



Особенности и проблемы регистрации и применения препаратов для профилактики COVID-19 в период пандемии

А.А. Солдатов^{1,✉}, Д.В. Горенков¹, В.А. Меркулов^{1,2}, В.П. Бондарев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Солдатов Александр Алексеевич; Soldatov@expmed.ru

Резюме

В конце 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй) в Китае началась вспышка новой коронавирусной инфекции COVID-19, которая переросла в пандемию. В кратчайшие сроки, в том числе отечественными производителями, были разработаны вакцины для профилактики COVID-19 и проведена вакцинация населения. В условиях пандемии ускоренная регистрация вакцин является одним из важных факторов, сокращающих срок их выведения на рынок в целях массовой вакцинации. Опыт быстрой разработки и внедрения вакцинных препаратов в рутинную практику важен не только для управления текущей пандемией, но и окажется ценным в случае будущих пандемий, вероятность которых крайне высока. Цель работы – анализ основных проблем оценки безопасности и эффективности вакцин для профилактики COVID-19 при их регистрации и широком применении в условиях пандемии и продолжающейся эволюции вируса SARS-CoV-2. Учитывая скорость разработки и внедрения в практику здравоохранения вакцин для профилактики COVID-19 в условиях пандемии, в процессе их применения был выявлен ряд проблем, которые требуют дальнейшего исследования. Проведенный анализ показал, что к числу наиболее важных проблем относятся необходимость ускоренной оценки безопасности и иммуногенности новых вакцин; отсутствие иммунологических маркеров эффективности; снижение антительного иммунитета с течением времени и, соответственно, необходимость определения параметров ревакцинации и вакцинации переболевших; появление мутантных вариантов SARS-CoV-2. Отмечено, что одним из важных аспектов является разработка рекомендаций по смене штаммового состава в зарегистрированных вакцинах для профилактики COVID-19. Сделан вывод о том, что в условиях пандемии в эволюции вируса определенную роль играет уровень популяционного иммунитета, в том числе сформировавшийся в результате вакцинации. Регулярная ревакцинация может иметь существенное значение при вероятном переходе COVID-19 к модели сезонного заболевания.

Ключевые слова: вакцины против COVID-19; эффективность вакцин; безопасность вакцин

Для цитирования: Солдатов А.А., Горенков Д.В., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Особенности и проблемы регистрации и применения препаратов для профилактики COVID-19 в период пандемии. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2022;22(4):361–381. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-4-361-381>

Aspects and issues of marketing authorisation and use of medicinal products for COVID-19 prevention during the pandemic

A.A. Soldatov^{1,✉}, D.V. Gorenkov¹, V.A. Merkulov^{1,2}, V.P. Bondarev¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

✉ Aleksandr A. Soldatov; Soldatov@expmed.ru

Abstracts

At the end of 2019, an outbreak of a new coronavirus began in the city of Wuhan (Hubei Province) in the People's Republic of China. The outbreak turned into a pandemic. In the shortest possible time, national and international manufacturers developed preventive COVID-19 vaccines, and the population was vaccinated. During pandemics, accelerated approval of vaccines is an important factor that shortens the time to market with the aim of mass vaccination. The experience of rapidly developing and introducing vaccines into routine practice is not only important for managing the current pandemic, but also valuable in case of extremely likely future ones. The aim of this study was to analyse the main issues associated with assessing the safety and efficacy of vaccines for COVID-19 prevention during their registration and widespread use amid the pandemic and ongoing SARS-CoV-2 evolution. The vaccines for COVID-19 prevention were developed and introduced into healthcare practice very rapidly and under the circumstances of the pandemic, and the use of these vaccines has surfaced a number of concerns requiring further research. The most important issues identified in the performed analysis include, but are not limited to the need for accelerated assessment of the safety and immunogenicity of new vaccines; the lack of immune correlates of protection against SARS-CoV-2; the waning of antibody immunity over time, motivating the need to determine revaccination and post-recovery vaccination timelines; and the emergence of mutant SARS-CoV-2 variants. One of noteworthy aspects is the need to develop recommendations for updating the strain composition of registered COVID-19 vaccines. According to the conclusions, the level of herd immunity, including vaccine-induced protection, plays a certain role in virus evolution during the pandemic. If COVID-19 becomes seasonal, which is a probable scenario, regular revaccination can be essential.

Key words: COVID-19 vaccines; vaccine efficacy; vaccine safety

For citation: Soldatov A.A., Gorenkov D.V., Merkulov V.A., Bondarev V.P. Aspects and issues of marketing authorisation and use of medicinal products for COVID-19 prevention during the pandemic. *BIO-preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2022;22(4):361–381. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-4-361-381>

Введение

В конце 2019 г. в городе Ухань (провинция Хубэй) в Китае началась вспышка новой коронавирусной инфекции. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 г. присвоила заболеванию название – COVID-19 (coronavirus disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов присвоил официальное название возбудителю заболевания – SARS-CoV-2¹ [1, 2]. Из Китая инфекция бы-

стро распространилась по странам мира, и уже 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19. По данным ВОЗ по состоянию на ноябрь 2022 г. в мире COVID-19 переболели более 627 млн человек, при этом зарегистрировано 6,5 млн смертельных случаев².

В кратчайшие сроки были разработаны вакцины для профилактики COVID-19, в том числе на новых технологических платформах, и проведена вакцинация населения. Это было до-

¹ Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. WHO. [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)

² <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19---2-november-2022>

стигнуто благодаря активному взаимодействию разработчиков, органов здравоохранения и фармпроизводителей. Учитывая то, что вакцины для профилактики COVID-19 в условиях пандемии были разработаны и внедрены в практику здравоохранения в очень короткие сроки, в процессе их применения был выявлен ряд проблем, которые требуют дальнейшего исследования.

Цель работы – анализ основных проблем оценки безопасности и эффективности вакцин для профилактики COVID-19 при их регистрации и широком применении в условиях пандемии и продолжающейся эволюции вируса SARS-CoV-2.

SARS-CoV-2

Вирус SARS-CoV-2 относится к большому семейству РНК-содержащих вирусов (*Coronaviridae*) рода *Betacoronavirus*. SARS-CoV-2 является вирусом с одноцепочечной РНК, имеет округлую или овальную форму с диаметром 60–140 нм. Генетическая последовательность SARS-CoV-2 на 79,5% идентична вирусу SARS-CoV и на 50% коронавирусу ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) [3].

Дискуссионным остается вопрос о происхождении вируса – нет единого окончательного мнения относительно его появления. ВОЗ сформировала Международную научно-консультативную группу по вопросу о происхождении новых патогенов (SAGO, International Scientific Advisory Group for Origins of Novel Pathogens) для выяснения происхождения вируса. Группа рассматривает 4 возможные гипотезы происхождения вируса, в том числе и гипотезу лабораторного происхождения. Пока еще не опровергнута ни одна из этих гипотез³.

Основным механизмом передачи вируса является аэрогенный (респираторный) [4, 5]; при этом в научном сообществе продолжается активная дискуссия о том, какой именно путь передачи является ведущим – воздушно-капельный или аэрозольный [5–8]. Также SARS-CoV-2 может распространяться контактно-бытовым путем через зараженные предметы (фомиты), но этот путь передачи, вероятно, слабо влияет на эпидемиологию вируса [5, 6, 9, 10]. Имеются сведения о возможной передаче вируса фекально-оральным путем, но такие случаи

окончательно не подтверждены [4]. В редких случаях возможна внутриутробная передача вируса [4]. Факторами риска тяжелого течения заболевания являются пожилой возраст (лица старше 60 лет), сопутствующие заболевания и состояния (в том числе хронические заболевания сердца и легких, диабет, иммунодефицитные состояния)⁴.

Клетками-мишенями для SARS-CoV-2 у человека являются клетки дыхательной системы и желудочно-кишечного тракта, имеющие рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2). Основными клетками-мишенями являются альвеолярные клетки II типа легких, что и обуславливает развитие симптомов заболевания. Связыванию вируса с рецептором ACE2 способствует клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2), активирующая S-белок SARS-CoV-2 [11].

При развитии легкой формы основными симптомами COVID-19 являются: лихорадка, непродуктивный кашель, явления интоксикации (миалгия, слабость, тошнота и др.), боль в горле, заложенность носа и др. Более тяжелые формы заболевания характеризуются развитием двусторонней пневмонии (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией). Механизм развития критической формы заболевания, вероятно, обусловлен цитокиновым штормом, при котором развивается патологическая активация системы иммунитета с преобладанием синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и других регуляторных молекул. Это сопровождается повышением синтеза таких цитокинов, как ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-17, ИЛ-18, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли и др. При этом концентрация этих цитокинов в сыворотке крови коррелирует со степенью тяжести заболевания [12–15].

Учитывая высокую контагиозность и тяжесть инфекции, вызываемой SARS-CoV-2, Постановлением Правительства Российской Федерации (Постановление) от 31.01.2020 № 66⁵ новая инфекция была добавлена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих⁶, и классифицирована как B34.2 «Корона-

³ Preliminary Report for the Scientific Advisory Group for the Origins of Novel Pathogens (SAGO). WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/m/item/scientific-advisory-group-on-the-origins-of-novel-pathogens-report>

⁴ COVID-19: vulnerable and high risk groups. WHO. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19/information/high-risk-groups>

⁵ Постановление Правительства Российской Федерации от 31.01.2020 № 66 «О внесении изменения в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

⁶ Постановление Правительства Российской Федерации от 01.12.2004 № 715 «Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих».

вирусная инфекция неуточненная»⁷. Для борьбы с пандемией Министерством здравоохранения Российской Федерации были подготовлены Приказ от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19»⁸ и Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению COVID-19⁹. По мере развития пандемии и появления новой информации, касающейся диагностики, профилактики и лечения COVID-19, методические рекомендации постоянно обновлялись.

Основные типы вакцин и мишени для иммунопрофилактики COVID-19

До начала пандемии в практике здравоохранения преобладали вакцины, получаемые на основе традиционных производственных платформ – живых аттенуированных или цельных инактивированных. Основной сложностью производства цельновирусных вакцин (как аттенуированных, так и инактивированных) является необходимость культивировать большое количество вируса, для чего необходимо соблюдение нормативных требований, касающихся биологической безопасности, а процесс разработки вакцины является длительным. Кроме того, для повышения иммуногенной активности в вакцины добавляют адъювант [16].

Успехи биотехнологии позволили разработать способы получения белковых субъединичных вакцин. При этом ключевые вирусные белки или пептиды (антигены) получают *in vitro* в клетках бактерий, дрожжей, насекомых или млекопитающих. Основным преимуществом субъединичных вакцин является безопасность их производства, так как вакцины не содержат вирус. В качестве недостатков следует указать, что поскольку для эффективного иммунного ответа часто приходится проводить вакцинацию в несколько этапов и добавлять иммуностимуляторы и адъюванты, то это увеличивает риск развития побочных эффектов [17].

За последние десятилетия успехи ученых в таких областях, как молекулярная биология, иммунология, биотехнология и другие смежные дисциплины, позволили значительно усо-

вершенствовать подходы к разработке вакцин. В частности, к началу пандемии активно разрабатывались производственные платформы на основе вирусных векторов и мРНК.

Преимущество ДНК- и мРНК-вакцин, в сравнении с классическими вакцинами, заключается в возможности их быстрого производства против новых патогенов. В ДНК-вакцинах вирусный антиген(ы), кодируемый рекомбинантной ДНК-плазмидой, продуцируется в клетках-хозяевах посредством последовательных процессов транскрипции и трансляции. Напротив, мРНК-вакцины синтезируются путем транскрипции *in vitro* и продуцируют вирусный антиген(ы) в цитоплазме путем прямой трансляции белка *in vivo* [18].

Важным моментом при разработке вакцин на основе белковых антигенов (субъединичные, векторные, мРНК и др.) является выбор оптимальной мишени (антигена) – белка вируса SARS-CoV-2, против которого вакцина должна будет инициировать развитие иммунного ответа. На поверхности SARS-CoV-2 находятся шиповидный белок (spike protein, S-белок), мембранный белок (M-белок) и оболочечный белок (E-белок), внутри вируса находится нуклеопротеин (N-белок). В дополнение к этим структурным белкам SARS-CoV-2 кодирует 16 неструктурных белков (nsp1–16) и 9 дополнительных белков [19].

С теоретической точки зрения в качестве основных антигенов-мишеней могут рассматриваться два белка SARS-CoV-2: S и N. Наличие специфических антител к N-белку является одним из основных иммунологических маркеров перенесенного COVID-19. Однако, учитывая, что N-белок защищен от специфических антител вирусной оболочкой, маловероятно, что антитела к N-белку могут эффективно нейтрализовать SARS-CoV-2 [20].

Более обоснованной мишенью для системы иммунитета является S-белок. Это большой гликопротеин, содержащий рецептор-связывающий домен (receptor-binding domain, RBD), который используется для связывания вируса с клеточным рецептором ACE2. S-белок состоит из двух субъединиц: S1 и S2. S1-субъединица взаимодействует с клетками хозяина через RBD, который связывается с рецептором ACE2, тем самым инициируя процесс внедре-

⁷ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 16 от 18.08.2022 (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации).

⁸ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.03.2020 № 198н «О временном порядке организации работы медицинских организаций в целях реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19».

⁹ Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 16 от 18.08.2022 (утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации).

ния вируса в клетку. Антитела, способные связываться с RBD S-белка, могут блокировать контакт с рецептором ACE2 и препятствовать проникновению вируса в клетки человека. Это делает S-белок главной потенциальной мишенью для нейтрализующих антител [17–19]. В настоящее время в практически всех вакцинах для профилактики COVID-19 на основе белковых антигенов в качестве мишени для иммунной системы используются RBD или S-белок коронавируса [21].

Отечественные вакцины для профилактики COVID-19

Разработка вакцин для профилактики COVID-19, несомненно, является историей успеха совместной деятельности ученых, производителей, правительства и регуляторных органов в Российской Федерации, как и в других странах. Эта работа была завершена в очень короткие сроки (несколько месяцев), тогда как в обычных условиях (до 2021 г.) разработка вакцины для профилактики инфекционного заболевания составляла 7–9 лет. Этому способствовали, во-первых, опыт предыдущих разработок вакцин, что позволило обосновать возможность использования новых технологических платформ для получения препарата. Во-вторых, беспрецедентный уровень взаимодействия всех заинтересованных сторон. В-третьих, использование адаптивного дизайна клинического исследования (КИ) и, в-четвертых, принятие нормативных документов, позволяющих ускорить процедуры экспертизы и регистрации препарата в условиях пандемии.

Можно рассмотреть несколько путей ускорения процесса регистрации вакцин против COVID-19. Оно возможно за счет параллельного проведения отдельных доклинических и клинических исследований; совмещения различных фаз КИ; сокращения сроков экспертизы или проведения экспертизы по мере поступления материалов от разработчика (процедура «rolling review»¹⁰); а также за счет так называемой регистрации «на условиях» (на основании сокращенного объема данных, при условии, что впоследствии исследования будут дополнены). При этом стоит отметить, что зарубежные регулятор-

ные органы не допускают регистрацию, даже по чрезвычайным обстоятельствам, без предоставления первичных данных III фазы – то есть данных по протективным свойствам вакцины, что является существенным отличием от подхода российских регуляторных органов.

Как и во всем мире, в России для ускорения создания и регистрации препаратов для профилактики и лечения COVID-19 и их быстрого внедрения в практику здравоохранения в условиях пандемии потребовалась разработка соответствующих нормативных документов. Учитывая отечественный и мировой опыт борьбы с пандемиями, было принято Постановление № 441, регламентирующее регистрацию препаратов в чрезвычайных условиях¹¹. Согласно Постановлению № 441 в чрезвычайной ситуации (в условиях пандемии) государственная регистрация препаратов от COVID-19 осуществляется в срок до 20 рабочих дней, при этом допускается регистрация на основании демонстрации результатов доклинической оценки токсичности и протективной эффективности и результатов оценки безопасности и переносимости препарата в КИ (I–II фазы). При этом доклиническая оценка репродуктивной токсичности и клиническая оценка эффективности и безопасности вакцины (исследования III фазы) могут быть проведены после регистрации. По результатам экспертизы Минздравом России выдается регистрационное удостоверение с ограниченным сроком действия, в котором прописаны условия, которые обязуется соблюдать заявитель. С учетом того, что регистрация проводится «на условиях», то есть на основании ограниченных данных о безопасности и эффективности вакцины, все вакцинированные пациенты должны быть занесены в специальную базу данных Минздрава России. В данную базу также вносится информация о развитии побочных эффектов в ответ на вакцинацию. По мере появления новой информации о безопасности и эффективности она вносится в инструкцию по применению препарата.

Также согласно указанному Постановлению допускается ускоренная (в течение 5 рабочих дней) регистрация препаратов, зарегистрированных в Европейском союзе (ЕС), США, Канаде

¹⁰ EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU. EMA; 2020. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>

¹¹ Постановление Правительства Российской Федерации от 03.04.2020 № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов».

или ином государстве, по перечню, установленному Минздравом России.

В нашей стране в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в течение многих лет активно занимались разработкой аденовирусных векторов для производства вакцин. Технологические платформы на основе аденовирусных векторов начали разрабатываться с середины 1980-х гг. с целью создания вакцин для лечения опухолевых заболеваний. На основе данной платформы были разработаны вакцины для профилактики лихорадки Эбола, которые продемонстрировали эффективность (в доклинических исследованиях), клиническую иммуногенность и безопасность [22]. Именно с использованием опыта получения вакцин против лихорадки Эбола в ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России была разработана и зарегистрирована первая в мире векторная вакцина для профилактики COVID-19 – Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) [23, 24]. Аналогичные вакцины на основе аденовирусных векторов были разработаны и зарегистрированы в других странах (вакцины компаний Janssen¹² и AstraZeneca) [25].

Вакцина Гам-КОВИД-Вак – вирусная векторная двухкомпонентная вакцина, полученная на основе аденовируса человека 26 серотипа (Ad26, компонент I) и 5 серотипа (Ad5, компонент II). Оба вирусных вектора являются репликативно-дефектными, несущими генетический материал, кодирующий S-белок SARS-CoV-2. Безопасный аденовирус используется в качестве «контейнера» для доставки отдельных генов, кодирующих целевые белки коронавируса. Вакцина получена биотехнологическим путем без использования патогенного вируса [26].

Для регистрации вакцины по Постановлению № 441 были представлены результаты оценки качества препарата, описание производственного процесса, проект нормативной документации, результаты доклинических исследований (оценка токсичности, протективной эффективности и др.) и результаты КИ безопасности и иммуногенности.

Следует отметить, что пандемия COVID-19 инициировала использование при проведении КИ так называемого адаптивного дизайна, который ранее применялся очень редко. При использовании традиционного дизайна КИ цели исследования, объем выборки и длительность исследования остаются неизменными в течение

всего исследования. Под адаптивным дизайном понимают программу КИ, которую можно изменять в процессе исследования. Наиболее распространенный вид адаптивного дизайна – последовательный анализ. Он позволяет останавливать исследование на основе результатов промежуточного анализа. При этом остановка исследования возможна при достижении конечных точек: эффективности, безопасности и эффективности или безопасности. Принятие столь гибкого и удобного инструмента связано с необходимостью сокращения сроков исследований и расходов на них, наличия соответствующих методик и прозрачности процедур регуляторных органов.

КИ вакцины Гам-КОВИД-Вак были начаты в июне 2020 г. по программе адаптивного дизайна. Для регистрации вакцины были представлены промежуточные результаты КИ I фазы на 38 добровольцах при наблюдении в течение 42 дней. В процессе наблюдения наиболее частыми нежелательными явлениями были боль в месте введения, гипертермия, головная боль, астения, мышечная боль и боль в суставах. Большинство побочных явлений имели легкую степень тяжести; серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Введение вакцины добровольцам приводило как к выработке нейтрализующих антител, так и к формированию Т-клеточного иммунного ответа [23]. На основании представленных результатов исследований уже в августе вакцина Гам-КОВИД-Вак была зарегистрирована¹³ в соответствии с Постановлением № 441.

После регистрации препарата Гам-КОВИД-Вак КИ I–II фаз продолжались, затем были начаты КИ III фазы среди добровольцев старше 60 лет и плацебо-контролируемые КИ III–IV фаз для оценки эффективности и безопасности с участием около 30000 добровольцев. Согласно инструкции по медицинскому применению проведенные исследования показали, что введение препарата вызывает сероконверсию на 42 сут исследования у 99,1% пациентов и на 180 сут у 93,9%. При этом на 42 сут среднее геометрическое значение титра специфических антител составило 9009,0, а на 180 сут – 1708,0, в то время как в группе добровольцев, получавших плацебо, значение титра составило 55,6 и 110,2 соответственно¹⁴. По результатам промежуточного анализа протективная эффективность вакцины

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen>; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria>

¹³ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

¹⁴ Там же.

в отношении лабораторно-подтвержденного COVID-19 начиная с 21 сут после первой вакцинации составила 91,6% [27].

На основе технологии получения и результатов КИ вакцины Гам-КОВИД-Вак были разработаны вакцины для применения в детской популяции, для интраназального введения и мовакцина на основе I компонента (табл. 1, 2).

К аденовирусам некоторых серотипов (1, 5, 7 и др.) достаточно часто у человека определяются специфические антитела. Поэтому теоретически (при использовании данных серотипов аденовируса для получения вакцины) специфические антитела могут нейтрализовать вирус и тем самым подавлять активность иммунного ответа на вакцину. В частности, клинические исследования разработанной в Китае вакцины на основе 5 серотипа аденовируса показали, что у 50% здорового населения определяются специфические антитела к аденовирусу 5 серотипа и у вакцинированных такой вакциной иммунный ответ значительно ниже, чем в группе добровольцев, у которых не определялись антитела [28]. Поэтому для разработки вакцин для профилактики COVID-19 на основе адено-

вирусных векторов используются те серотипы аденовируса, против которых у человека не определяются специфические антитела (например, Vaxzevria (AZD1222), AstraZeneca, Швеция, на основе аденовируса шимпанзе и Jcovden (Ad26.COVS), Janssen Biotech Inc., США, на основе 26 серотипа аденовируса). Тем не менее вакцинация данными вакцинами может вызвать выработку специфических антител к аденовирусу после первичной иммунизации, что делает проблематичным вторичную (бустерную) вакцинацию. В отличие от аналогичных зарубежных вакцин на основе аденовирусных векторов вакцина Гам-КОВИД-Вак на основе двух разных компонентов имеет преимущества. Это обусловлено тем, что I компонент разработан на основе 26 серотипа, а II компонент – на основе 5 серотипа, что позволяет проводить вакцинацию по схеме прайм-буст. Поэтому даже если в ответ на первичное введение и будут выработаны специфические антитела к I компоненту, то эти антитела не являются специфическими ко II компоненту. При этом двойная иммунизация позволяет достичь более высокого иммунного ответа, чем однократная.

Таблица 1. Вакцины для профилактики COVID-19, зарегистрированные в Российской Федерации (данные Государственного реестра лекарственных средств)¹⁵

Table 1. Vaccines for COVID-19 prevention approved in the Russian Federation (according to the Russian State Register of Medicines)¹⁵

№	Вакцина <i>Vaccine</i>	РУ <i>MA</i>	Дата регистрации <i>Approval date</i>	Держатель РУ <i>MA holder</i>	Тип вакцины <i>Vaccine type</i>
1	Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина ^a <i>Gam-COVID-Vac Combined viral vector vaccine</i>	ЛП-006395	11.08.2020	ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России <i>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology</i>	Векторная (на основе аденовирусных векторов 26 и 5 серотипов) <i>Vector vaccine (based on adenoviral vectors type 26 and type 5)</i>
2	Гам-КОВИД-Вак-Лио Комбинированная векторная вакцина <i>Gam-COVID-Vac Lyo Combined viral vector vaccine</i>	ЛП-006423	25.08.2020	ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России <i>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology</i>	Векторная (на основе аденовирусных векторов 26 и 5 серотипов) <i>Vector vaccine (based on adenoviral vectors type 26 and type 5)</i>
3	ЭпиВакКорона Вакцина на основе пептидных антигенов <i>EpiVacCorona Peptide-based vaccine</i>	ЛП-006504	13.10.2020	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора <i>Vector State Research Center of Virology and Biotechnology</i>	Субъединичная белковая (на основе пептидов S-белка) <i>Protein subunit vaccine (based on S-protein peptides)</i>
4	КовиВак Инактивированная цельновирионная концентрированная очищенная вакцина <i>CoviVac Inactivated whole-virion purified and concentrated vaccine</i>	ЛП-006800	19.02.2021	ФГАНУ «ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН» (Институт полиомиелита) <i>M.P. Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of the Russian Academy of Sciences (Institute of Poliomyelitis)</i>	Инактивированная цельновирионная <i>Inactivated whole-virion vaccine</i>

¹⁵ Там же.

Продолжение таблицы 1
Table 1 (continued)

№	Вакцина <i>Vaccine</i>	РУ <i>MA</i>	Дата регистрации <i>Approval date</i>	Держатель РУ <i>MA holder</i>	Тип вакцины <i>Vaccine type</i>
5	Спутник Лайт Векторная вакцина <i>Sputnik Light Viral vector vaccine</i>	ЛП-006993	06.05.2021	ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России <i>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology</i>	Векторная (на основе аденовирусного вектора 26 серотипа) <i>Vector vaccine (based on adenoviral vector type 26)</i>
6	АВРОРА-КоВ Вакцина на основе пептидных антигенов <i>AURORA-CoV Peptide-based vaccine</i>	ЛП-007326	26.08.2021	ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора <i>Vector State Research Center of Virology and Biotechnology</i>	Субъединичная белковая (на основе пептидов S-белка) <i>Protein subunit vaccine (based on S-protein peptides)</i>
7	Гам-КОВИД-Вак-М Комбинированная векторная вакцина для применения среди детей <i>Gam-COVID-Vac-M Combined viral vector vaccine for children</i>	ЛП-007632	24.11.2021	ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России <i>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology</i>	Векторная (на основе аденовирусных векторов 26 и 5 серотипов) <i>Vector vaccine (based on adenoviral vectors type 26 and type 5)</i>
8	Конвасэл® Вакцина субъединичная рекомбинантная <i>Convacell® Recombinant subunit vaccine</i>	ЛП-007967	18.03.2022	ФГУП СПбНИИВС ФМБА <i>St. Petersburg Research Institute of Vaccines and Sera</i>	Субъединичная белковая (на основе пептидов S-белка) <i>Protein subunit vaccine (based on S-protein peptides)</i>
9	Гам-КОВИД-Вак Комбинированная векторная вакцина <i>Gam-COVID-Vac Combined viral vector vaccine</i>	ЛП-008005	31.03.2022	ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России <i>N.F. Gamaleya National Research Center for Epidemiology and Microbiology</i>	Векторная (на основе аденовирусных векторов 26 и 5 серотипов) <i>Vector vaccine (based on adenoviral vectors type 26 and type 5)</i>
10	Салनावак Комбинированная векторная вакцина <i>Salnavac Combined viral vector vaccine</i>	ЛП-008297	04.07.2022	АО «ГЕНЕРИУМ» <i>Generium JSC</i>	Векторная (на основе аденовирусных векторов 26 и 5 серотипов) <i>Vector vaccine (based on adenoviral vectors type 26 and type 5)</i>

Примечание. РУ – регистрационное удостоверение.

ª Вакцина получила постоянное РУ.

Note. MA – marketing authorisation.

ª The vaccine has been granted a full marketing authorisation.

Другая зарегистрированная в Российской Федерации вакцина ЭпиВакКорона является субъединичной, содержит три антигена – синтетические пептидные антигены S-белка, которые конъюгированы с белком-носителем, который представляет собой нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2. Данная вакцина была получена на основе подходов, которые использовались ранее в ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора при разработке вакцины для профилактики лихорадки Эбола. Опыт применения субъединичных вакцин свидетельствует, что сами по себе пептидные вакцины довольно слабо стимулируют иммунный ответ, и для его усиления обычно в состав вакцины включают адью-

ванты. В ЭпиВакКороне в качестве адьюванта используется гидроокись алюминия¹⁶.

Для регистрации вакцины ЭпиВакКорона были проведены КИ с использованием адаптивного дизайна [29]. На основании промежуточных результатов КИ вакцина ЭпиВакКорона была зарегистрирована в порядке, установленном Постановлением № 441. Позднее разработчики объединили второй и третий пептидные антигены вакцины в один более длинный антиген, в результате чего была получена вакцина АВРОРА-КоВ, содержащая два антигена, конъюгированных с белком-носителем (табл. 1).

На основе классической технологии была разработана инактивированная вакцина

¹⁶ Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru/>

КовиВак. Вакцина представляет собой очищенную концентрированную суспензию коронавируса SARS-CoV-2, полученную путем репродукции в перевиваемой культуре клеток линии Vero, инактивированного бета-пропиолактоном. Для усиления иммунного ответа в состав вакцины включен адъювант (гидроокись алюминия)¹⁷. Вакцина также была зарегистрирована на основании Постановления № 441 после I–II фаз КИ, в которых была продемонстрирована ее безопасность и иммуногенность (в том числе выработка нейтрализующих антител) [30].

Субъединичная вакцина Конвасэл представляет собой рекомбинантный нуклеокапсидный белок (N-белок) вируса SARS-CoV-2, полученный в *Escherichia coli*. N-белок, в отличие от S-белка вируса SARS-CoV-2, является более консервативным и меньше подвержен мутациям. Предполагается, что вакцина будет эффективна в отношении разных штаммов, в отличие от вакцин, мишенью для которых являются S-белок или RBD S-белка. Тем не менее следует отметить, что мутации происходят и в N-белке SARS-CoV-2: так, например, варианты «омикрон» BA.4 и BA.5, различаются в том числе мутацией в N-белке (N:P151S), при этом не имея никаких отличий в S-белке [31]. При регистрации данной вакцины в качестве основных показателей специфической (иммунологической) активности вакцины были представлены результаты выработки специфических антител к N-белку вируса SARS-CoV-2¹⁸.

Среди зарегистрированных Минздравом России вакцин для профилактики COVID-19 (табл. 1) только КИ вакцины Гам-КОВИД-Вак III фазы с целью оценки эффективности и безопасности было завершено полностью при участии более 20000 добровольцев после регистрации вакцины согласно Постановлению № 441. Результаты данных КИ позволили перерегистрировать вакцину Гам-КОВИД-Вак по обычной процедуре регистрации.

В случае всех вакцин для профилактики COVID-19, которые были зарегистрированы на основании Постановления № 441, за исключением вакцины Гам-КОВИД-Вак, еще продолжаются КИ III фазы с целью оценки эффективности и безопасности в большой популяции (табл. 2).

Кроме описанных вакцин были разработаны вакцины с использованием совершенно новых технологических подходов или новые комбинации, которые в настоящее время проходят КИ

I–II фаз с целью оценки безопасности и иммуногенности (табл. 3).

Проблемы при проведении клинических исследований вакцин для профилактики COVID-19

Учитывая, что разработка, доклинические и клинические исследования в условиях пандемии проводятся в очень сжатые сроки, причем регистрация вакцин на основании Постановления № 441 осуществляется без оценки протективной эффективности вакцин, можно выделить ряд проблем, которые в связи с этим встают перед производителями и регуляторными органами: адекватная оценка безопасности и эффективности разрабатываемых вакцин, актуализация их штаммового состава, оценка необходимости ревакцинации и вакцинации переболевших.

1. Безопасность вакцин для профилактики COVID-19

Вакцины для профилактики COVID-19 являются новыми вакцинами, и большинство из них разработано на основе новых технологических платформ (вирусные векторы, мРНК и др.), в связи с чем особое внимание в процессе КИ и практического применения было обращено на оценку безопасности вакцин. В частности, в ходе применения вакцины Comirnaty (BNT162b2) производства Pfizer/BioNTech на основе мРНК были зарегистрированы ожидаемые побочные реакции, такие как боль в месте введения, лихорадка, гриппоподобный синдром, а также гиперчувствительность (сыпь, зуд, крапивница и ангионевротический отек) и анафилаксия [18]. Однако были выявлены и побочные реакции, которые ранее не ассоциировались с вакцинами: острый периферический паралич лицевого нерва, миокардит и перикардит. Если развитие паралича лицевого нерва зарегистрировано в четырех случаях, то развитие миокардита и перикардита встречается значительно чаще. В США были описаны случаи развития побочных эффектов у подростков со стороны сердечно-сосудистой системы [32–34]. При этом в 226 случаях эти побочные реакции были подтверждены у американцев моложе 30 лет; у лиц в возрасте от 30 лет и старше было зарегистрировано 475 случаев миокардита или перикардита [32]. Информация о случаях развития данных осложнений была получена и при вакцинации

¹⁷ Там же.

¹⁸ Государственный реестр лекарственных средств. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=11d8e5d1-2320-46ec-a4aa-c2e63ff45751

Таблица 2. Проводимые в настоящее время клинические исследования вакцин для профилактики COVID-19, которые были зарегистрированы на основании Постановления Правительства Российской Федерации № 441 (данные Государственного реестра разрешений на проведение клинических исследований)¹⁹

Table 2. Ongoing clinical trials of vaccines for COVID-19 prevention, approved under Decree 441 of the Government of the Russian Federation (according to the State Register of Clinical Trial Approvals)¹⁹

№.	Номер РКИ CTR No.	Наименование ЛП Vaccine name	Дата начала КИ CT start date	Дата окончания КИ CT completion date	Цель КИ CT aim	Фаза КИ CT phase	Количество пациентов Number of subjects
1	640	Гам-КОВИД-Вак <i>Gam-COVID-Vac</i>	12.10.2021	31.12.2023	Оценка безопасности, переносимости и иммуногенности ЛП в лекарственной форме спрей назальный при участии взрослых добровольцев <i>Safety, tolerability, and immunogenicity evaluation of the nasal spray vaccine in adult volunteers</i>	II	2220
2	336	Гам-КОВИД-Вак-М <i>Gam-COVID-Vac-M</i>	02.07.2021	31.12.2023	Оценка безопасности, переносимости и иммуногенности ЛП у подростков <i>Safety, tolerability, and immunogenicity evaluation of the vaccine in adolescents</i>	I–II, III	3660
3	31	Гам-КОВИД-Вак-М <i>Gam-COVID-Vac-M</i>	24.01.2022	31.12.2023	Оценка безопасности, переносимости и иммуногенности ЛП у детей <i>Safety, tolerability, and immunogenicity evaluation of the vaccine in children</i>	I–II, III	2200
4	197	ЭпиВак-Корона-Н (АВРОРА-КоВ) <i>EpiVacCorona-N (AURORA-CoV)</i>	08.04.2021	20.12.2022	Оценка безопасности, переносимости, реактогенности и иммуногенности вакцины с участием добровольцев в возрасте от 18 до 60 лет <i>Safety, tolerability, reacto- and immunogenicity evaluation of the vaccine in volunteers aged 18–60</i>	I–II	300
5	89	ЭпиВак-Корона-Н (АВРОРА-КоВ) <i>EpiVacCorona-N (AURORA-CoV)</i>	10.02.2022	30.12.2022	Исследование показателей безопасности, переносимости и иммуногенности при двукратном и трехкратном введении вакцины с участием добровольцев в возрасте от 60 лет и старше, а также исследование возможности однократного (бустерного) применения вакцины после перенесенного заболевания у добровольцев в возрасте от 60 лет и старше, перенесших COVID-19 6 и 12 месяцев назад, а также у добровольцев, вакцинированных 6 месяцев назад <i>Study of the safety, tolerability, and immunogenicity of two- and three-dose courses of the vaccine in volunteers aged 60 and over, and of the possibility of single (booster) immunisation in volunteers aged 60 and over who had COVID-19 6/12 months prior to enrolment or was immunised 6 months prior to enrolment</i>	III	300
6	279	КовиВак <i>CoviVac</i>	02.06.2021	30.12.2022	Оценка профилактической эффективности и иммуногенности и безопасности ЛП на здоровых добровольцах в возрасте от 18 до 60 лет <i>Protective efficacy, immunogenicity, and safety evaluation of the vaccine in healthy volunteers aged 18–60</i>	III	32000
7	869	GNR-099 (Салнавак) <i>GNR-099 (Salnavac)</i>	20.12.2021	31.12.2023	Изучение безопасности и иммуногенности интраназальной вакцины GNR-099 по сравнению с вакциной Гам-КОВИД-Вак у здоровых добровольцев <i>Safety and immunogenicity study of the intranasal GNR-099 vaccine in comparison with Gam-COVID-Vac</i>	II–III	7000

¹⁹ Государственный реестр разрешений на проведение клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>

Продолжение таблицы 2
Table 2 (continued)

№.	Номер РКИ CTR No.	Наименование ЛП Vaccine name	Дата начала КИ CT start date	Дата окончания КИ CT completion date	Цель КИ CT aim	Фаза КИ CT phase	Количество пациентов Number of subjects
8	583	Конвасэл <i>Convacell</i>	05.10.2022	31.12.2026	Изучение иммуногенности, эффективности и безопасности вакцины от коронавирусной инфекции у взрослых здоровых добровольцев в возрасте от 18 лет и старше <i>Immunogenicity, efficacy, and safety study of the coronavirus vaccine in healthy adult volunteers aged 18 and over</i>	II–III	18106

Примечание. КИ – клинические исследования, РКИ – Государственный реестр разрешений на проведение КИ, ЛП – лекарственный препарат.

Note. CT–clinical trial, CTR–State Register of Clinical Trial Approvals.

Таблица 3. Клинические исследования новых вакцин (незарегистрированных) для профилактики COVID-19 (данные Государственного реестра разрешений на проведение клинических исследований)²⁰

Table 3. Clinical trials (pivotal) of new vaccines for COVID-19 prevention (according to the State Register of Clinical Trial Approvals (CTR))²⁰

№	Номер РКИ CTR No.	Наименование ЛП Vaccine name	Дата окончания КИ CT completion date	Цель КИ CT aim	Фаза КИ CT phase	Количество пациентов Number of subjects
1	399	BCD-250 (вакцина рекомбинантная векторная вирусная на основе AAV5-RBD-S) <i>BCD-250 (recombinant viral vector vaccine based on AAV5-RBD-S)</i>	31.12.2026	Оценка безопасности и иммуногенности <i>Safety and immunogenicity evaluation</i>	I–II	360
2	115	Вакцина VLP-корона (вакцина на основе VLP) <i>VLP-Corona (vaccine based on VLPs)</i>	30.12.2022	Оценка переносимости, безопасности и иммуногенности оптимальной дозы вакцины в сравнении с плацебо на протяжении 21 суток после двукратного внутримышечного введения препаратов <i>Tolerability, safety, and immunogenicity evaluation of the optimum vaccine dose in comparison with placebo for 21 days after two intramuscular injections</i>	I–II	600
3	518	Вакцина VLP-корона (вакцина на основе VLP) <i>VLP-Corona (vaccine based on VLPs)</i>	30.12.2022	Оценка переносимости, безопасности и иммуногенности вакцины при интраназальном введении на добровольцах в возрасте 18–55 лет <i>Tolerability, safety, and immunogenicity evaluation of intranasal administration of the vaccine in volunteers aged 18–55</i>	I–II	600
4	710	Рекомбинантная вакцина на основе гибридного белка SARS-CoV-2 (V-01) <i>Recombinant SARS-CoV-2 fusion protein vaccine (V-01)</i>	30.06.2023	Оценка эффективности, безопасности и иммуногенности вакцины у взрослых в возрасте 18 лет и старше <i>Efficacy, safety, and immunogenicity evaluation of the vaccine in adults aged 18 and over</i>	III	5500

²⁰ Государственный реестр разрешений на проведение клинических исследований. <https://grls.rosminzdrav.ru/CIPermissionReg.aspx>

Продолжение таблицы 3
Table 3 (continued)

№	Номер РКИ CTR No.	Наименование ЛП Vaccine name	Дата окончания КИ CT completion date	Цель КИ CT aim	Фаза КИ CT phase	Количество пациентов Number of subjects
5	581	Бетувакс-КоВ-2 (рекомбинантная вакцина) <i>Betuvax-CoV-2 (recombinant vaccine)</i>	31.08.2022	Исследование безопасности, переносимости и иммуногенности вакцины у взрослых здоровых добровольцев <i>Safety, tolerability, and immunogenicity study of the vaccine in healthy adult volunteers</i>	I–II	170
6	398	AZD1222 и rAd26-S (Спутник Лайт) (ком- понент 1 Гам-КОВИД- Вак) <i>AZD1222 and rAd26-S (Sputnik Light) (component 1 of Gam- COVID-Vac)</i>	31.08.2022	Оценка безопасности и иммуно- генности комбинации препаратов AZD1222 и rAd26-S, вводимых по схеме «гетерологичный прайм- буст» для профилактики новой ко- ронавирусной инфекции COVID-19 у взрослых <i>Safety and immunogenicity evaluation of heterologous prime-boost vaccination with AZD1222 and rAd26-S for COVID-19 prevention in adults</i>	I–II	150
7	177	ReCOV (рекомбинантная двухкомпонентная вакцина) <i>ReCOV (recombinant two- component vaccine)</i>	31.08.2023	Оценка эффективности, безопас- ности и иммуногенности вакцины у взрослых добровольцев в воз- расте 18 лет и старше <i>Efficacy, safety, and immunogenicity study of the vaccine in adult volunteers aged 18 and over</i>	II–III	2500

Примечание. КИ – клинические исследования, РКИ – Государственный реестр разрешений на проведение КИ, ЛП – лекарственный препарат, VLP – вирусоподобные частицы.

Note. CT—clinical trial, CTR—State Register of Clinical Trial Approvals, VLP—virus-like particle.

Comirnaty в других странах. Министерство здравоохранения Израиля заявило о выявлении случаев миокардита, который наблюдался в основном у молодых мужчин. С декабря 2020 по май 2021 г. было зарегистрировано 275 таких случаев среди вакцинированных [35]. Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) проанализировало более 300 случаев развития миокардитов и перикардитов у лиц, привившихся мРНК-вакцинами; на основании результатов анализа данные осложнения были включены в инструкцию по применению [36, 37].

При применении вакцины на основе аденовирусного вектора Vaxzevria (AZD1222, ChAdOx1-S) производства AstraZeneca зарегистрированы побочные реакции, которые ранее не ассоциировались с вакцинацией: тромбоцитопения, лимфаденопатия и синдром тромбоза с тромбоцитопенией. В отчете EMA²¹ указано, что на пе-

риод публикации документа (24.03.2021) было зарегистрировано 269 случаев эмболических и тромботических явлений, из которых 224 случая зарегистрированы в Великобритании. Большинство (60%) случаев побочных реакций выявлено у пациентов женского пола; средний возраст составлял 70 лет. У 45 пациентов осложнения закончились летальным исходом. Частота синдрома тромбоза с тромбоцитопенией и синдрома Гийена–Барре может составлять до 1 случая на 10 тыс. вакцинированных²².

Таким образом, развитие тех или иных побочных реакций при применении вакцин для профилактики COVID-19 может быть обусловлено особенностью вакцины. Учитывая, что вакцины для профилактики COVID-19 разработаны с использованием новых технологических платформ, зарегистрированы на основании результатов неполных клинических исследований безопасности и активно применяются, требуются

²¹ Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). EMA/PRAC/157045/2021. EMA; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/prac-recommendation/signal-assessment-report-embolic-thrombotic-events-smq-covid-19-vaccine-chadox1-s-recombinant-covid_en.pdf

²² Vaxzevria (COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant])). EMA/110683/2022. EMEA/H/C/005675. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-medicine-overview_en.pdf

дальнейшие исследования с целью оценки их безопасности.

2. Эффективность вакцин для профилактики COVID-19

Одной из основных проблем при анализе эффективности вакцин против COVID-19 является отсутствие четких иммунологических критериев оценки. Предполагается, что вакцинация стимулирует выработку специфических антител, которые, взаимодействуя с вирусом, нейтрализуют его. Для оценки связывания специфических антител, которые вырабатываются в ответ на вакцинацию, с мишенями (RBD S-белка, полноразмерный S- или N-белок), в основном используются методы твердофазного иммуноферментного анализа или поверхностного плазмонного резонанса. Однако методы на основе связывания специфических антител с мишенью не позволяют напрямую подтвердить способность вакцинного препарата индуцировать выработку антител, которые могут нейтрализовать вирусную активность [20]. Золотым стандартом для оценки специфической активности вакцины (по определению уровня специфических антител в ответ на вакцинацию) являются методы нейтрализации вируса *in vitro* с использованием вирусов дикого типа (нейтрализация вируса SARS-CoV-2 дикого типа в реакции нейтрализации методом подавления бляшкообразования, реакции нейтрализации цитопатического действия и микронейтрализации)²³. При этом использование данных методик возможно только в специализированных лабораториях, имеющих лицензию для работы с вирусами II группы патогенности. Учитывая это, применяются альтернативные методики с использованием псевдотипированного вируса или вирусоподобных частиц. Однако данные методы оценки специфической активности возможны в случаях, если мишенью специфических антител являются структуры на поверхности вируса (например, RBD-область или S-белок вируса SARS-CoV-2)²⁴.

Учитывая, что N-белок находится внутри вируса SARS-CoV-2, использование методов нейтрализации вируса (как в случае S-белка) не позволит оценить специфическую активность вакцины, которая вызывает выработку специфических антител к N-белку [20].

Для объективной оценки эффективности вакцины очень важной является характеристика

иммуногенности вакцины. В большинстве исследований продемонстрировано, что нейтрализующие антитела, специфичные к S-белку, играют ключевую роль в иммунной защите от COVID-19. На основе данного факта разрабатывались основные вакцины для профилактики COVID-19. При оценке иммуногенности необходимо учитывать не только «силу» (титр) иммунного ответа при вакцинации, но и его динамику во времени. Именно на основе исследования иммуногенности обосновываются оптимальная доза вакцины и схемы вакцинации. Оптимальным результатом изучения иммуногенности вакцины является обоснование так называемого коррелята защиты, то есть уровня (титра) антител, который предотвращает развитие заболевания [38].

Если при проведении доклинических исследований в большинстве случаев была продемонстрирована способность нейтрализующих антител, которые вырабатываются в ответ на введение вакцины, вызывать предотвращение заболевания, то в процессе проведения клинических исследований не было выявлено четкой зависимости эффективности вакцины от уровня нейтрализующих антител [38].

По мнению авторов данной статьи, проблема оценки иммуногенности вакцин лежит в плоскости особенностей иммунного ответа на вирус SARS-CoV-2. Теоретически предполагалось, что эффективность вакцинации должна быть связана с уровнем (титром) специфических антител, которые вырабатываются на введение вакцины. Однако изучение механизмов выработки антител при вакцинации выявило две особенности. Во-первых, разные виды вакцин могут вызывать и разные иммунные ответы на вакцинацию у одного того же человека и, во-вторых, у разных людей (по признакам пола, расы, возраста) могут вырабатываться антитела различной специфичности в ответ на вакцинацию одной вакциной²⁵ [20].

Кроме того, при применении плазмы реконвалесцентов или препаратов на основе моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19 не было выявлено дозозависимого эффекта. В частности, при введении пациентам с легкой и средней степени тяжести COVID-19 трех разных препаратов на основе моноклональных антител в дозах от 0,7 до 8 г дозозависимый эффект не был выявлен. Кроме того, было показано, что введение препаратов

²³ COVID-19: potency assay considerations for monoclonal antibodies and other therapeutic proteins targeting SARS-CoV-2 infectivity. Guidance for Industry. FDA; 2021. <https://www.fda.gov/media/145128/download>

²⁴ Там же.

²⁵ Там же.

плазмы реконвалесцентов больным в критической форме заболевания вызывало ухудшение состояния [38–41].

Следует отметить, что пока еще слабо изучены закономерности выработки специфических антител не только в ответ на вакцинацию, но и после перенесенного COVID-19. В частности, при определении уровня антител у реконвалесцентов для получения плазмы для лечения COVID-19 только у 20% определялись нейтрализующие антитела с уровнем титра 1:1000, а у 10% вообще не определялись [42].

Особого внимания заслуживает феномен, установленный в процессе КИ вакцины Vaxzevria (ChAdOx1-S), в которой был использован в качестве вектора аденовирус шимпанзе. При вакцинации одна группа добровольцев (8,8 тыс. человек моложе 55 лет) получила две полные дозы вакцины, а вторая группа (2,7 тыс. человек) из-за ошибки производителя получила сначала половинную дозу препарата, а потом – полную. Ошибка была обнаружена во время регистрации сообщений о побочных эффектах. У добровольцев, которые получили в два раза меньшую дозу, было зарегистрировано меньше побочных реакций [43]. При анализе результатов эффективности было установлено, что в первой группе эффективность вакцины составляет всего 62%, а во второй группе, получившей при первой вакцинации половину дозы, эффективность составила 90%. Возможно, что низкая доза вакцин более эффективно стимулирует Т-лимфоциты, запускающие иммунный ответ на вакцинацию. Также возможно, что при высокой дозе система иммунитета реагирует не только на S-белок коронавируса, но и на отдельные компоненты вирусного вектора.

Таким образом, понимание механизмов формирования иммунного ответа и на вакцинацию, и на инфицирование SARS-CoV-2 является важной задачей, решение которой поможет в разработке ускоренных подходов к оценке потенциальной эффективности вакцин для профилактики COVID-19.

3. Повторная вакцинация и вакцинация переболевших

Вакцины для профилактики COVID-19 разрабатывались как для однократного, так и для двукратного введения. Однако было выявлено, что со временем после вакцинации наблюдается тенденция к снижению уровней специфических антител. В частности,

в сравнительном исследовании вакцин Vaxzevria (ChAdOx1) производства AstraZeneca и BNT162b2 производства Pfizer/BioNTech наблюдалось снижение уровней антител к вакцинам: примерно в пять раз для ChAdOx1 и в два раза для BNT162b2 при определении уровня антител через 70 сут после второй иммунизации по сравнению с определением на 21–41 сут после второй иммунизации [43, 44]. Аналогичная тенденция была установлена при изучении динамики уровня специфических антител среди переболевших. Подобные данные довольно быстро обозначили проблему, связанную с необходимостью повторной (бустерной) вакцинации.

Согласно рекомендациям ЕМА относительно проведения повторной вакцинации иммунокомпromетированной популяции (люди с ослабленным иммунитетом), лица старше 12 лет с серьезными нарушениями иммунного статуса могут получить третью дозу вакцины для профилактики COVID-19, по меньшей мере, через 28 сут после второй дозы²⁶. К указанным лицам относятся следующие категории: получающие активное лечение при злокачественных опухолях или онкогематологических заболеваниях; перенесшие трансплантацию органов или стволовых клеток в течение последних двух лет и принимающие иммуносупрессанты; лица с первичным иммунодефицитом средней тяжести или тяжелой степени; лица с запущенной или нелеченой ВИЧ-инфекцией; при лечении высокими дозами кортикостероидов или иными лекарствами, которые могут привести к иммуносупрессии. Необходимость введения третьей дозы вакцины обсуждается с лечащим врачом.

В то же время отсутствует единое мнение о сроках между первичным и повторным введением вакцины в популяции здоровых лиц. В частности, при проведении КИ вакцины Vaxzevria (ChAdOx1) по показателям иммуногенности, количеству случаев заражения и динамике вирусной нагрузки, включавшем 17178 добровольцев, которым вводили повторно вакцину с различными интервалами (от 4 до 12 недель), было показано, что эффективность вакцины зависит от интервала между первым и вторым введением вакцины [43]. При этом трехмесячный интервал между дозами являлся более эффективным, чем вакцинация с коротким интервалом между первым и вторым введениями. Данное исследование продемонстрировало, что для каждой вакцины существует определенный интервал между первым и вторым введением, который

²⁶ Special considerations in people who are immunocompromised. NIH; 2022. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/special-populations/immunocompromised/>

позволяет максимально длительно поддерживать эффективность вакцины.

После одобрения Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) применения бивалентных мРНК-вакцин Comirnaty (производства Pfizer/BioNTech) и Spikevax (Moderna) в качестве бустеров рекомендовано проводить бустер-вакцинацию уже через два месяца после первичной вакцинации или введения моновалентного бустера начиная с возраста 5 или 6 лет (для препарата производства Moderna)²⁷. В странах ЕС сроки ревакцинации составляют 3–6 мес. после первичной вакцинации (1–2 мес. после однократной вакцинации препаратом Jcovden производства Janssen) или перенесенной SARS-CoV-2 инфекции для лиц старше 12–18 лет (в Австрии – старше 5 лет)²⁸. В качестве бустеров ЕМА одобрены модифицированные бивалентные вакцины Comirnaty производства Pfizer/BioNTech и Spikevax производства Moderna, содержащие в своем составе последовательности помимо исходного уханьского штамма субвариантов «омикрон» BA.1 или BA.4/BA.5²⁹. Введение дополнительных бустерных доз адаптированных вакцин рекомендуется, по крайней мере, через 3 мес. после предыдущего бустера (предпочтительно, не менее чем через 4 мес.) у лиц старше 60 лет, иммунокомпromетированных лиц, а также лиц с сопутствующими заболеваниями и беременных женщин³⁰. ВОЗ, ранее осторожно относившаяся к введению бустерных доз, сейчас рекомендует их введение для всех преквалифицированных вакцин в интервале 4–6 мес. после завершения первичной иммунизации, в том числе у подростков³¹. Более того, рекомендуется рассмотреть возможность введения второй бустерной дозы для уязвимых групп населения: пожилых; лиц со средней или тяжелой формой иммунодефицитных состояний; взрослых с сопутствующими

заболеваниями, увеличивающими риск тяжелого течения болезни; беременных; работников здравоохранения³².

Таким образом, для разных вакцин и в разных странах отсутствует единый подход к определению периодов между первичным и повторным введением вакцин. Соответственно, требуется проведение дальнейших исследований с целью научного обоснования периода между первичными и повторными введениями. Для этого, наряду с исследованиями протективных свойств, необходимо в том числе дальнейшее проведение КИ с длительным наблюдением за динамикой антительного иммунного ответа (в течение 6–12 мес.) для установления достижения стабильного уровня антител (плато) или времени до сероконверсии в различных группах вакцинированного населения.

4. Эффективность вакцин против разных вариантов SARS-CoV-2

Вирус SARS-CoV-2 имеет высокий мутагенный потенциал, причем в процессе мутаций появились варианты, которые вызывают тяжелое течение и являются высококонтагиозными. В качестве одной из возможных причин появления новых вариантов указывают длительную циркуляцию вируса в организме лиц с ослабленным иммунитетом или массовую, но с недостаточным охватом населения вакцинацию, оказывающую эволюционное давление на отбор вариантов, способных «ускользнуть» от вакцинного иммунитета. Вакцины для профилактики COVID-19 разрабатывались в основном с целью выработки специфических антител против S-белка (или его RBD-фрагмента) исходного уханьского штамма SARS-CoV-2. Поэтому проблема вакцинации против других вариантов является очень важной.

Опыт применения препаратов на основе моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19 также свидетельствует

²⁷ COVID-19 bivalent vaccine boosters. FDA; 2022. <https://www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/coronavirus-disease-2019-covid-19/covid-19-bivalent-vaccine-boosters>

²⁸ Overview of the implementation of COVID-19 vaccination strategies and deployment plans in the EU/EEA. ECDC; 2022. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/overview-implementation-covid-19-vaccination-strategies-and-deployment-plans>

²⁹ Adapted COVID-19 vaccines. COVID-19 vaccines: authorised. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-authorised#adapted-covid-19-vaccines-section>

³⁰ ECDC-EMA statement on booster vaccination with Omicron adapted bivalent COVID-19 vaccines. EMA; 2022. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ecdc-ema-statement-booster-vaccination-omicron-adapted-bivalent-covid-19-vaccines>

³¹ Дорожная карта СКГЭ ВОЗ по приоритетному порядку использования вакцин против COVID-19: подход к оптимизации глобального воздействия вакцин против COVID-19 на основании целей общественного здравоохранения, глобальной и национальной справедливости, а также сценариев доступа к вакцинам и охвата вакцинацией (первый выпуск: 20 октября 2020 г., обновлено: 13 ноября 2020 г., обновлено: 16 июля 2021 г., последнее обновление: 21 января 2022 г.). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352334>

³² Good practice statement on the use of second booster doses for COVID-19 vaccines. WHO; 2022. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE-good-practice-statement-second-booster>

о важности данной проблемы. Препараты на основе моноклональных антител разрабатывались для специфического связывания с S-белком или RBD-фрагментом исходного уханьского штамма SARS-CoV-2. После появления других вариантов практически все моноклональные антитела против исходного штамма SARS-CoV-2 оказались неэффективны против других вариантов.

Информация об эффективности вакцин, разработанных против исходного уханьского штамма SARS-CoV-2, в отношении других вариантов противоречива. При проведении КИ вакцины Vaxzevria (ChAdOx1) производства AstraZeneca в Южно-Африканской Республике (ЮАР) в процессе мутации варианта «альфа» (B.1.1.7) появился новый вариант – «бета» (B.1.1.529). КИ вакцины ChAdOx1 продолжились, однако эффективность вакцины в предотвращении симптоматического COVID-19 легкой и средней тяжести, вызванного вариантом «бета», составила всего 10%. Нейтрализующая активность *in vitro* сывороток от лиц, вакцинированных в отношении этого нового варианта, существенно снизилась в сравнении с таковой активностью для исходного штамма³³ [25]. В связи с полученными результатами южно-африканским правительством было принято решение об остановке массовой иммунизации этой вакциной³⁴.

Эффективность вакцин в отношении различных вариантов SARS-CoV-2 зависит от особенности вакцины. В частности, было показано, что эффективность после однократного введения вакцины BNT162b2 производства Pfizer/BioNTech против варианта «альфа» составила 48,7%, а после двукратного введения – 93,7%, в то время как против варианта «дельта» – 30,7 и 88,0% соответственно. При исследовании вакцины ChAdOx1 производства AstraZeneca было показано, что эффективность двукратной вакцинации против варианта «альфа» составила 74,5%, а против варианта «дельта» – 67,0% [44].

При оценке протективных свойств вакцин в отношении вариантов «дельта» и «омикрон» в реальных условиях применения в провинции Онтарио, Канада, было показано, что эф-

фективность первичной вакцинации (две дозы, одна или обе из которых – мРНК-вакцина производства Pfizer/BioNTech или Moderna) в отношении варианта «дельта» составила 89% с 7 по 59 сут после введения второй дозы и 80% после 240 сут, при этом показатель эффективности вырос после введения бустерной дозы мРНК-вакцины до 97% (7 сут и позже после иммунизации). Для варианта «омикрон» соответствующие данные составили 36% (7–59 сут), 1% (180 сут и позже) и 61% (7 сут и позже после бустерной дозы). Эффективность в предотвращении тяжелого COVID-19 составила 99% для варианта «дельта» и 95% для варианта «омикрон» (7 сут и позже после введения третьей, бустерной дозы вакцины) [45].

Согласно информации Министерства здравоохранения Израиля общая эффективность вакцины BNT162b2 (Comirnaty) производства Pfizer/BioNTech в отношении COVID-19, вызванного вариантом «дельта», при применении в Израиле снижалась с течением времени. В течение около двух месяцев после второго введения эффективность вакцины была на уровне 79%, а через 6 мес. – 16%. Более активно снижение эффективности наблюдалось в старших возрастных группах, в связи с чем властями Израиля было принято решение о ревакцинации лиц старше 60 лет не позже чем через 5 мес. [46].

Несмотря на имеющиеся данные о перекрестной реактивности и эффективности вакцин против исходного уханьского штамма с другими штаммами, производители Pfizer и AstraZeneca начали разработку и исследования вакцин, содержащих последовательности других вариантов SARS-CoV-2. Для получения вакцины против варианта «бета» в вакцине ChAdOx1 (Vaxzevria), AstraZeneca (на основе аденовирусного вектора), был заменен только ген, кодирующий последовательность S-белка. В КИ вакцины против нового варианта было включено 2250 добровольцев, которых рандомизировали в две группы, в которых добровольцы получали вакцину против исходного и нового вариантов³⁵. Pfizer и BioNTech проводят КИ обновленных вакцин против вариантов «альфа», «бета», «дельта», субвариантов «омикрон», включая бивалентные модифика-

³³ Oxford COVID-19 vaccine trial results. <https://www.wits.ac.za/covid19/covid19-news/latest/oxford-covid-19-vaccine-trial-results.html>

³⁴ Minister Zweli Mkhize briefs parliament on suspension and distribution of AstraZeneca vaccine. <https://www.gov.za/speeches/distribution-astrazeneca-vaccine-12-feb-2021-0000>

³⁵ Trial to enrol approximately 2,250 adults to assess safety and immunogenicity of AZD2816 against the SARS-CoV-2 virus. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/first-covid-19-variant-vaccine-azd2816-phase-ii-iii-trial-participants-vaccinated.html>

ции³⁶. КИ вариант-модифицированных вакцин проводит и Moderna³⁷.

В отношении вакцин против COVID-19 предложена процедура замены/обновления штаммов по модели смены штаммового состава вакцин для профилактики сезонного гриппа. Основными возражениями для реализации данного подхода служат следующие факторы: инфекция является достаточно новой и полностью не изучены механизмы иммунного ответа на вакцинацию или инфицирование; разработанные вакцины нуждаются в дальнейшем изучении, их клинические исследования продолжаются; до сих пор не установлены иммунные корреляты между содержанием антител в крови и протективным уровнем антител, защищающим от заражения SARS-CoV-2 или тяжелого течения заболевания.

Перспективы эффективного управления эпидемическим процессом

Протективная эффективность вакцин против COVID-19 оценивается в исследованиях III фазы, в которых конечной точкой обычно является снижение случаев лабораторно подтвержденного COVID-19³⁸. Однако сейчас, в условиях распространения мутантных вариантов, на первый план выходит эффективность в отношении предотвращения тяжелых случаев (в том числе случаев госпитализации и смерти, особенно в уязвимых категориях лиц), так как существующие вакцины, согласно международным данным, не дают так называемого стерилизующего иммунитета, то есть не защищают от инфицирования и даже симптоматического течения уже через 1–2 мес. после первичной вакцинации [45, 47–49]. В свою очередь, это ставит вопрос о необходимости регулярных ревакцинаций для «подстегивания» иммунного ответа и/или модификации штаммового состава существующих вакцин с целью актуализации его в соответствии с доминирующим на текущий момент в популяции вариантом. Разработка отечественных научно обоснованных рекомендаций (руководства) по смене штаммового состава вакцин против COVID-19 является важной задачей для эффективного регулиро-

вания и ограничения эпидемического процесса. При этом следует учитывать, что существующие вакцины пока обеспечивают защиту от тяжелого течения болезни, а их эффективность в отношении симптоматического заболевания временно повышается после бустирования (ревакцинации) [45, 47]. Вероятная невозможность индукции стерилизующего иммунитета при применении существующих вакцин для внутримышечного введения, очевидно, не позволит достичь с их помощью коллективного иммунитета в популяции даже в условиях высокого охвата населения вакцинацией. С учетом этого другой стратегией может являться создание назальных вакцин, которые смогут обеспечить прерывание трансмиссии вируса в популяции за счет формирования мукозального иммунитета [48].

Несмотря на то что в последние месяцы наблюдается снижение числа новых случаев COVID-19, ряд экспертов дает пессимистичные прогнозы, связанные с развитием новой и последующих волн пандемии. Учитывая высокую контагиозность и изменчивость вируса SARS-CoV-2, такая вероятность достаточно высока, в том числе и в контексте появления новых штаммов. В этой связи стоит отметить на первый взгляд парадоксальное, но закономерное повышение вероятности появления новых штаммов по мере увеличения иммунной прослойки в обществе, в том числе и в результате массовой вакцинации, так как это приводит к ускорению эволюции вируса, пытающегося «ускользнуть» от иммунного ответа. Не стоит исключать и появления суперштамма SARS-CoV-2, в том числе в результате генетической рекомбинации при коинфекции SARS-CoV-2 из различных вирусных линий [50].

Согласно экспертным оценкам текущий эпидемический процесс может принять характер сезонной инфекции, как и в случае сезонных коронавирусов, циркулирующих круглый год, но пик инфекций которых приходится на зимние месяцы [51, 52]. Оптимистичные прогнозы также основываются на снижении уровня летальности и степени выраженности симптомов последнего варианта SARS-CoV-2 – «омикрон». Кроме

³⁶ Pfizer and BioNTech Provide Update on Omicron Variant. <https://investors.biontech.de/news-releases/news-release-details/pfizer-and-biontech-provide-update-omicron-variant/>

Pfizer and BioNTech initiate study to evaluate omicron-based COVID-19 vaccine in adults 18 to 55 years of age. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-initiate-study-evaluate-omicron-based>
Pfizer seeks authorization for updated Covid vaccine, without fresh clinical trial data. <https://www.statnews.com/2022/08/22/pfizer-seeks-authorization-for-updated-covid-vaccine-without-fresh-clinical-trial-data/>

³⁷ <https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Modernas-Omicron-Containing-Bivalent-Booster-Candidate-mRNA-1273.214-Demonstrates-Significantly-Higher-Neutralizing-Antibody-Response-Against-Omicron-Subvariants-BA.4.5-Compared-To-Currently-Authorized-Booster/default.aspx>

³⁸ Solidarity Trial Vaccines. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-trial-of-covid-19-vaccines>

того, история предыдущих вирусных пандемий, таких как «испанка» (1918–1920 гг.), «азиатский» грипп (1957–1958 гг.), «гонконгский» грипп (1968–1970 гг.) и последняя пандемия гриппа (2009–2010 гг.), свидетельствует, что они обычно оканчиваются в течение 2–3 лет. Основными факторами, которые могут повлиять на переход COVID-19 к модели сезонного заболевания, являются скорость эволюции вариантов SARS-CoV-2, популяционный иммунитет (в том числе с учетом его возможного ослабления с течением времени, а также учитывая степень охвата населения регулярными ревакцинациями) и возвращение населения к допандемийным паттернам поведения (которое уже в целом произошло в большинстве стран мира, в том числе в Российской Федерации).

Заключение

В результате проведенного анализа был выявлен ряд проблем, с которыми сталкиваются разработчики, экспертные и регуляторные органы в процессе выведения на рынок вакцин против COVID-19 в условиях пандемии, которые

требуют научно обоснованных решений. К выявленным проблемам относятся необходимость адекватной оценки безопасности и эффективности разрабатываемых вакцин в кратчайшие сроки в условиях отсутствия обоснованных иммунных коррелятов защиты; насущная потребность в разработке регуляторных указаний по актуализации штаммового состава зарегистрированных вакцин; трудности в понимании эффективных сроков и режимов ревакцинации и вакцинации переболевших.

Учитывая вышеуказанные риски и прогнозы развития текущей пандемии, дальнейшие исследования для изучения проблем, возникающих в процессе массовой вакцинации новыми вакцинами для профилактики COVID-19, являются необходимыми. Даже в случае реализации оптимистичных сценариев развития текущего инфекционного процесса накопленный опыт борьбы с COVID-19, реагирования на глобальный вызов биологической безопасности является ценным с практической точки зрения и, несомненно, будет учитываться при будущих пандемиях.

Литература/References

1. 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. *Lancet*. 2020;395:507–13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
2. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020;382(13):1199–207. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>
3. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol*. 2020;5(4):536–44. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0695-z>
4. Meyerowitz EA, Richterman A, Gandhi RT, Sax PE. Transmission of SARS-CoV-2: a review of viral, host, and environmental factors. *Ann Intern Med*. 2021;174(1):69–79. <https://doi.org/10.7326/M20-5008>
5. Meyerowitz EA, Richterman A. SARS-CoV-2 transmission and prevention in the era of the Delta variant. *Infect Dis Clin North Am*. 2022;36(2):267–93. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2022.01.007>
6. McNeill VF. Airborne transmission of SARS-CoV-2: evidence and implications for engineering controls. *Annu Rev Chem Biomol Eng*. 2022;13:123–40. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-092220-111631>
7. Lopez A, Srigley J. Transmission of SARS-CoV-2: still up in the air. *Lancet*. 2022;399(10324):519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02794-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02794-X)
8. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufeki Z, Fisman D, Schooley R. Transmission of SARS-CoV-2: still up in the air – Authors' reply. *Lancet*. 2022;399(10324):519–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02795-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02795-1)
9. Meister TL, Dreismeier M, Blanco EV, Brüggemann Y, Heinen N, Kampf G, et al. Low risk of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 transmission by fomites: a clinical observational study in highly infectious coronavirus disease 2019 patients. *J Infect Dis*. 2022;226(9):1608–15. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac170>
10. Butot S, Zuber S, Moser M, Baert L. Data on transfer of human coronavirus SARS-CoV-2 from foods and packaging materials to gloves indicate that fomite transmission is of minor importance. *Appl Environ Microbiol*. 2022;88(7):e0233821. <https://doi.org/10.1128/aem.02338-21>
11. Baig AM, Khaleeq Ar, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–8. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00122>
12. Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. The novel Chinese coronavirus (2019-nCoV) infections: challenges for fighting the storm. *Eur J Clin Invest*. 2020;50(3):e13209–13. <https://doi.org/10.1111/eci.13209>
13. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033–4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
14. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine storm in COVID-19: immunopathogenesis and therapy. *Medici-*

- na (Kaunas). 2022;58(2):144. <https://doi.org/10.3390/medicina58020144>
15. Del Valle DM, Kim-Schulze S, Huang HH, Beckmann ND, Nirenberg S, Wang B, et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med*. 2020;26(10):1636–43. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1051-9>
 16. Ahire E, Kshirsagar SJ. Immune responses induced by different vaccine platforms against coronavirus disease-19. *Explor Immunol*. 2021;1:243–57. <https://doi.org/10.37349/ei.2021.00016>
 17. He Q, Mao Q, Zhang J, Bian L, Gao F, Wang J, et al. COVID-19 vaccines: current understanding on immunogenicity, safety, and further considerations. *Front Immunol*. 2021;12:669339. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669339>
 18. Walsh EE, Frenck RW Jr, Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and immunogenicity of two RNA-based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med*. 2020;383(25):2439–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2027906>
 19. Wu A, Peng Y, Huang B, Ding X, Wang X, Niu P, et al. Genome composition and divergence of the novel coronavirus (2019-nCoV) originating in China. *Cell Host Microbe*. 2020;27(3):325–8. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.02.001>
 20. Sadarangani M, Marchant A, Kollmann TR. Immunological mechanisms of vaccine-induced protection against COVID-19 in humans. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(8):475–84. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00578-z>
 21. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403–16. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>
 22. Должикова ИВ, Токарская ЕА, Джаруллаева АШ, Тухватулин АИ, Щебляков ДВ, Воронина ОЛ и др. Векторные вакцины против болезни, вызванной вирусом Эбола. *Acta Naturae*. 2017;9(3):4–12. [Dolzhikova IV, Tokarskaya EA, Dzharullaeva AS, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Voronina OL, et al. Virus-vectored Ebola vaccines. *Acta Naturae*. 2017;9(3):4–11]
 23. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatullin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *Lancet*. 2020;396(10255):887–97. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31866-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31866-3)
 24. Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Dzharullaeva AS, Tukhvatulina NM, Shcheblyakov DV, et al. Safety and immunogenicity of GamEvac-Combi, a heterologous VSV- and Ad5-vectored Ebola vaccine: an open phase I/II trial in healthy adults in Russia. *Hum Vaccin Immunother*. 2017;13(3):613–20. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1238535>
 25. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269): 99–111. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
 26. Tatsis N, Ertl HC. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther*. 2004;10(4):616–29. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.07.013>
 27. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00234-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00234-8)
 28. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, 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;396(10249):479–88. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31605-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31605-6)
 29. Рыжиков АБ, Рыжиков ЕА, Богрянцева МП, Усова СВ, Даниленко ЕД, Нечаева ЕА и др. Простое слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование безопасности, реактогенности и иммуногенности вакцины «ЭпиВакКорона» для профилактики COVID-19 на добровольцах в возрасте 18–60 лет (фаза I–II). *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(2):283–96. [Ryzhikov AB, Ryzhikov EA, Bogryantseva MP, Usova SV, Danilenko ED, Nechaeva EA, et al. A single blind, placebo-controlled randomized study of the safety, reactogenicity and immunogenicity of the “EpiVacCorona” vaccine for the prevention of COVID-19, in volunteers aged 18–60 years (phase I–II). *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(2):283–96 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/2220-7619-ASB-1699>
 30. Ishmukhametov AA, Siniugina AA, Yagovkina NV, Kuzubov VI, Zakharov KA, Volok VP, et al. Safety and immunogenicity of inactivated whole virion vaccine CoviVac against COVID-19: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase I/II clinical trial. *medRxiv*. 2022.02.08.22270658. <https://doi.org/10.1101/2022.02.08.22270658>
 31. Shrestha LB, Foster C, Rawlinson W, Tedla N, Bull RA. Evolution of the SARS-CoV-2 omicron variants BA.1 to BA.5: implications for immune escape and transmission. *Rev Med Virol*. 2022;32(5):e2381. <https://doi.org/10.1002/rmv.2381>
 32. Frenck RW Jr, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine in adolescents. *N Engl J Med*. 2021;385(3):239–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107456>
 33. Risma KA, Edwards KM, Hummell DS, Little FF, Norton AE, Stallings A, et al. Potential mechanisms of anaphylaxis to COVID-19 mRNA vaccines. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(6):2075–82. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.04.002>
 34. Montano D. Frequency and associations of adverse reactions of COVID-19 vaccines reported to pharmacovigilance systems in the European Union and

- the United States. *Front Public Health*. 2021;9:756633. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.756633>
35. Blumenthal KG, Phadke NA, Bates DW. Safety surveillance of COVID-19 mRNA vaccines through the Vaccine Safety Datalink. *JAMA*. 2021;12;326(14):1375–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.14808>
 36. Cai C, Peng Y, Shen E, Huang Q, Chen Y, Liu P, Guo C, et al. A comprehensive analysis of the efficacy and safety of COVID-19 vaccines. *Mol Ther*. 2021;29(9):2794–805. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2021.08.001>
 37. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013–22. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>
 38. Corti D, Purcell LA, Snell G, Veessler D. Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*. 2021;184:3086–108. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.05.005>
 39. Gupta A, Gonzalez-Rojas Y, Juarez E, Crespo Casal M, Falci DR, Sarkis E, et al. Early treatment for Covid-19 with SARS-CoV-2 neutralizing antibody Sotrovimab. *N Engl J Med*. 2021;385(21):1941–50. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107934>
 40. Khoury DS, Wheatley AK, Ramuta MD, Reynaldi A, Cromer D, Subbarao K, et al. Measuring immunity to SARS-CoV-2 infection: comparing assays and animal models. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(12):727–38. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00471-1>
 41. Dai L, Gao GF. Viral targets for vaccines against COVID-19. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(2):73–82. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00480-0>
 42. Баклаушев ВП, Аверьянов АВ, Сотникова АГ, Перкина АС, Иванов АВ, Юсубалиева ГМ и др. Предварительные итоги исследования безопасности и эффективности плазмы реконвалесценто в терапии COVID-19. *Клиническая практика*. 2020;11(2):38–50. [Baklaushchev VP, Averyanov AV, Sotnikova AG, Perkina AS, Ivanov AV, Yusubalieva GM, et al. Safety and efficacy of convalescent plasma for COVID-19: the preliminary results of a clinical study. *Klinicheskaya praktika = Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):38–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.17816/clinpract35168>
 43. 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;396(10249):467–78. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31604-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31604-4)
 44. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, et al. Covid-19 vaccine effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) variant. *N Engl J Med*. 2022;386(16):1532–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119451>
 45. Buchan SA, Chung H, Brown KA, Austin PC, Fell DB, Gubbay JB, et al. Estimated effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron or Delta symptomatic infection and severe outcomes. *JAMA Netw Open*. 2022;5(9):e2232760. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.32760>
 46. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, et al. Protection of BNT162b2 vaccine booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med*. 2021;385(15):1393–400. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2114255>
 47. Stowe J, Andrews N, Kirsebom F, Ramsay M, Bernal JL. Effectiveness of COVID-19 vaccines against Omicron and Delta hospitalisation, a test negative case-control study. *Nat Commun*. 2022;13(1):5736. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-33378-7>
 48. Topol EJ, Iwasaki A. Operation Nasal Vaccine-Lighting speed to counter COVID-19. *Sci Immunol*. 2022;7(74):eadd9947. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.add9947>
 49. Higdon MM, Baidya A, Walter KK, Patel MK, Issa H, Espié E, et al. Duration of effectiveness of vaccination against COVID-19 caused by the omicron variant. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(8):1114–6. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00409-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00409-1)
 50. Focosi D, Maggi F. Recombination in coronaviruses, with a focus on SARS-CoV-2. *Viruses*. 2022;14(6):1239. <https://doi.org/10.3390/v14061239>
 51. Nichols GL, Gillingham EL, Macintyre HL, Vardoulakis S, Hajat S, Sarran CE, et al. Coronavirus seasonality, respiratory infections and weather. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):1101. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06785-2>
 52. Wiemken TL, Khan F, Nguyen JL, Jodar L, McLaughlin JM. Is COVID-19 seasonal? A time series modeling approach. *medRxiv*. 2022.06.17.22276570. <https://doi.org/10.1101/2022.06.17.22276570>

Вклад авторов. А.А. Солдатов — концепция работы, обработка и анализ данных литературы, написание текста рукописи; Д.В. Горенков — обработка и анализ данных литературы, редактирование текста рукописи; В.А. Меркулов — критическое обсуждение текста рукописи, окончательное утверждение версии рукописи для публикации; В.П. Бондарев — критическое обсуждение текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Authors' contributions. А.А. Soldatov—elaboration of the study concept, review and analysis of literature data, drafting of the text of the manuscript; Д.В. Gorenkov—review and analysis of literature data, editing of the text of the manuscript; В.А. Merkulov—critical revision of the text of the manuscript and approval of the final version for publication; В.П. Bondarev—critical revision of the text of the manuscript.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Конфликт интересов. В.А. Меркулов является главным редактором, В.П. Бондарев — заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. V.A. Merkulov is the Editor-in-Chief, and V.P. Bondarev is the Deputy Editor-in-Chief of the *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Об авторах / Authors

Солдатов Александр Алексеевич, д-р мед. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6624-2692>

Soldatov@expmed.ru

Горенков Дмитрий Витальевич. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0940-8080>

[org/0000-0003-0940-8080](https://orcid.org/0000-0003-0940-8080)

gorenkov@expmed.ru

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Merkulov@expmed.ru

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Bondarev@expmed.ru

Поступила 04.10.2022

После доработки 29.11.2022

Принята к публикации 07.12.2022

Aleksandr A. Soldatov, Dr. Sci. (Med.). ORCID: [https://](https://orcid.org/0000-0001-6624-2692)

orcid.org/0000-0001-6624-2692

Soldatov@expmed.ru

Dmitry V. Gorenkov. ORCID: [https://orcid.org/0000-](https://orcid.org/0000-0003-0940-8080)

[0003-0940-8080](https://orcid.org/0000-0003-0940-8080)

gorenkov@expmed.ru

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4891-973X>

Merkulov@expmed.ru

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Professor.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6472-6386>

Bondarev@expmed.ru

Received 4 October 2022

Revised 29 November 2022

Accepted 7 December 2022