

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-67-75>

Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность

В. Н. Борисова¹, Р. Й. Максвитис², Р. В. Иванов², Т. А. Семененко^{*3}

¹ ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ», Москва

² ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА», Москва

³ ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» Минздрава, Москва

Резюме

Актуальность. В России завершена III фаза клинических исследований отечественной трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп, содержащей протективные антигены, которые обеспечивают защиту от «диких» форм вируса гепатита В субтипов ay и ad, а также детерминанту серотипа ay с мутацией G145R. **Цель.** Оценка влияния новой рекомбинантной поливакцины против гепатита В «Бубо-Унигеп» на жизненно важные функции и лабораторные показатели у ранее не привитых лиц взрослой здоровой популяции. **Материалы и методы.** Проведено рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности препарата Бубо®-Унигеп (ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») у ранее не привитых здоровых взрослых лиц (n = 166) по протоколу, разработанному контрактной исследовательской организацией «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА» на базе восьми клинических центров Российской Федерации. **Результаты и обсуждение.** Анализ изученных параметров на всем протяжении исследования (частота и тяжесть развития нежелательных явлений, данные физикального обследования добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов и др.) позволил установить высокий профиль безопасности препарата Бубо®-Унигеп, который оказался практически ареактогенным, не вызывая развития целевых (таргетированных) местных и системных поствакцинальных нежелательных явлений. **Заключение.** Широкий спектр специфичности иммунного ответа наряду с высокой безопасностью и ареактогенностью вакцины Бубо®-Унигеп, производство которой возможно осуществлять по полному технологическому циклу без использования субстанций импортного производства, позволят повысить эффективность вакцинопрофилактики гепатита В.

Ключевые слова: гепатит В, вакцинопрофилактика, серотипы ay, ad, эскейп-мутанты, G145R, поствакцинальный иммунитет
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Борисова В. Н., Максвитис Р. Й., Иванов Р. В. и др. Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо-Унигеп»: реактогенность, безопасность и иммунологическая эффективность. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2024;23(3):67-75. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-67-75>

New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Reactogenicity, Safety and Immunological Efficacy

VN Borisova¹, RY Maksvitis², RV Ivanov², TA Semenenko^{**3}

¹ Closed Joint-Stock Company Research and Production Company «Combiotech», Moscow

² «R&D Pharma», Moscow

³ National Research Center of Epidemiology and Microbiology named after N.F. Gamaleya, Moscow

Abstract

Relevance. In Russia, phase III of clinical trials of the domestic trivalent vaccine Bubo®-Unigep, containing protective antigens that provide protection against “wild” forms of the hepatitis B virus subtypes ay and ad, as well as the determinant of serotype ay with the G145R mutation, has been completed. **Aim.** Evaluation of the effect of the new recombinant polyvaccine against hepatitis B «Bubo-Unigep» on vital functions and laboratory parameters in previously unvaccinated individuals in an adult healthy population. **Materials and methods.** A randomized multicenter clinical study was conducted to assess the reactogenicity, safety

* Для переписки: Семененко Татьяна Анатольевна, д. м. н., профессор, главный научный сотрудник отдела эпидемиологии, ФГБУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ, 123098, Москва, ул. Гамалеи, 18. +7 (903) 184-53-82, semenenko@gamaleya.org. ©Борисова В. Н. и др.

** For correspondence: Semenenko Tatiana A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, Epidemiology Department, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology, 18, st. Gamaleya, Moscow, 123098, Russia. +7 (903) 184-53-82, semenenko@gamaleya.org. ©Borisova VN, et al.

and immunogenicity of Bubo®-Unigep (CJSC NPC «COMBIOTECH») in previously unvaccinated healthy adults (n = 166). The study performed according to the protocol developed by the contract research organization «R&D Pharma» at eight clinical centers located in Russian Federation. **Results and discussion.** Analysis of the studied parameters throughout the study (frequency and severity of adverse events, physical examination data of volunteers with assessment of vital signs, laboratory test results, etc.) made it possible to establish a high safety profile of Bubo®-Unigep vaccine, which turned out to be virtually areactogenic without causing development of targeted local and systemic post-vaccination adverse events. **Conclusion.** The wide range of specificity of the immune response, along with the high safety and reactogenicity of the Bubo®-Unigep vaccine, the production of which can be carried out through a full technological cycle without the use of imported substances, will increase the effectiveness of hepatitis B prevention.

Keywords: hepatitis B, vaccine prevention, serotypes ay, ad, escape mutants, G145R, post-vaccination immunity
No conflict of interest to declare.

For citation: Borisova VN, Maksvitis RY, Ivanov RV et al. New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo®-Unigep): reactogenicity, safety and immunological efficacy. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2024;23(3):67-75 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-3-67-75>

Введение

Проблема гепатита В (ГВ) не теряет актуальности в связи с его широкой распространенностью, возможностью формирования хронической формы заболевания с развитием цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, высокими показателями летальности. По данным ВОЗ, в 2022 г. в мире насчитывалось 254 млн человек, живущих с хроническим ГВ (ХГВ), при этом ежегодно происходит около 1,2 млн новых случаев инфицирования [1]. В ответ на серьезную угрозу, которую представляет ГВ для общественного здравоохранения в 2016 г. Всемирная ассамблея здравоохранения приняла Глобальную стратегию ВОЗ на 2016–2021 гг., в которой определены ключевые мероприятия по его ликвидации [2]. В мае 2022 г. ВОЗ представила ряд новых комплексных стратегий в отношении вирусных гепатитов (В и С) на длительный период (2022–2030 гг.) и рекомендовала всем странам мира расширить масштабы и качество профилактики и диагностики гепатитов В и С к 2030 г. [3].

Несмотря на отсутствие этиотропных препаратов для лечения ГВ, достижение основной амбициозной цели – снижения глобального бремени инфекции к 2030 г. потенциально возможно благодаря наличию эффективной вакцинопрофилактики. В России вакцинация против ГВ была включена в Национальный календарь профилактических прививок в 1996 г. В результате реализации программы массовой иммунизации населения РФ были достигнуты значительные успехи в борьбе с острым ГВ (ОГВ), заболеваемость которым за последнее десятилетие снизилась в 4,6 раза, достигнув рекордно низкого уровня за все годы наблюдения. В то же время заболеваемость ХГВ в 2022 г. в РФ увеличилась на 42,5% в сравнении с 2021 г., что свидетельствует о высокой активности эпидемического процесса и отсутствии тенденции к снижению заболеваемости [4]. Таким образом, несмотря на проводимую широкомасштабную вакцинацию против ГВ, а также осуществление других

противоэпидемических мероприятий, продолжается распространение вируса ГВ (ВГВ). Такая ситуация во многом обусловлена разнообразными механизмами, сформировавшимися в ходе эволюции вируса и способствующими его выживанию в условиях иммунологического прессинга [5].

Одной из возможных причин субоптимальной эффективности вакцинации является несоответствие между серотипом поверхностного антигена ВГВ (HBsAg), входящего в состав вакцинных препаратов, и генетическим разнообразием штаммов ВГВ, циркулирующих на конкретной территории. В настоящее время наиболее широко используемыми являются содержащие рекомбинантный HBsAg вакцины второго поколения, которые в основном являются одновалентными (включая один из субтипов HBsAg – ауw, адw и адr). В нескольких независимых исследованиях генетической гетерогенности ВГВ на территории РФ была выявлена циркуляция трех его генотипов (А, С и D) с доминированием во всех регионах генотипа D серотипа ау [6–9]. Использование вакцин, содержащих только антигенную детерминанту ад, не гарантирует максимальную защиту при инфицировании гетерологичным серотипом ВГВ и может стать причиной возникновения случаев ГВ среди привитых [6].

Однако с учетом миграционной ситуации в стране, приведшей к нарастанию циркуляции ВГВ серотипа ад, было принято решение о защите населения двухвалентной вакциной, разработанной ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» и содержащей обе антигенные детерминанты, что является более предпочтительным и соответствует приказу Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» [10,11].

Другой важной причиной распространения ВГВ в условиях широкомасштабной вакцинации является возникновение мутаций «ускользания» (эскейп-мутаций) в S-гене, в области, соответствующей а-детерминанте HBsAg. Многочисленные

мутации, которым подвержен ВГВ на фоне высокой репродуктивной активности, привели к значимой адаптационной изменчивости популяции вируса, что обусловлено реализацией возбудителем стратегии выживания в условиях давления нарастающего иммунитета популяции хозяина в ходе эпидемического процесса [12]. Наиболее распространенной и хорошо изученной мутацией является вариант ВГВ с заменой аминокислотного остатка глицина на аргинин в положении 145 (G145R), возникающей в результате точечной мутации (G на A) в нуклеотидной позиции 587 [13–15]. Замены в последовательности нуклеотидов в S-регионе генома ВГВ приводят к конформационным изменениям вирусных белков оболочки и ряд эпитопов а-детерминанты HBsAg изменяется настолько существенно, что специфические антитела анти-HBs практически полностью теряют способность взаимодействовать с мутантным вариантом HBsAg.

Массовая вакцинация против ГВ, реализуемая во многих странах мира в ранге национального календаря прививок, а также использование противовирусных препаратов для лечения ХГВ, способствуют преимущественной селекции и распространению мутантных форм ВГВ, которые не выявляются тестами, основанными на иммунодетекции HBsAg и «ускользают» от протективного действия поствакцинального иммунитета [16–18]. Результаты отечественных и зарубежных исследований ставят на повестку дня вопрос о необходимости создания вакцин нового поколения, обеспечивающих индукцию протективного иммунитета как против «дикого» типа, так и против HBsAg-мутантных вариантов ВГВ [19–21].

В настоящее время в мире не существует зарегистрированной вакцины, активной в отношении эскейп-мутанта G145R [22]. Однако актуальность проблемы требует активизации усилий по внедрению вакцины, которая бы стимулировала развитие гуморального ответа, направленного как против отдельных субтипов ВГВ (ay и ad), так и против эпитопов наиболее распространенного мутанта G145R. Предполагается, что за счет расширения специфичности иммунного ответа такая поливакцина нового поколения существенно увеличит эффективность вакцинации против гепатита В.

С учетом поставленных задач компанией ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ» была сконструирована новая трехвалентная вакцина Бубо®-Унигеп, которая содержит протективные антигены, обеспечивающие защиту от «диких» форм ВГВ субтипов ay и ad, а также детерминанту серотипа ay с мутацией G145R [23]. Таким образом, разработка вакцины против ГВ двигалась в направлении увеличения ее поливалентности для повышения уровня серопroteкции. На сегодняшний день завершена III фаза клинических исследований данной вакцины, расширяющей спектр специфичности иммунного ответа [11].

Цель исследования – оценка влияния новой рекомбинантной трехвалентной вакцины Бубо®-Унигеп против гепатита В на жизненно важные функции и лабораторные показатели у ранее не привитых лиц взрослой здоровой популяции.

Материалы и методы

Проведено рандомизированное многоцентровое клиническое исследование по оценке реактогенности, безопасности и иммуногенности препарата Бубо®-Унигеп (трехвалентная вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая, ЗАО НПК «КОМБИОТЕХ») у ранее не привитых здоровых взрослых лиц. Данное исследование проведено по протоколу RDPH_17_12 на основании разрешения, выданного Министерством здравоохранения Российской Федерации № 580 от 04.10.2019 г. на базе восьми клинических центров.

Препарат Бубо®-Унигеп представляет собой трехвалентную вакцину, которая содержит сорбированные на алюминии гидроксиде белки с антигенными детерминантами HBsAg серотипов ay и ad, а также детерминанту серотипа ay с мутацией G145R. Белки синтезированы рекомбинантными штаммами метилотрофных дрожжей *Hansenula polymorpha*. Это является главным отличием данного препарата от вакцины гепатита В рекомбинантной дрожжевой (регистрационный номер Р №000738/01 от 19.11.2007 г.). Доза вакцины – 30 мкг белка в 1 мл суспензии. Препарат не содержит консервантов.

В исследовании приняли участие 166 здоровых добровольцев, рандомизированных в соотношении 1:1 в каждую из двух параллельных групп, получавших препараты «Бубо®-Унигеп» и «Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая», по 83 участника в каждую группу. Иммунизацию новой вакциной Бубо®-Унигеп в полном объеме получил 81 человек. Отбор добровольцев осуществлялся в соответствии с критериями включения/исключения. Критериями включения являлись взрослые мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет с отсутствием тяжелой соматической патологии, серонегативные к HBsAg, анти-HBc и анти-HBs антителам. Информированное согласие пациентов было получено и оформлено в соответствии с локальными регламентами и правилами надлежащей клинической практики с соблюдением этических принципов, изложенных в Хельсинкской декларации. До получения информированного согласия всем потенциальным участникам предоставлялась информация о проводимом исследовании, как в устном, так и в письменном виде, на русском языке и на доступном для понимания уровне без использования специальной терминологии. У каждого участника была возможность обсудить процесс исследования и его альтернативы с исследователем.

Основными критериями исключения служило применение любых незарегистрированных медикаментозных

средств или вакцин, а также применение иммуносупрессоров или других иммуномодулирующих препаратов в течение 6 месяцев до начала исследования; острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострение хронической патологии; для женщин – беременность и кормление грудью. Кроме того, отводом для включения в исследование являлись такие анамнестические данные, как: наличие ВИЧ-инфекции, сифилиса, гепатита В или С; алкогольной или наркотической зависимости; психических расстройств; вакцинации против ГВ в анамнезе; участие в другом клиническом испытании в течение 3 месяцев до включения в настоящее исследование.

У всех добровольцев проводили физикальный осмотр с определением значений таких жизненно важных показателей, как температура, систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД), частота сердечных сокращений (ЧСС) и дыхательных движений (ЧДД).

Исследуемый препарат Бубо®-Унигеп, суспензия для внутримышечного введения, ампулы по 1 мл, содержащие 30 мкг HBsAg (серотипы ay, ad, ay G145R), вводили в дельтовидную мышцу плеча в течение 6 месяцев по схеме 0–1–6 месяцев. Все участники в ходе исследования прошли стандартное лабораторное обследование: образцы крови были взяты во время скринингового визита (за несколько дней до вакцинации), а также в динамике наблюдения после введения 1-й, 2-й, и 3-й вакцинации. Клинический анализ крови включал определение гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ; биохимические исследования – определение общего билирубина, аминотрансфераз, глюкозы, щелочной фосфатазы и других показателей. Образцы мочи исследовали во время скрининга, перед второй вакцинацией и через месяц после нее для определения содержания белка, глюкозы, клеточных элементов, солей, удельного веса. В качестве характеризующего показателя безопасности использовали частоту случаев выхода значений клинических и лабораторных показателей за пределы допустимых границ.

Оценку напряженности поствакцинального иммунитета к ГВ проводили с помощью набора реагентов ARCHITECT Anti-HBs Reagent Kit (Abbott Laboratories, США), использующей технологию двуступенчатого хемилюминесцентного иммуноанализа на микрочастицах, по количественному определению анти-HBs в сыворотке крови.

Переносимость и реактогенность вакцины Бубо®-Унигеп оценивали по результатам наблюдения за добровольцами в течение всего периода изучения согласно протоколу исследования. В процессе наблюдения учитывали выраженность местных реакций (боль, пальпаторная реакция, эритема, инфильтрат) и системных реакций (тошнота/рвота, головная боль, усталость, мышечные/суставные боли, зуд/сыпь). Кодирование нежелательных явлений в исследовании проводилось

с использованием медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA. Информация по нежелательным явлениям, возникшим после назначения препарата, была обобщена в виде числа добровольцев и общего количества нежелательных явлений.

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием рангового дисперсионного анализа Фридмана (χ^2), коэффициент согласия Кендалла (r) со степенью свободы (cc) Уровень значимости результатов принят при $p < 0,05$. Расчеты осуществлены с применением программного пакета SPSS 22 (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY: IBM Corp.) и среды программирования R Statistical Software (v4.0.3; R Core Team 2020).

Результаты и обсуждение

В группу лиц, получавших новую вакцину Бубо®-Унигеп, было включено 83 здоровых добровольца мужского (51,8%, 43/83) и женского (48,2%, 40/83) пола в возрасте от 18 до 45 лет (Me: 32,0; Min: 18,0; Max: 45,0 M(SD): 32,5 (6,1); 95% ДИ [31,2–33,9]). Иммунизацию в полном объеме получил 81 человек, два участника были исключены из исследования (один – из-за незапланированной беременности и один – в связи с несоблюдением протокола).

Оценку безопасности и реактогенности вакцины Бубо®-Унигеп проводили на основании мониторинга физикальных данных, результатов лабораторного обследования и других параметров в сроки, предусмотренные протоколом исследования.

Определение показателей жизненно важных функций у добровольцев показало, что они оставались практически неизменными на протяжении всего периода исследования. Анализ динамики функциональных параметров (температура, САД, ДАД, ЧСС и ЧДД), проведенный с использованием рангового критерия Фридмана и конкордации Кендалла, не выявил статистически значимых различий. Наблюдаемые изменения основных функциональных показателей носили естественный характер и не были связаны с применением вакцинного препарата.

При исследовании динамики показателей общего анализа крови у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп, была установлена их стабильность на протяжении всего периода исследования, статистически значимые различия были выявлены только в отношении содержания лейкоцитов. Так, во время скрининга их содержание в образцах крови группы добровольцев составляло $[6,3 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$, в то время как после 1-й, 2-й и 3-й вакцинации этот показатель имел тенденцию к постепенному нарастанию и был равен соответственно $[6,6 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,052$), $[6,7 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,016$), $[6,7 \pm 0,2] \times 10^9/\text{л}$ ($p = 0,02$) (табл. 1, рис. 1).

Умеренное, но устойчивое повышение уровня лейкоцитов крови, по-видимому, объясняется

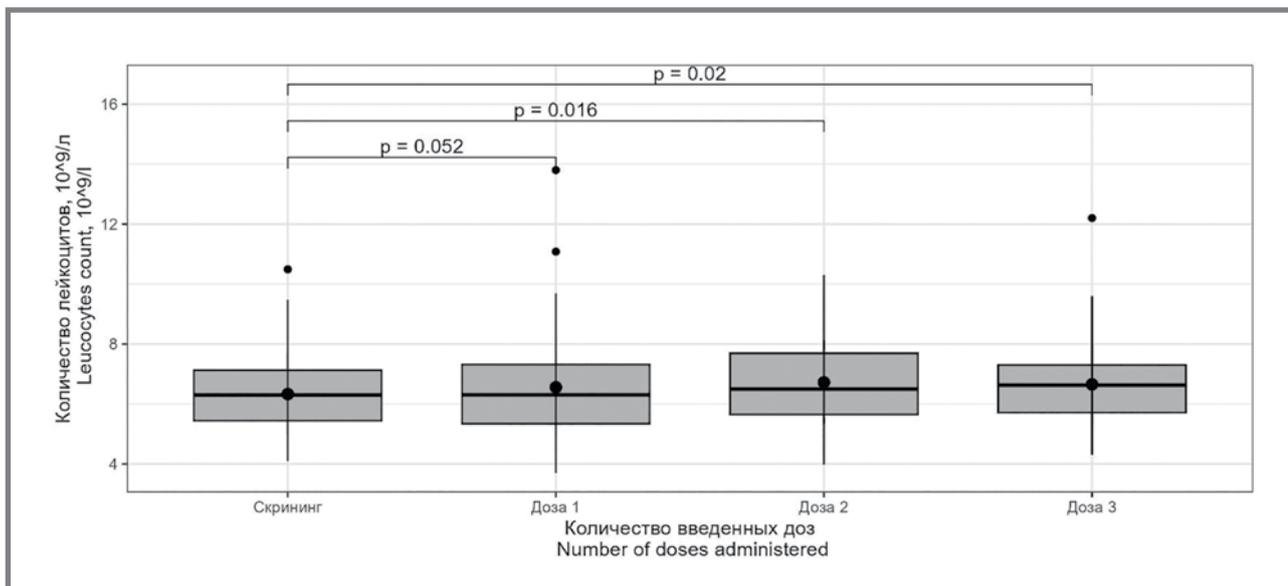
Таблица 1. Уровень лейкоцитов крови у лиц, вакцинированных препаратом Бубо®-Унигеп, в динамике наблюдения

Table 1. The level of blood leukocytes in persons vaccinated with Bubo® -Unigep in the dynamics of observation

Визиты Visits	N	Среднее Mean	Стандарт. отклонение Standard deviation	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Скрининг Screening	83	6,33	1,35	6,30	4,10	10,49
После 1-й вакцинации After 1st vaccination	83	6,56	1,66	6,31	3,70	13,80
После 2-й вакцинации After 2nd vaccination	83	6,72	1,41	6,50	3,98	10,30
После 3-й вакцинации After 3rd vaccination	81	6,65	1,33	6,63	4,30	12,20

Рисунок 1. Количество лейкоцитов у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 1. The values of leucocytes count in persons immunized with the Bubo®-Unigep vaccine according to the standard scheme in three doses, in the dynamics of observation



системной реакцией на очередную вакцинацию. Обнаруженное повышение концентрации лейкоцитов крови не несет клинической значимости, поскольку является незначительным в абсолютном выражении. Следует также отметить, что у подавляющего большинства добровольцев (96,4–98,8%) концентрация лейкоцитов крови оставалась в пределах нормы в течение всего периода исследований.

Анализ динамики биохимических маркеров не выявил статистически значимых различий в период скрининга и после очередной вакцинации. Исключением является приближающееся к уровню статистической значимости, но незначительное в абсолютном выражении, повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) после 2-й вакцинации (с $19,1 \pm 0,8$ Ед/л – во время скрининга до $21,3 \pm 1,2$ Ед/л – после 2-й вакцинации; $p = 0,073$; табл. 2), а также тенденция к снижению уровня общего холестерина, отмеченная после 3-й вакцинации (с $4,9 \pm 0,67$ ммоль/л – во время скрининга до $4,78 \pm 0,769$ ммоль/л – после 3-й вакцинации;

$p = 0,052$; табл. 3, рис. 3). Обнаруженные изменения биохимических показателей носят естественный характер и не несут клинической значимости.

При исследовании динамики количественных показателей анализа мочи у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп, было выявлено умеренное, но приближающееся к уровню статистической значимости повышение плотности мочи: χ^2 ($n = 81$, $ss = 3$) = 6,526; $p = 0,0887$, а также снижение pH мочи после 3-й вакцинации. Так, значение pH во время скрининга составило $5,9 \pm 0,1$ vs $5,7 \pm 0,1$ после 3-й вакцинации ($p = 0,043$). Выявленные изменения количественных показателей мочи не имели клинической значимости, так как являются незначительными в абсолютном выражении. Контрольное исследование мочи, проведенное в конце периода наблюдения, свидетельствовало о нормализации показателей общего анализа мочи у всех добровольцев.

Согласно критериям оценки, препарат Бубо®-Унигеп был эффективен в достижении показателей,

Таблица 2. Динамика уровня АЛТ у лиц, вакцинированных препаратом Бубо®-Унигеп
Table 2. Dynamics of ALT levels in individuals vaccinated with Bubo®-Unigep

Визиты Visits	N	Среднее Mean	Стандарт. отклонение Standard deviation	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Скрининг Screening	83	19,1	6,9	17,9	9,3	37,2
После 1-й вакцинации After 1st vaccination	83	20,4	7,1	18,7	8,1	43,4
После 2-й вакцинации After 2nd vaccination	83	21,3	10,8	18,9	7,9	94,0
После 3-й вакцинации After 3rd vaccination	81	20,5	8,5	19,0	4,0	44,0

Рисунок 2. Оценка уровня АЛТ у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 2. The values of ALT activity in persons immunized with the Bubo® -Unigep vaccine according to the standard scheme in three doses, in the dynamics of observation

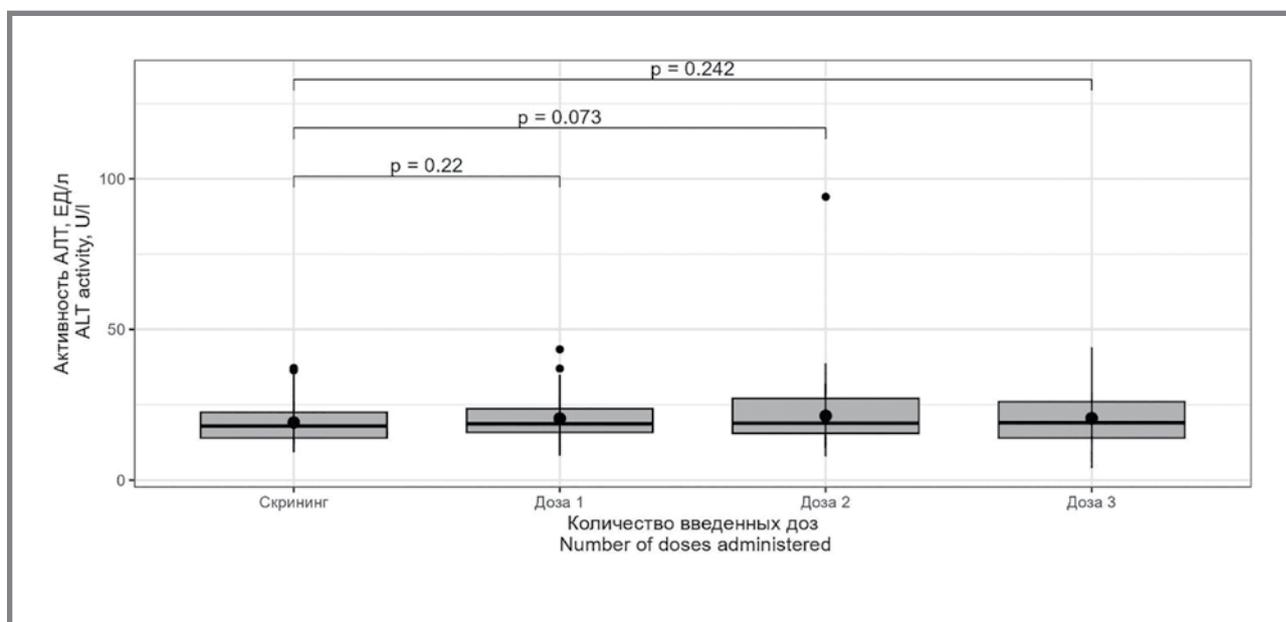


Таблица 3. Динамика уровня общего холестерина у лиц, вакцинированных препаратом Бубо®-Унигеп
Table 3. Dynamics of total cholesterol levels in individuals vaccinated with Bubo®-Unigep

Визиты Visits	N	Среднее Mean	Стандарт. отклонение Standard deviation	Медиана Median	Минимум Minimum	Максимум Maximum
Скрининг Screening	83	4,9	0,674	4,9	3,3	7,2
После 1-й вакцинации After 1st vaccination	83	4,89	0,71	4,94	3,1	7
После 2-й вакцинации After 2nd vaccination	83	4,82	0,628	4,9	3,32	6,7
После 3-й вакцинации After 3rd vaccination	81	4,78	0,769	4,8	3	7,2

представленных концентрацией анти-НВs (наблюдаемая переменная) и показателем серопротекции (производная переменная), определенными через 7 месяцев (на 210-й день) после первой вакцинации, о чем свидетельствует статистически значимое повышение уровня антител (рис. 4).

Полученные результаты показывают, что комбинированный препарат Бубо®-Унигеп эффективно индуцирует протективный гуморальный иммунный ответ, направленный против главного кластера В-клеточных эпитопов ВГВ. Показатель серопротекции в группе добровольцев в точке «Месяц 7» составил 96,3%.

Рисунок 3. Значения уровня общего холестерина у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 3. The values of the total cholesterol level in persons immunized with the Bubo®-Unigep vaccine according to the standard scheme in three doses, in the dynamics of observation

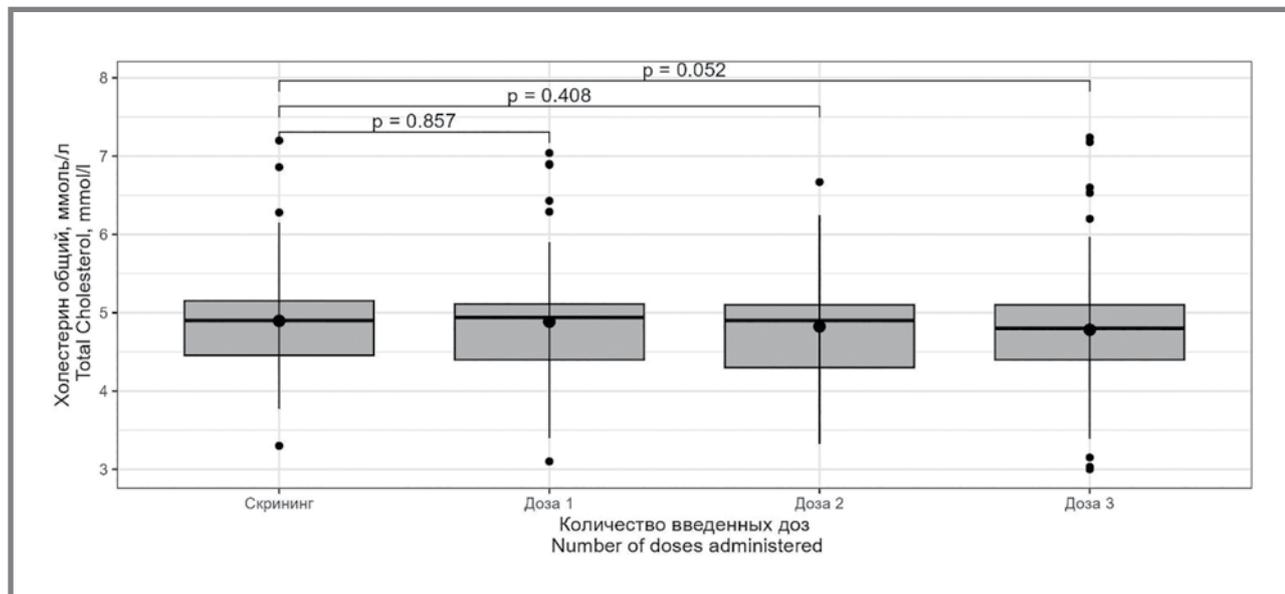
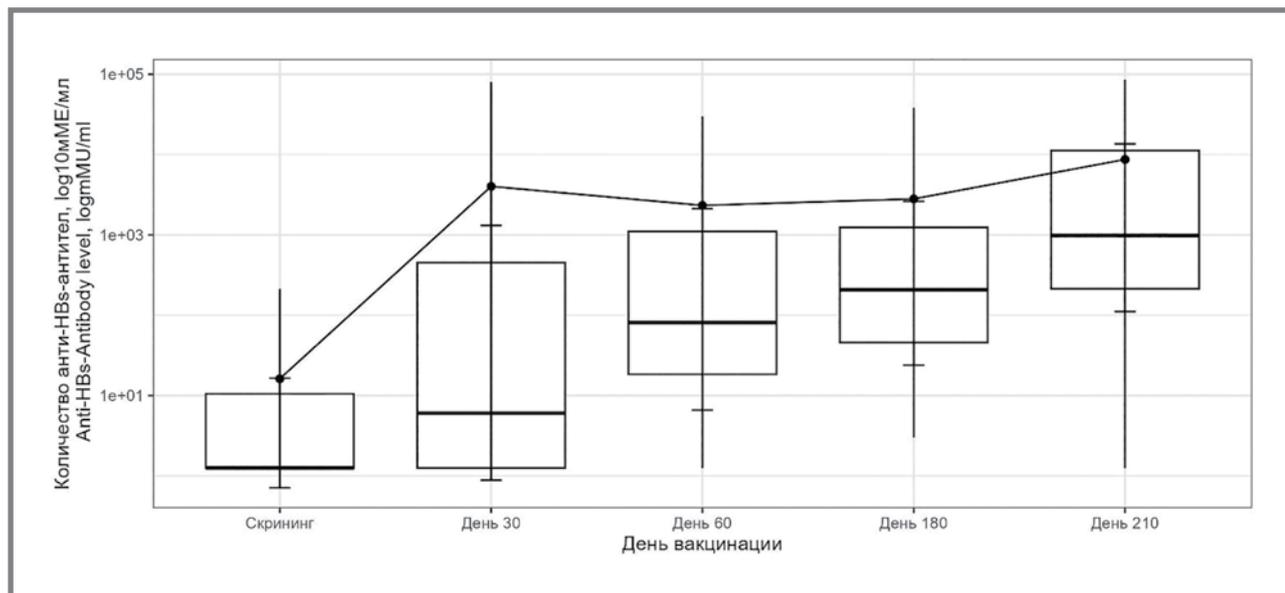


Рисунок 4. Концентрации анти-НВs антител у лиц, получавших вакцину Бубо®-Унигеп по стандартной схеме, в динамике наблюдения

Figure 4. Dynamics of the concentration of anti-HBs antibodies in individuals who received the Bubo®-Unigep vaccine according to the standard three-dose scheme



Примечание: $\chi^2 (n = 81, ss = 4) = 174,783; p < 0,00001; r = 0,539$; Средн. ранг $r = 0,534$.
 Note: $\chi^2 (n = 81, df = 4) = 174,783; p < 0,00001; r = 0,539$; average rank $r = 0,534$.

Оценка дополнительных параметров эффективности показала, что исследуемая вакцина Бубо®-Унигеп не уступает вакцине гепатита В рекомбинантной дрожжевой в достижении вторичных конечных точек.

Регулярный мониторинг безопасности после введения вакцины подтвердил, что риск развития побочных реакций является минимальным, а польза от их применения многократно превышает возможные нежелательные явления (НЯ), которые существуют у любого медицинского

препарата, включая вакцинные. Оценка реактогенности вакцины Бубо®-Унигеп проводилась на всем протяжении исследования. При иммунизации добровольцев показатели средних концентраций суммарного иммуноглобулина Е (IgE), как фактора риска развития системных реакций, оставались в пределах нормы, что свидетельствует об отсутствии аллергенных свойств у вакцины Бубо®-Унигеп, не содержащей консервант. В ходе исследования у 38 человек зарегистрированы НЯ легкой степени тяжести, большинство из которых

Original Articles

были связаны с локальной реакцией в месте инъекции. На втором и третьем месте по частоте встречаемости отмечены «ощущение чувства усталости» и «головная боль», симптомы которых в 6 из 15 и 2 из 14 эпизодов соответственно, не имели отношения к введению препарата. За период наблюдения было зарегистрировано 2 случая COVID-19 и 3 эпизода ОРВИ, которые были классифицированы как НЯ средней тяжести. Частота интеркуррентных заболеваний не зависела от срока введения вакцины. Ни один из добровольцев не был исключен исследователями по причинам, связанным с опасностью иммунизации для здоровья, или какими-либо другими обстоятельствами. Случаев серьезных НЯ и смертельных исходов не зафиксировано. Ни один эпизод развития НЯ не привел к отмене вакцинации и/или исключению участника из исследования.

Заключение

Анализ изученных параметров на всем протяжении исследования (частота и тяжесть развития нежелательных явлений, данные физикального обследования добровольцев с оценкой жизненно важных показателей, результаты лабораторных анализов и др.) позволил установить высокий

профиль безопасности новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В. Препарат Бубо®-Унигеп оказался практически ареактогенным, так как не вызывал развития целевых (таргетированных) местных и системных поствакцинальных нежелательных явлений.

Включение в состав вакцинного препарата двух актуальных серотипов ВГВ, которые являются эндемичными и преобладают на территории Российской Федерации, а также серотипа ау с мутацией G145R, позволяют расширить спектр специфичности иммунного ответа, повысить порог инфицирования и уменьшить число случаев заболевания ГВ.

Задача по повышению эффективности иммунизации населения может быть успешно решена с использованием отечественной вакцины Бубо®-Унигеп, производство которой возможно осуществлять по полному технологическому циклу без использования субстанций импортного производства. В рамках реализации программы импортозамещения регистрация комбинированной вакцины против гепатита В в установленном порядке и внедрение ее в практику здравоохранения следует рассматривать как важную составляющую национальной безопасности Российской Федерации вне зависимости от внешней экономической конъюнктуры.

Литература

1. World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. 9 April 2024. Доступно на: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (дата обращения 30 апреля 2024).
2. World Health Organization. WHO; Geneva: 2016. *Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021*. 2016.
3. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Доступно на: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>. (дата обращения 30 апреля 2024)
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2022 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. 368 с.
5. Han Q, Zhang C, Zhang J, Tian Z. The role of innate immunity in HBV infection. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35(1): 23–38. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0331-y>
6. Чуланов В. П., Семененко Т. А., Карандашова И. В. и др. Современный взгляд на проблему выбора вакцины против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2017;16(4):65–72. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
7. Семененко Т. А., Ярош Л. В., Баженов А. И. и др. Эпидемиологическая оценка распространенности «скрытых» форм и HBsAg-мутантов вируса гепатита В у гематологических больных. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2012;6(67):9–14.
8. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Семененко Т. А., Крымский М. А. Проблемы современной стратегии вакцинации против гепатита В. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2017;16(4):58–63. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
9. Крымский М. А., Крымский Р. М., Буданов М. В. и др. Соответствие вакцин против гепатита В типу вируса, преобладающего на территории Российской Федерации. *Биофармацевтический журнал.* 2010; 2 (5): 8–15.
10. Акимкин В. Г., Семененко Т. А. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность вакцинации медицинских работников против гепатита В. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2017;4(95):52–57. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
11. Борисова В. Н., Максвитис Р. И., Иванов Р. В., Семененко Т. А. Результаты клинического исследования новой отечественной трехвалентной вакцины против гепатита В «Бубо®-Унигеп». *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2023;22(3):70–77. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
12. Акимкин В. Г., Семененко Т. А., Дубоделов Д. В. и др. Теория саморегуляции паразитарных систем и COVID-19. *Вестник РАМН.* 2024;79(1):33–41. doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11607>
13. Wu C, Deng W, Deng L, et al. Amino acid substitutions at positions 122 and 145 of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) determine the antigenicity and immunogenicity of HBsAg and influence in vivo HBsAg clearance. *J Virol.* 2012;86:4658–69. doi: [10.1128/JVI.06353-11](https://doi.org/10.1128/JVI.06353-11).
14. Liu H, Chen S, Liu X, Lou J. Effect of S-region mutations on HBsAg in HBsAg-negative HBV-infected patients. *Viral J.* 2024 Apr 23;21(1):92. doi: [10.1186/s12985-024-02366-2](https://doi.org/10.1186/s12985-024-02366-2).
15. Коноплева М. В., Борисова В. Н., Соколова М. В. и др. Сравнительная характеристика антигенных свойств рекомбинантных и нативных HBs-антигенов с мутацией G145R и оценка их иммуногенности. *Вопросы вирусологии.* 2017;62(4): 179–186. <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Howell J, Pedrana A, Schroeder SE, et al. A global investment framework for the elimination of hepatitis B. *J Hepatol.* 2021;74(3):535–549. doi: [10.1016/j.jhep.2020.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.013)
17. Семененко Т. А. Иммунный ответ при вакцинации против гепатита В у лиц с иммунодефицитными состояниями. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2011;1(56):51–58.
18. Баженов А. И., Эльгорт Д. А., Фельдшерова А. А. и др. Выявление антител к мутантным формам HBsAg у лиц, иммунизированных против гепатита В вакцинами разных субтипов. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2011; 5 (60): 49–53.
19. Elbahrawy A, Atalla H, Alboraiie M, et al. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. *Viruses.* 2023;15(1):214. doi: [10.3390/v15010214](https://doi.org/10.3390/v15010214)
20. Washizaki A, Murayama A, Murata M, et al. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nat Commun.* 2022;13(1):5207. doi: [10.1038/s41467-022-32910-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32910-z)
21. Кочетова Е. О., Шамшева О. В., Полеско И. В. и др. Особенности формирования специфического иммунитета после вакцинации против вирусного гепатита В у детей и лиц молодого возраста. *Лечащий врач.* 2023;7–14. DOI: [10.51793/OS.2023.26.6.001](https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.001)
22. Konopleva, M.V., Borisova, V.N., Sokolova, M.V., Semenenko T.A. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines.* 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
23. Максвитис Р. И., Иванов Р. В., Амелин А. В. и др. Новая отечественная трехвалентная вакцина против гепатита В «Бубо®-Унигеп»: результаты первой фазы клинических исследований и перспективы дальнейшего изучения с целью регистрации в России. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика.* 2019;18(6):45–52. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>

References

1. World Health Organization. Hepatitis B. Key facts. 9 April 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed April 30, 2024).
2. World Health Organization. WHO; Geneva: 2016. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. 2016.
3. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030. Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779>. Accessed: 30 Apr 2024
4. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2022: State report. Moscow: Rospotrebnadzor; 2023: 368 p. (In Russ.).
5. Han Q., Zhang C., Zhang J., Tian Z. The role of innate immunity in HBV infection. *Semin. Immunopathol.* 2013; 35(1): 23–38. <https://doi.org/10.1007/s00281-012-0331-y>
6. Chulanov V.P., Semenenko T.A., Karandashova I.V., et al. Modern View on the Problem of Choosing a Vaccine against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(4):65–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-65-72>
7. Semenenko T.A., Yarosh L.V., Bazhenov A.I., et al. Epidemiological assessment of the prevalence of «occult» forms and HBsAg mutants of hepatitis B virus in hematological patients. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2012;6 (67):9–14 (In Russ.).
8. Konopleva M.V., Borisova V.N., Semenenko T.A., Krymskij M.A. Problems of the Current Vaccination Strategy against Hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017;16(4):58–63 (In Russ.) <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-58-63>
9. Krymsky M. A., Krymsky R. M., Budanov M. V., et al. Compliance of hepatitis B vaccines with the type of virus prevailing on the territory of the Russian Federation. *Biopharmaceutical Journal.* 2010;2(5):8–15. (In Russ.)
10. Akimkin V.G., Semenenko T.A. Epidemiological and immunological efficacy of health workers vaccination against hepatitis B. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2017; 4 (95):52–57 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2017-16-4-52-57>
11. Borisova V.N., Maksvitits R.Y., Ivanov R.V., Semenenko T.A. New Russian Trivalent Hepatitis B Vaccine (Bubo®-Unigep): Clinical Study Results. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2023;22(3):70–77 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-3-70-77>
12. Akimkin V.G., Semenenko T.A., Dubodelov D.V., et al. The Theory of Self-Regulation of Parasitary Systems and COVID-19. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2024;79(1):33–41. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.15690/vramn11607>
13. Wu C, Deng W, Deng L, Cao L, et al. Amino acid substitutions at positions 122 and 145 of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) determine the antigenicity and immunogenicity of HBsAg and influence in vivo HBsAg clearance. *J Virol.* 2012;86:4658–69. doi: [10.1128/JVI.06353-11](https://doi.org/10.1128/JVI.06353-11).
14. Liu H, Chen S, Liu X, Lou J. Effect of S-region mutations on HBsAg in HBsAg-negative HBV-infected patients. *Virology.* 2024 Apr 23;21(1):92. doi: [10.1186/s12985-024-02366-2](https://doi.org/10.1186/s12985-024-02366-2).
15. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., et al. A comparative characteristic of antigenic properties of recombinant and native HBs-antigens with G145R mutation and evaluation of their immunogenicity. *Problems of Virology.* 2017; 62(4): 179–186. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.18821/0507-4088-2017-62-4-179-186>
16. Howell J, Pedrana A, Schroeder SE, et al. A global investment framework for the elimination of hepatitis B. *J Hepatol.* 2021;74(3):535–549. doi: [10.1016/j.jhep.2020.09.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.09.013)
17. Semenenko T.A. Immune response after vaccination against hepatitis B in patients with immunodeficiency. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011;1(56):51–58 (In Russ.)
18. Bazhenov A. I., Elgort D. A., Feldsherova A. A., et al. Detection of antibodies to mutant forms of HBsAg in persons immunized against hepatitis B with vaccines of different subtypes. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2011; 5 (60): 49–53. (In Russ.)
19. Elbahrawy A, Atalla H, Alboraiie M, et al. Recent Advances in Protective Vaccines against Hepatitis Viruses: A Narrative Review. *Viruses.* 2023;15(1):214. doi: [10.3390/v15010214](https://doi.org/10.3390/v15010214)
20. Washizaki A, Murayama A, Murata M. et al. Neutralization of hepatitis B virus with vaccine-escape mutations by hepatitis B vaccine with large-HBs antigen. *Nat Commun.* 2022;13(1):5207. doi: [10.1038/s41467-022-32910-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-32910-z)
21. Kochetova E.O., Shamsheva O.V., Polesko I.V., et al. Features of the formation of specific immunity after vaccination against viral hepatitis B in children and young people. *Lechaschi Vrach.* 2023; 6 (26): 7–14 (In Russ.). DOI: [10.51793/OS.2023.26.6.001](https://doi.org/10.51793/OS.2023.26.6.001)
22. Konopleva M.V., Borisova V.N., Sokolova M.V., Semenenko T.A. Recombinant HBsAg of the Wild-Type and the G145R Escape Mutant, included in the New Multivalent Vaccine against Hepatitis B Virus, Dramatically Differ in their Effects on Leukocytes from Healthy Donors In Vitro. *Vaccines.* 2022;10:235. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020235>
23. Maksvitits R.Y., Ivanov R.V., Amelin A.V., et al. New Russian Trivalent Hepatitis B vaccine (Bubo®-Unigep): Phase I Clinical Study Results and Perspectives of Further Investigations Aiming Registration in Russia. *Epidemiology and Vaccinal Prevention.* 2019; 18 (6): 45–52 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-6-45-52>

Об авторах

- **Вера Николаевна Борисова** – к. х. н., президент ЗАО НПК «КОМБИО-ТЕХ», borisova@combiotech.com. ORCID 0000-0001-7571-150X.
- **Роман Йонович Максвитис** – директор по исследованиям ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 (926) 526-96-68, roman-maksvitits@rdpharma.ru.
- **Роман Владимирович Иванов** – генеральный директор ООО «ЭР ЭНД ДИ ФАРМА». +7 (926) 531-61-39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Татьяна Анатольевна Семененко** – д. м. н., профессор, главный научный сотрудник ФБГУ «НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи» МЗ РФ. +7 (499) 190-72-56, semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011.

Поступила: 26.03.2024. Принята к печати: 26.05.2024.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- **Vera N. Borisova** – Cand. Sci. (Chem.), the President of CJSC «RPC COMBIO-TECH». borisova@combiotech.com. ORCID 0000-0001-7571-150X.
- **Roman Y. Maksvitits** – medical research director of «R&DPharma». +7 (926) 526-96-68, roman-maksvitits@rdpharma.ru.
- **Roman V. Ivanov** – general director of «R&DPharma». +7 (926) 531-61-39, roman-ivanov@rdpharma.ru.
- **Tatiana A. Semenenko** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, N.F. Gamaleya National Research Centre for Epidemiology and Microbiology. +7 (499) 190-72-56, semenenko@gamaleya.org. ORCID 0000-0002-6686-9011.

Received: 26.03.2024. Accepted: 26.05.2024.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.