



Н.А. Мацегора, А.В. Капрош

Одеський національний медичний університет

Сучасний стан розробок та досліджень нових вакцин-кандидатів проти туберкульозу (огляд літератури)

Для системного аналізу наукової літератури щодо сучасного стану розробки нових протитуберкульозних вакцин розглянуто 147 літературних джерел за запитами Tuberculosis vaccine, Vaccine prevention of tuberculosis, детально вивчено 33 із них.

За даними звіту ВООЗ, на стадії клінічних випробувань перебувають 14 кандидатів на вакцину проти туберкульозу: вакцини АЕС/BC02, Ad5 Ag85A та ChAdOx185A-MVA85A — у фазі 1, MTBVAC, ID93+GLA-SE, TB/FLU-04L і GamTBvac — у фазі 2а, підсилювачі DAR-901, H56:IC31, M72/AS01, ревакцинація БЦЖ та вакцини RUTI — у фазі 2б, VPM1002 та MIP/Immuvac — у фазі 3. Протитуберкульозні вакцини-кандидати різноманітні за типом і призначенням. За типом вакцини бувають: субодичні, векторні, генетично модифіковані живі рекомбінантні, призначені для поліпшення існуючої вакцини БЦЖ, живі ослаблені, які містять *Mycobacterium tuberculosis*, інактивовані.

Субодичні протитуберкульозні вакцини — містять очищені імуноактивні білкові компоненти, виділені від *M. tuberculosis*, з додаванням ад'юванта, для посилення їхніх імуногенних властивостей.

Рекомбінантні живі вакцини — використовують живий вектор для доставки гетерологічних антигенів, які викликають імунну відповідь.

Ослаблені живі вакцини — містять варіант живого патогенного організму, який був ослаблений, для попередження виникнення серйозних захворювань при введенні.

Інактивовані вакцини проти туберкульозу — створені для профілактики та лікування ТБ, та продовжують досліджуватися. Це вакцини з інактивованими цілими бактеріями або їхніми фрагментами розщеплення, підготовлені фізично або хімічно.

Вакцини-кандидати вивчають у різних цільових групах для доконтактної та післяконтактної профілактики, протирецидивної профілактики і терапевтичної вакцинації, а також для запобігання активації латентної туберкульозної інфекції у інфікованих вірусом імунодефіциту людини та контактних осіб.

Результати останніх клінічних досліджень мають важливе значення для усунення прогалин у знаннях і демонструють цінність нових стратегій вакцинації проти туберкульозу для ендемічних країн.

Ключові слова

Туберкульоз, вакцинація, первинна профілактика, БЦЖ, ВІЛ.

Згідно з глобальним звітом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) за 2021 рік туберкульоз (ТБ) залишається одним з найбільших глобальних тягарів на систему охорони здоров'я (10 млн нових випадків щороку) і однією з 10 провідних причин смерті у світі [30, 31]. До появи коронавірусної інфекції (COVID-19),

спричиненої вірусом SARS-CoV-2, ТБ був основною причиною смерті від одного інфекційного агента. Стрімке поширення COVID-19 і зусилля щодо зменшення темпу зараження вірусом SARS-CoV-2 відволікли і без того обмежену увагу від боротьби з ТБ. Через пандемію COVID-19 порушено багаторічний прогрес, досягнутий у протитуберкульозній боротьбі [2].

У 2020 р. світові показники смертності від ТБ зросли. Зареєстровано близько 1,3 млн смертей

серед населення з негативним результатом тесту на вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), тоді як у 2019 р. — 1,2 млн [32]. Погіршення програм боротьби з ТБ через пандемію COVID-19 підвищило загальну кількість смертей у 2020 р. до показника 2017 р. [9, 21]. Слід також урахувати, що COVID-19 та його наслідки можуть призвести до збільшення смертності від ТБ протягом наступних 5 років [17, 19, 32].

При виробленні стратегії контролю за ТБ слід урахувати багато чинників (вікові групи, географічні або соціально-економічні чинники, супутні захворювання) [10, 23]. Для всіх зазначених чинників найкращим підходом для зменшення тягаря ТБ вважають вакцинацію [19, 31]. Однак досі немає нових ліцензованих вакцин проти ТБ, крім вакцини БЦЖ, яку вже майже 100 років застосовують у новонароджених. Вакцина БЦЖ запобігає розвитку міліарних та менінгеальних форм ТБ у дітей раннього віку, але малоефективна для профілактики легеневого ТБ у підлітків та дорослих, зменшення тягаря лікарсько-стійких форм ТБ (ЛС-ТБ) і запобігання активації латентної туберкульозної інфекції (ЛТБІ) у ВІЛ-інфікованих осіб [2, 4, 5, 9, 10]. Надзвичайно важливо продовжити дослідження та розробку нових вакцин проти ТБ, щоб мати змогу ефективно вакцинувати доросле населення, забезпечити тривалий протитуберкульозний імунітет у дітей і підлітків, підвищити ефективність лікування хворих на ТБ та зменшити частоту рецидиву ТБ. Це відповідає меті Стратегії припинення ТБ до 2035 р. (95 % скорочення абсолютної кількості смертей від ТБ на рік), визначеної ВООЗ [17, 21, 30, 31].

Для системного аналізу наукової літератури щодо сучасного стану розробки нових протитуберкульозних вакцин розглянуто 147 літературних джерел за запитом Tuberculosis vaccine, Vaccine prevention of tuberculosis, детально вивчено 33 із них.

У відповідь на світову глобальну проблему поширення ТБ були розроблені та випробувані численні нові протитуберкульозні вакцини-кандидати. Хоча велика кількість з них показала багатообіцяючі результати в дослідженнях на тваринах, вони все ще потребують доказів безпеки та ефективності у клінічних випробуваннях на людях [19].

За даними звіту ВООЗ, на стадії клінічних випробувань перебувають 14 кандидатів на вакцину проти туберкульозу: вакцини АЕС/BC02, Ad5 Ag85A та ChAdOx185A-MVA85A — у фазі 1, MTBVAC, ID93+GLA-SE, TB/FLU-04L і GamTBvac — у фазі 2a, підсилювачі DAR-901, H56:IC31, M72/AS01, ревакцинація БЦЖ та

вакцини RUTI — у фазі 2b, VPM1002 та MIP/Immuvac — у фазі 3 [2, 10, 19, 21].

Протитуберкульозні вакцини-кандидати

Протитуберкульозні вакцини-кандидати різноманітні за типом і призначенням.

- Залежності від типу вакцини виділяють [5, 6]:
- субодичні вакцини, які містять рекомбінантні антигени з ад'ювантом;
- векторні вакцини, що містять антигени, які доставляються вірусними векторами;
- генетично модифіковані живі рекомбінантні вакцини (ДНК-вакцини), призначені для поліпшення існуючої вакцини БЦЖ;
- живі ослаблені вакцини, які містять *Mycobacterium tuberculosis*;
- інактивовані вакцини.

Також вакцини-кандидати розрізняють за призначенням [10, 12]:

- вакцини, які можуть замінити БЦЖ відразу після народження;
- бустерні вакцини, призначені для стійкого підтримання протитуберкульозного імунітету;
- вакцини, які можуть бути рекомендовані підліткам і молодим особам, щоб запобігти розвитку ТБ;
- вакцини, спрямовані на запобігання розвитку ТБ у ВІЛ-інфікованих та контактних осіб;
- вакцини як доповнення до медикаментозної терапії (для прискорення процесу лікування ТБ, запобігання рецидиву ТБ і лікування ЛС-ТБ).

1. Субодичні протитуберкульозні вакцини

Ці вакцини містять очищені імуноактивні білкові компоненти, виділені з *M. tuberculosis*, з додаванням ад'юванта, для посилення їхніх імуногенних властивостей [25].

1.1. M72/AS01E — ця вакцина містить ф'южн-білок двох імуногенних антигенів *M. tuberculosis* — Mtb32A і Mtb39A у поєднанні з ад'ювантною системою AS01E [12, 32]. Вакцина спричиняє специфічну CD4⁺-Т-клітинну відповідь, яка підвищується після двох доз M72/AS01E та підтримується протягом одного року після вакцинації [26].

1.2. GamTBvac — рекомбінантна субодична вакцина, яка складається з двох мікобактеріальних антигенів (Ag85A і ESAT6-CFP10), злитих з dextran-зв'язувальним доменом (від *Leuconostoc mesenteroides*), зафіксованих на декстрані та змішаних з ад'ювантом, що складається з ядра DEAE-dextran, і олігодіоксинуклеотидів CpG (агоністами TLR9) [13]. Вакцину оцінено на імуногенність та захисну ефективність у моделях GamTBvac-prime/boost і BCG-prime/GamTBvac-boost мурину та морської свинки [11]. Результати показали, що GamTBvac за допомогою інгаляцій-

ного та внутрішньовенного введення має сильну імуногенність і сильні захисні ефекти проти штаму *M. tuberculosis* H37Rv. Планується для використання як бустерна вакцина БЦЖ із сильним захисним ефектом [13].

1.3. H56:IC31 — вакцина-кандидат, яка містить ф'южн-білок трьох мікобактеріальних антигенів (ранніх виділених Ag85B і ESAT-6 та прихованого Rv2660c), у складі Th1-стимулюючого ад'юванта IC31 [24]. Досліджується у клінічних випробуваннях серед доконтактних вакцин у підлітків та постконтактних вакцин, які орієнтовані на населення, інфіковане мікобактеріями туберкульозу (МБТ).

1.4. ID93+GLA-SE — субодична вакцина, що складається з чотирьох антигенів, які представляють різні сімейства білків *M. tuberculosis* (два передбачуваних зовнішньомембранних білки — Rv1813 і Rv2608, і два виділені білки — Rv3619 і Rv3620, що належать до сімейства ESAT-6 [29]), у поєднанні з Th1-індукуючим синтетичним TLR4-агоністським ад'ювантом, глукоспіранозилу ліпідом А, створений у стабільній наноемульсії олії у воді. У дослідженнях ця вакцина продемонструвала профілактичний і терапевтичний потенціал імунізації.

1.5. AEC/BC02 — ще один перспективний кандидат на вакцину проти ТБ. Містить антиген Ag85b і синтезований білок ESAT-6/CFP-10 з додаванням нової ад'ювантною системи BC02, отриманої з БЦЖ і алюмінієвої солі [3]. Попередні дослідження продемонстрували безпечність BC02 і підтвердили збільшення як антигенноспецифічної секреції інтерлейкіну-12 очеревинними макрофагами, так і кількості антигенспецифічних Т-клітин, які виділяють інтерферон- γ [8]. Дослідження на моделях тварин виявили індукцію сильної клітинної імунної відповіді вакциною, але вона не захищає від *M. tuberculosis* при використанні як доконтактної вакцини [13]. На моделях тварин з ЛТБІ ця вакцина продемонструвала успішний контроль над реактивацією *M. tuberculosis* [3]. Нещодавно завершена фаза 1 клінічного випробування, під час якої оцінювали ступінь імунітету, наданого вакциною, а також її профіль безпечності (ClinicalTrials.gov: NCT03026972). Нині тривають клінічні випробування (ClinicalTrials.gov: NCT04239313).

2. Рекombінантні живі вакцини

У цих вакцинах живий вектор використано для доставки гетерологічних антигенів. Імунна відповідь викликається до гетерологічного антигену, а також через тропність вірусного вектора до інфекції [14]. Таким чином, вірусні вектори є одиницями доставки антигенів ТБ.

2.1. TB/FLU-01L — векторна вакцина, яка містить реплікаційно-дефіцитний рекомбінантний вірус грипу А, що експресує антиген ESAT-6. Досліджується в клінічних випробуваннях, зокрема оцінюють безпечність та ефективність після інтраназального і сублінгвального використання вакцини. Вивчається як вакцина-кандидат для профілактики захворювання і терапевтичної вакцинації [10].

2.2. TB/FLU-04L. Ще однією вакциною, що переноситься на слизову оболонку в клінічних випробуваннях, є TB/FLU-04L. Вона містить ослаблений вектор вірусу грипу А з дефіцитом реплікації, та експресує антигени Ag85A і ESAT-6 [10]. Розроблена як профілактична вакцина для немовлят, підлітків і дорослих [5].

2.3. Ad5Ag85A. Аденовірус як вектор також використовують для розробки вакцин проти ТБ. Ad5Ag85A — аденовірусний серотип 5-го вектора, що експресує Ag85A [2]. Дослідження Ad5Ag85A на моделях тварин, імунізованих через дихальні шляхи, виявили вищий захист, ніж у вакцини БЦЖ [12].

2.4. ChadOx1-85A — нова векторна вакцина на основі аденовірусу шимпанзе, який експресує антиген Ag85A. Дослідження на моделях мишей показали, що ChAdOx1-85A підвищує протитуберкульозний імунітет як додатковий підсилювач у комплексі імунізації BCG-ChAdOx1-85A-MVA85A [9]. Крім того, авторами проводиться ще одне клінічне випробування (завершена фаза 1), в якому оцінюють безпечність та імуногенність ChAdOx1-85A у дорослого і підліткового населення (ClinicalTrials.gov: NCT03681860), а також порівнюють аерозольне та внутрішньом'язове введення ChAdOx1-85A (ClinicalTrials.gov: NCT04121494) [9].

2.5. MVA85A — це вакцина, що містить рекомбінантну реплікацію модифікованого вакцинного вірусу Ankara (MVA), що експресує антиген Ag85A *M. tuberculosis* [9, 26]. Попередні клінічні випробування показали, що MVA85A добре переноситься і високоімуногенна при введенні для стимуляції імунної відповіді у БЦЖ-вакцинованих осіб, а також придатна для внутрішньом'язового, внутрішньошкірного і аерозольного введення [28]. З огляду на отримані дані проводиться клінічне випробування, в якому з'ясовують ефективність та імуногенність запропонованих шляхів введення порівняно з внутрішньошкірною вакцинацією (ClinicalTrials.gov: NCT01954563). Вакцина MVA85A також була вивчена як вакцина-кандидат для ВІЛ-інфікованих немовлят, оскільки загальноприйнята вакцина БЦЖ протипоказана ВІЛ-інфікованим дітям.

2.6. VPM1002 — рекомбінантна жива вакцина БЦЖ, в якій ген уреазу С (відповідальний за гальмування фаголізосомального дозрівання) був замінений геном лістеріолізину-О від *Listeria monocytogenes* [25]. Продемонстровано підвищену імуногенність, ефективність і безпечність вакцини в доклінічних дослідженнях, а також у клінічних випробуваннях фази 1 і 2 як у немовлят, так і у дорослих, які перехворіли на ТБ [11].

3. Ослаблені живі вакцини

Ці вакцини містять варіант живого патогенного організму, який був ослаблений для запобігання виникненню серйозних захворювань при введенні [33].

MTBVAC — жива вакцина, яка містить ослаблену *M. tuberculosis*, що належить до сучасної лінії 4 (однієї з найпоширеніших ліній серед людей), та зберігає більшість епітопів Т-клітин, описаних для ТБ, зокрема антигени ESAT6 і CFP10 з RD1 та двома незалежними стабільними генетичними делеціями генів rhoP і fadD26 [24]. Є надія, що ця вакцина може замінити вакцину БЦЖ у новонароджених, а також використовуватиметься як профілактична вакцина у підлітків і дорослих.

4. Інактивовані вакцини проти туберкульозу

Незважаючи на те, що інактивовані вакцини проти ТБ давно створені для профілактики та лікування ТБ, триває їхнє вивчення. Це вакцини з інактивованими цілими бактеріями або їхніми фрагментами, підготовлені фізично або хімічно [4].

4.1. DAR-901 — інактивована вакцина, яка містить *M. obuense*, підготовлена з Master Cell Bank, вирощеного в агарі SRL172 за новою масштабованою технікою виробництва бульйону. Досліджується як бустерна вакцина для запобігання ТБ у вакцинованих БЦЖ підлітків [20].

4.2. RUTI — інактивована поліантигенна ліпосомальна вакцина, виготовлена з детоксикованих фрагментів клітин *M. tuberculosis*. Попередні клінічні випробування показали, що RUTI добре переноситься, спричиняючи специфічні імунологічні реакції Th1/Th2, що підтверджено виділенням антитіл IgG1, IgG2a і IgG3 проти широкого спектра пептидів *M. tuberculosis* у здорових суб'єктів з ЛТБІ, порівняно з плацебо [10, 23].

Клінічні випробування на моделях мишей продемонстрували, що RUTI може бути рекомендована як доповнення до перевірених терапевтичних засобів [9].

4.3. Vacsae. Ця вакцина містить термічно інактивовані *M. vaccae*, які можуть посилювати протитуберкульозну клітинну імунну відповідь у пацієнтів з ТБ та у поєднанні з антимікобактеріальними препаратами (АМБП) підвищувати ефек-

тивність АМБТ у комплексі лікування ТБ [2]. Вивчають профілактичну здатність вакцини [29].

У різних цільових групах вивчають вакцини-кандидати для доконтактної та післяконтактної профілактики, запобігання рецидивам і активації ЛТБІ у ВІЛ-інфікованих та контактних осіб, а також для терапевтичної вакцинації [12, 23, 28].

Доконтактні підходи до вакцинації немовлят

Є дві живі протитуберкульозні вакцини-кандидати, призначені для заміни БЦЖ. Ці вакцини розроблені як безпечніша і/або ефективніша альтернатива. Триває пізня стадія їхніх випробувань [33].

Найбільш вивчена вакцина-кандидат VPM1002, яка є рекомбінантним штамом БЦЖ і призначена для індукції виразнішої імунної відповіді порівняно з БЦЖ. Нещодавно завершено дослідження безпечності та імуногенності у 416 немовлят, матері яких були з ВІЛ-інфекцією та без такої. Крім того, розпочато фазу 3 подвійного сліпого рандомізованого клінічного дослідження, в якому оцінюватимуть ефективність, безпечність та імуногенність VPM1002 порівняно з БЦЖ щодо запобігання туберкульозній інфекції у новонароджених дітей [8, 13, 22].

Іншою живою ослабленою вакциною для застосування у немовлят є MTBVAC. Цю вакцину-кандидата протестовано у БЦЖ-наївних швейцарських дорослих та у вакцинованих БЦЖ південноафриканських дорослих, недавно — БЦЖ-наївних південноафриканських немовлят. Доклінічні дослідження показали, що MTBVAC індукувала імунітет до мікобактеріальних антигенів ESAT6 та CFP10 і мала вищу ефективність порівняно з БЦЖ [18]. Вакцинація всіма дозами MTBVAC індукувала стійкі антиген-специфічні реакції цитокінів Th1 CD4 у немовлят, які досягали піку через 70 днів після вакцинації та зберігалися через 360 днів після вакцинації, що перевищувало імунну відповідь, спричинену еквівалентною дозою БЦЖ [8]. Нині вакцину тестують, щоб визначити безпечну та імуногенну дозу для профілактики ТБ у немовлят.

Первинну вакцинацію за допомогою MVA85A новонароджених з ВІЛ-позитивним статусом вивчали у подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні з участю 248 ВІЛ-інфікованих немовлят. Порівнювали з результатами первинної вакцинації MVA85A у ВІЛ-позитивних немовлят та групою контролю (ВІЛ-негативні немовлята, яким додатково у віці 8 тиж проводили селективну відкладену вакцинацію БЦЖ). Безпечність та імуногенність оцінювали протягом 12 міс (ClinicalTrials.gov: NCT01650389). Вакцинація за допомогою MVA85A сприяла знач-

но сильнішої реакції інтерферону- γ та CD4⁺ Т-клітинній відповіді порівняно з контрольною групою на 4-й та 8-й тиждень, БЦЖ не посилила цю реакцію у тих, хто був вакцинований MVA85A [1, 5, 9, 17].

Доконтактні підходи до профілактики туберкульозу у підлітків та дорослих

У фазі 3 клінічних випробувань перебував дослідження ефективності ревакцинації БЦЖ у раніше неінфікованих МБТ підлітків. Завданнями дослідження є точніше підтвердження стійкої ефективності протитуберкульозного захисту, оцінка захисту через 4 роки після вакцинації БЦЖ, виявлення і підтвердження імунних корелят вакцино-опосередкованого захисту після ревакцинації БЦЖ [22, 27].

Чотири нових вакцини-кандидати проходять тестування на ефективність профілактики туберкульозної інфекції у підлітків та дорослих груп населення [11, 15].

DAR-901 — інактивована цільноклітинна вакцина, яка перебуває у фазі 26 клінічного випробування щодо ефективності DAR-901 як бустерної вакцини для запобігання ТБ у підлітків, вакцинованих БЦЖ (ClinicalTrials.gov: NCT02712424). Результати показали, що тридозова серія DAR-901, яку вводили через 2 і 4 міс після першої дози, була безпечною і демонструвала виразніші поліфункціональні або біфункціональні реакції Т-клітин DAR-901 порівняно з базовими [4, 27, 29]. Специфічні для вакцини CD4⁺, інтерферон- γ , інтерлейкін-2, фактор некрозу пухлин- α та будь-які цитокинові відповіді досягли піку через 7 днів після 3-ї дози.

ID93+GLA/SE — субодиночна вакцина, яку досліджували у вакцинованих БЦЖ дорослих та підлітків. Недавно завершена фаза 1 клінічних випробувань, в якій підтверджено безпечність, імуногенність та переносність ID93+GLA/SE у дорослих (ClinicalTrials.gov: NCT03722472). Триває фаза 26 аналогічного клінічного випробування, в якому оцінюють зазначені параметри у підлітків (ClinicalTrials.gov: NCT03806686). У першому дослідженні взяли участь 66 здорових ВІЛ-негативних осіб, середній вік яких становив 25 років. Учасників розподілили на п'ять груп: одна група плацебо та чотири дослідні з різними дозами вакцини [15, 33]. Вакцину вводили внутрішньом'язово на 0, 28 і 112-й день. За всіма учасниками спостерігали протягом 6 міс, а реакцію місця ін'єкції оцінювали у 1-й, на 3, 7, 14 та 28-й день після кожної ін'єкції [11, 13]. Вакцина ID93+GLA/SE індукувала помітне швидке збільшення частоти загальної експресії цитокинів CD4⁺ Т-клітин, специфічних для Rv1813, Rv2608,

Rv3619 і Rv3620 у чотирьох групах. Відповіді IgG, специфічні для ID93, також значно зросли після трьох щеплень ID93+GLA/SE у учасників з усіх груп [1, 8].

Завершена фаза 2а клінічного випробування, під час якого оцінювали безпечність та імуногенність вакцин-кандидатів H4:IC31, H56:IC31 у здорових підлітків, раніше вакцинованих БЦЖ (ClinicalTrials.gov: NCT02378207). Після введення вакцини H56:IC31 на 0-й та 56-й день 45 % учасників мали максимальну імунну відповідь на Ag85B на 70-й день, яка знижувалася до 9,5 % на 168-й день [22, 27].

Проведена фаза 1 клінічного випробування для оцінки безпечності та імуногенності вакцини ChAdOx1-85A, а також її поєднання з MVA85A у здорових дорослих, вакцинованих БЦЖ (ClinicalTrials.gov: NCT01829490). У дослідженні взяли участь 42 здорових БЦЖ-вакцинованих дорослих, яких розподілили на чотири групи: шість учасників отримували лише ChAdOx1-85A (група 1), 12 — ChAdOx1-85A у підвищеній дозі (група 2), 12 — ChAdOx1-85A після первинного введення MVA85A (група 3), 12 — комбінацію підвищеної дози ChAdOx1-85A після первинного введення MVA85A (група 4). Спостереження за групою 1 і 2 тривало 168 днів, за групою 3 і 4 — 224 і 287 днів відповідно. При оцінці імуногенності встановлено, що підвищена доза ChAdOx1-85A у комбінації з MVA85A23 спричинила максимальну клітинно-опосередковану імунну відповідь CD4⁺ та CD8⁺ Т-лімфоцитів, а також активніший синтез сироваткових IgG [4, 13, 24, 27, 33].

Триває фаза 1 клінічних випробувань вакцини MVA85A. У цьому дослідженні беруть участь 36 БЦЖ-вакцинованих дорослих віком від 21 до 42 років, яких розподілили на три групи, що отримували два щеплення MVA85A з інтервалом 1 міс між введеннями з використанням таких режимів: група 1 — аерозольно-внутрішньошкірна імунізація, група 2 — внутрішньошкірно-аерозольна імунізація, група 3 — внутрішньошкірна імунізація двома дозами. Зареєстровано незначне підвищення клітинної імунної відповіді на Ag85A. Усі групи мали системні клітинні імунні відповіді на вектор MVA [33]. Сироваткові антитіла до Ag85A і MVA виявлено лише після внутрішньошкірної вакцинації [11]. Аерозольна MVA85A індукувала значно вищі рівні цитокинів CD4⁺ і CD8⁺ Т-клітин слизової оболонки дихальних шляхів порівняно з внутрішньошкірною вакцинацією. У групі 2 спостерігали максимальну імунну відповідь у разі внутрішньошкірного підсилення аерозольно-інгаляційною вакциною MVA85A [9, 27].

Безпечність та імуногенність живої ослабленої вакцини-кандидата МТВАС тестується також у дозо-визначальному дослідженні (ClinicalTrial.gov: NCT02933281) у південноафриканських молодих дорослих і підлітків з позитивним та негативним тестом вивільнення інтерферону- γ (IGRA). Планується доконтактне випробування ефективності вакцини щодо запобігання розвитку ТБ [1, 22, 25]. Під час фази 3 дослідження слід з'ясувати, чи може доконтактна вакцинація IGRA-негативних дітей і підлітків забезпечити захист від подальшої туберкульозної інфекції та захворювання на ТБ до дорослого віку, оскільки цей чинник матиме вирішальне значення для впливу на епідемію у в умовах високої передачі ТБ [8, 15, 18, 28].

Постконтактні підходи до профілактики туберкульозу у дорослих

Опубліковано основні результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження ефективності (ClinicalTrial.gov: NCT01755598) субодиночної вакцини-кандидата М72/AS01 для профілактики захворювання на ТБ у осіб, які були IGRA-позитивними на момент вакцинації [9, 25]. У дослідженні взяли участь 3573 здорових IGRA-позитивних ВІЛ-негативних дорослих віком від 18 до 50 років у Південній Африці, Кенії та Замбії. Більшість учасників (70 %) були вакциновані БЦЖ. Учасники дослідження отримали дві ін'єкції або М72/AS01, або плацебо з інтервалом 1 міс. Термін спостереження за ними становив 3 роки. У 10 учасників, які отримали М72/AS01, і 22 учасників, які отримали плацебо, зареєстровано вперше діагностований легеневий ТБ через 2,3 року спостереження. Ефективність вакцини М72/AS01 становила 54 % щодо запобігання прогресуванню туберкульозного захворювання в популяції, інфікованій МБТ (IGRA-позитивній). Остаточні результати через 3 роки спостереження засвідчили, що ознаки захворюваності на ТБ зменшилися на 50 % порівняно з плацебо [27, 28].

Недавно завершена фаза 2 подвійного сліпого рандомізованого клінічного випробування (співвідношення вакцина : плацебо – 3 : 1), під час якого оцінювали безпечність, реактогенність та імуногенність бустерної вакцини-кандидата GamTBvac у 180 здорових БЦЖ-вакцинованих дорослих росіян (ClinicalTrials.gov: NCT03878004) [6, 10, 14]. Однак результати досі не опубліковані. Триває клінічне випробування фази 3, спрямоване на оцінку безпечності та ефективності GamTBvac щодо розвитку первинного респіраторного ТБ, не пов'язаного з ВІЛ-

інфекцією, у здорових добровольців віком від 18 до 45 років [21, 22, 26].

Векторна вірусна вакцина Ad5Ag85A перебуває у першій фазі випробувань за участю здорових добровольців, раніше вакцинованих БЦЖ (ClinicalTrials.gov: NCT02337270). За попередніми оцінками, внутрішньом'язова вакцинація була безпечною та імуногенною, а також супроводжувалася стимулювальною поліфункціональною реакцією Т-клітин [8, 11]. Під час дослідження оцінюватимуть безпечність та імунну відповідь у крові та легенях після аерозольного способу введення вакцини Ad5Ag85A [33].

Клінічне випробування фази 1, завершене в 2015 р., досліджувало векторну вакцину TB/FLU-01L (ClinicalTrial.gov: NCT03017378). У 42-денному випробуванні, в якому взяли участь 36 здорових добровольців віком від 18 до 50 років, оцінювали безпечність і системну імунну відповідь, спричинену вакциною TB/FLU-01L після інтраназального або сублінгвального введення на 1-й і 21-й день (загалом дві дози). У обох групах через 7 днів після першої дози лише два учасники повідомили про побічні реакції, а саме про закладеність носа і чхання [6, 10], у сублінгвальній групі ще два учасника повідомили про гіперемію глотки, лише один учасник у кожній групі повідомив про системні побічні ефекти, лихоманку (сублінгвальна група) та біль у горлі (інтраназальна група). Після другої дози (через 7 днів) лише один учасник у сублінгвальній групі повідомив про гіперемію глотки. Не було жодного випадку гострої вірусної інфекції, спричиненої вірусним вектором вакцини [8, 28]. Аналіз імуногенності виявив, що 72,2 % осіб із сублінгвальної групи і 77,8 % із інтраназальної продемонстрували позитивні цитокінові відповіді [2].

Векторна вірусна вакцина TB/FLU-04L перебуває у фазі 1 подвійного сліпого рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому оцінювали безпечність та імуногенність інтраназального введення двох доз вакцини TB/FLU-04L (на 1-й та 21-й день) порівняно з плацебо у здорових IGRA-негативних дорослих, вакцинованих БЦЖ (ClinicalTrials: NCT 025014 21). Триває фаза 2 дослідження осіб з ЛТБІ [19].

Інактивована вакцина Vassae, спочатку розроблена для терапевтичного використання, протестована у фазі 3 рандомізованого контрольованого дослідження, в якому вивчали безпечність та ефективність Vassae після шестидозового застосування у 10 тис. дорослих китайців з гіперчутливістю за туберкуліновим тестом (діаметр папули > 15 мм), після якого зареєстрували випадки ТБ протягом перших 2 років (ClinicalTrials.gov: NCT01979900) [3, 25, 29].

Профілактика захворювання на туберкульоз серед побутових і тісних контактів

Вакцинація побутових або близьких контактів пацієнта з ТБ є потенційним напрямом використання будь-якої вакцини, яка забезпечує захист від прогресування ЛТБІ до захворювання на ТБ. Розвинені країни з низьким рівнем ТБ і програмами відстеження контактів, скринінгу та хіміо-профілактики можуть виявляти IGRA-позитивні контакти, яким пропонують профілактичну терапію як стандарт спостереження [4, 23, 31].

Нові настанови ВООЗ рекомендують розглянути профілактичну терапію ТБ для всіх близьких контактів у країнах з високим тягарем ТБ незалежно від віку або ВІЛ-статусу [32]. Умовна рекомендація ВООЗ не потребує тестування IGRA через витрати та техніко-економічне обґрунтування, оскільки поширеність IGRA-позитивних реакцій висока серед близьких контактів [30, 31].

Післяконтактну вакцинацію для запобігання ТБ серед побутових контактів неохоче рекомендують з низки причин [19, 23]:

- визначена 50 % ефективність M72/AS01E не поліпшує стандарту профілактичної терапії ізоніазидом, яка, за оцінками, забезпечує не менше 60 % захисту (до 90 % захисту у повністю прихильних пацієнтів) [26, 29];
- нові 1-місячні та 3-місячні схеми профілактичної терапії ТБ з використанням рифапентину з еквівалентною ефективністю є конкурентоспроможними з погляду доцільності та сприйняття пацієнтами порівняно з дводозовою схемою вакцинації M72/AS01E [1, 13];
- будь-яка теоретична перевага сильнішого захисту після вакцинації порівняно з профілактичною терапією ТБ залежатиме від ризику повторного зараження і може бути не такою корисною в умовах низької передачі [14, 28].

Триває фаза 2а клінічного випробування, в якому оцінюють безпечність, імуногенність та ефективність вакцини ID93+GLA-SE у медичних працівників, раніше вакцинованих БЦЖ (ClinicalTrials: NCT03806686) [6, 15, 25].

Профілактика захворювання на туберкульоз у ВІЛ-інфікованих

ВІЛ-інфіковані особи мають вищий ризик прогресування ЛТБІ до ТБ, ніж ВІЛ-негативні пацієнти [32]. Хоча існує нагальна потреба в новій ефективній вакцині, яка б запобігала розвитку ВІЛ-асоційованих форм ТБ, необхідно вирішити проблеми безпечності, імуногенності та ефективності [10, 23]. Живі мікобактеріальні вакцини, такі як БЦЖ, VPM1002 та M72/AS01E, мають несприятливий профіль ризику для осіб з ВІЛ-інфекцією [3].

Білково-субодинична вакцина-кандидат M72/AS01E показала прийнятний профіль безпеки в осіб з ВІЛ та іншими імуносупресивними станами [1]. Дослідження вакцинації ВІЛ-позитивних осіб у Швейцарії виявило, що M72/AS01E не впливає на вірусне навантаження ВІЛ або кількість CD4⁺-клітин у ВІЛ-інфікованих дорослих, більшість з яких отримували високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ) [24]. В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні в Індії, під час якого оцінювали безпечність та імуногенність M72/AS01E, взяли участь 240 IGRA-позитивних дорослих віком від 18 до 59 років, яких розподілили на три групи: ВІЛ-позитивні дорослі, що отримують ВААРТ, ВІЛ-позитивні дорослі без ВААРТ і ВІЛ-негативні дорослі. Залежно від досліджуваної групи застосовували дві дози M72/AS01E або плацебо (сольовий розчин), які вводили на 0-й і 30-й день [20]. Для оцінки ефективності визначали концентрацію специфічних антитіл у всіх групах на 0, 30, 60, 210-й день та через 1, 2 і 3 роки. Показники серопозитивності на 2-му році спостереження становили: 94,3 % у групі ВІЛ-позитивних з ВААРТ; 68,6 % у групі ВІЛ-позитивних без ВААРТ; 97,1 % у групі ВІЛ-негативних осіб. На 3-му році: 97,1 % у ВІЛ-позитивних з ВААРТ; 66,7 % у ВІЛ-позитивних без ВААРТ; 97,3 % у ВІЛ-негативних [16].

Остаточні результати цього дослідження через 3 роки спостереження засвідчили, що застосування вакцини зменшило захворюваність на ТБ на 50 % порівняно з плацебо [3].

Інактивована вакцина-кандидат, яка містить *M. obuense*, рекомендована в п'ятидозовому режимі, раніше показала ефективність 39 % щодо легеневого ТБ у раніше вакцинованих БЦЖ ВІЛ-інфікованих танзанійських дорослих, вміст CD4⁺-клітин — не менше 200 клітин/мкл, що свідчить про ефективність вакцинації первинно щеплених БЦЖ осіб, в яких згодом була діагностована ВІЛ-інфекція [19, 22, 32].

Підходи до профілактики рецидивів і терапевтичної вакцинації

Зацікавленість у випробуванні нових терапевтичних вакцин проти ТБ ґрунтується на потенціалі вакцини щодо поліпшення результатів лікування у пацієнтів як з лікарсько-чутливим ТБ (ЛЧ-ТБ), так і з ЛС-ТБ, зменшення кількості випадків захворюваності та смертності від ТБ, перерв у лікуванні, невдач лікування та рецидивів ТБ після вилікування [8].

Профілактика рецидивів

Терміни введення вакцини щодо курсу лікування ТБ безпосередньо впливають на потенціал

вакцинації щодо досягнення конкретних результатів [4, 9]. Наприклад, вакцинація в кінці лікування ТБ, після досягнення мікробіологічної конверсії МБТ, матиме потенціал лише для впливу на результати після вилікування. Підхід до профілактики рецидивів після лікування буде спрямований на зменшення швидкості розвитку рецидиву ТБ унаслідок ендогенної реактивації персистуючих МБТ і повторного зараження ТБ при екзогенній суперінфекції [2, 22, 25].

У фазі 3 клінічного випробування вивчають ефективність вакцини щодо запобігання рецидиву ТБ VPM1002. Дослідження проводять з участю 416 дорослих, які успішно вилікувалися від легеневого ТБ 1-ї категорії та отримали одноразово дозу VPM1002 або плацебо (ClinicalTrials.gov: NCT03152903) [13, 27].

Триває клінічне випробування трьох білково-субодиничних протитуберкульозних вакцин у хворих на ТБ [26, 22, 29]:

- вакцина ID93+GLA-SE протестована на безпечність та імуногенність у потрібному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні у фазі 1 у 60 ВІЛ-негативних хворих на легеневий ТБ, з негативним результатом культури мокротиння після завершення лікування (ClinicalTrials.gov: NCT02465216) [9, 10, 22]. Учасників розподілили на чотири групи з різними дозами антигену та ад'юванту: група 1 — низька доза антигену та ад'юванту, група 2 — висока доза антигену, низька доза ад'юванту, група 3 — низька доза антигену, висока доза ад'юванту, група 4 — низька доза антигену, висока доза ад'юванту і одну групу плацебо (сольовий розчин). Група 4 отримала три дози вакцини — на 0, 28 і 56-й день, інші групи — дві дози на 0-й і 56-й день. На 70-й день частота підвищення рівня антитіл IgG становила 100 % у всіх групах з вакциною, але частота відповіді CD4⁺ Т-клітин варіювала від 11,1 до 90,9 % [5, 22];
- H56:IC31 тестується у фазі 1 клінічного випробування, в якому оцінюють безпечність та імуногенність H56:IC31 у поєднанні з інгібітором циклооксигенази-2, щоб перевірити гіпотезу про те, що це може посилити відповідь вакцини (ClinicalTrials.gov: NCT02503839) [26]. Оптимальна доза вакцини також була досліджена у фазі 1/2 дослідження, яке показало, що два або три щеплення в дозі 5 мг: 500 нмоль H56:IC31 індукували сильні антиген-специфічні реакції CD4⁺-Т-клітин з прийнятними профілями безпечності та переносності в інфікованих та неінфікованих ТБ дорослих (ClinicalTrials.gov: NCT01865487) [29]. Аналогічний профіль безпечності та

ефективності виявлено в іншому дослідженні при застосуванні дводозового режиму H56:IC31 у 900 дорослих ВІЛ-негативних південноафриканських і танзанійських пацієнтів, які успішно вилікувалися від ЛЧ-ТБ і отримали вакцину по закінченні курсу лікування (ClinicalTrials.gov: NCT02375698) [22];

- M72/AS01E, здатної захищати IGRA-позитивних осіб від прогресування туберкульозної інфекції (ClinicalTrials.gov: NCT01424501), але набір у дослідженні закінчився передчасно через високу частоту виразних реакцій (почервоніння/набряк місця ін'єкції) [5, 11, 22].

Одноразовий режим живої рекомбінантної вакцини БЦЖ VPM1002 також тестується в багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні (ClinicalTrials.gov: NCT03152903) з участю 2 тис. успішно пролікованих пацієнтів з легенеvim ТБ в Індії, за якими спостерігають протягом 12 міс на предмет рецидиву ТБ [10, 25, 29].

Терапевтична вакцинація

Терапевтична вакцинація під час лікування ТБ має потенціал для підвищення ефективності лікування та результатів після лікування, зокрема щодо зниження ризику рецидиву ТБ. Критерії ефективності терапевтичної вакцинації аналогічні таким іншим методам лікування, спрямованих на збудника ТБ: конверсія культури мокротиння протягом не менше 2 міс, відновлення показників легневих функціональних тестів і регрес патологічних змін у легенях за даними променевої діагностики [14, 26].

Дві інактивовані мікобактеріальні вакцини-кандидати були протестовані як імунотерапевтичне доповнення до лікування ТБ [12, 19].

Вакцина-кандидат Vассае протестована у пацієнтів з ЛЧ-ТБ та ЛС-ТБ у низці клінічних випробувань у Китаї [8]. Метааналіз 25 досліджень за участю 2281 китайського пацієнта з ТБ з множинною лікарською стійкістю виявив, що багатодозова імунізація Vассае під час лікування ТБ прискорює конверсію мазка мокротиння та позитивні рентгенологічні зміни [5]. Інший метааналіз (понад 4 тис. пацієнтів з ЛЧ-ТБ і ЛС-ТБ у 54 дослідженнях, шість із них проведені не в Китаї) установив швидшу конверсію мазка мокротиння і рентгенологічне поліпшення у пацієнтів, які одержували Vассае. Ці обнадійливі дані стали підставою для вивчення вакцини Vассае в інших популяціях та епідемічних умовах [2, 8, 13, 25].

Інактивована мікобактеріальна вакцина-кандидат RUTI у фазі 1 клінічних випробувань показала значно вищу ефективність у пацієнтів з ЛЧ-ТБ, якщо на тлі прийому ізоніазиду та

рифампіцину проводили 3-дозову вакцинацію на 17, 19 та 21-й тиждень після встановлення діагнозу ТБ [10, 14, 19]. Триває клінічне випробування фази 2b для оцінки ефективності та безпечності вакцини RUTI у пацієнтів з ЛЧ-ТБ і ЛС-ТБ (ClinicalTrials.gov: NCT04919239) [6, 9, 17].

Висновки

Тривають пошуки профілактичної та/або терапевтичної вакцини з потенціалом для використання замість вакцини БЦЖ або в поєднанні з нею. З огляду на кількість вакцин, які проходять клінічні випробування з багатообіцяючими результатами, вкрай важливо продовжувати ці дослідження до завершення і появи нових вак-

цин. Результати останніх клінічних досліджень мають важливе значення для усунення критичних прогалин у знаннях і демонструють цінність нових стратегій вакцинації проти ТБ для ендемічних країн.

Нинішня ситуація з ТБ в Україні залишається невтішною, особливо після пандемії COVID-19. Однак у разі достатніх інвестицій перспективи можуть бути обнадійливими, що спостерігали на прикладі створення ефективних вакцин проти коронавірусу під час дворічної пандемії. Не оцінено масштабу шкоди, завданої боротьбі з ТБ через COVID-19 та війну Росії проти України, але такі хвороби, як ТБ, не мають залишатися поза увагою.

Конфлікту інтересів немає. Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; збір матеріалу — А.В. Капрош; обробка матеріалу — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; написання тексту — Н.А. Мацегора, А.В. Капрош; редагування тексту — Н.А. Мацегора.

Список літератури

- Bekker L.-G., Dintwe O., Fiore-Gartland A. et al. A phase 1b randomized study of the safety and immunological responses to vaccination with H4:IC31, H56:IC31, and BCG revaccination in Mycobacterium tuberculosis-uninfected adolescents in Cape Town, South Africa // *EclinicalMedicine*.— 2020.— Vol. 21. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100313.
- Dockrell H.M., McShane H. Tuberculosis vaccines in the era of COVID-19 — what is taking us so long? // *eBioMedicine*.— 2022.— Vol. 79.— P. 103993. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.103993.
- Fatima S., Kumari A., Das G., Dwivedi V.P. Tuberculosis vaccine: A journey from BCG to present // *Life Sci*.— 2020.— Vol. 252.— P. 117594. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117594.
- Franco A.R., Peri F. Developing New Anti-Tuberculosis Vaccines: Focus on Adjuvants // *Cells*.— 2021.— Vol. 10.— P. 78. doi: 10.3390/cells10010078.
- Gong W., Pan C., Cheng P. et al. PeptideBased vaccines for tuberculosis // *Front. Immunol*.— 2022.— Vol. 13.— P. 830497. doi: 10.3389/fimmu.2022.830497.
- Hatherill M., White R.G., Hawn TR. Clinical development of new TB vaccines: recent advances and next steps // *Front. Microbiol*.— 2020.— Vol. 10.— P. 3154. doi: 10.3389/fmicb.2019.03154.
- Hellfritzsch M., Scherließ R. Mucosal vaccination via the respiratory tract // *Pharmaceutics*.— 2019.— Vol. 11.— P. 375. doi: 10.3390/pharmaceutics11080375.
- Ji Z., Jian M., Chen T. et al. Immunogenicity and safety of the M72/AS01(E) candidate vaccine against tuberculosis: a meta-analysis // *Front. Immunol*.— 2019.— Vol. 10.— P. 2089. doi: 10.3389/fimmu.2019.02089.
- Jiang Pi et al. Nanocages engineered from Bacillus Calmette Guerin facilitate protective Vγ2Vδ2 T cell immunity against Mycobacterium tuberculosis infection // *J. Nanobiotechnol*.— 2022.— Vol. 20.— P. 36. doi: 10.1186/s12951-021-01234-3.
- Kaufmann S.H. Vaccine development against tuberculosis over the last 140 years: failure as part of success // *Front. Microbiol*.— 2021.— Vol. 12.— P. 750124. doi: 10.3389/fmicb.2021.750124.
- Kwon K.W., Lee A., Larsen S.E. et al. Long-term protective efficacy with a BCG-prime ID93/GLA-SE boost regimen against the hyper-virulent Mycobacterium tuberculosis strain K in a mouse model // *Sci. Rep*.— 2019.— Vol. 9 (1).— P. 15560. doi: 10.1038/s41598-019-52146-0.
- Lange C., Aaby P., Behr M.A. et al. 100 years of Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guérin // *Lancet Infect. Dis*.— 2022.— Vol. 22.— P. e2—e12. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00403-5.
- Li J., Zhao A., Tang J., Wang G. et al. Tuberculosis vaccine development: From classic to clinical candidates // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis*.— 2020.— Vol. 39.— P. 1405—1425. doi: 10.1007/s10096-020-03843-6.
- Lu L.L., Smith M.T., Yu K.K.Q. et al. IFN-gamma-independent immune markers of Mycobacterium tuberculosis exposure // *Nat. Med*.— 2019.— Vol. 25.— P. 977—987. doi: 10.1038/s41591-019-0441-3.
- Martin C., Aguilo N., Marinova D., Gonzalo-Asensio J. Update on TB Vaccine Pipeline // *Appl. Sci*.— 2020.— Vol. 10.— P. 2632. doi: 10.3390/app10072632.
- Moreno-Mendieta S., Barrera-Rosales A., Mata-Espinosa D. et al. Raw starch microparticles as BCG adjuvant: Their efficacy depends on the virulence of the infection strains // *Vaccine*.— 2019.— Vol. 37.— P. 5731—5737. doi: 10.1016/j.vaccine.2019.04.027.
- Morteza Ghandadi. An Immunoinformatic Strategy to Develop New Mycobacterium tuberculosis Multi-epitope Vaccine // *Int. J. Pept. Res. The*.— 2022.— Vol. 28 (3).— P. 99. doi: 10.1007/s10989-022-10406-0.
- Sable S.B., Posey J.E., Scriba T.J. Tuberculosis vaccine development: progress in clinical evaluation // *Clin. Microbiol. Rev*.— 2019.— Vol. 33.— P. e00100-19. doi: 10.1128/CMR.00100-19.
- Saramago S., Magalhães J., Pinheiro M. Tuberculosis vaccines: an update of recent and ongoing clinical trials // *Appl. Sci*.— 2021.— Vol. 11.— P. 9250. doi: 10.3390/app1119925.
- Sarkar I., Garg R., van Drunen Littel-van den Hurk S. Selection of adjuvants for vaccines targeting specific pathogens // *Expert Rev. Vaccines*.— 2019.— Vol. 18.— P. 505—521. doi: 10.1080/14760584.2019.1604231.
- Sharma S., Sharma D., Kalia N.P. Editorial: approaches to address resistance, drug discovery, and vaccine development in Mycobacterium tuberculosis: challenges and opportunities // *Front. Microbiol*.— 2022.— Vol. 13.— P. 871464. doi: 10.3389/fmicb.2022.871464.
- Stewart E., Triccas J.A., Petrovsky N. Adjuvant strategies for more effective tuberculosis vaccine immunity // *Microorganisms*.— 2019.— Vol. 7.— P. 255. doi: 10.3390/microorganisms7080255.
- Suliman S. et al. Meeting report: Virtual Global Forum on Tuberculosis Vaccines // *Vaccine*.— 2021.— Vol. 39 (2021).— P. 7223—7229. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.08.094.
- Tait D.R., Hatherill M., Van Der Meeren O. et al. Final analysis of a trial of M72/AS01E vaccine to prevent tuberculosis // *N. Engl. J. Med*.— 2019.— Vol. 381.— P. 2429—2439. doi: 10.1056/NEJMoa1909953.
- Tameris M., Mearns H., Penn-Nicholson A. et al. Live-attenuated Mycobacterium tuberculosis vaccine MTBVAC versus BCG in adults and neonates: a randomised controlled, double-blind

- dose-escalation trial // Lancet.— 2019.— Vol. 7.— P. 757–770. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30251-6.
26. TB vaccine pipeline, 2021. Accessed 20 January 2022. <https://www.tbvi.eu/what-we-do/pipe-line-of-vaccines>.
 27. Troy A., Esparza-Gonzalez S.C., Bartek A. et al. Pulmonary mucosal immunity mediated through CpG provides adequate protection against pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection in the mouse model. A role for type I interferon // Tuberculosis.— 2020.— Vol. 123.— P. 101949. doi: 10.1016/j.tube.2020.101949.
 28. Ullah I., Bibi S., Ul Haq I. et al. The systematic review and metaanalysis on the immunogenicity and safety of the tuberculosis subunit vaccines M72/AS01(E) and MVA85A // Front. Immunol.— 2020.— Vol. 11.— P. 1806. doi: 10.3389/fimmu.2020.01806.
 29. WHO. Global Tuberculosis Report. Available online: https://www.who.int/publications/i/item/97892400_13131 (accessed on 3 November 2020).
 30. WHO. Global Tuberculosis Report. World Health Organization report [Text] WHO.— 2020.— Geneva, Switzerland.— 232 p. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240013131>.
 31. WHO. Investing in new TB vaccines: It's time to end the century-long wait! World Health Organization report [Text] WHO.— 2021.— Geneva, Switzerland. <https://www.who.int/news/item/16-07-2021-investing-in-new-tb-vaccines>.
 32. WHO. World Health Organization COVID-19 vaccine tracker (2021). Accessed 25 May 2021. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines/>
 33. Woodworth J.S., Christensen D., Cassidy J.P., Agger. et al. Mucosal boosting of H56:CAF01 immunization promotes lung-localized T cells and an accelerated pulmonary response to Mycobacterium tuberculosis infection without enhancing vaccine protection // Mucosal Immunol.— 2019.— Vol. 12.— P. 816–826. doi: 10.1038/s41385-019-0145-5.

N.A. Matsegora, A.V. Kaprosh

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Current state of developments and research of new candidate vaccines against tuberculosis (literature review)

Objective — to analyze the data of literature sources on the current state of development of new tuberculosis vaccines.

Materials and methods. 147 literature sources on *Tuberculosis vaccine, Vaccine prevention of tuberculosis* were considered, 33 of them were studied in detail.

Results and discussion. According to the WHO report, 14 candidates for the TB vaccine are in clinical trials, including the AEC/BC02, Ad5 Ag85A and ChAdOx185A-MVA85A phase 1 vaccines, MTBVAC, ID93+GLA-SE, TB / FLU-04L and the GamB phase vaccine. 2a, amplifiers DAR-901, H56:IC31, M72/AS01, BCG revaccination and RUTI vaccine in phase 2b, VPM1002 and MIP/Immuvac in phase 3. Candidate TB vaccines vary in type and purpose.

By type of vaccine are: subunit, vector, genetically modified live recombinant vaccines, live attenuated vaccines containing *M. tuberculosis*, inactivated vaccines.

Subunit TB vaccines — contain purified immunoactive protein components isolated from *M. tuberculosis* with the addition of an adjuvant to enhance their immunogenic properties.

Recombinant live vaccines — use a live vector to deliver heterologous antigens that elicit an immune response.

Weakened live vaccines — contain a variant of a live pathogen that has been weakened to prevent serious disease when administered.

Inactivated tuberculosis vaccines are designed to prevent and treat TB and are still being studied. These are vaccines with inactivated whole bacteria or their cleavage fragments, prepared physically or chemically.

According to the purpose, vaccine candidates are studied in different target groups as pre- and post-exposure prophylaxis, in the context of anti-relapse prophylaxis and therapeutic vaccination, as well as to prevent the activation of LTBI in HIV-infected and contact persons.

Conclusions. The results of recent clinical trials are important in addressing critical knowledge gaps and will clearly demonstrate the value of new TB vaccination strategies for endemic countries, and will shape the next generation of clinical trials.

Keywords: tuberculosis, vaccination, primary prevention, BCG, HIV.

Контактна інформація:

Капрош Антоніна Вікторівна, асист. кафедри фтизіопульмонології
65003, Одеса, Французький бульв., 40. E-mail: dr.kaprosh@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 2 червня 2022 р.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

- Мацегора Н.А., Капрош А.В. Сучасний стан розробок та досліджень нових вакцин-кандидатів проти туберкульозу (огляд літератури) // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція.— 2022.— № 2 — С. 48–57. doi: 10.30978/TB-2022-2-48.
- Matsegora NA, Kaprosh AV. Current state of developments and research of new candidate vaccines against tuberculosis (literature review). Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection. 2022;2:48-57. doi:10.30978/TB-2022-2-48.