека в отечественной и зарубежной практике. С использованием баз данных eLibrary и PubMed, методикой scoping review с глубиной поиска 10 лет было проанализировано 6715 статей, из них по критериям включения и исключения была отобрана 31 публикация. Отсутствие вакцины против инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека, в первую очередь связано с высокой генетической вариабельностью вируса. Однако и при этих условиях существует возможность воздействовать на его гликопротеины при помощи широконейтрализующих антител. На синтезе иммуногенов, образующих эти антитела, основано большинство вакцин-кандидатов, одна из которых, RV144, имела умеренную эффективность. Ещё одним современным подходом является разработка векторных и комбинированных вакцин. К наиболее подходящим векторам относятся Ad26, цитомегаловирус и Modified Vaccinia virus Ankara в качестве бустера. Кроме того, высоким потенциалом обладают вакцины-кандидаты, основанные на технологии использования матричной рибонуклеиновой кислоты. В Российской Федерации вакцина, полученная данной методикой, КомбиВИЧвак, прошла первый этап клинических испытаний и считается безопасной для пациентов. Среди множества технологий наибольшей значимостью и результативностью обладают кандидатные вакцины с использованием широконейтрализующих антител и матричной рибонуклеиновой кислоты. Вместе с этим, векторные вакцины, особенно их мозаичные варианты обладают достаточной эффективностью для дальнейшего их исследования и модификации. Дальнейшее изучение предложенных методик, комбинированный подход и оптимизация уже успешных вакцин необходима для рутинного использования в профилактике и лечении инфекции, вызываемой вирусом иммунодефицита человека.

Ключевые слова: вирус иммунодефицита человека, широконейтрализующие антитела, мРНК вакцины, векторные вакцины.

DEVELOPMENT OF A VACCINE AGAINST THE INFECTION CAUSED BY HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS: RUSSIAN AND INTERNATIONAL PRACTICE

¹Karaseva E.V., ¹Sesorova I.S.

*¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical University» of the
Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, e-mail: adm@ivgmu.ru*

Aim. A scoping review of proposed methods for developing a vaccine against the infection caused by the human immunodeficiency virus in Russian and international medical practice. Using the eLibrary and PubMed databases, the scoping review technique with a search depth of 10 years, 6715 articles were analyzed, of which 31 publications were selected based on inclusion and exclusion criteria. The lack of a vaccine against the infection caused by the human immunodeficiency virus can be explained by the high genetic variability of the virus. However, even under these conditions it is possible to influence its glycoproteins using broadly neutralizing antibodies. Most vaccine candidates are based on the synthesis of immunogens that form these antibodies, one of which, RV144, had moderate effectiveness. Another modern approach is the development of vector and mosaic vaccines. The most suitable vectors include Ad26, cytomegalovirus and Modified Vaccinia virus Ankara as a booster. In addition, vaccine candidates based on messenger ribonucleic acid technology have high potential. In the Russian Federation, the vaccine obtained using this method, CombiHIVvac, has passed the first stage of clinical trials and is considered safe for patients. Among many technologies, candidate vaccines using broadly neutralizing antibodies and messenger ribonucleic acid have the greatest significance and effectiveness. At the same time, vector vaccines, especially their mosaic variants, are sufficiently effective for further research and modification. Further study of the proposed methods, a combined approach and optimization of already successful vaccines are necessary for routine use in the prevention and treatment of HIV infection.

Keywords: human immunodeficiency virus, human immunodeficiency virus vaccines, broadly neutralizing antibodies, mRNA vaccine, genetic vectors.

Введение

По сравнению со многими социально значимыми заболеваниями инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, является одной из наиболее молодых, и первые научные статьи о её развитии датируются 1981 годом [1]. В связи с интеграцией вируса в геном и высокой мутационной способностью на данное время основным методом лечения является использование антиретровирусной терапии, направленной преимущественно на снижение вирусной нагрузки, а профилактика заключается в снижении вероятности контакта с вирусом. Единственные известные случаи излечения связаны с пересадкой костного мозга и донорских клеток, содержащих мутацию CCR5-Δ32, не восприимчивых к ВИЧ. Однако эта методика не может использоваться рутинно в связи с крайне опасной абляционной подготовкой к трансплантации и низкой вероятностью найти подходящего донора [2].

В связи с высокими значениями количества заболевших, в том числе и в Российской Федерации (всего 810,4 тысячи человек под наблюдением на момент 2023 года), и стабильным числом больных, взятых под наблюдение с впервые выявленным диагнозом (в среднем 58,89 тысячи человек в год за период с 2000 по 2023 год) [3], а также отсутствием безопасного этиотропного лечения, высока значимость поисков профилактики ВИЧ-инфекции при помощи вакцин.

Цель исследования. Обзор предметного поля предлагаемых методик по разработке вакцины против ВИЧ-инфекции в отечественной и зарубежной практике.

Материалы и методы исследования

Произведен анализ литературы по методике scoping review с использованием рекомендаций для систематических обзоров и метаанализов с расширением для обзоров предметного поля (PRISMA-ScR) [4]. Использовались базы данных PubMed и eLibrary, поиск производился по ключевым словам «ВИЧ» («HIV»), «вирус иммунодефицита человека» («human immunodeficiency virus»), «вакцины» («vaccines»), «профилактика ВИЧ» («HIV prevention»), «антиретровирусная терапия» («antiretroviral therapy»), «мРНК вакцины» («mRNA vaccine technology»), «цитомегаловирус» («cytomegalovirus»), «иммунное программирование» («immune programming»).

Критерии включения: экспериментальные и фундаментальные исследования, проводимые in vivo или in vitro, систематические обзоры, включающие статьи с подробно изложенными результатами исследования. Критерии исключения: публикации, не индексируемые в профильных базах данных, использование малых выборок при

экспериментальных исследованиях (меньше 30), отсутствие описания результатов. В связи с последним ограничением, при скрининге исключались публикации, не имеющие результаты в свободном доступе, а также публикации-обсуждения, что можно отнести к ограничениям обзора. В рассматриваемых исследованиях изучалась библиография для дополнительного поиска ранее не выявленных публикаций. Дата последнего поискового запроса – декабрь 2024 года, глубина поиска - 10 лет. Всего было идентифицировано 6715 статей, в соответствии с критериями включения и исключения для анализа было отобрано 26 публикаций.

Результаты исследования и их обсуждение

Поиски эффективной и доступной вакцины были начаты с момента определения вируса иммунодефицита человека как причины развития СПИД, однако на момент 2024 года она всё ещё не была разработана, что связано с высокой генетической вариабельностью вируса, а также недостаточно полным пониманием иммунных реакций, необходимых для стойкой и полноценной защиты от ВИЧ.

Важно отметить, что за период изучения вируса было сделано множество ценных открытий, результатом которых стала комбинированная антиретровирусная терапия (АРТ), которая позволила многим пациентам не только отсрочить период наступления тотального подавления иммунитета, но и, по данным современных исследований, выработать иммунную устойчивость. Так, Eoghann White и коллеги исследовали 152 пациента, наблюдавшихся в больницах по поводу ВИЧ-инфекции в 1991-1992 годах (так называемая ранняя стадия пандемии) и длительно не получавших лечение с дальнейшим переходом на непрерывную АРТ. Было выявлено, что постоянная комбинированная АРТ способствовала формированию доминантных клонотипов CD8⁺ Т-лимфоцитов с признаками стволовых клеток и ранней дифференцировки, связанных с естественным контролем репликации вируса и поддержанием его низкой активности [5].

Однако, несмотря на все преимущества, АРТ лишь только подавляет вирусную нагрузку, но не уничтожает вирус, активность которого быстро восстанавливается после прекращения терапии. Более того, длительное лечение увеличивает частоту возникновения так называемых SNAEs (serious nonAIDS events) - серьезных неСПИД ассоциированных событий: повреждение, ускорение фиброза и ремоделирование миокарда, приводящих к сердечно-сосудистым осложнениям (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, внезапная остановка сердца), а также развитию летальных патологий печени [6]. Выявлен более высокий риск онкопатологии, осложнений со стороны центральной нервной системы, почечных и метаболических нарушений и остеопороза [7]. В связи с этим в эпоху современных исследований всё большее значение приобретает разработка вакцины, как превентивной (полное предотвращение инфицирования), так и терапевтической

(прерывающей размножение вируса в организме пациента и постепенно приводящей к полному излечению).

Главным препятствием для создания вакцины является крайне высокая частота мутаций вируса во время репликации, что тесно связано с изменчивостью гликопротеина вирусной оболочки - E_{nv} - который также является мишенью для нейтрализующих антител [8]. Благодаря высокой мутационной способности и гликановой защите E_{nv} способен уклоняться от нейтрализующих антител. Несмотря на это, многочисленные исследования подтверждают, что на домен вирусной оболочки можно воздействовать, а значит и создать поливалентные вакцины. Концепция этих вакцин связана с выделением иммуногена, способного обеспечить формирование широконейтрализующих ВИЧ-1 антител (bNabs) [9]. bNab обладают выраженной перекрестной реактивностью, безопасны и имеют высокоэффективное противовирусное действие, что было продемонстрировано в доклинических и клинических исследованиях как отечественных, так и зарубежных авторов. Важно отметить, что, входя в состав вакцины, они способны определять мишени на нативных E_{nv} тримерах, однако для этого необходимо создать иммуногены активации В-клеток-предшественников bNab, так как «зародышевые» bNab без клетки-предшественника не способны связываться с нативными тримерами. Более того, чтобы контролировать гуморальный ответ на зрелые bNab, необходимо также использовать иммуногены со свойствами, подобными нативным тримерам. Именно поэтому в современных исследованиях ведущую роль играет синтез данных иммуногенов. Так, в 2016 году Jardine J.G. с коллегами разработали иммуноген, нацеленный на зародышевую линию (eOD-GT8) bNab класса VRC01 и использовали для выделения В-клеток предшественников у группы ВИЧ-неинфицированных доноров, получив стабильную частоту встречаемости истинных предшественников соответствующей структуры и сродства к eOD-GT8 у лабораторных животных [10]. Однако в недавних исследованиях Чикаев А.Н. и соавторы в ходе изучения 11 пептидов-миметиков эпитопа, bNab VRC01, выявили, что только три из них способны связываться со зрелой линией VRC01, поэтому они полагают, что подобные высокоспецифичные миметики могут быть использованы только как бустерные компоненты вакцины [11].

В 2018 году Mascola J.R. и коллеги идентифицировали специфичные bNab для сайта связывания CD4bs области gp-120-gp41 - VRC34, узнающие эпитоп с восьмью аминоконцевыми остатками пептида слияния FP. Ими был разработан иммуноген на основе FP, который при иммунизации мышей нейтрализовал до 31% штаммов ВИЧ [12]. В 2024 году они объединили вакцинацию усовершенствованными bnAb, направленными на уязвимый участок FP с одновременным заражением макака вирусом иммунодефицита обезьяны и

человека (SHIV), и нейтрализация увеличилась до 45-77%, что является молекулярным примером *in vivo* для линий В-клеток, обеспечивающих мощные, широко нейтрализующие реакции [13].

Рудометов А.П. с коллегами в 2023 году создали и изучили три новых полиэпитопных ВИЧ-иммуногена (6.1.2, 9.2.5 и 10.1), которые содержат В-клеточные эпитопы, определяемые bNab 4E10, 10E8, VRC34.01, и линейный имитатор эпитопа, узнаваемый антителом VRC01, а также Th-эпитопы. Синтезированные иммуногены могут распознаваться целым рядом моноклональных антител: 10E8, 2F5, VRC01 и VRC34.01, а также способны индуцировать антитела, специфичные не только по отношению к полученным рекомбинантным иммуногенам, но и стабилизированного тримера Env [14].

Представления о том, что нейтрализующие антитела могут использоваться для вакцинации, существовали ещё с начала эпидемии. Несмотря на эффективность многих исследований на лабораторных животных, спорным остаётся вопрос активности действия подобных вакцин на людях за счёт существенных отличий в иммуноглобулинах, кодирующих формирование bNab. Более того, ВИЧ способен продуцировать многочисленные нефункциональные белки Env, приводящие к высоким титрам ненейтрализующих антител [15].

Именно поэтому из всех завершившихся исследований, начиная от VaxSyn 1987 года и заканчивая HVTN702 2020 года, ни одна из предложенных вакцин не смогла дать положительный результат защиты от ВИЧ [16]. Единственная вакцина, имевшая положительный результат (умеренная эффективность 31,2% через 42 месяца) - RV144, исследования которой проводились в 2003-2009 годах в Таиланде [17]. В этом исследовании использовалась рекомбинантная векторная вакцина против оспы птиц ALVAC-HIV, экспрессирующая Env, группоспецифический антиген Gag и протеазу, а также вакцина AIDSVAX B/E с квасцевыми адъювантами и двухвалентный гликопротеин ВИЧ 120. Вакцинация вызывала ВИЧ-специфический гуморальный и клеточный ответ (в первую очередь антителозависимую клеточную цитотоксичность), а значит приводила к снижению риска ВИЧ-инфекции. Однако быстрое снижение уровня защитных антител, необходимость в постоянной ревакцинации и умеренная эффективность только против инфекции ветви CRF01_AE BE в Таиланде означали, что вакцину невозможно было использовать повсеместно. Это доказывает неудача основанных на RV144 испытаний HVTN100 и HVTN702, которые, несмотря на более высокий титр антител, не обеспечивали достаточного иммунного ответа. Основное отличие состояло в том, что эти вакцины исследовались на пациентах Южной Африки и поэтому содержали генетические вставки совершенно иной клады (монофилетической группы, объединенной общим предшественником) ВИЧ, а именно клады

С, а не клад В и Е, наиболее часто встречающихся в Таиланде, на населении которого и тестировалась вакцина RV144 [16].

Одной из современных стратегий, направленных на повышение иммуногенности доминантных эпитопов, является маскирование (например, при помощи гликанов) ненейтрализующих областей, что обеспечивает выборочный ответ bNab [18].

Ещё одним современным подходом к преодолению кратковременной эффективности разрабатываемых вакцин является использование вирусных векторов: цитомегаловируса (ЦМВ), Ad26 (аденовирус), MVA (модифицированный вирус коровьей оспы). Так, в исследованиях Liu J. и коллег было определено, что HLA-E-рестриктированные CD8⁺ Т-клеточные ответы, индуцированные вектором ЦМВ, потенциально могут обеспечить эффективность вакцины у всех людей независимо от их генотипов МНС-I. Вместе с тем белки ЦМВ способны не только увеличивать риск малигнизации опухолевых клеток, но и провоцировать их метастазирование и химиорезистентность при злокачественном течении, что требует тщательного подхода к формированию вектора с элиминацией генов, ответственных за вышеперечисленные эффекты. Более того, при клинических испытаниях необходима обязательная оценка вектора по отношению к онкологическим больным [19].

Большую роль играют и комбинированные или «мозаичные» вакцины, нередко включающие MVA в качестве бустера. Так, Janssen Pharmaceuticals была разработана мозаичная вакцина, включающая в себя Ad26 и MVA. Ряд исследований, при которых производилось многократное заражение лабораторных животных труднейтрализуемым вирусом иммунодефицита обезьяны и человека SHIV-SF162P3, подтверждает, что использование «мозаичных» вакцин приводит к более качественному распознаванию эпитопов и увеличению вероятности того, что потенциальная вакцина сможет защитить от инфицирования генетически разнообразными формами вируса, а также контролировать иммунный ответ по мере его мутации [20; 21]. Подобные положительные эффекты наблюдаются и в мозаичных вакцинах, где вектором для праймирования являлся вирус везикулярного стоматита, а бустирование проводилось тем же штаммом MVA. Вместе с тем во всех случаях иммунный ответ не был достаточным для предотвращения заболевания [22].

В последнее время набирают популярность исследования вакцин, основанных на использовании м-РНК, особенно после успеха данной тактики при вакцинации от SARS-CoV-2. Используя клетки-хозяева для образования белковых иммуногенов, м-РНК-вакцины приводят к формированию мощных гуморальных и клеточных реакций [23]. Они не интегрируются в геном, могут вводиться многократно и являются экономически выгодными для производства [24]. В 2019 году Моуо N. с соавторами провели тщательное исследование, в ходе которого изучалась самоамплифицирующаяся мРНК, кодирующая шесть областей

генома ВИЧ. Уже после однократной иммунизации происходила индукция специфических CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток у мышей BALB/c, которые хорошо сохранялись через 22 недели после вакцинации, при этом также возникал феномен иммунной памяти [25].

Потенциал мРНК в создании вакцины против ВИЧ активно изучается и отечественными исследователями, в том числе и для улучшения уже существующей вакцины «КомбиВИЧвак», состоящей из мицеллоподобных частиц, в центре которых находится плазмида pсDNA TCI (ДНК-вакцина, белок которой включает такие эпитопы, как CD8⁺ CTL, CD4⁺ Th основных вирусных белков (Env, Gag, Pol, Nef) субтипов А, В, С ВИЧ-1), а на поверхности – белок ТБИ, конъюгированный с полиглюкином. Подобный состав обеспечивает максимально естественный и сбалансированный путь стимуляции как клеточного, так и гуморального ответа, а показатели иммунного статуса исследуемых пациентов возвращались к исходным лишь только через 12 месяцев после вакцинации, что является значительно большим сроком по сравнению с другими вакцинами. Благодаря высокой эффективности и полной безвредности для добровольцев вакцина успешно прошла первую фазу клинических исследований и была допущена для проведения второй. Оптимизация условий синтеза мРНК, кодирующей ВИЧ-иммуноген, была рассмотрена в исследованиях Рудометова А.П. и коллег. Ими была получена функциональная мРНК-TCI, которая инкапсулировалась в катионный конъюгат из полиглюкина и спермидина для защиты от нуклеаз [26].

Заключение. На основании проанализированных данных можно отметить, что ведущими тактиками в создании вакцин против ВИЧ являются использование широко нейтрализующих антител (bNab), а также технологии м-РНК. Оба подхода активно изучаются как зарубежными, так и отечественными учеными, однако отмечаются трудности в сохранении эффективности полученных вакцин при применении у людей - на данный момент RV144, не обладающая достаточной эффективностью для международного использования, является одной из немногих вакцин с доказанным действием и нуждается в пересмотре и комбинированном подходе. Вместе с тем успех российских исследователей в разработке «КомбиВИЧвак» и успешный её переход ко второй фазе клинических испытаний подтверждает необходимость дальнейших исследований технологии мРНК и оптимизации вакцины для рутинного использования как в Российской Федерации, так и для международной элиминации вируса.

Список литературы

1. Centers for Disease Control (CDC). Pneumocystis pneumonia // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1981. Vol. 30. Is. 21. P. 250-252. URL: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/50022> (дата

обращения: 20.03.2025).

2. Levy J.A. Not an HIV Cure, but Encouraging New Directions // *N Engl J Med*. 2009. Vol. 360. Is. 7. P. 724–725. DOI: 10.1056/NEJMe0810248.
3. Федеральная служба государственной статистики. Число зарегистрированных больных с впервые в жизни установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, на 100 000 человек. [Электронный ресурс]. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (дата обращения: 20.03.2025).
4. Tricco A.C., Lillie E., Zarin W., O'Brien K.K., Colquhoun H., Levac D., Moher D., Peters M.D., Horsley T., Weeks L., Hempel S. A extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): checklist and explanation // *Ann Intern Med*. 2018. Vol. 169. Is. 7. P. 467-473. DOI: 10.7326/M18-0850.
5. White E., Papagno L., Samri A., Sugata K., Hejblum B., Henry A.R., Rogan D.C., Darko S., Recordon-Pinson P., Dudoit Y., Llewellyn-Lacey S., Chakrabarti L.A., Buseyne F., Migueles S.A., Price D.A., Andreola M.A., Satou Y., Thiebaut R., Katlama C., Autran B., Douek D.C., Appay V. Clonal succession after prolonged antiretroviral therapy rejuvenates CD8⁺ T cell responses against HIV-1 // *Nat Immunol*. 2024. Vol. 25. Is. 9. P. 1555-1564. DOI: 10.1038/s41590-024-01931-9.
6. Gawrieh S., Vilar-Gomez E., Woreta T.A., Lake J.E., Wilson L.A., Price J.C., Naggie S., Sterling R.K., Heath S., Corey K.E., Cachay E.R., Ajmera V., Tonascia J., Sulkowski M.S., Chalasani N., Loomba R. Prevalence of steatotic liver disease, MASLD, MetALD and significant fibrosis in people with HIV in the United States // *Aliment Pharmacol Ther*. 2024. Vol. 59. Is. 5. P. 666-679. DOI: 10.1111/apt.17849.
7. Ng'uni T., Chasara C., Ndhlovu Z.M. Major Scientific Hurdles in HIV Vaccine Development: Historical Perspective and Future Directions // *Front Immunol*. 2020. Vol. 11. P. 590780. DOI: 10.3389/fimmu.2020.590780.
8. Rudometov A.P., Chikaev A.N., Rudometova N. B., Antonets V.D., Lomzov A.A., Kaplina O.N., Ilyichev A.A., Karpenko L.I. Artificial Anti-HIV-1 Immunogen Comprising Epitopes of Broadly Neutralizing Antibodies 2F5, 10E8, and a Peptide Mimic of VRC01 Discontinuous Epitope // *Vaccines (Basel)*. 2019. Vol. 7. Is. 3. P. 83. DOI: 10.3390/vaccines7030083.
9. Gruell H., Klein F. Antibody-mediated prevention and treatment of HIV-1 infection // *Retrovirology*. 2018. Vol. 15. Is. 1. P. 73. DOI: 10.1186/s12977-018-0455-9.
10. Jardine J.G., Kulp D.W., Havenar-Daughton C., Sarkar A., Birney B., Sok D., Sesterhenn F., Ereño-Orbea J., Kalyuzhniy O., Deresa I., Hu X., Spencer S., Jones M., Georgeson E., Adachi Y., Kubitz M., deCamp A.C., Julien J.P., Wilson I.A., Burton D.R., Crotty S., Schief W.R. HIV-1 broadly neutralizing antibody precursor B cells revealed by germline-targeting immunogen // *Science*. 2016. Vol. 351. Is. 6280. P. 1458-1463. DOI: 10.1126/science.aad9195.

11. Chikaeв A.N., Bakulina A.Yu., Burdick R.C., Karpenro L.I., Pathak V.K., Ilyichev A.A. Selection of peptide mimics of HIV-1 epitope recognized by neutralizing antibody VRC01 // PLOS ONE - 2015. – Vol. 10. № 3. DOI: 10.1371/journal.pone.0120847.
12. Mascola J.R., Kwong P.D, Xu K., Acharya P., Kong R., Cheng C., Chuang G.Y., Liu K., Louder M.K., O'Dell S., Rawi R., Sastry M., Shen C.H., Zhang B., Zhou T., Asokan M., Bailer R.T., Chambers M., Chen X., Choi C.W., Dandey V.P., Doria-Rose N.A., Druz A., Eng E.T., Farney S.K., Foulds K.E., Geng H., Georgiev I.S., Gorman J., Hill K.R., Jafari A.J., Kwon Y.D., Lai Y.T., Lemmin T., McKee K., Ohr T.Y., Ou L., Peng D., Rowshan A.P., Sheng Z., Todd J.P., Tsybovsky Y., Viox E.G., Wang Y., Wei H., Yang Y., Zhou A.F., Chen R., Yang L., Scorpio D.G., McDermott A.B., Shapiro L., Carragher B., Potter C.S. Epitope-based vaccine design yields fusion peptide-directed antibodies that neutralize diverse strains of HIV-1 // Nat Med. 2018. Vol. 24. Is. 6. P. 857-867. DOI: 10.1038/s41591-018-0042-6.
13. Mascola J.R., Kwong P.D, Wang H., Cheng C., Dal Santo J. L., Shen C.H., Bylund T., Henry A.R., Howe C.A., Hwang J., Morano N.C., Morris D.J., Pletnev S., Roark R.S., Zhou T., Hansen B.T., Hoyt F.H., Johnston T.S., Wang S., Zhang B., Ambrozak D.R., Becker J.E., Bender M.F., Changela A., Chaudhary R., Corcoran M., Corrigan A.R., Foulds K.E., Guo Y., Lee M., Li Y., Lin B.C., Liu T., Louder M.K., Mandolesi M., Mason R.D., McKee K., Nair V., O'Dell S., Olia A.S., Ou L., Pegu A., Raju N., Rawi R., Roberts-Torres J., Sarfo E.K., Sastry M., Schaub A.J., Schmidt S.D., Schramm C.A., Schwartz C.L., Smith S.C., Stephens T., Stuckey J., Teng I.T., Todd J.P., Tsybovsky Y., Van Wazer D.J., Wang S., Doria-Rose N.A., Fischer E.R., Georgiev I.S., Karlsson Hedestam G.B., Sheng Z., Woodward R.A., Douek D.C., Koup R.A., Pierson T.C., Shapiro L., Shaw G.M. Potent and broad HIV-1 neutralization in fusion peptide-primed SHIV-infected macaques // Cell. 2024. Vol. 187. Is. 25 P. 7214-7231. DOI: 10.1016/j.cell.2024.10.003.
14. Рудометов А.П., Андреева Н.Б., Кисакова Л.А., Ильичева Т.Н., Карпенко Л.И. Разработка ВИЧ-иммуногенов, направленных на индукцию широконейтрализующих ВИЧ-1 антител // Журнал инфектологии. 2023. Т. 15. № 2 С. 2. С. 107-108. EDN QUXSKZ.
15. Seabright G.E., Doores K.J., Burton D.R., Crispin M. Protein and Glycan Mimicry in HIV Vaccine Design // J Mol Biol. 2019. Vol. 431. Is. 12. P. 2223–2247. DOI: 10.1016/j.jmb.2019.04.016.
16. Cohen J. Combo of two HIV vaccines fails its big test // Science. 2020. Vol. 367. Is. 6478. P. 611-612. DOI: 10.1126/science.367.6478.611.
17. Kijak G.H., Tovanabutra S., Rerks-Ngarm S., Nitayaphan S., Eamsila C., Kunasol P., Khamboonruang C., Thongcharoen P., Namwat C., Prem Sri N., Benenson M., Morgan P., Bose M., Sanders-Buell E., Paris R., Robb M.L., Birx D.L., De Souza M.S., McCutchan F.E., Michael N.L., Kim J.H. Molecular evolution of the HIV-1 Thai epidemic between the time of RV144 immunogen

selection to the execution of the vaccine efficacy trial. 2013. Vol. 87. Is. 23. P. 13084. DOI: 10.1128/JVI.03070-12.

18. Klasse P.J., Ketas T.J., Cottrell C.A., Ozorowski G., Debnath G., Camara D., Francomano E. Epitopes for neutralizing antibodies induced by HIV-1 envelope glycoprotein BG505 SOSIP trimers in rabbits and macaques // PLoS Pathog. 2018. Vol. 14. Is. 2. P. e1006913. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006913.

19. Liu J., Jaijyan D.K., Tang Q., Hua Zhu. Promising Cytomegalovirus-Based Vaccine Vector Induces Robust CD8+ T-Cell Response // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20. Is. 18. P. 4457. DOI:10.3390/ijms20184457.

20. Santra S., Liao H.X., Zhang R., Muldoon M., Watson S., Fischer W., Theiler J., Szinger J., Balachandran H. Mosaic vaccines elicit CD8+ T lymphocyte responses that confer enhanced immune coverage of diverse HIV strains in monkeys // Nat Med. 2010. Vol. 16. Is. 3. P. 324-328. DOI: 10.1038/nm.2108.

21. Barouch D.H., Stephenson K.E., Borducchi E.N., Smith K., Stanley K., McNally A.G., Liu J., Abbink P., Maxfield L.F., Seaman M.S., Dugast A.S., Alter G., Protective efficacy of a global HIV-1 mosaic vaccine against heterologous SHIV challenges in rhesus monkeys // Cell. 2013. Vol. 155. Is. 3. P. 531-539. DOI:10.1016/j.cell.2013.09.061.

22. Стомба Л.Ф., Кротков В.Т., Павельев Д.И., Мельников С.А., Лебедев В.Н., Борисевич С.В. Анализ и перспективы применения рекомбинантного вируса вакцины, штамм MVA, в качестве вектора при разработке вакцин против заболеваний, вызванных вирусами иммунодефицита человека и обезьян // Проблемы особо опасных инфекций. 2019. № 2. С. 37-44. DOI: 10.21055/0370-1069-2019-2-37-44.

23. Pardi N., Hogan M.J., Porter F.W., Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology // Nat Rev Drug Discov. 2018. Vol. 17. Is. 4. P. 261-279. DOI: 10.1038/nrd.2017.243.

24. Zhang C., Maruggi G., Shan H., Li J. Advances in mRNA Vaccines for Infectious Diseases // Front Immunol. 2019. Is. 10. P. 594. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00594.

25. Moyo N., Vogel A.B., Buus S., Erbar S., Wee E.G. Efficient Induction of T Cells against Conserved HIV-1 Regions by Mosaic Vaccines Delivered as Self-Amplifying mRNA // Mol Ther Methods Clin Dev. 2018. Is. 12. P. 32-46. DOI: 10.1016/j.omtm.2018.10.010.

26. Карпенко Л.И., Бажан С.И., Богрянцева М.П., Рындюк Н.Н., Гинько З.И., Кузубов В.И., Лебедев Л.Р., Каплина О.Н., Регужева А.Ю., Рыжиков А.Б., Усова С.В., Орешкова С.Ф., Нечаева Е.А., Даниленко Е.Д., Ильичев А.А. Комбинированная вакцина против ВИЧ-1 на основе искусственных полиэпитопных иммуногенов: результаты I фазы клинических испытаний // Биоорганическая химия. 2016. Т. 42. № 2. С. 191–204. DOI: 10.7868/S0132342316020068.