Исследования и практика в медицине 2020, т. 7, №4, с. 135-154

CC BY 4.0

ОБЗОР

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11

СОВРЕМЕННЫЕ ВАКЦИНЫ И КОРОНАВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Ю.А.Беликова[1]*, Ю.В.Самсонов[2,3], Е.В.Абакушина[1,4]

1. Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», 249040, Российская Федерация, г. Обнинск, Студгородок, д. 1
2. ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
3. МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125284, Российская Федерация, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3
4. МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249035, Российская Федерация, г. Обнинск, ул. Королева, д. 4

Резюме

Вакцины представляют собой успешный пример в современной медицине и отвечают за значительное снижение заболеваемости и смертности во всем мире. Очевидно, что необходимы исследования, позволяющие разработать эффективные вакцины против некоторых сложных патогенов, включая вирус иммунодефицита человека и гепатита С. В обзорной статье рассматриваются современные возможности создания вакцин как нового поколения, так и разработанных с помощью более ранних технологий, проверенных временем: живые аттенуированные вакцины, инактивированные, рекомбинантные, синтетические пептидные и субъединичные вакцины на основе вирусоподобных частиц, ДНК- и мРНК-вакцины.

Однако многие инфекции все еще не поддаются профилактике с помощью имеющихся в настоящее время вакцин. Они являются основной причиной смертности во всем мире — например, вирус атипичной пневмонии, ближневосточного респираторного синдрома и коронавирус 2 — SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром и коронавирусную болезнь 2019 года — COVID-19. Поскольку сегодня не существует эффективного лечения от COVID-19, актуальным является разработка вакцин для предотвращения инфекции. Целью большинства вакцин-кандидатов является индукция выработки нейтрализующих антител против SARS-CoV-2. В настоящее время разрабатывается несколько платформ, а некоторые потенциальные вакцины-кандидаты прошли клинические испытания I и II фазы. В России клинические испытания проходит вакцина на основе вектора ДНК аденовируса, в которую встроен ген вируса SARS-CoV-2.

Ключевые слова:
вакцины, антигены, COVID-19, коронавирус, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, иммунитет.

Оформление ссылки для цитирования статьи
Беликова Ю.А., Самсонов Ю.В., Абакушина Е.В. Современные вакцины и коронавирусные инфекции. Исследования и практика в медицине. 2020; 7(4): 135-154. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11

Для корреспонденции
Беликова Юлия Александровна – ведущий инженер Центра биотехнологий, Обнинский институт атомной энергетики — филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация.
Адрес: 249040, Российская Федерация, г. Обнинск, Студгородок, д. 1
E-mail: loradolores@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7469-3044
SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727
ResearcherID: AAJ-5141-2020

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 24.08.2020, Рецензия (1) 16.10.2020, Рецензия (2) 22.10.2020, Принята к печати 21.12.2020

Research and Practical Medicine Journal. 2020, v.7, №4, p. 135-154

REVIEW

https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11

MODERN VACCINES AND CORONAVIRUS INFECTIONS

Yu.A.Belikova[1]*, Yu.V.Samsonov[2,3], E.V.Abakushina[1,4]

1. Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering,
   1 Studgorodok, Obninsk 249040, Russian Federation
2. National Medical Research Radiological Center,
   3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
3. P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre,
   3 2nd Botkinskiy travel, Moscow 125284, Russian Federation
4. A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC),
   4 Korolev str., Obninsk 249036, Russian Federation

Abstract

Vaccines represent an outstanding success story in modern medicine and are responsible for a huge reduction in morbidity and mortality worldwide. It is clear that improvements are necessary to enable the development of successful vaccines against some difficult pathogens, including human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. This review is on recent advances in the development of new generation vaccines, as well as those developed using earlier time-tested technologies: live attenuated vaccines, inactivated vaccines, recombinant vaccines, subunit vaccines, virus-like particle-based vaccines, synthetic peptide vaccines, DNA vaccines and mRNA vaccines.

However, many infections are still not preventable with the currently available vaccines and they represent a major cause of mortality worldwide — for example, severe acute respiratory syndrome coronavirus, middle east respiratory syndrome coronavirus and severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 that causes coronavirus disease 2019 — COVID-19. As no effective treatment against COVID-19 is currently available, the best action is to develop vaccines to prevent the infection. The majority of candidate vaccines aim to induce neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2. Multiple platforms are under development. Some potential vaccine candidates have progressed to phase I and II clinical trials. In Russia, a vector vaccine based on adenovirus DNA, which has the SARS-CoV-2 virus gene embedded in it, is undergoing clinical trials.

Keywords:
vaccines, antigens, COVID-19, coronavirus, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, immunity.

For citation
Belikova Yu.A., Samsonov Yu.V., Abakushina E.V. Modern vaccines and coronavirus infections. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2020; 7(4): 135-154. https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-4-11

For correspondence
Yuliya A. Belikova – senior engineer at the biotechnology Center, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation.
Address: 1 Studgorodok, Obninsk 249040, Russian Federation
E-mail: loradolores@yandex.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7469-3044
SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727
ResearcherID: AAJ-5141-2020

Information about funding. No funding of this work has been held.
Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

Received 24.08.2020, Review (1) 16.10.2020, Review (2) 22.10.2020, Accepted 21.12.2020

ВВЕДЕНИЕ

Вакцины являются одним из самых значительных достижений биомедицины, их использование чрезвычайно эффективно с экономической точки зрения. Вакцины входят в номенклатуру лекарственных средств, обеспечивающих национальную безопасность, оборот которых специально регулируется законодательством Российской Федерации.

В настоящее время при создании вакцин используются рекомбинантные ДНК, моноклональные антитела, секвенирование ДНК и др. Актуальность исследований в области вакцинологии связана с тем, что остается значительный список задач, которые не могли быть решены на технологическом уровне XX века. Кроме того, в XXI веке появляются и новые вызовы, связанные с появлением неизвестных ранее инфекций, изменениями социально-экономических факторов и окружающей среды [1].

На сегодняшний день, в результате развития вакцинологии и вакцинопрофилактики практически ликвидирована или контролируется заболеваемость большинством острых социально значимых инфекций таких как корь, полиомиелит, оспа, дифтерия, столбняк, бешенство, гепатит В и т.д. В то же время не удалось получить высокоэффективные вакцины для предупреждения таких распространенных или опасных инфекционных заболеваний как СПИД, туберкулез и малярия.

Нарастающее вмешательство человека в окружающую среду повышает вероятность возникновения новых высоко патогенных микроорганизмов в результате передачи человеку вирусов животных (например, вирус атипичной пневмонии, ближневосточный респираторный синдром, лихорадка Эбола) [1].

Особенно злободневно встал вопрос создания вакцин нового поколения в связи с появлением штамма коронавируса SARS-CoV-2, который сопровождается тяжелым острым респираторным синдромом (SARS — severe acute respiratory syndrome) и вызывает коронавирусную болезнь 2019 года (COVID-19 — COronaVIrus Disease 2019). До этого были предприняты усилия по разработке вакцин против таких инфекций, вызываемых коронавирусом человека (CoV), как SARS и MERS (Middle East Respiratory Syndrome) [2–10]. Однако в настоящее время не существует ни одной одобренной вакцины для этих коронавирусов. Влияние SARS-CoV-2 на ситуацию в мире позволило добиться необходимого прогресса в получении эффективной и безопасной вакцины [11–26].

При использовании различных платформ разработки вакцин, включая цельные вирусные вакцины, рекомбинантные белковые субъединицы вакцин и вакцины на основе нуклеиновых кислот, несколько кандидатов продемонстрировали эффективность в исследованиях in vitro, но лишь немногие из них дошли до клинических испытаний.

В настоящем обзоре дается краткое представление о классификации вакцин нового поколения, типы стратегий по разработке вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV, а также их сильные и слабые стороны, обзор текущих клинических испытаний вакцин против COVID-19.

Анализ результатов исследования

Успехи последних десятилетий в области биотехнологии, иммунологии, молекулярной биологии и других смежных дисциплин позволили усовершенствовать подходы к разработке вакцин. На рисунке 1 представлена последовательная смена технологий от классических методов до современных [1, 27].

В свою очередь на базе этих технологий удалось создать вакцины нового поколения, обладающие явными преимуществами по сравнению с традиционными препаратами, а также усовершенствовать разработку вакцин более ранних поколений. К таким вакцинам относятся живые аттенуированные вакцины, инактивированные, рекомбинантные, субъединичные, синтетические пептидные вакцины и вакцины на основе вирусоподобных частиц, ДНК- и мРНК-вакцины.

Один из вариантов классификации вакцин по поколениям представлен на рисунке 2.

Живые аттенуированные вакцины изготавливаются из живых микроорганизмов (имеющихся вирусов, бактерий), ослабленных в лабораторных условиях. Они размножаются в организме человека, прошедшего вакцинацию и формируют иммунный ответ, но иногда могут вызывать заболевание в легкой форме. Наиболее полноценный иммунитет, близкий к иммунному ответу, формирующемуся при естественной инфекции, можно получить только при вакцинации живыми аттенуированными вакцинами или векторами, обеспечивающими цитоплазматический синтез вирусных белков [28]. Одной из самых известных живых аттенуированных вакцин является БЦЖ (сокр. от Баци́лла Кальме́та-Гере́на, фр. Bacillus Calmette-Guérin, BCG).

Инактивированные вирусные вакцины изготавливаются из вирулентных вирусов, разрушая вирусные детерминанты химическими или физическими методами при сохранении иммуногенности. Такие вакцины содержат большое количество антигена вируса, чтобы вызвать иммунный ответ и выработку антител. Обычно курс первичной вакцинации включает 2 или 3 инъекции вакцины; в дальнейшем, может потребоваться бустеризация для поддержания иммунитета. При подборе штамма для инактивированных вакцин

важно учитывать такие характеристики, как высокий вирусный выход, способность размножаться в средах без сывороток, сильный потенциал иммуногенности и стабильность антигенных свойств [29].

Рекомбинантные векторные вакцины. Векторные вакцины относят к рекомбинантным вакцинам, которые получают генно-инженерными методами. В качестве векторов используют живые аттенуированные вирусы, бактерии, дрожжи или эукариотические клетки, в которые встраивают ген, кодирующий образование протективного антигена возбудителя, против которого будет направлена вакцина. В качестве носителя бактериального вектора используют БЦЖ, *Vibrio cholera, Salmonella typhimurium, Escherichia coli.* Преимущество бактериальных векторных вакцин перед вирусными заключается в возможности контролировать их с помощью антибиотиков. В качестве носителей вирусных векторов используют вирусы осповакцины, бакуловирусы, аттенуированные аденовирусы. Преимущество использования вирусов в качестве вектора — более длительная персистенция вирусов в организме по сравнению с бактериями [30, 31].

Субъединичные вакцины состоят из одной или нескольких субъединиц белков, которые могут индуцировать иммунитет против вирусов [29]. Эти вакцины не содержат живых компонентов патогена, а содер-

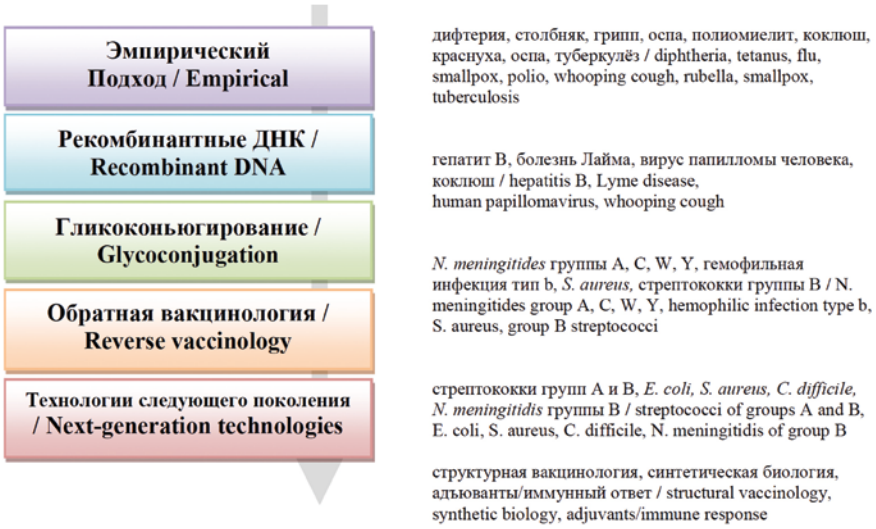

Рис. 1. Технологии разработки вакцин.

Fig. 1. Technology of vaccine creation.

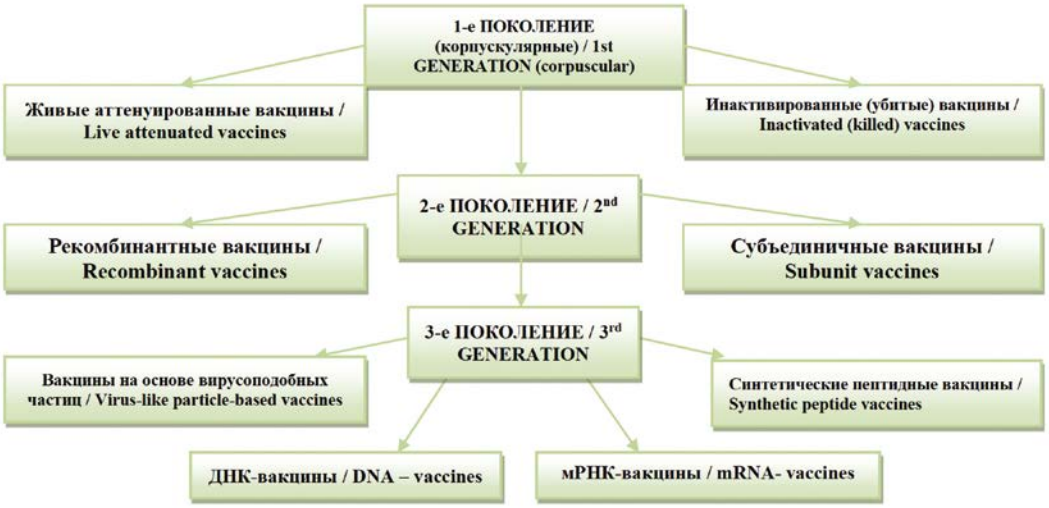

Рис. 2. Классификация вакцин по поколениям.

Fig. 2. Classification of vaccines by generations.

жат лишь его антигенные части. Они необходимы для выработки протективного иммунитета. Многообещающими являются субъединичные вакцины, полученные как с использованием белков-носителей, так и на основе вирусоподобных частиц [30]. Вакцина, в состав которой входит очищенный иммуногенный вирусный белок, безопасна, стабильна, не содержит дополнительных балластных белков и нуклеиновых кислот, которые могли бы вызвать нежелательные побочные реакции при вакцинации.

Вакцины на основе вирусоподобных частиц (*virus like particle vaccine — VLPV*). Вирусоподобные частицы VLPS — это пустые частицы вирусов, состоящие из основных структурных белков, имитирующие организацию и конформацию нативных вирусов. На сегодняшний день сконструирован ряд VLP-вакцин (например, против ВИЧ, коронавирусов), которые вызывают образование вируснейтрализующих антител и стимулируют Т-клеточный цитотоксический ответ. Создание VLPS-вакцин является перспективным направлением, так как сохраняется конформационная структура эпитопов, что имеет значение для иммуногенности вакцин, кроме того, отсутствует риск получения вирулентных ревертантов, что имеет место при применении живых аттенуированных вакцин [29].

Синтетические пептидные вакцины — препараты, содержащие синтезированные или выделенные нуклеиновые кислоты или полипептидные последовательности, образующие антигенные детерминанты, распознаваемые нейтрализующими антителами. Непременные компоненты таких вакцин — сам антиген, высокомолекулярный носитель и адъювант (повышающий иммуногенность вакцин). Введение синтетических вакцин в комбинации с адъювантами и иммуномодуляторами перспективно у лиц с нарушениями иммунного статуса [32, 33].

ДНК-вакцины создаются на основе технологии, с помощью которой накопление протективного антигена происходит в организме прививаемого. При этом ДНК конструкция, которая кодирует синтез протективного антигена, встраивается в вектор, в качестве которого выступают плазмиды, фаги, вирусы, липосомы, эукариотические клетки. Вектор со встроенной ДНК вводится в организм вакцинируемого, в котором происходит наработка протективного антигена. ДНК-вакцины вызывают более слабый иммунный ответ по сравнению с цельновирионными. Для повышения иммуногенности ДНК-вакцин применяют: включение иммуностимулирующих нуклеотидных последовательностей в ДНК конструкцию; адъюванты; усовершенствованные методы доставки, в частности с использованием липосом [28, 29, 34].

Для создания **РНК-вакцин** применяются два основных подхода: 1) использование нереплицирующейся мРНК, кодирующей, как правило, только один антиген; 2) получение самоамплифицирующегося РНК-репликона из одноцепочечных (+/–)РНК вирусов, в геноме которых структурные гены заменены на гены, кодирующие необходимые антигены и РНК-полимеразу [35]. Вакцины на основе *мРНК* получают путем транскрипции *in vitro* из линейной ДНК-матрицы, в качестве которой выступает плазмида, с использованием различных РНК-полимераз бактериофагов. При использовании мРНК нет проблем с иммунным ответом на вектор, который часто препятствует повторному введению других вакцин. Кроме того, мРНК не может интегрироваться в геном клетки организма.

Благодаря достижениям современной фундаментальной иммунологии, молекулярной биологии, вирусологии и генетики человечество имеет большое количество разработок по созданию новых вакцин, современных технологий получения профилактических препаратов и способов их применения. Каждая группа рассмотренных вакцинных средств имеет свои преимущества по сравнению с традиционными вакцинами и вызывает широкий интерес в научных и лечебно-профилактических сферах. В отношении некоторых новых препаратов существуют сомнения, они требуют совершенствования и доработок. Однако, несмотря на трудности на этапах создания или применения, вакцины являются перспективными профилактическими средствами для современного здравоохранения.

В последнее время наиболее остро встал вопрос профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной болезни COVID-19 — потенциально тяжёлой острой респираторной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, который принадлежит к семейству коронавирусов.

Коронавирусы (*Coronaviridae*) — это большое семейство РНК-содержащих вирусов, способных инфицировать человека и некоторых животных. Они характеризуются сферической формой с шипами в виде короны, которая обеспечивает им типичный «коронный» внешний вид. Вирусная мембрана коронавирусов содержит четыре структурных компонента: белок шип (S), белок оболочки (E), мембранный белок (M) и белок нуклеокапсида (N) [36]. Для SARS-CoV и SARS-CoV-2 белок S является основной детерминантой патогенности, а также мишенью для распознавания и нейтрализации антителами. Поэтому белок S представляет большой интерес с точки зрения иммунного ответа и дизайна разработки вакцины. Белок S SARS-CoV-2 обладает более сильной аффинностью при связывании с рецептором ангиотензинпревращающего фермента-2 (ACE2) клетки хозяина [37]. Кроме того, рецептор, связывающий домен (RBD — receptor-binding domain), который

расположен на субъединице S1 белка S, также представляет интерес при обнаружении специфических антител к SARS-CoV-2 [38]. Некоторые существующие моноклональные антитела против белка S проявляют перекрестную реактивность к SARS-CoV-2, повышая их терапевтический потенциал против COVID-19 [37].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 как и предшествующие коронавирусы SARS-CoV и MERS-CoV представляет собой одноцепочечный РНК-содержащий вирус II группы патогенности и относится к подсемейству бета коронавирусов. Хронология заболеваемости коронавирусами показана на рисунке 3 [39]. Известно, что SARS-CoV, вызывает тяжелый острый респираторный синдром, а MERS-CoV приводит к ближневосточному респираторному синдрому. Коронавирусная инфекция опасна как легким и бессимптомным течением заболевания у 80% пациентов и продолженным распространением вируса, так и тяжелыми последствиями инфицирования, которые могут привести к коронавирусной пневмонии, полиорганной недостаточности и даже смерти [40–42].

Лекарственных средств для специфической терапии или вакцин для профилактики SARS-CoV и MERS-CoV на сегодняшний день зарегистрировано не было. Для лечения пациентов применялась в основном симптоматическая и поддерживающая терапия исходя из клинического состояния пациента. Тем не менее в разработке находился широкий спектр вакцин (инактивированные, живые аттенуированные, векторные, субъединичные, ДНК-вакцины), целевым белком при создании которых был S-протеин [40, 43].

До настоящего времени было показано, что вакцины против MERS-CoV обеспечивают эффективную защиту на моделях животных, но до применения в клинической практике они пока не дошли. Основные стратегии разработки вакцин сосредоточены на выявлении сывороточных антител против основного антигена (S-белка) MERS-CoV [2, 43]. Кроме того, пассивная иммунотерапия с использованием реконвалесцентной фазы человеческой плазмы рассматривается для терапии пациентов с MERS после её успешного применения на моделях животных [3]. Однако исследования также показывают, что вакцины, полученные из белка S MERS-CoV, индуцируют появление специфических CD8 + Т-клеток и вирус нейтрализующих антител, которые могут способствовать защите от MERS-CoV на моделях животных [4, 5]. Основываясь на исследованиях иммуннологической памяти против SARS-CoV у выздоровевших пациентов, было показано, что Т-клеточные реакции могут обеспечить надежную долговременную память и обладать значительным потенциалом для перекрестной реакции с другими коронавирусами. Таким образом, вакцины, сочетающие в себе индукцию как клеточных, так и гуморальных реакций, должны рассматриваться для профилактики коронавируса [6].

К настоящему времени проведен ряд исследований по разработке и производству вакцин против коронавирусов. В таблице 1 приведены различные стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV [7], а также отражены их возможные сильные и слабые стороны (таблица 2) [8–10]. Все проводимые в настоящее время клинические исследования вакцин против SARS-CoV и MERS-CoV являются исследованиями I или I/II фазы клинических испытаний [10, 40].

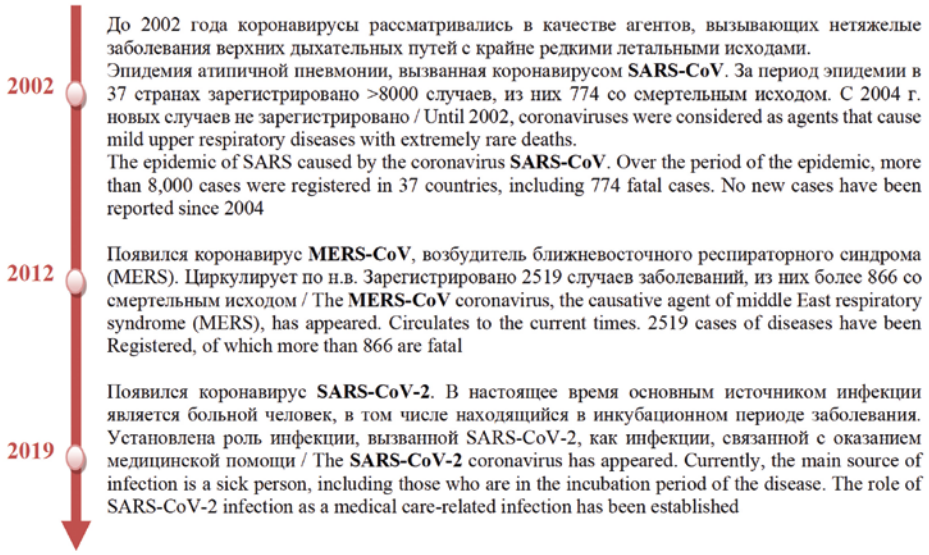

Рис. 3. Хронология заболеваемости коронавирусами.

Fig. 3. Chronology of coronavirus morbidity.

Таблица 1. Стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV
Table 1. Vaccination strategies against SARS-CoV and MERS-CoV

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Инактивированные вирусные вакцины / Inactivated viral vaccines**
Процесс производства / production process	Вирусные частицы инактивируются физическими или химическими методами / Inactivated virus Virus particles are inactivated by physical or chemical methods
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1.Индуцируют S-специфичные антитела и нейтрализующие антитела у мышей и кроликов, нейтрализуют псевдотипированный SARS-CoV. 2. Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей и хорьков, нейтрализуют SARS-CoV; снижают титр вируса в дыхательных путях, а также обеспечивают защитный иммунитет / 1. They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice and rabbits, and neutralize pseudotyped SARS-CoV. 2. Induce neutralizing antibodies in mice and ferrets, neutralize SARS-CoV; reduce the virus titer in the respiratory tract, and provide protective immunity
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей; нейтрализуют псевдотипированный MERS-CoV / They Induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice; neutralize pseudotyped MERS-CoV
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Живые аттенуированные вирусные вакцины / Live attenuated viral vaccines**
Процесс производства / production process	Геномы мутируют в результате мутагенеза или целенаправленных делеций / Genomes are mutated because of mutagenesis or targeted deletions
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1. Индуцируют SARS-CoV-специфические антитела, ответы и нейтрализующие антитела у 6-недельных и 12-месячных мышей, нейтрализуют штамм SARS-CoV Urbani; вызывают Т-клеточные реакции и защищают всех мышей (6-недельного/12-месячного возраста) от заражения вирулентным вирусом. 2. Индуцируют специфические для SARS-CoV антитела и Т-клеточные реакции у мышей BALB / c и hACE2 Tg; защищают 60% -70% мышей от заражения вирулентным вирусом. 3. TRN-измененный SARS-CoV ослабляется и защищает от смертельного заражения SARS-CoV / 1. Induce SARS-CoV-specific antibodies, responses and neutralizing antibodies in 6-week-old and 12-month-old mice, neutralize the SARS-CoV Urbani strain; cause T-cell responses and protect all mice (6-week-old/12-month-old) from infection with a virulent virus. 2. Induce SARS-CoV-specific antibodies and T-cell responses in BALB / c and hACE 2 Tg mice; protect 60% -70% of mice from virulent virus infection. 3. TRN-modified SARS-CoV weakens and protects against deadly SARS-CoV infection
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	rMERS-CoV-E, генерируемый системой обратной генетики, надлежит репликации, дефектной для размножения вируса / rMERS-CoV-E, generated by the reverse genetics system, for replication that is defective for reproduction.
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Вакцины на основе нуклеиновых кислот / Nucleic acid-based vaccines**
Процесс производства / production process	Генно-инженерные ДНК / мРНК кодируют антигенные соединения / Genetically engineered DNA / mRNA encode antigenic compounds
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	Индуцируют S-специфичные антитела и нейтрализующие антитела у 80% испытуемых, нейтрализуют псевдотипированные атипичные антитела; вызывают Т-клеточные реакции у всех испытуемых / They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in 80% of subjects, neutralize pseudotyped atypical antibodies; cause T-cell reactions in all subjects
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	1. Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, верблюдов и макак-резусов, нейтрализуют штамм MERS-CoV (EMC/2012); вызывают Т-клеточные реакции у макак-резусов и защищают 100% макак-резусов от вирусного заражения. 2. Индуцируют S1-специфические антитела и нейтрализующие антитела у 77% испытуемых, нейтрализуют штамм MERS-CoV (EMC/2012); вызывают Т-клеточные реакции у 64% испытуемых / 1. They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice, camels, and rhesus macaques, neutralize the MERS-CoV strain (EMC/2012), cause T-cell responses in rhesus macaques, and protect 100% of rhesus macaques from viral infection. 2. Induce S1-specific antibodies and neutralizing antibodies in 77% of subjects, neutralize the MERS-CoV strain (ERS / 2012); cause T-cell reactions in 64% of subjects

Таблица 1. Стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV
Table 1. Vaccination strategies against SARS-CoV and MERS-CoV

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Вакцины вирусно-векторные / Viral vector vaccines**
Процесс производства / production process	Введение чужеродных генных единиц в вирусный геном путем гомологичной рекомбинации / Injecting of foreign gene units into the viral genome by homologous recombination
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1.Индуцируют нейтрализующие антитела у африканских зеленых обезьян, иммунизированных векторной вакциной BHPIV3-SARS-S, нейтрализуют SARS-CoV; защищают всех африканских зеленых обезьян от заражения вирулентным вирусом. 2.Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной RV-SARS-S; нейтрализуют SARS-CoV / 1. Induce neutralizing antibodies in African green monkeys immunized with the vector vaccine BHPIV3-SARS-S, neutralize SARS-CoV; protect all African Green Monkeys from infection with a virulent virus. 2. Induce neutralizing antibodies in mice immunized with the RV-SARS-S vector vaccine; neutralize SARS-CoV
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	1.Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной MVA-MERS-S, нейтрализуют MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции и снижают титры вируса в легких. 2.Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной Ad5/Ad41-MERS-S, нейтрализуют псевдотипированные MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции. 3. Индуцируют S- специфические антитела подтипа IgG (IgG1 и IgG2a) и нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных векторной вакциной Ad5-MERS-S1, нейтрализуют штамм MERS-CoV (EMC/2012). 4. Индуцируют S1- специфические антитела подтипа IgG (IgG1 и IgG2a) и нейтрализующие антитела у мышей, иммунизированных вакциной rAd5-S1/F/CD40, нейтрализуют псевдотипированный и существующий MERS-CoV / 1. They induce neutralizing antibodies in mice immunized with the MVA-MERS-S vector vaccine, neutralize MERS-CoV; cause T-cell reactions and reduce the virus titers in the lungs 2. Induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice immunized with the AD5/Ad41-MERS -S vector vaccine, neutralize pseudotyped MERS-CoV; cause T-cell reactions. 3. Induce S - specific antibodies of the IgG subtype (IgG1 and IgG2a) and neutralizing antibodies in mice immunized with Ad5 vector vaccines-MERS-S1, neutralized strain of MERS-CoV (EMC/2012). 4. Induce the S1 - specific antibodies of the IgG subtype (IgG1 and IgG2a) and neutralizing antibodies in mice immunized with the rAd5 vaccine-S1/F/CD40, neutralize pseudoterminal and existing MERS-CoV
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Вакцины на основе вирусоподобных частиц (VLPs) / Vaccines based on virus-like particles (VLPs)**
Процесс производства / production process	Гены клонируют вирусные структурные белки в экспрессионную систему / Genes clone viral structural proteins into the expression system
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1.Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют SARS-CoV; снижают титры вируса в легких. 2.Индуцируют нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют штамм SARS-CoV Urbani; снижают титры вируса в легких и защищают всех мышей от заражения вирулентным вирусом/ 1. Induce neutralizing antibodies in mice, neutralize SARS-CoV; reduce the titers of the virus in the lungs. 2. Induce neutralizing antibodies in mice, neutralize the SARS-CoV Urbani strain; reduce the virus titers in the lungs and protect all mice from infection with a virulent virus
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	Индуцируют RBD-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют псевдотипированные MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции / They induce RBD-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice, neutralize pseudotyped MERS-CoV; cause T-cell reactions

Таблица 1. Стратегии вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV
Table 1. Vaccination strategies against SARS-CoV and MERS-CoV

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Субъединичные вакцины / Subunit vaccines**
Процесс производства / production process	Антигенные компоненты, включающие иммуногенный фрагмент без нуклеиновой кислоты / Antigenic components including an immunogenic fragment without nucleic acid
Результат для SARS-CoV / Result for SARS-CoV	1.Индуцируют S-специфические антитела и нейтрализующие антитела у мышей, нейтрализуют штамм SARS-CoV BJ01; защищают 80% мышей от заражения вирусом. 2. Индуцируют реакции RBD-специфических антител и нейтрализуют антитела у мышей, нейтрализуют псевдотипированный и существующий SARS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции и защищают всех мышей от заражения вирулентным вирусом / 1. They induce S-specific antibodies and neutralizing antibodies in mice, neutralize the SARS-CoV strain BJ01; protect 80% of mice from infection with the virus. 2. Induce RBD-specific antibody reactions and neutralize antibodies in mice, neutralize pseudotyped and existing SARS-CoV; cause T-cell reactions and protect all mice from infection with virulent virus
Результат для MERS-CoV / Result for MERS-CoV	Индуцированные RBD-специфичные антитела и нейтрализующие антитела у макак-резусов, нейтрализуют псевдотипированные MERS-CoV; вызывают Т-клеточные реакции и снижают титры вируса / Induced RBD-specific antibodies and neutralizing antibodies in rhesus macaques, neutralize pseudotyped MERS-CoV; cause T-cell reactions and reduce virus titers

В начале декабря 2019 года первые случаи пневмонии неизвестного происхождения были выявлены в Ухане, столице провинции Хубэй [44]. Патоген был идентифицирован как новая оболочка РНК бета коронавируса [45], который имеет филогенетическое сходство с SARS-CoV [46].

ВОЗ объявила COVID-19 чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, вызывающей международную обеспокоенность. В недавних исследованиях симптоматика некоторых случаев COVID-19 имитировала течение атипичной пневмонии [44, 47–49].

В соответствии с недавними исследованиями [44, 49] было обнаружено, что клинические характеристики COVID-19 имитируют таковые у SARS-CoV. Лихорадка и кашель были доминирующими симптомами, а желудочно-кишечные симптомы были редкими, что предполагает разницу в вирусном тропизме по сравнению с SARS-CoV, MERS-CoV и сезонным гриппом [50, 51]. В некоторых случаях могут развиваться фатальные осложнения, включая полиорганную недостаточность, септический шок, отек легких, тяжелую пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром, осложнения при сердечно-сосудистых заболеваниях и ведении беременности [44, 52, 53].

COVID-19, вызванная новым коронавирусом, SARS-CoV-2, по данным на середину июля 2020 года стала причиной заболевания более 14,5 миллионов человек и привела к более чем 600 000 смертей во всем мире [54].

В настоящее время не существует ни одного эффективного лекарственного средства или одобренной вакцины против SARS-CoV-2. Быстрое распространение вируса и стремительное увеличение числа случаев заболевания диктуют необходимость срочной разработки точных методов диагностики, эффективных методов лечения и вакцинации. Для постановки диагноза тесты на амплификацию нуклеиновых кислот остаются основной диагностикой для лабораторного подтверждения инфекции SARS-CoV-2, в то время как серологические тесты на антитела используются для отслеживания контактов, эпидемиологических и оценочных исследований вакцин. Некоторые препараты-кандидаты, нацеленные на различные уровни и стадии противовирусной реакции человека при COVID-19, такие как слияние клеточных мембран, РНК-зависимая РНК-полимераза, ингибитор вирусной протеазы, блокатор интерлейкина 6 (ИЛ-6) и реконвалесцентная плазма, могут улучшить результаты лечения у тяжелых больных COVID-19.

Разработчики вакцин приняли быстрые ответные меры, в настоящее время в исследованиях находится более ста вакцин-кандидатов, и некоторые из них уже прошли клинические испытания [8, 9]. Одной из проблем, стоящих перед разработкой вакцин против SARS-CoV-2, является необходимость адекватного обеспечения их безопасности, т.к. каждая из них имеет свои преимущества и недостатки.

Прогресс в области генетического секвенирования и другие технологические достижения ускорили создание различных вакцин. В настоящее время разрабатывается несколько платформ для создания вакцин против SARS-CoV-2 (таблица 3). Вакцины-кандидаты в основном основаны на вирусном спайковом белке

Таблица 2. Преимущества и недостатки различных видов вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV
Table 2. Advantages and disadvantages of different types of vaccination against SARS-CoV and MERS-CoV

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Нуклеотидная основа / Nucleotide base**
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	**ДНК-вакцины/ DNA – vaccines** S, M и N гены / S,M,N genes
Фаза / Phase	Фаза I, II (NCT03721718) / Phase I, II (NCT03721718)
Преимущества / Advantages	Простота, стабильность, безопасность и легкость для производства, рентабельность; индуцирование нейтрализующих антител; человеческие моноклональные антитела и цитотоксический ответ Т-лимфоцитов / Simplicity, stability, safety and ease of production, cost-effectiveness; induction of neutralizing antibodies; human monoclonal antibodies and cytotoxic response of T-lymphocytes
Недостатки / Disadvantages	Более низкая иммуногенность по сравнению с инактивированными и живыми аттенуированными вирусными вакцинами; требуется дополнительное устройство для введения / Lower immunogenicity compared to inactivated and live attenuated viral vaccines; additional device is required for administration
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	**мРНК вакцины/ mRNA vaccines** мРНК-1273 и BNT162 кодирующий белок S / mRNA-1273 and BNT162
Фаза / Phase	Фаза I (мРНК-1273) и доклиническая (BNT162) / Phase I (mRNA-1273) and preclinical (BNT162)
Преимущества / Advantages	Простота создания; производство является сравнительно коротким, простым, быстрым и экономически эффективным; избегание риска интеграции генома хозяина; безопаснее, чем инактивированные или основанные на белке вакцины, поскольку они свободны от риска заражения белком или введенного вируса, чтобы стать активными; индуцирование как гуморальных, так и клеточных иммунных реакций / Easy to create; production is relatively short, simple, fast, and cost-effective; avoiding the risk of host genome integration; safer than inactivated or protein-based vaccines, since they are free from the risk of infection by the protein or the injected virus to become active; inducing both humoral and cellular immune responses
Недостатки / Disadvantages	Незащищенная чистая мРНК сама по себе не очень стабильна, поэтому требуются высокоэффективные носители для стабилизации и упаковки мРНК в инъекционную форму/ Unprotected pure mRNA itself is not very stable, so high-performance carriers are required to stabilize and package the mRNA in injectable form
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Субъединичная вакцина / Subunit vaccine**
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Спайковые гликопротеины (S), мембранные белки (M), нуклеопротеины (N) / Spike glycoproteins (S), membrane proteins (M), nucleoproteins (N)
Фаза / Phase	Доклинический / Preclinical
Преимущества / Advantages	Высокий профиль безопасности; в меньшей степени способна вызвать побочные эффекты в месте прививки; содержит чистые антигены, которые включают только синтетические пептиды или рекомбинантные белки с определенными частями иммуногена; стабильное производство; появление иммунитета, опосредованного Т- и В-клетками / High safety profile; less likely to cause side effects at the site of vaccination; contains pure antigens that include only synthetic peptides or recombinant proteins with certain parts of the immunogen; stable production; the appearance of immunity mediated by T-and B-cells
Недостатки / Disadvantages	Требуется соответствующий адъювант; экономическая эффективность может варьироваться; более низкая иммуногенность / Requires appropriate adjuvant; cost-effectiveness may vary; lower immunogenicity

Таблица 2. Преимущества и недостатки различных видов вакцинации против SARS-CoV и MERS-CoV
Table 2. Advantages and disadvantages of different types of vaccination against SARS-CoV and MERS-CoV

Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Рекомбинантные векторные вакцины / Recombinant vector vaccines**
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Белки коронавируса / гликопротеины, экспрессируемые аттенуированным аденовирусом / осповирусом / вирусом болезни Ньюкасла / Coronavirus proteins / glycoproteins expressed by attenuated adenovirus / smallpox virus / Newcastle disease virus
Фаза / Phase	Фаза I (NCT03399578, NCT03615911) / Phase I (NCT03399578, NCT03615911)
Преимущества / Advantages	Быстрое создание; эффективность в индуцировании иммунного ответа; легкость введения и производства; вызывают длительный клеточно-опосредованный и гуморальный иммунитет/ Rapid creation; effectiveness in inducing an immune response; ease of administration and production; cause long-term cell-mediated and humoral immunity
Недостатки / Disadvantages	Ограниченная способность к клонированию, ограниченный диапазон хозяев и ранее существовавший иммунитет; способ введения, проявляющий различный иммунный ответ; возможный Th2-сдвиг / Limited cloning capacity, limited host range, and pre-existing immunity; method of administration that exhibits a different immune response; possible Th2 shift
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Аттенуированная вакцина / Attenuated vaccine**
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Делеция различных генов (S, N, E гены), неструктурных белков (nsp), кодирующих гены / Deletion of various genes (S, N, E genes), non-structural proteins (nsp) encoding genes
Фаза / Phase	Доклинический / Preclinical
Преимущества / Advantages	Сохраняется в течение более длительного периода времени, демонстрирует весь комплект вирусных антигенов к иммунной системе хозяина, эффективность в создании сильного цитотоксического ответа Т-клеток / Persists for a longer period of time, demonstrates the entire set of viral antigens to the host immune system, effective in creating a strong cytotoxic response of T cells
Недостатки / Disadvantages	Риск возврата к своей вирулентной форме; требование холодовой цепи; не подходит для детей раннего возраста, людей с ослабленным иммунитетом или пожилых людей / Risk of returning to its virulent form; cold chain requirement; not suitable for young children, people with weakened immune systems or the elderly
Стратегия вакцинации / Vaccination strategy	**Инактивированные вирусные вакцины / Inactivated viral vaccines**
Вакцины-кандидаты / Candidate vaccines	Инактивированный или полностью убитый вирус (WKV) / Inactivated or completely killed virus (WKV)
Фаза / Phase	Доклинический / Preclinical
Преимущества / Advantages	Быстрая разработка; эффективен в индукции иммунитета и защите от вирусной инфекции; эффективно нейтрализует индукцию антител; может быть составлен с различными адъювантами / Rapid development; effective in inducing immunity and protecting against viral infection; effectively neutralizes antibody induction; can be formulated with various adjuvants
Недостатки / Disadvantages	Гиперчувствительность Th2-сдвига / Hypersensitivity Th2-shift

Таблица 3. Обзор текущих клинических испытаний вакцин против COVID-19
Table 3. An overview of current clinical trials of vaccines against COVID-19

Платформа / Platform	Вакцины-кандидаты/ Candidate vaccines	Идентификатор исследования / фаза испытания / Research ID / test phase	Иммуноген / Immunogen	Страна проведения исследования / Country of study	Контингент (возраст) / Population (age)
На основе мРНК / mRNA-base	mRNA1273	NCT04283461 фаза I / NCT04283461 phase I	Белок S / S protein	США / USA	18-55 лет
ДНК-основа / DNA-base	INO-4800	NCT04336410 фаза I / NCT04336410 phase I	Белок S / S protein	США / USA	18-50 лет
Инактивированная цельновирусная вакцина / Inactivated whole-virion vaccine	инактивированная вакцина против SARS-CoV-2 (PiCoVacc) / inactivated SARS-CoV-2 vaccine (PiCoVacc)	Nct04352608 фаза I / II / Nct04352608 phase I / II	Целый вирус / A entire virus	Китай / China	18-59 лет
Вектор вируса аденовируса / Adenovirus virus vector	Ad5-nCoV	NCT04341389 фаза II / NCT04341389 phase II	Белок S / S protein	Китай / China	18-60 лет
	ChAdOx1 nCoV-19	NCT04324606 фаза I / II / NCT04324606 phase I / II	Белок S / S protein	Великобритания / United Kingdom	18-55 лет
Лентивирусный вектор / Lentiviral vector	COVID-19/aAPC (модифицированные антиген презентирующие клетки) / COVER-19/aAPC (modified antigen presenting cells)	NCT04299724 фаза I / NCT04299724 phase I	Структурные белки и полипротеиновая протеаза / Structural proteins and polyprotein protease	Китай / China	От 6 месяцев до 80 лет
	LV-SMENP-DC (модифицированные дендритные клетки) / LV-SMENP-DC (modified dendritic cells)	NCT04276896 фаза I / II / NCT04276896 phase I / II	Структурные белки и полипротеиновая протеаза / Structural proteins and polyprotein protease	Китай / China	От 6 месяцев до 80 лет
Вектор бифидобактерий / Vector of bifidobacteria	bacTRL-Spike	NCT04334980 фаза I / NCT04334980 phase I	Белок S / S protein	Канада / Canada	19-45 лет
Живая аттенуированная вакцина / Live attenuated vaccine	BCG (БЦЖ)	NCT04328441 фаза III / NCT04328441 phase III	?	Нидерланды / Netherlands	Медицинские работники (≥18 лет) / Medical professionals (≥18 y.o.)
		NCT04327206 фаза III / NCT04327206 phase III	Датский штамм 1331 / Danish strain 1331	Австралия / Australia	Медицинские работники (≥18 лет) / Medical professionals (≥18 y.o.)
		NCT04350931 фаза III / NCT04350931 phase III	Датский штамм 1331 / Danish strain 1331	Египет / Egypt	Медицинские работники (≥18 лет) / Medical professionals (≥18 y.o.)
		NCT04348370 фаза IV / NCT04348370 phase IV	Штамм Tice / Tice strain	США / USA	Медицинские работники (18-74 года) / Medical professionals (18-74 y.o.)

S из-за его жизненно важной роли в инфекционности вируса и нацелены на индуцирование нейтрализующих антител против вирусного белка S или полипротеиновой протеазы, предотвращая поглощение вируса через рецептор ACE2. Большинство из этих кандидатов недавно перешли в клинические испытания (табл. 3) [11]. Другие вакцины все еще находятся на доклинической стадии. Прежде чем будет продемонстрирована эффективность таких вакцин у человека, необходимо обеспечить качественную международную координацию и сотрудничество между исследованиями, фармацевтическими компаниями, регулирующими органами и правительствами для ограничения дальнейшего ущерба, вызванного появлением вируса SARS-CoV-2 [11–14].

Эффективная вакцина против COVID-19 должна индуцировать высокие титры нейтрализующих антител, чтобы предотвратить прикрепление вируса к рецепторам клетки-хозяина. Однако для получения защитных уровней антител при вакцинации может потребоваться несколько доз или помощь со стороны других иммуностимулирующих молекул. Кроме того, вакцина должна способствовать выработке защитных уровней антител при наименьшем количестве используемого антигена. Это снижает стоимость вакцины и делает ее доступной. Включение адъюванта может значительно сократить количество антигена в вакцине, особенно когда вакцины-кандидаты являются рекомбинантным белком S/RBD [15].

Хотя мРНК- и ДНК-вакцины вызывают Т-клеточные реакции без адъювантов, адъюванты могут быть важны для вакцин, инактивированных субъединицами и целыми клетками, чтобы повысить их иммуногенность и стимулировать иммунный ответ, который может ограничить риск развития заболевания [8]. Однако важным моментом рассмотрения является то, что выявление Т-клеточных реакций не является панацеей для разработки вакцины, так как избыточные Т-клеточные реакций также могут привести к иммунопатологии [16].

Быстрым методом получения противовирусного препарата для лечения COVID-19 является использование гипериммунного глобулина, полученного из реконвалесцентной плазмы. Однако как гипериммунный глобулин, так и разработка вакцин сталкиваются с общим препятствием — риском развития заболеваний, опосредованных антителами или иммунными комплексами [55].

Хотя экспериментальные данные, подтверждающие или опровергающие появление иммунитета как патогенетическую основу тяжелой формы COVID-19, еще предстоит получить современные знания о механизме антителозависимого усиления инфекции и формирования иммунитета. Предполагают, что риск того, что гипериммунный глобулин или высокоэффективная вакцина способствуют обострению заболевания, невелик. До тех пор, пока не будут разработаны и валидированы модели животных, которые точно отражают патологические особенности COVID-19, заполнение пробела в клинических доказательствах появления противовирусного иммунитета должно быть приоритетом исследований [16].

Безуспешные попытки создания новых вакцинных препаратов против некоторых инфекционных заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, гепатит С, малярия, стрептококковая инфекция, а также бурное развитие в последние десятилетия геномики, биоинформатики и протеомики привело к возникновению совершенно нового подхода к созданию вакцин, получившего название обратная вакцинология («reverse vaccinology»). Предложенный термин четко выражает суть нового технологического приема. Если раньше при создании кандидатов на роль вакцин шли по нисходящей — от целого микроорганизма к его составляющим, то теперь предлагается противоположный путь — от генома к его продуктам. Современные технологии секвенирования нового поколения (NGS-технологии) позволили также сделать глубокое сканирование репертуаров антител и Т-клеточных рецепторов, что способствовало развитию новой области биоинформатики — иммуноинформатики, которая решает задачи, имеющие применение в различных направлениях иммунологии: мониторинг развития иммунного ответа, анализ эволюционного развития репертуаров, понимание разнообразия адаптивного иммунитета.

Группой учёных из Бангладеш были разработаны потенциальные субъединичные вакцины против SARS-CoV-2 с использованием различных методов обратной вакцинологии и иммуноинформатики [17]. Для этого были использованы высокоантигенные вирусные белки, а также эпитопы Т-клеток и В-клеток [17]. Различные типы вычислительных исследований по предлагаемым вакцинным конструкциям показали, что они могут давать положительный иммунный ответ. Поэтому эти вакцины могут быть эффективно использованы, чтобы предотвратить заражение и распространение SARS-CoV-2 [17].

Также было показано, что вакцина БЦЖ, предназначенная для профилактики туберкулеза у детей, индуцирует адаптивный иммунный ответ в организме для борьбы с вирусами. Это знание было использовано для формирования идеи о том, что вакцина ВЦЖ может также обеспечить защиту от SARS-COV-2. В некоторых статьях подчеркивается, что страны с массовой иммунизацией БЦЖ, по-видимому, имеют более низкую заболеваемость COVID-19 по сравнению с теми, кто не прививался БЦЖ [18, 19]. До сих пор нет никаких экспериментальных доказательств

существования такой ассоциации, и ВОЗ в настоящее время проверяет эту теорию с помощью клинических испытаний на отдельных когортах заболевших [20–22]. Эпидемиологи выразили одновременно надежду и озабоченность в отношении перспектив вакцинации БЦЖ для предотвращения COVID-19 [23, 54].

В России вакцину против COVID-19 разработал Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи (НИЦЭМ) совместно с ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны. Клинические испытания лиофильно высушенной и жидкой вакцины начались в начале июня этого года. Речь идет о векторной вакцине на основе ДНК аденовируса, в которую встроен ген вируса SARS-CoV-2. Аденовирус используется как контейнер для доставки гена коронавируса в клетки, чтобы запустить синтез белков оболочки коронавируса [24].

Лиофильно высушенную вакцину испытали в Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова на 43 добровольцах. Первую группу добровольцев выписали 15 июля 2020 года. Специалисты Сеченовского университета подтвердили безопасность препарата [25]. НИЦЭМ при этом сообщил, что клинические испытания вакцины могут быть закончены к концу лета [24].

Жидкую вакцину испытали в Главном военном клиническом госпитале имени академика Н. Н. Бурденко также на 43 добровольцах. Вторую группу добровольцев из 20 человек выписали 20 июля [56]. Согласно результатам, у всех добровольцев, испытавших на себе вакцину, выработался иммунитет к вирусу и первая в стране вакцина от коронавирусной инфекции практически готова [57].

Российская компания «Р-Фарм» ведет переговоры с британской фармкомпанией AstraZeneca о производстве оксфордской вакцины в России [58]. В свою очередь компании объявили о сотрудничестве в области производства рекомбинантной аденовирусной вакцины ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) для предотвращения инфекции COVID-19 в России. AZD1222 разработана Институтом Дженнера Оксфордского университета совместно с Оксфордской группой по изучению вакцин. Вакцина использует дефектный по репликации вектор на основе ослабленного аденовируса, вызывающего инфекцию у шимпанзе, который содержит генетический материал белка S вируса SARS-CoV-2. После вакцинации происходит синтез этого белка, что приводит к формированию иммунного ответа при COVID-19 и препятствует возможному повторному заражению этим вирусом [26].

Результаты клинического испытания 1/2 фазы вакцины ChAdOx1 nCoV-19 были опубликованы 20 июля 2020 года [59]. В исследовании приняли участие 1077 здоровых добровольцев от 18 до 55 лет, около половины из которых получили две дозы экспериментальной вакцины ChAdOx1 nCoV-19, остальные — менингококковую вакцину. После двух доз вакцины иммунный ответ к коронавирусу присутствовал у всех участников испытания. Исследование проходило в пяти медицинских центрах в Великобритании.

Китайская фармкомпания Cansino Biologics и Институт биотехнологии в Пекине также опубликовали результаты исследования 2 фазы совместно разработанной вакцины против коронавируса [60]. Это испытание завершили 508 участников, которые получали экспериментальную вакцину против COVID-19 либо плацебо. Препарат вызвал иммунный ответ у большинства участников после первой вакцинации и не зародил опасений с точки зрения безопасности. В статье отмечается, что, согласно данным на 16 июля 2020 года, большинство зарегистрированных испытаний находились на ранних стадиях; только вакцина ChAdOx1 nCoV-19, разработанная Оксфордским университетом, будет оцениваться в ходе испытания фазы 3 [60].

Оксфордскую вакцину в России планируют произвести уже в начале осени [26]. В рамках соглашения между компаний «Р-Фарм» и AstraZeneca препарат будут экспортировать в 30 стран мира.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на данный момент перед вакцинологией стоят разнообразные задачи, как не решенные за предыдущие годы, например, несостоятельность иммунного ответа при некоторых инфекционных заболеваниях (туберкулез, малярия, СПИД), так и определяемые новыми вызовами, такими как разработка вакцины против COVID-19. Для решения этих задач внедряются новые технологии создания вакцин, основанные на современных достижениях молекулярной биологии, клеточной биологии и иммунологии. Применение рекомбинантных ДНК, обратной вакцинологии, а также усовершенствование более ранних, проверенных технологий позволяет создавать вакцины, ранее считавшиеся невозможными. Использование наработок в области структурной и синтетической биологии позволят продвинуться по этому пути ещё дальше, преодолеть ограничения современных методов и значительно сократить цикл производства вакцин.

Клинические испытания безопасности и эффективности лекарственных средств в рандомизированных, контролируемых исследованиях остаются основными мерами по защите населения от неэффективных и небезопасных лекарственных средств. Некоторые доступные препараты-кандидаты, нацеленные на различные уровни реакции человека при COVID-19,

такие как слияние клеточных мембран, РНК-зависимая РНК-полимераза, ингибитор вирусной протеазы, блокатор ИЛ-6 и реконвалесцентная плазма, могут улучшить результаты лечения у пациентов с COVID-19.

Поскольку в настоящее время не существует эффективного лечения от COVID-19, наилучшим действием является разработка вакцин для предотвращения этой инфекции. Некоторые потенциальные вакцины-кандидаты прошли клинические испытания I и II фазы [11, 24–26]. Необходимо приложить значительные усилия для ограничения или сдерживания распространения этого вируса. Кроме того, пандемии вызовут одновременный спрос на лекарства и вакцины во всем мире.

Участие авторов:

Беликова Ю.А. – сбор, анализ и интерпретация данных, написание текста, обработка материала, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Самсонов Ю.В. – анализ и интерпретация данных, обработка материала.

Абакушина Е.В. – концепция и дизайн исследования, научное редактирование.

Authors contribution:

Belikova Yu.A. – data collection, analysis and interpretation, text writing, material processing, bibliography design, illustrations preparation.

Samsonov Yu.V. – analysis and interpretation of data, processing of the material.

Abakushina E.V.– research concept and design, scientific editing.

Список литературы

1. Мякинькова Л.Л., Букач О.В., Логунова А.В. Современные проблемы, вызовы и перспективные направления в области вакцинологии. Инноватика и экспертиза: научные труды. 2015;1(14):96–109.

2. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. Expert Rev Vaccines. 2014 Jun;13(6):761–774. https://doi.org/10.1586/14760584.2014.912134

3. Zhao J, Perera Ranawaka AP, Kayali G, Meyerholz D, Perlman S, Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Journal of Virology. 2015;89(11):6117–6120. https://doi.org/10.1128/JVI.00446-15

4. Lan J, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W, Guo X, et al. Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptorbinding domain as an antigen. PLoS One. 2014 Nov 18;9(11):e112602. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112602

5. Volz A, Kupke A, Song F, Jany S, Fux R, Shams-Eldin H, et al. Protective efficacy of recombinant modified vaccinia virus ankara delivering Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. Journal of Virology. 2015 Aug;89(16):8651–8656. https://doi.org/10.1128/JVI.00614-15

6. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV. Antiviral Research. 2017 Jan;137:82–92. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.006

7. He C, Qin M, Sun X. Highly pathogenic coronaviruses: thrusting vaccine development in the spotlight. Acta Pharm Sin B. 2020 Jul;10(7):1175–1191. https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.05.009

8. Lambert P-H, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. Vaccine. May 2020;38(31):4783–4791. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.064

9. Ma C, Su S, Wang J, Wei L, Du L, Jiang S. From SARS-CoV to SARS-CoV-2: safety and broad-spectrum are important for coronavirus vaccine development. Microbes Infect. 2020 Aug;22(6–7):245–253. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.004

10. Pandey SC, Pande V, Sati D, Upreti S, Samant M. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. Life Sci. 2020 Sep 1;256:117956. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117956

11. Shih H-I, Wu C-J, Tu Y-F, Chi C-Y. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. Biomed J. 2020;43(4):341–354. https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.021

12. Belete TM. A review on Promising vaccine development progress for COVID-19 disease. Vacunas. 2020 Dec;21(2):121–128. https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.05.002

13. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. EBioMedicine. 2020 May;55:102743. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743

14. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. Comput Biol Med. 2020;119:103670. https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103670

15. Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. Int Immunopharmacol. 2020 Sep;86:106717. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717

16. Alwis R de, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. EBioMedicine. 2020 May;55:102768. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102768

17. Sarkar B, Ullah MA, Johora FT, Taniya MA, Araf Y. Immunoinformatics-guided designing of epitope-based subunit vaccines against the SARS Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Immunobiology. 2020 May;225(3):151955. https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151955

18. Hegarty PK, Kamat A, Zafirakis H, DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. Preprint. 2020 Mar. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35948.10880
19. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. Preprint. 2020 Mar. https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937
20. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea M. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. The Lancet. 2020 May 16;395(10236):1545–1546. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4
21. Pollard AJ, Finn A, Curtis N. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. Arch Dis Child. 2017 Nov;102(11):1077–1081. https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310282
22. WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. WHO Scientific Brief; 2020:1–2. Доступно по: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19. Дата обращения: 30.07.2020.
23. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. BCG vaccination strategy implemented to reduce the impact of COVID-19: Hype or Hope? Medicine in Drug Discovery. 24 May 2020;7:100049. https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100049
24. ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России. Доступно по: http://www.gamaleya.org. Дата обращения: 30.07.2020.
25. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Доступно по: https://www.sechenov.ru/medicine/covid-19/. Дата обращения: 30.07.2020.
26. Группа компаний «Р-Фарм». Доступно по: http://r-pharm.com/ru/press-center/news/475. Дата обращения: 30.07.2020.
27. Finco O, Rappuoli R. Designing vaccines for the twenty-first century society. Frontiers in Immunology. January 2014;5:12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00012
28. Егоров А.Ю. Проблема создания универсальной противогриппозной вакцины. Microbiology Independent Research Journal. January 2016;3(1):1–12. https://doi.org/10.18527/2500-2236-2016-3-1-1-12
29. Яговкин Э.А., Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Ежлова Е.Б., Мельникова А.А., Соловьев М.Ю., и др. Состояние и перспективы разработки вакцин для специфической профилактики энтеровирусной (неполио) инфекции. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016;15(4):74–82. https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-74-82
30. Кондакова О.А., Никитин Н.А., Трифонова Е.А., Атабеков И.Г., Карпова О.В. Вакцины против ротавируса: новые стратегии и разработки. Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2017;72(4):199–208.
31. Фирстова В.В., Караулов А.В., Дятлов И.А. Современные направления разработок противочумных вакцин. Иммунология. 2017;38(2):100–107. https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-100-107
32. Белявцев А.Н., Николаева Л.И., Шастина Н.С., Куприянов В.В. Иммуногенные липопептиды. Биомедицина. 2018;4:88–95.
33. Барышникова М.А., Рудакова А.А., Соколова З.С., Бурова О.С., Кособокова Е.Н., Косоруков В.С. Оценка противоопухолевой эффективности синтетических неоантигенных пептидов для создания модели противомеланомной вакцины. Российский биотерапевтический журнал. 2019;18(4):76–81. https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-76-81
34. Середа А.Д., Иматдинов А.Р., Дубровская О.А., Колбасов Д.В. Механизмы иммунной защиты и перспективы создания ДНК-вакцин против африканской чумы свиней (обзор). Сельскохозяйственная биология. 2017;52(6):1069–1082. https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.6.1069rus
35. Горяев А.А., Савкина М.В., Обухов Ю.И., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. ДНК- и РНК-вакцины: современное состояние, требования к качеству и особенности проведения доклинических исследований. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2019;19(2):72–80. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80
36. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods in Molecular Biology. 2015;1282:1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
37. Wang Y-T, Landeras-Bueno S, Hsieh L-E, Terada Y, Kim K, Ley K, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV-2. Trends in Microbiology. 2020 Aug;28(8):605–618. https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.012
38. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol. 2020;17(6):613–620. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4
39. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Доступно по: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/3/stranitsa-992/chetvertaya-redaktsiya. Дата обращения: 30.07.2020.
40. Горенков Д.В., Хантимирова Л.М., Шевцов В.А., Рукавишников А.В., Меркулов В.А., Олефир Ю.В. Вспышка нового инфекционного заболевания COVID-19: β-коронавирусы как угроза глобальному здравоохранению. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020;20(1):6–20. https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20
41. Романов Б.К. Коронавирусная инфекция COVID-2019. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):3–8. https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8
42. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Чернобровкина Т.Я., Янковская Я.Д., Бурова С.В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты. Архивъ внутренней медицины. 2020;10(2):87–93. https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
43. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS

to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses. 2019;11(1):59. https://doi.org/10.3390/v11010059
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
45. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565–574. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8
46. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine. 2020 Feb 20;382(8):727-733. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017
47. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. The New England Journal of Medicine. 2020 Mar 5;382(10):929–936. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191
48. National Health Commission of the People's Republic of China home page. Доступно по: https://www.nhc.gov.cn. Дата обращения: 30.07.2020.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507–513. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
50. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology. 2003 Oct;125(4):1011–1017. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01215-0
51. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. The New England Journal of Medicine. 2013;369:407–416. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306742
52. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., и др. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):129–148. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801
53. Шифман Е.М., Иоскович А.М., Роненсон А.М., Куликов А.В. Обзор рекомендаций по ведению беременных с COVID19: что должен знать акушерский анестезиолог. Вестник акушерской анестезиологии. 2020;3(29):5–15. https://doi.org/10.24411/2686-8032-2020-0007
54. COVID19-2020.INFO. Статистика коронавируса в мире. Доступно по: https://covid19-2020.info/. Дата обращения: 30.07.2020.
55. Чеботарь И.В., Шагин Д.А. О непредсказуемости результатов иммунотерапии и иммунопрофилактики COVID-19. Вестник РГМУ. 2020;2. https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.025
56. Все готово: у России есть первая вакцина от коронавируса. Газета.Ru. Доступно по: https://www.gazeta.ru/army/2020/07/21/13160167.shtml. Дата обращения: 30.07.2020.
57. Противовирусная оборона. 1-й замминистра обороны Руслан Цаликов – о вакцине. Еженедельник «Аргументы и Факты». Доступно по: https://aif.ru/society/army/protivovirusnaya_oborona_1-y_zamministra_oborony_ruslan_calikov_o_vakcine. Дата обращения: 30.07.2020.
58. Глава РФПИ объяснил, что РФ нет смысла красть данные о британской COVID-вакцине. Интерфакс. Доступно по: https://www.interfax.ru/russia/717743. Дата обращения: 30.07.2020.
59. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 15;396(10249):467–478. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4
60. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020 15;396(10249):479–488. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6

References

1. Myakinkova LL, Bukach OV, Logunova AV. Contemporary issues, challenges and future directions and trends in the field of vaccinology. Innovatics and Expert Examination: Scientific Works. 2015;1(14):96–109. (In Russian).
2. Zhang N, Jiang S, Du L. Current advancements and potential strategies in the development of MERS-CoV vaccines. Expert Rev Vaccines. 2014 Jun;13(6):761–774. https://doi.org/10.1586/14760584.2014.912134
3. Zhao J, Perera Ranawaka AP, Kayali G, Meyerholz D, Perlman S, Peiris M. Passive immunotherapy with dromedary immune serum in an experimental animal model for Middle East respiratory syndrome coronavirus infection. Journal of Virology. 2015;89(11):6117–6120. https://doi.org/10.1128/JVI.00446-15
4. Lan J, Deng Y, Chen H, Lu G, Wang W, Guo X, et al. Tailoring subunit vaccine immunity with adjuvant combinations and delivery routes using the Middle East respiratory coronavirus (MERS-CoV) receptorbinding domain as an antigen. PLoS One. 2014 Nov 18;9(11):e112602. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0112602
5. Volz A, Kupke A, Song F, Jany S, Fux R, Shams-Eldin H, et al. Protective efficacy of recombinant modified vaccinia virus ankara delivering Middle East respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. Journal of Virology. 2015 Aug;89(16):8651–8656. https://doi.org/10.1128/JVI.00614-15
6. Liu WJ, Zhao M, Liu K, Xu K, Wong G, Tan W, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development

against MERS-CoV. Antiviral Research. 2017 Jan;137:82–92. https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.006
7. He C, Qin M, Sun X. Highly pathogenic coronaviruses: thrusting vaccine development in the spotlight. Acta Pharm Sin B. 2020 Jul;10(7):1175–1191.
https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.05.009
8. Lambert P-H, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. Vaccine. May 2020;38(31):4783–4791. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.05.064
9. Ma C, Su S, Wang J, Wei L, Du L, Jiang S. From SARS-CoV to SARS-CoV-2: safety and broad-spectrum are important for coronavirus vaccine development. Microbes Infect. 2020 Aug;22(6–7):245–253. https://doi.org/10.1016/j.micinf.2020.05.004
10. Pandey SC, Pande V, Sati D, Upreti S, Samant M. Vaccination strategies to combat novel corona virus SARS-CoV-2. Life Sci. 2020 Sep 1;256:117956. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117956
11. Shih H-I, Wu C-J, Tu Y-F, Chi C-Y. Fighting COVID-19: A quick review of diagnoses, therapies, and vaccines. Biomed J. 2020;43(4):341–354. https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.05.021
12. Belete TM. A review on Promising vaccine development progress for COVID-19 disease. Vacunas. 2020 Dec;21(2):121–128. https://doi.org/10.1016/j.vacun.2020.05.002
13. Kim E, Erdos G, Huang S, Kenniston TW, Balmert SC, Carey CD, et al. Microneedle array delivered recombinant coronavirus vaccines: Immunogenicity and rapid translational development. EBioMedicine. 2020 May;55:102743.
https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102743
14. Robson B. Computers and viral diseases. Preliminary bioinformatics studies on the design of a synthetic vaccine and a preventative peptidomimetic antagonist against the SARS-CoV-2 (2019-nCoV, COVID-19) coronavirus. Comput Biol Med. 2020;119:103670.
https://doi.org/10.1016/j.compbiomed.2020.103670
15. Gupta T, Gupta SK. Potential adjuvants for the development of a SARS-CoV-2 vaccine based on experimental results from similar coronaviruses. Int Immunopharmacol. 2020 Sep;86:106717. https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106717
16. Alwis R de, Chen S, Gan ES, Ooi EE. Impact of immune enhancement on Covid-19 polyclonal hyperimmune globulin therapy and vaccine development. EBioMedicine. 2020 May;55:102768. https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102768
17. Sarkar B, Ullah MA, Johora FT, Taniya MA, Araf Y. Immunoinformatics-guided designing of epitope-based subunit vaccines against the SARS Coronavirus-2 (SARS-CoV-2). Immunobiology. 2020 May;225(3):151955.
https://doi.org/10.1016/j.imbio.2020.151955
18. Hegarty PK, Kamat A, Zafirakis H, DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. Preprint. 2020 Mar.
https://doi.org/10.13140/RG.2.2.35948.10880
19. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, Roumenova V, Li Y, Otazu GH. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. Preprint. 2020 Mar.
https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042937
20. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, Netea M. Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19. The Lancet. 2020 May 16;395(10236):1545–1546.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31025-4
21. Pollard AJ, Finn A, Curtis N. Non-specific effects of vaccines: plausible and potentially important, but implications uncertain. Arch Dis Child. 2017 Nov;102(11):1077–1081.
https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-310282
22. WHO. Bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. WHO Scientific Brief; 2020:1–2. Available at: https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-guérin-(bcg)-vaccination-and-covid-19. Accessed: 30.07.2020.
23. Rajarshi K, Chatterjee A, Ray S. BCG vaccination strategy implemented to reduce the impact of COVID-19: Hype or Hope? Medicine in Drug Discovery. 24 May 2020;7:100049.
https://doi.org/10.1016/j.medidd.2020.100049
24. N.F.Gamaleya Federal Research Centre of Epidemiology and Microbiology. Available at: http://www.gamaleya.org. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
25. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). Available at: https://www.sechenov.ru/medicine/covid-19/. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
26. Group R-Pharm. Available at: http://r-pharm.com/ru/press-center/news/475. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
27. Finco O, Rappuoli R. Designing vaccines for the twenty-first century society. Frontiers in Immunology. January 2014;5:12. https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00012
28. Egorov AY. The challenges of creating a universal influenza vaccine. Microbiology Independent Research Journal. January 2016;3(1):1–12. (In Russian).
https://doi.org/10.18527/2500-2236-2016-3-1-1-12
29. Yagovkin EA, Onishchenko GG, Popova AY, Ezhlova EB, Melnikova AA, Soloviev MY, et al. Condition and prospects of development of vaccines for specific prevention of enterovirus (nonpolio) infection. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2016;15(4):74–82. (In Russian).
https://doi.org/10.31631/2073-3046-2016-15-4-74-82
30. Kondakova OA, Nikitin NA, Trifonova EA, Atabekov JG, Karpova OV. Rotavirus vaccines: new strategies and approaches. Bulletin of the Moscow University. Series 16. Biology. 2017;72(4):199–208. (In Russian).
31. Firstova VV, Karaulov AV, Dyatlov IA. Modern area of antiplague vaccine developments. Immunology. 2017;38(2):100–107. (In Russian). https://doi.org/10.18821/0206-4952-2017-38-2-100-107
32. Belyavtsev AN, Nikolaeva LI, Shastina NS, Koupriyanov VV. Immunogenic lipopeptides. Biomedicine. 2018;4:88-95. (In Russian).
33. Baryshnikova MA, Rudakova AA, Sokolova ZA, Burova OS, Kosobokova EN, Kosorukov VS. Evaluation of the antitumor efficacy of synthetic neoantigen peptides for the melanoma vaccine model. Russian Journal of Biotherapy. 2019;18(4):76–81. (In Russian). https://doi.org/10.17650/1726-9784-2019-18-4-76-81

34. Sereda AD, Imatdinov AR, Dubrovskaya OA, Kolbasov DV. Mechanisms of immune response and prospects for DNA vaccines against african swine fever (review). Agricultural Biology. 2017;52(6):1069–1082. (In Russian). https://doi.org/10.15389/agrobiology.2017.6.1069rus
35. Goryaev AA, Savkina MV, Obukhov YI, Merkulov VA, Olefir YV. DNA and RNA vaccines: current status, quality requirements and specific aspects of preclinical studies. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2019;19(2):72–80. (In Russian). https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-72-80
36. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. Methods in Molecular Biology. 2015;1282:1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
37. Wang Y-T, Landeras-Bueno S, Hsieh L-E, Terada Y, Kim K, Ley K, et al. Spiking Pandemic Potential: Structural and Immunological aspects of SARS-CoV-2. Trends in Microbiology. 2020 Aug;28(8):605–618. https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.05.012
38. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, et al. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. Cell Mol Immunol. 2020;17(6):613–620. https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4
39. Temporary guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Available at: https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/3/stranitsa-992/chetvertaya-redaktsiya. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
40. Gorenkov DV, Khantimirova LM, Shevtsov VA, Rukavishnikov AV, Merkulov VA, Olefir YV. An outbreak of a new infectious disease COVID-19: β-coronaviruses as a threat to global healthcare. BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2020;20(1):6–20. (In Russian).
https://doi.org/10.30895/2221-996X-2020-20-1-6-20
41. Romanov B.K. Coronavirus disease COVID-2019. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2020;8(1):3–8. (In Russian).
https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-3-8
42. Nikiforov VV, Suranova TG, Chernobrovkina TY, Yankovskaya YD, Burova SV. New coronavirus infection (COVID-19): clinical and epidemiological aspects. The Russian Archives of Internal Medicine. 2020;10(2):87–93. (In Russian). https://doi.org/10.20514/2226-6704-2020-10-2-87-93
43. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. Viruses. 2019;11(1):59. https://doi.org/10.3390/v11010059
44. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):497–506. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5
45. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. The Lancet. 2020 Feb 22;395(10224):565–574.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8
46. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. The New England Journal of Medicine. 2020 Feb 20;382(8):727-733. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017
47. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. The New England Journal of Medicine. 2020 Mar 5;382(10):929–936. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191
48. National Health Commission of the People's Republic of China home page. Available at: https://www.nhc.gov.cn. Available at: 30.07.2020.
49. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. The Lancet. 2020 Feb 15;395(10223):507–513.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7
50. Leung WK, To KF, Chan PK, Chan HL, Wu AK, Lee N, et al. Enteric involvement of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus infection. Gastroenterology. 2003 Oct;125(4):1011–1017. https://doi.org/10.1016/s0016-5085(03)01215-0
51. Assiri A, McGeer A, Perl TM, Price CS, Rabeeah AA, Cummings DA, et al. Hospital outbreak of Middle East respiratory syndrome coronavirus. The New England Journal of Medicine. 2013;369:407–416. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1306742
52. Shlyakho EV, Konradi AO, Arutyunov GP, Arutyunov AG, Bautin AE, Boytsov SA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(3):3801. (In Russian). https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3801
53. Shifman EM, Ioscovich AM, Ronenson AM, Kulikov AV. Overview of recommendations during pregnancy with COVID 19: What obstetric anesthetist need to know. Obstetric Anesthesia Digest. 2020;3(29):5–15. (In Russian).
https://doi.org/10.24411/2686-8032-2020-00007
54. COVID19-2020.INFO. Statistics of coronavirus in the world. Available at: https://covid19-2020.info/. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
55. Chebotar IV, Shagin DA. On the unpredictability of outcomes of immunotherapy and preventive immunization against COVID-19. Bulletin of RSMU. 2020;2. (In Russian).
https://doi.org/10.24075/vrgmu.2020.025
56. Everything is ready: Russia has the first coronavirus vaccine. Gazeta.Ru. Available at: https://www.gazeta.ru/army/2020/07/21/13160167.shtml. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
57. Antiviral defense. 1st Deputy defense Minister Ruslan Tsalikov – about the vaccine. The weekly «Arguments and Facts». Available at: https://aif.ru/society/army/protivovirusnaya_oborona_1-y_zamministra_oborony_ruslan_calikov_o_vakcine. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
58. The head of the RDIF explained that the Russian Federation does not make sense to steal data on the British COVID vaccine. Interfax. Available at: https://www.interfax.ru/russia/717743. Accessed: 30.07.2020. (In Russian).
59. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the

ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2020 15;396(10249):467–478.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4
60. Zhu F-C, Guan X-H, Li Y-H, Huang J-Y, Jiang T, Hou L-H, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet. 2020 15;396(10249):479–488.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6

Информация об авторах:

Беликова Юлия Александровна* – ведущий инженер Центра биотехнологий, Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7469-3044, SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727, ResearcherID: AAJ-5141-2020

Самсонов Юрий Владимирович – к.м.н., заведующий отделом координации медицинской помощи Центра координации деятельности учреждений регионов Российской Федерации в области радиологии и онкологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Российская Федерация, ведущий научный сотрудник Российского центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2971-5873, AuthorID: 429105

Абакушина Елена Вячеславовна – д.м.н., профессор кафедры радионуклидной медицины медицинского факультета отделения биотехнологий Обнинский институт атомной энергетики – филиал ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Обнинск, Российская Федерация, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск, Российская Федерация. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3881-3221, SPIN: 7015-3946, AuthorID: 158667, ResearcherID: A-8195-2016, Scopus Author ID: 15844847700

Information about authors:

Yulia A. Belikova* – senior engineer of the biotechnology Center, Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7469-3044, SPIN: 4537-6304, AuthorID: 1066727, ResearcherID: AAJ-5141-2020

Yuriy V. Samsonov – Cand. Sci. (Med.), Head of the Medical Care Coordination at the Coordination of activities of regional institutions Center of the Russian Federation in field of radiology and oncology National Medical Research Radiological Center, Moscow, Russian Federation, leading researcher of Russian Center of informational technologies and epidemical researches in oncology P.A.Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Centre, Obninsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2971-5873, AuthorID: 429105

Elena V. Abakushina – Dr. Sci. (Med.), professor at the department of radionuclide medicine, medical faculty, department of biotechnology Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, Russian Federation, senior researcher at the laboratory of clinical immunology, A.F.Tsyb Medical Radiological Research Center – Branch of the National Medical Research Radiological Center (A.F.Tsyb MRRC), Obninsk, Russian Federation. ORCID: https://orcid.org/0000-0002-3881-3221, SPIN: 7015-3946, AuthorID: 158667, ResearcherID: A-8195-2016, Scopus Author ID: 15844847700