

Сравнительная характеристика существующих платформ для создания вакцин против опасных и особо опасных вирусных инфекций, обладающих пандемическим потенциалом

Г. Г. Онищенко¹, Т. Е. Сизикова², В. Н. Лебедев², С. В. Борисевич^{2*}

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трубевская ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «48 Центральный научно-исследовательский институт» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Октябрьская, д. 11, Сергиев Посад-6, Московская область, 141306, Российская Федерация

Спонтанное появление более вирулентных для человека штаммов возбудителей инфекционных заболеваний, способствующих трансмиссии патогенных микроорганизмов изменения окружающей среды, социально-экономические факторы, возрастание уровня контактов между различными регионами являются основными причинами возникновения новых инфекционных заболеваний, в том числе обладающих пандемическим потенциалом. Для успешной борьбы с пандемией необходимо проведение массовой вакцинации против соответствующей нозологической формы инфекции, направленной на активное формирование коллективного иммунитета, в основе которого лежит непрягая защита человеческой популяции в целом, при иммунизации определенной ее части. Обоснованный выбор платформы для разработки вакцины является важным звеном решения данной задачи. Цель работы — сравнительная характеристика платформ для создания вакцин (аттенуированных, инактивированных, субъединичных, векторных рекомбинантных вакцин, ДНК- и РНК-вакцин), предназначенных для проведения массовой иммунизации против опасных и особо опасных вирусных инфекций, обладающих пандемическим потенциалом. В качестве возможных возбудителей таких инфекций рассмотрены представители семейств *Poxviridae*, *Orthomyxoviridae* и *Coronaviridae*. Проведено сравнение платформ для создания вакцин по следующим показателям: возможность формирования полноценного иммунного ответа; защитная эффективность; время, необходимое для проведения разработки и испытания вакцин; возможность производства объемов вакцины, необходимых для проведения массовой иммунизации; возможные препятствия при использовании вакцин по целевому назначению. Предполагается, что в ближайшие десятилетия приоритетными вакцинными платформами для создания защитных препаратов против опасных и особо опасных вирусных инфекций с пандемическим потенциалом, независимо от таксономической принадлежности их возбудителей, станут ДНК- или РНК-вакцины.

Ключевые слова: поксвирусы; ортомиксовирусы; коронавирусы; вирус SARS-CoV-2; COVID-19; массовая иммунизация; инактивированные вакцины; субъединичные вакцины; векторные рекомбинантные вакцины; РНК-вакцины; ДНК-вакцины

Для цитирования: Онищенко ГГ, Сизикова ТЕ, Лебедев ВН, Борисевич СВ. Сравнительная характеристика существующих платформ для создания вакцин против опасных и особо опасных вирусных инфекций, обладающих пандемическим потенциалом. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2021;21(4):225–233. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-225-233>

* **Контактное лицо:** Борисевич Сергей Владимирович; 48cnii@mil.ru

Comparative analysis of existing platforms for the development of vaccines against dangerous and extremely dangerous viral infections with pandemic potential

G. G. Onishchenko¹, T. E. Sizikova², V. N. Lebedev², S. V. Borisevich^{2*}

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russian Federation

² 48 Central Scientific Research Institute, 11 Oktyabr'skaya St., Sergiev Posad-6, Moscow Region 141306, Russian Federation

The main triggers of new infectious diseases, including those with pandemic potential, are: spontaneous emergence of infectious strains which are more virulent for humans and contribute to transmission of pathogenic microorganisms, environmental changes, social and economic factors, increased contact rates between different regions. A successful pandemic response requires mass immunisation against a specific disease, aimed at the development of herd immunity which is based on the concept of indirect protection of the whole of the population by immunising a part of it. A well-grounded choice of the vaccine platform is central to dealing with this problem. The aim of the study was to compare characteristics of vaccine platforms (attenuated, inactivated, subunit, recombinant vector, DNA, and RNA vaccines) intended for mass immunisation against dangerous and extremely dangerous viral infections with pandemic potential. The study focused on the members of *Poxviridae*, *Orthomyxoviridae* and *Coronaviridae* families as potential pathogens. The vaccine platforms were compared in terms of the following parameters: capability of producing a robust

immune response; protective efficacy; time required for vaccine development and testing; ability to produce vaccine in volumes required for mass immunisation; potential obstacles associated with the intended use of the vaccine. It is expected that in the next few decades DNA and RNA vaccine platforms will be most widely used for development of products against dangerous and extremely dangerous viral infections with pandemic potential, regardless of taxonomic groups of pathogens.

Key words: poxviruses; orthomyxoviruses; coronaviruses; SARS-CoV-2 virus; COVID-19; mass immunisation; inactivated vaccines; subunit vaccines; recombinant vector vaccines; RNA vaccines; DNA vaccines

For citation: Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Comparative analysis of existing platforms for the development of vaccines against dangerous and extremely dangerous viral infections with pandemic potential. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021;21(4):225–233. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2021-21-4-225-233>

* **Corresponding author:** Sergey V. Borisevich; 48cnii@mil.ru

Основными причинами возникновения новых инфекционных заболеваний, в том числе и обладающих пандемическим потенциалом, являются эволюционные изменения микроорганизмов (спонтанное появление более вирулентных для человека штаммов возбудителей), способствующие трансмиссии инфекционных заболеваний изменения окружающей среды, социально-экономические факторы, возрастание уровня контактов между различными регионами. За все время существования человечества, по мере увеличения численности населения, новые инфекционные заболевания представляли перманентную угрозу и наносили все более значимый урон. Например, в ходе эпидемий, вызванных возбудителями натуральной оспы и чумы, погибало свыше одной трети общего числа населения [1]. По разным оценкам, пандемия «испанки» — заболевания, вызванного вирусом гриппа А, подтипа H1N1, унесла жизни от 17 до 100 млн человек [2].

Современный уровень развития медицины позволяет избежать таких катастрофических потерь. Тем не менее начавшаяся в 2020 г. пандемия COVID-19 только за один год стала причиной около 120 млн подтвержденных случаев заболевания, число жертв которого превысило 4,8 млн¹. Сопоставление количества инфицированных с общей численностью населения указывает на то, что борьба с пандемией еще далека от своего завершения.

Этиологические агенты вновь возникающих вирусных инфекционных заболеваний относятся к различным таксономическим группам ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Опасность возбудителей этих инфекций для здравоохранения обусловлена не только тяжестью вызываемых ими заболеваний, но и очень часто отсутствием на первых этапах пандемии четкого описания характерных клинических признаков инфекции, что затрудняет проведение диагностических исследований (особенно в неэндемичных регионах). Выявление и идентификация возбудителей могут быть проведены только в специализированных центрах. При этом средства специфической профилактики и лечения вновь возникающих вирусных инфекций на первых этапах возникновения пандемии отсутствуют.

Анализ пандемий инфекционных заболеваний, на примере пандемии «испанки» в 1918–1920 гг. и пандемии COVID-19, начавшейся в 2020 г., наглядно показывает степень их угрозы для здравоохранения.

Для характеристики темпов распространения заболевания в иммунологии широко используют показатель R_0 — базовое репродуктивное число инфекции (среднее число людей, заражаемых одним больным). При $R_0 < 1$ вспышка затухает, при $R_0 = 2$ происходит заражение 80% популяции [3].

Как карантинные, так и профилактические меры борьбы с распространением заболевания в конечном счете направлены на снижение показателя R_0 .

Карантинные меры сводятся главным образом к изоляции больных либо к общему снижению числа социальных контактов в популяции. Однако при COVID-19 изоляция больных не является эффективным приемом вследствие большого числа легких и бессимптомных случаев, а также установленной возможности трансмиссии возбудителя еще на ранней стадии заболевания до проведения диагностики. Следует отметить, что снижение уровня социальных контактов не только крайне негативно влияет на все сферы деятельности общества, но и делает реальной возможность возникновения новой волны пандемии после снятия ограничительных мер.

Гораздо более эффективным средством борьбы с пандемией является формирование коллективного иммунитета, препятствующего дальнейшему распространению заболевания. Последний формируется двумя путями:

- естественное распространение заболевания с последующим появлением невосприимчивого к повторному инфицированию контингента;
- массовая иммунизация населения.

Цель работы — сравнительная характеристика платформ для создания вакцин (аттенуированных, инактивированных, субъединичных, векторных рекомбинантных вакцин, ДНК- и РНК-вакцин), предназначенных для проведения массовой иммунизации против опасных и особо опасных вирусных инфекций, обладающих пандемическим потенциалом.

Существующие платформы для создания вакцин

В зависимости от уровня существующего в популяции коллективного иммунитета при возникновении новой инфекции возможны два основных варианта развития ситуации:

- человечество сталкивается с принципиально новым заболеванием, к которому чувствительна большая часть населения, то есть коллективный иммунитет в момент начала распространения заболевания полностью отсутствует;
- в популяции существует в той или иной мере выраженный перекрестный иммунитет, обусловленный предшествующим распространением возбудителей, относящихся к той же таксономической группе, что и агент новой инфекции.

Даже вакцинация определенной доли популяции будет способствовать предотвращению трансмиссии возбудителя [4]. Вакцинацию на первых этапах необходимо проводить в ограниченных по численности группах риска (медицинские работники, а также лица, непосредственно контактирующие с больными)². Однако фактором, который будет играть решающую роль в противодействии пандемии, является формирование коллективного иммунитета посредством массовой иммунизации населения.

В настоящее время разработаны основные элементы стратегии получения вакцинных препаратов против новых

¹ <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

² <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations-process.html>

Таблица 1. Достоинства и недостатки существующих платформ для создания вакцин
Table 1. Advantages and disadvantages of existing vaccine platforms

Платформа Platform	Достоинства Advantages	Недостатки Disadvantages
Живые аттенуированные вакцины Live attenuated vaccines	Формирование наиболее полноценного иммунного ответа Induction of the most robust immune response	Остаточная вирулентность аттенуированного штамма, длительный период разработки Residual virulence of attenuated strains, long development period
Инактивированные вакцины Inactivated vaccines	Безопасность. Формирование иммунного ответа ко всем структурным белкам возбудителя Safety. Induction of an immune response to all structural proteins of the pathogen	Необходимость проведения повторной иммунизации. Возможны проблемы с получением необходимой биомассы вируса The need for re-immunisation. Potential problems with obtaining the required virus biomass
Субъединичные белковые вакцины Subunit protein vaccines	Безопасность. Возможность масштабирования производства Safety. Production scalability	Наработка рекомбинантных вирусных антигенов посредством трансфекции генно-инженерных конструкций (эффективна только в клетках эукариот) Production of recombinant viral antigens by transfection of genetically engineered constructions is effective only in eukaryotic cells
Субъединичные пептидные вакцины Subunit peptide vaccines		Низкая защитная эффективность Low protective efficacy
Векторные рекомбинантные вакцины Recombinant vector vaccines	Возможность наработки необходимых объемов биомассы Possibility of obtaining the required biomass volumes	Наличие предсуществующего иммунитета к вектору снижает эффективность вакцинации. Достаточно высокая реактогенность Pre-existing immunity to the vector reduces vaccination effectiveness. Relatively high reactivity
ДНК-вакцины DNA vaccines	Безопасность. Отсутствие предсуществующего иммунитета к генно-инженерной конструкции, используемой при иммунизации Safety. No pre-existing immunity to the genetically engineered construction used for immunisation	Недостаточная иммуногенность. Сложность технологии производства. Необходимость применения специальных устройств доставки при проведении иммунизации. Необходимость соблюдения холодовой цепи на этапах производства и применения Insufficient immunogenicity. Complex production technology. The need for special administration devices. The need to comply with cold chain requirements during production and use
РНК-вакцины RNA vaccines		Сложность технологии производства. Необходимость соблюдения холодовой цепи на этапах производства и применения Complex production technology. The need to comply with cold chain requirements during production and use

инфекционных заболеваний, в отношении которых отсутствовали утвержденные медицинские средства защиты [5].

Имеющиеся сейчас технологические платформы предназначены для производства определенных классов вакцин: аттенуированных вакцин, инактивированных вакцин, вакцин на основе вирусоподобных частиц, субъединичных (белковых и пептидных) вакцин, ДНК- и РНК-вакцин, векторных рекомбинантных вакцин, в которых в качестве вектора используют какой-либо апаатогенный либо аттенуированный для человека вирусный агент (вирус везикулярного стоматита, аденовирусы, вирус вакцины, лентивирусы).

Основные достоинства и недостатки рассмотренных платформ представлены в таблице 1.

Прежде чем проводить сравнение указанных платформ и обосновывать возможность их применения при возникновении пандемии нового инфекционного заболевания, необходимо рассмотреть природу возможных кандидатов в агенты пандемии. Опыт развития пандемии COVID-19, а также предшествующих пандемий вирусных инфекционных заболеваний, практически полное исчезновение коллективного иммунитета в отношении натуральной оспы [6] позволяет нам высказать предположение, что агентами новых инфекционных заболеваний с пандемическим потенциалом могут быть представители следующих семейств вирусов: *Poxviridae* (вирус натуральной оспы либо новые высокопатогенные для человека ортоксавирусы), *Coronaviridae* (новый вариант вируса SARS-CoV-2 или новый патогенный для человека SARS-CoV-2-подобный

вирус) и *Orthomyxoviridae* (вирус гриппа птиц, способный к трансмиссии в человеческой популяции). Для индивидуального агента эмерджентной инфекции выбор оптимальной платформы для разработки вакцин против вызываемого им заболевания может определяться его таксономической принадлежностью.

При рассмотрении эффективности различных платформ для разработки вакцин, используемых для специфической профилактики заболевания и направленных на предотвращение его распространения, следует указать, что вакцина, помимо высокой защитной эффективности (как атрибута вакцинных препаратов), в идеале должна обладать перекрестной реактивностью по отношению к различным генетическим линиям возбудителя, вызывать протективный иммунный ответ даже при однократном введении, быть безопасной³.

Следовательно, приоритетами при создании вакцин являются их безопасность и эффективность, а также возможность производства большого количества (для проведения глобальной вакцинации), измеряемого в миллиардах доз [7, 8]. Необходимо учитывать и такие ее характеристики, как технологичность производства, возможность наработки необходимой для проведения массовой иммунизации биомассы препарата, транспортабельность вакцины, подразумевающую ее доступность для удаленных регионов, а также логистические соображения. Себестоимость производства вакцины не должна быть ограничивающим фактором для проведения массовой иммунизации населения.

³ <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340301/WHO-2019-nCoV-vaccine-effectiveness-measurement-2021.1-rus.pdf>

При характеристике каждой из указанных платформ для производства вакцин далее рассмотрены основные их особенности: принцип построения; возможность производства вакцинных препаратов для обеспечения необходимого объема массовой вакцинации; показатели эффективности и безопасности вакцин; долгосрочные перспективы применения платформы.

Живые аттенуированные вакцины

Главным преимуществом аттенуированных вакцин перед другими платформами являются: наиболее полноценный иммунный ответ и связанная с ним высокая защитная эффективность; технологичность производства (наработка необходимой биомассы вакцины не вызывает особых проблем) [9].

Именно с помощью аттенуированных вакцин в 50-х гг. прошлого века проведена успешная борьба с пандемией полиомиелита [10], а в конце 70-х гг. прошлого века ликвидирована натуральная оспа [11].

Для создания аттенуированного штамма, используемого при конструировании вакцины, можно использовать:

- гетерологичный (родственный по отношению к агенту инфекционного заболевания) возбудитель, например вирус вакцины для проведения иммунизации против натуральной оспы;
- искусственно полученный аттенуированный вариант, при этом аттенуация может быть проведена как вирусологическими (например, проведение клонирования в непермиссивных условиях с периодическим контролем изменения уровня аттенуации по мере увеличения числа пассажей), так и молекулярно-генетическими методами (например, с помощью получения делеционных мутантов).

Для данной группы вакцин существуют проблемы так называемой остаточной вирулентности и (или) возможности реверсии к вирусу дикого типа, поэтому их введение в практическую медицину представляет весьма длительный процесс. Это стало одной из причин того, что при возникновении в 2020 г. пандемии COVID-19 вопрос о конструировании аттенуированных вакцин для создания коллективного иммунитета рассматривался больше гипотетически.

Сам процесс получения аттенуированного варианта требует существенных временных затрат. Процесс проведения серийных пассажей в непермиссивных условиях (например, в монослойной культуре клеток как наиболее распространенной системе накопления для возбудителей вирусных инфекционных заболеваний) при большом количестве пассажей (300–500) при продолжительности пассажа 5 суток (без учета временных затрат на периодический контроль изменения уровня аттенуации по мере увеличения числа пассажей) занимает свыше 5 лет.

Использование методов молекулярной генетики с целью направленного получения вариантов с заданными свойствами позволяет существенно сократить указанный срок.

После расшифровки генома вируса SARS-CoV-2 и изучения его молекулярно-биологических характеристик можно подобрать несколько вариантов дизайна аттенуированного варианта данного возбудителя, который может в дальнейшем изучаться как кандидатная вакцина против COVID-19. Возможны следующие варианты дизайна аттенуированного варианта:

- делеция в гене S-белка последовательности, кодирующей сайт расщепления фурина (участок между субъединицами S1 и S2), отсутствующий у других коронавирусов, относящихся к тому же клауду [12, 13];
- делеция в гене S-белка кодона, кодирующего глицин в положении 493 и (или) аспарагин в положении 501 (участок рецептор-связывающего сайта вируса SARS-CoV) [14, 15];

- частичное или даже полное делетирование гена белка E. Данный полипептид, входящий в состав мембраны коронавируса, принимает участие в различных стадиях цикла репродукции вируса (сборка, отпочковывание, формирование оболочки), влияет на патогенность возбудителя [16]. Установлено, что отсутствие или инактивация белка E приводит к изменению морфологии и тропизма вируса SARS-CoV [17]. При отсутствии белка E накопление коронавируса происходит на низком уровне, вирусное потомство не является жизнеспособным, поэтому данный белок рекомендуется использовать в качестве мишени для противовирусных препаратов [18];

- делеции в участках генома, кодирующих неструктурные белки коронавируса — главную протеазу (M^{Pro}), пепсин-подобную протеазу (PL^{Pro}), РНК-полимеразу (RdRp) и геликазу [19–21].

Существующий опыт проведения молекулярно-генетических исследований за рубежом позволяет предположить, что использование методов обратной генетики делает реальной возможность получения аттенуированных вариантов вируса SARS-CoV-2 [22]. Проблема, однако, заключается в том, что скорость получения варианта с помощью указанных методов лишь несущественно сокращает временные затраты, необходимые для доказательства устранения остаточной вирулентности, невозможности реверсии к вирусу дикого типа и изучения аттенуированного варианта в качестве основы для создания кандидатной вакцины. Время, необходимое для разработки аттенуированной вакцины, обычно превышает 10 лет, что может резко снизить ценность препаратов данного класса при борьбе с пандемиями.

Указанное справедливо и для того случая, если возбудитель новой вирусной инфекции, способной перерасти в пандемию, будет принадлежать к семейству *Orthomyxoviridae*. Однако если этот инфекционный агент будет принадлежать к семейству *Poxviridae*, альтернативы аттенуированным вакцинам нового поколения, пригодным для первичной вакцинации взрослых как средству профилактики распространения заболевания, особенно в условиях возникновения чрезвычайной ситуации биологического характера, когда для формирования коллективного иммунитета необходимо проведение вакцинации в сжатые сроки [9], в настоящее время не существует.

Следовательно, возможность успешной реализации данной платформы при возникновении пандемии новой инфекции, а также долгосрочные перспективы указанной платформы будет определять главным образом таксономическая принадлежность агента заболевания.

Инактивированные вакцины

Основой вакцин данного класса является инактивированный вирион, к структурным белкам которого формируется иммунный ответ при парентеральном введении вакцины. Инактивированные вакцины более безопасны по сравнению с аттенуированными вакцинами, но менее иммуногены, поскольку в процессе вакцинации в макроорганизме не происходит трансляции вирусных антигенов. Несомненным достоинством данной платформы является то, что цельновирионная инактивированная вакцина формирует иммунный ответ на все вирусные белки, что сопоставимо с гуморальным иммунным ответом при заболевании.

Безопасность инактивированных вакцин является одним из факторов, делающих возможной ускоренную организацию I и II фаз клинических исследований, ввиду наличия инактивированных вакцин против других заболеваний, созданных при использовании тех же технологических платформ.

Инактивированная вакцина CoronaVac (Sinovac, Китай) стала первой вакциной против COVID-19, для которой были получены результаты клинических исследований I и II фаз. Защитная эффективность инактивированных вакцин достаточно высока. Так, эффективность инактивированной вакцины BBIBP-CoV (Sinopharm, Китай) против COVID-19 по данным III фазы клинических исследований находится в пределах 51–65% [23]. Побочные эффекты после иммунизации данной вакциной не выявлены⁴.

Накопленный в настоящее время опыт использования инактивированных вакцин свидетельствует о том, что они, безусловно, будут иметь приоритетное положение в случае возникновения новой вирусной инфекции, если возбудитель относится к семейству *Orthomyxoviridae*. В этом случае опыт создания и применения противогриппозных вакцин к различным антигенным подтипам вируса гриппа А может быть успешно использован для разработки вакцин против нового гипотетического агента (наиболее вероятный кандидат — адаптированный для человека вирус гриппа птиц).

Одной из проблем для данной вакцинной платформы является возможность наработки инактивированной вакцины в количествах, необходимых для проведения массовой иммунизации. Так, при разработке инактивированных вакцин против COVID-19 был отмечен относительно низкий уровень накопления вируса SARS-CoV-2 в культуре клеток, что препятствует наработке биомассы вируса, необходимой для производства больших объемов вакцины [24].

Приблизительный расчет показывает, что при необходимом для проведения курса иммунизации одного человека количестве вирусспецифического белка около 10 мкг (10^{-5} г), с учетом массы вириона коронавируса порядка 1 фг (10^{-15} г) для обеспечения указанной величины иммунизирующей дозы необходимо около 10^{10} вирионов. При наработке коронавируса в одобренной для получения вакцинных препаратов культуре клеток Vero B на уровне 1×10^8 вирионов в 1 см³ (без учета неизбежных потерь при инаktivации и концентрировании вируса) для проведения курса иммунизации одного человека требуется около 100 мл вируссодержащей суспензии. Следовательно, возможность наработки таких препаратов в количествах, измеряемых десятками и сотнями миллионов доз, является крайне проблематичной.

Таким образом, приоритетными платформами для создания вакцин при возникновении эмерджентной инфекции, вызванной ортомиксовирусами или ортопоксвирусами, являются платформы для производства инактивированных вакцин и живых аттенуированных вакцин соответственно.

Субъединичные вакцины, векторные рекомбинантные вакцины, ДНК- и РНК-вакцины

Вакцинные платформы нового поколения рассмотрены главным образом в отношении новых коронавирусных инфекций с пандемическим потенциалом, поскольку они уже нашли широкое применение при борьбе с пандемией COVID-19.

В данный перечень не включены вакцины на основе вирусоподобных частиц. Несмотря на то что представители данного класса вакцин периодически возникают в качестве кандидатных в отношении новых вирусных инфекций, сложность их конструирования создает определенные проблемы при быстрой наработке препарата в количествах, необходимых для проведения массовой иммунизации в случае возникновения пандемии.

Субъединичные вакцины, содержащие необходимые для стимуляции иммунного ответа вирусные белки и их

фрагменты, получают с помощью экспрессии генно-инженерных конструкций *in vitro*. Из вакцин, широко используемых при распространении COVID-19, к данному классу относится вакцина NVX-CoV2373 фармацевтической компании Novavax (США), содержащая полноразмерный S-белок вируса SARS-CoV-2 [25]. Иммунизация такого рода вакцинами является максимально «щадящей» для макроорганизма. Вакцина может применяться для всех возрастных групп, для лиц с аллергическими заболеваниями, а также для проведения реиммунизации. Важным достоинством таких вакцин является возможность их хранения в лиофильно-высушенном виде при температуре 2–8 °C [25]. Определенная проблема при применении данных препаратов заключается в возможности естественной эволюции возбудителя в процессе пандемии, вследствие чего они могут снизить свою эффективность в отношении мутировавшего возбудителя. Так, согласно имеющимся данным [26], эффективность вакцины NVX-CoV2373 (Novavax, США) против исходного штамма вируса SARS-CoV-2 составляет 95,6%, против штамма B.1.1.7 (выявленный в Великобритании штамм вируса) — 85,6%, против южноафриканского штамма возбудителя COVID-19 — только 60%.

Необходимо иметь в виду, что субъединичные белковые вакцины высокого уровня качества могут быть получены только при использовании структурных белков вируса, наработанных в эукариотических клетках. Так, например, мономер S-белка вируса SARS-CoV-2 имеет 22 сайта гликозилирования (процесс, который не проходит в клетках прокариот) [27], что создает дополнительные сложности при создании генно-инженерной конструкции, экспрессирующей рекомбинантный вирусный антиген.

Векторные рекомбинантные вакцины, как правило, состоят из безопасного для человека вируса (в качестве вектора), в геном которого встроены гены целевого белка (S-белок для вируса SARS-CoV-2). При проникновении вектора в клетки запускается процесс экспрессии целевого белка [28, 29]. Из вакцин данной группы, используемых при борьбе с пандемией COVID-19, наиболее известными являются вакцины Ad26.COV2.S (Johnson&Johnson, США, Нидерланды), ChAdOx1-S (AZD1222) (AstraZeneca, Великобритания, Швеция) и разработанная в России вакцина Гам-КОВИД-Вак (Спутник V) (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи, Россия).

Векторами могут служить разные вирусы (чаще всего аденовирусы, вирус везикулярного стоматита, ортопоксвирусы, ретровирусы). Одним из возможных препятствий для применения векторных рекомбинантных вакцин является наличие предсуществующего иммунитета к конструкции, используемой в качестве вектора. Для уменьшения влияния этого фактора возможно использование двух различных вирусных векторов [30]. Кроме того, возможно использование в роли вектора вирусов, которые либо вообще не циркулируют среди людей (например, аденовирус шимпанзе), либо крайне редки. Так, отличительной особенностью вакцины AZD1222 от вакцин Спутник V и Ad26.COV2.S является использование в качестве вектора аденовируса шимпанзе, а не человека. Предполагалось, что это должно снизить риски как возникновения нежелательных иммунных реакций, так и снижения эффективности иммунизации вследствие наличия у вакцинированного предсуществующего иммунитета к вектору, сформированному вследствие ранее перенесенной аденовирусной инфекции [29].

Безопасность аденовирусных векторов для создания вакцин на их основе достаточно хорошо изучена в клинической практике [31–33].

⁴ <https://apps.who.int/iris/handle/10665/341534>

Аденовирусный вектор индуцирует как гуморальный, так и клеточный иммунитет, причем после однократной иммунизации. Проведение двух иммунизаций обеспечивает формирование долговременного иммунитета. Двухвекторный подход позволяет эффективнее стимулировать оба вида иммунитета (клеточный и гуморальный) и примерно на порядок увеличивает силу иммунного ответа по сравнению с использованием одного вектора. Наличие прецедентного иммунитета к аденовирусу определенного типа может быть устранено за счет использования в вакцине гетерологичных аденовирусных векторов, например аденовирусов человека 26 и 5 типов (подход реализован в вакцине Гам-КОВИД-Вак) [34].

В настоящее время имеется положительный опыт использования аденовирусного вектора как платформы для создания векторных рекомбинантных вакцин. Так, вакцина Гам-КОВИД-Вак разработана на технологической платформе, которую ранее использовали для создания вакцин против лихорадки Эбола, ближневосточного респираторного синдрома (MERS), лихорадки Ласса [35, 36]. Вакцина Ad26.COVS.2 создана на основе уже ранее разработанной технологической платформы для конструирования вакцин против лихорадки Эбола, ВИЧ-инфекции и лихорадки Зика. При этом рекомбинантный аденовирус человека 26 типа, содержащий фрагмент гетерологичной ДНК, кодирующей синтез белков, аналогичных белкам оболочки вируса SARS-CoV-2, модифицирован таким образом, что при вакцинации в организме человека не происходит его репродукции.

Использование аденовирусного вектора в силу высокого уровня накопления аденовирусов в культурах клеток и возможности использования интенсивных способов накопления их биомассы сможет в сжатые сроки обеспечить наработку необходимого количества доз вакцины для массовой иммунизации.

Эффективность векторных рекомбинантных вакцин на основе аденовирусов достаточно высока. Так, защитная эффективность вакцины Гам-КОВИД-Вак в клинических исследованиях фазы III составила 91,6% [37], вакцины Ad26.COVS.2 (при однократном введении препарата) составила в разных регионах от 57 до 72%, средняя эффективность вакцины AZD1222 определена равной 70% [38].

При анализе векторных рекомбинантных вакцин в целом как средства борьбы с распространением новых вирусных заболеваний с пандемическим потенциалом необходимо отметить, что помимо достаточно высокой реактогенности, их вероятным недостатком будет являться наличие (или формирование) иммунитета к вектору, что уже достаточно давно рассматривалось как возможная причина снижения эффективности проведения повторных иммунизаций [9]. Успешному применению векторных рекомбинантных вакцин против COVID-19 на основе аденовирусных векторов способствовала не только прецедентующая разработка платформы, но и отсутствие ее использования в широком масштабе. При гипотетическом появлении (особенно в ближайшее время) новой коронавирусной инфекции с пандемическим потенциалом эффективность данной платформы может оказаться сниженной, что уменьшает долгосрочный потенциал применения защитных препаратов, созданных на платформе векторных вакцин [30–32]. Этот недостаток отсутствует у вакцин на основе нуклеиновой кислоты (ДНК- и РНК-вакцин). Для них может быть реализована максимально короткая схема экспрессии антигена для последующей индукции иммунного ответа в макроорганизме: ДНК→РНК→специфический белок (для ДНК-вакцин) или РНК→специфический белок (для РНК-вакцин).

Необходимо подчеркнуть следующие дополнительные достоинства РНК-вакцин:

- расщепление рибонуклеазами препятствует накоплению мРНК в макроорганизме;

- при уже имеющейся биотехнологической базе производства РНК-вакцин можно наладить в сжатые сроки. Так, дизайн вакцины mRNA-1273 (Moderna, США) был разработан всего через 48 ч после появления расшифровки генома SARS-CoV-2, а для производства первой партии вакцины понадобилось менее полутора месяцев [39].

Защитная эффективность вакцин Pfizer/BioNTech и Moderna по результатам III фазы клинических исследований превысила 94% [40].

Вероятно, что в ближайшие десятилетия ДНК- или РНК-вакцины могут стать приоритетными платформами для создания защитных препаратов против опасных и особо опасных вирусных инфекций независимо от таксономической принадлежности их возбудителей.

Возможным недостатком ДНК-вакцин является теоретически возможная (хотя и с очень небольшой вероятностью)стройка гетерологичной ДНК в геном хозяина [38]. Другим недостатком ДНК-вакцин является недостаточная эффективность трансфекции [41]. Для РНК-вакцин подобных опасностей нет, и возможно, именно поэтому они получили приоритетное значение при разработке вакцин против COVID-19. Определенным недостатком ДНК-вакцин является то, что они *a priori* являются менее иммуногенными по сравнению с аттенуированными вакцинами. Для РНК-вакцин Pfizer/BioNTech и Moderna доказана существенно большая иммуногенность по сравнению с инактивированными цельновирионными вакцинами и продолжительный иммунитет после вакцинации [39]. Согласно данным производителя РНК-вакцины Pfizer/BioNTech, вакцина обеспечивает иммунитет на четыре-пять месяцев, после чего может возникнуть необходимость проведения повторной вакцинации [39], вероятность получения положительного эффекта от которой достаточно высока ввиду отсутствия иммунитета к генно-инженерной конструкции, используемой при иммунизации. При появлении в ходе естественной эволюции новых генетических вариантов вируса, обладающих комплексом новых свойств, состав конструкции может быть скорректирован на основании данных секвенирования генома вновь выделенных вариантов.

Важной проблемой является относительно низкая стабильность РНК-вакцин, что приводит к серьезным логистическим проблемам при их практическом использовании в ходе массовой иммунизации [39, 41].

Однако следует указать, что упомянутые выше недостатки являются следствием недостаточной полноты изученности свойств ДНК- и РНК-вакцин и оптимальной схемы их применения. К середине XXI в. данные платформы, вероятно, могут занять лидирующее положение, причем по отношению ко всем возбудителям опасных и особо опасных инфекций, независимо от их таксономической принадлежности.

Перспективы использования вакцинных платформ для проведения специфической профилактики вирусных инфекционных заболеваний с пандемическим потенциалом

Наиболее вероятными инфекционными агентами будущих пандемий могут быть представители семейств *Poxviridae*, *Orthomyxoviridae* и *Coronaviridae*. Представители указанных семейств уже вызывали пандемии, которые наносили колоссальный ущерб всем сферам деятельности человечества. Факторы, способствующие возможности возникновения новых пандемий, вызванных данными возбудителями, а также выбор наиболее перспективных вакцинных платформ для проведения специфической профилактики представлены в таблице 2.

Таблица 2. Обоснование выбора перспективных платформ для создания вакцин, предназначенных для проведения специфической профилактики эмерджентных инфекционных заболеваний с пандемическим потенциалом
Table 2. Rationale for choosing of promising platforms for the development of vaccines for specific prophylaxis of emergent diseases with pandemic potential

Сравниваемые показатели Parameters	Таксономическая принадлежность агента эмерджентного заболевания с пандемическим потенциалом Taxonomic affiliation of an emergent disease agent with pandemic potential		
	Семейство <i>Poxviridae</i> <i>Poxviridae</i> family	Семейство <i>Orthomyxoviridae</i> <i>Orthomyxoviridae</i> family	Семейство <i>Coronaviridae</i> <i>Coronaviridae</i> family
Факторы, способствующие появлению эмерджентных заболеваний с пандемическим потенциалом Factors contributing to emergent infections with pandemic potential	Трансмиссия в человеческую популяцию патогенных для человека реликтовых поксвирусов вследствие освоения арктических регионов в условиях снижения популяционного иммунитета Transmission of long-dormant human pathogenic poxviruses due to the development of the Arctic regions, combined with weakened herd immunity	Появление высокопатогенного для человека вируса гриппа птиц, способного к трансмиссии от человека к человеку The emergence of the avian influenza virus, highly pathogenic for humans and capable of human-to-human transmission	Спонтанное появление нового высокопатогенного для человека коронавируса (по типу возбудителя COVID-19) из зоонозного потенциала A spontaneous emergence of a new, highly pathogenic coronavirus (COVID-19) from a zoonotic source
Возможная эффективность перекрестной защиты, создаваемой существующими на момент начала эпидемии вакцинными препаратами в соответствии с таксономической принадлежностью инфекционного агента Potential efficacy of cross protection created by the existing vaccines at the time of the epidemic outbreak, with due regard to the taxonomic group of the infectious agent	Вероятно высокая Likely to be high	Неопределенная Not known	Вероятно будет отсутствовать Likely to be absent
Существующие в настоящее время платформы для создания вакцин Available vaccine platforms	Наличие аттенуированных штаммов вируса вакцины Availability of attenuated vaccine strains	Инактивированная вакцина Inactivated vaccine	РНК-вакцина. Векторная рекомбинантная вакцина. Инактивированная вакцина. Субъединичная вакцина RNA vaccine. Recombinant vector vaccine. Inactivated vaccine. Subunit vaccine
Основные проблемы, возникающие при эксплуатации разработанных платформ The main problems arising with the available platforms	Остаточная вирулентность Residual virulence	Недостаточные иммуногенные и протективные свойства Insufficient immunogenic and protective properties	Производственные и логистические проблемы, для векторных рекомбинантных вакцин — возможность предсуществующего иммунитета к вектору Production and logistics problems, and in the case of recombinant vector vaccines—potential pre-existing immunity to the vector
Наиболее перспективная платформа в настоящее время The most promising available vaccine platform	Аттенуированная вакцина Attenuated vaccine	Инактивированная вакцина Inactivated vaccine	Векторная рекомбинантная вакцина и РНК-вакцина Recombinant vector vaccine and RNA vaccine
Прогноз по наиболее перспективной платформе к 2050 г. The most promising vaccine platform in the next few decades (by 2050)	ДНК-вакцина DNA vaccine		РНК-вакцина RNA vaccine

Заключение

Карантинные мероприятия, проводимые при возникновении пандемии нового инфекционного заболевания, являются необходимым, но недостаточным средством, ограничивающим распространение заболевания. Положительный эффект от этих мероприятий, как правило, снижается по мере их

снятия или даже ослабления. Для успешной борьбы с пандемией необходимо проведение массовой вакцинации против соответствующей нозологической формы инфекционного заболевания, направленной на активное формирование коллективного иммунитета, в основе которого лежит непрямая защита человеческого коллектива в целом, при иммунизации

определенной его части. Обоснованный выбор платформы для разработки вакцины является важным звеном решения данной задачи.

Проведенный анализ данных научной литературы позволяет сделать вывод, что наиболее эффективная платформа для разработки вакцин в отношении опасных инфекций определяется таксономической принадлежностью возбудителя: для представителей семейства *Poxviridae* — аттенуированные вакцины, для представителей семейства *Orthomyxoviridae* — инактивированные вакцины, для представителей семейства *Coronaviridae* — векторные рекомбинантные и РНК-вакцины. Это связано с существующим в настоящее время уровнем разработок по созданию вакцин в отношении вызываемых данными возбудителями инфекционных заболеваний.

Предполагается, что в ближайшие десятилетия приоритетными вакцинальными платформами для создания защитных препаратов против опасных и особо опасных вирусных инфекций с пандемическим потенциалом, независимо от таксономической принадлежности их возбудителей, станут ДНК- или РНК-вакцины.

Вклад авторов. Г. Г. Онищенко — обоснование концепции проводимых исследований; Т. Е. Сизикова — анализ и обобщение данных литературы по созданию вакцин против COVID-19, обобщение опубликованных данных клинических исследований, написание текста рукописи; В. Н. Лебедев — анализ существующих технологических платформ для создания вакцин против COVID-19; С. В. Борисевич — разработка дизайна исследования, анализ и обобщение данных литературы по COVID-19, редактирование и переработка текста рукописи.

Authors' contributions. Gennadiy G. Onishchenko—substantiation of the study concept; Tatyana E. Sizikova—analysis and summarising of literature data on COVID-19 vaccine development, summarising of published data on clinical trials; writing of the text; Vitaliy N. Lebedev—analysis of the existing technological platforms for COVID-19 vaccine development; Sergey V. Borisevich—elaboration of the study design, analysis and summarising of literature data on COVID-19, editing and revision of the paper.

Благодарности. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Конфликт интересов. С. В. Борисевич является членом редакционной коллегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Conflict of interest. Sergey V. Borisevich is a member of the Editorial Board of the *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Литература/References

1. Львов ДК, Альховский СВ, Колобухина ЛВ, Бурцева ЕИ. Этиология эпидемической вспышки COVID-19 в г. Ухань (провинция Хубэй, Китайская Народная Республика), ассоциированной с вирусом 2019-nCoV (*Nidivirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, подрод *Sarbecoronavirus*): уроки эпидемии SARS-CoV. *Вопросы вирусологии*. 2020;65(1):6–15. [Lvov DK, Alkhovskiy SV, Kolobukhina LV, Burtseva EI. Etiology of epidemic outbreaks COVID-19 in Wuhan, Hubei province, Chinese People Republic associated with 2019-nCoV (*Nidivirales, Coronaviridae, Coronavirinae, Betacoronavirus*, Subgenus *Sarbecovirus*): lessons of SARS-CoV outbreak. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2020;65(1):6–15 (In Russ.)] <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2020-65-1-6-15>
2. Taubenberger JK, Kash JC, Morens DM. The 1918 influenza pandemic: 100 years of questions answered and

- unanswered. *Sci Transl Med*. 2019;11(502):eaau5485. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aau5485>
3. Ижуткин ВС, Семин ПН. Программная реализация математических моделей распространения эпидемий. *Международный журнал экспериментального образования. 2015;(2-1):32–3*. [Izhutkin VS, Semin PN. Software implementation of mathematical models of the spread of epidemics. *Mezhdunarodnyi zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya = International Journal of Experimental Education*. 2015;(2-1):32–3 (In Russ.)]
4. Holme P, Masuda N. The basic reproductive number as a predictor for epidemic outbreaks in temporal networks. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120567. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120567>
5. Gouglas D, Christodoulou M, Plotkin SA, Hatchett R. CEPI: Driving progress toward epidemic preparedness and response. *Epidemiol Rev*. 2019;41(1):28–33. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxz012>
6. Щелкунов СН, Щелкунова ГА. Нужно быть готовыми к возврату оспы. *Вопросы вирусологии*. 2019;64(5):206–14. [Shchelkunov SN, Shchelkunova GA. We should be prepared to smallpox re-emergence. *Voprosy virusologii = Problems of Virology, Russian journal*. 2019;64(5):206–14 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.36233/0507-4088-2019-64-5-206-214>
7. Iwasaki A, Omer SB. Why and how vaccines work. *Cell*. 2020;183(2):290–5. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.09.040>
8. Calina D, Docea AO, Petrakis D, Egorov AM, Ishmukhametov AA, Gabibov AG, et al. Towards effective COVID-19 vaccines: updates, perspectives and challenges (review). *Int J Mol Med*. 2020;46:3–16. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2020.4596>
9. Ройт А, Бростофф Дж, Мейл Д. *Иммунология*. Пер с англ. М.: Мир; 2000. [Roit A, Brostoff J, Mail D. *Immunology*. Moscow: Mir; 2000 (In Russ.)]
10. Лашкевич ВА. История создания в 1959 г. живой вакцины из аттенуированных штаммов А. Сэбина и идея искоренения полиомиелита. *Вопросы вирусологии*. 2013;58(1):4–10. [Lashkevich VA. History of development of the live poliomyelitis vaccine from Sabin attenuated strains in 1959 and idea of poliomyelitis eradication. *Voprosy virusologii = Problems of Virology*. 2013;58(1):4–10 (In Russ.)]
11. Behbehani AM. The smallpox story: life and death of an old disease. *Microbiol Rev*. 1983;47(4):455–509. <https://doi.org/10.1128/mr.47.4.455-509.1983>
12. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>
13. Coutard B, Valle C, de Lamballerie X, Canard B, Seidah NG, Decroly E. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. *Antiviral Res*. 2020;176:104742. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104742>
14. Wan Y, Shang J, Graham R, Baric RS, Li F. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus. *J Virol*. 2020;94(7):e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
15. 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):613–20. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0400-4>
16. Masters PS. The molecular biology of coronaviruses. *Adv Virus Res*. 2006;66:193–292. [https://doi.org/10.1016/S0065-3527\(06\)66005-3](https://doi.org/10.1016/S0065-3527(06)66005-3)
17. Khattari Z, Brotons G, Akkawi M, Arbely E, Arkin IT, Salditt T. SARS coronavirus E protein in phospholipid bilayers: an X-ray study. *Biophys J*. 2006;90(6):2038–50. <https://doi.org/10.1529/biophysj.105.072892>
18. Kuo L, Hurst KR, Masters PS. Exceptional flexibility in the sequence requirements for coronavirus small enve-

- lope protein function. *J Virol.* 2007;81(5):2249–62. <https://doi.org/10.1128/JVI.01577-06>
19. Forster P, Forster L, Renfrew C, Forster M. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2020;117(17):9241–3. <https://doi.org/10.1073/pnas.2004999117>
 20. Siu YL, Teoh KT, Lo J, Chan CM, Kien F, Escriou N, et al. The M, E, and N structural proteins of the severe acute respiratory syndrome coronavirus are required for efficient assembly, trafficking, and release of virus-like particles. *J Virol.* 2008;82(22):11318–30. <https://doi.org/10.1128/JVI.01052-08>
 21. Fan K, Wei P, Feng Q, Chen S, Huang C, Ma L, et al. Biosynthesis, purification, and substrate specificity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 3C-like proteinase. *J Biol Chem.* 2004;279(3):1637–42. <https://doi.org/10.1074/jbc.M310875200>
 22. Calisher C, Carroll D, Colwell R, Corley RB, Daszak P, Drosten C, et al. Statement in support of the scientists, public health professionals, and medical professionals of China combating COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10226):e42–3. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30418-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30418-9)
 23. Khoury DS, Cromer D, Reynaldi A, Schlub TE, Wheatley AK, Juno JA, et al. Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2021;27(7):1205–11. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>
 24. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, et al. Safety and efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385:1172–83. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2107659>
 25. Callaway E, Mallapaty S. Novavax offers first evidence that COVID vaccines protect people against variants. *Nature.* 2021;590(7844):17. <https://doi.org/10.1038/d41586-021-00268-9>
 26. Pollet J, Chen WH, Strych U. Recombinant protein vaccines, a proven approach against coronavirus pandemics. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:71–82. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2021.01.001>
 27. Kaur SP, Gupta V. COVID-19 vaccine: a comprehensive status report. *Virus Res.* 2020;288:198114. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.198114>
 28. Callaway E. The race for coronavirus vaccines: a graphical guide. *Nature.* 2020;580: 576–7. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-01221-y>
 29. Bull JJ, Nuismer SL, Antia R. Recombinant vector vaccine evolution. *PLoS Comput Biol.* 2019;15(7):e1006857. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006857>
 30. Triggler CR, Bansal D, Ding H, Islam MM, Farag EABA, Hadi HA, Sultan AA. A comprehensive review of viral characteristics, transmission, pathophysiology, immune response, and management of SARS-CoV-2 and COVID-19 as a basis for controlling the pandemic. *Front Immunol.* 2021;12:631139. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.631139>
 31. Volpers C, Kochanek S. Adenoviral vectors for gene transfer and therapy. *J Gene Med.* 2004;6(Suppl 1):S164–71. <https://doi.org/10.1002/jgm.496>
 32. Tatsis N, Ertl HCJ. Adenoviruses as vaccine vectors. *Mol Ther.* 2004;10(4):616–29. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2004.07.013>
 33. Afkhami S, Yao Y, Xing Z. Methods and clinical development of adenovirus-vectored vaccines against mucosal pathogens. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2016;3:16030. <https://doi.org/10.1038/mtm.2016.30>
 34. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin 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)
 35. 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):4–12 (In Russ.)]
 36. Ковыршина АВ, Должикова ИВ, Гроусова ДМ, Бальясин МВ, Ботиков АГ, Панина ЛВ и др. Комбинированная векторная вакцина для профилактики ближневосточного респираторного синдрома индуцирует формирование длительного протективного иммунного ответа к коронавирусу БВРС-КоВ. *Иммунология.* 2020;41(2):135–43. [Kovyrshina AV, Dolzhikova IV, Grousova DM, Balyasin MV, Botikov AG, Panina LV, et al. A heterologous virus-vectored vaccine for prevention of Middle East respiratory syndrome induces long protective immune response against MERS-CoV. *Immunologiya = Immunology.* 2020;41(2):135–43 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33029/0206-4952-2020-41-2-135-143>
 37. 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)
 38. 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)
 39. Thompson MG, Burgess JL, Naleway AL, Tyner HL, Yoon SK, Meece J, et al. Interim estimates of vaccine effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccines in preventing SARS-CoV-2 infection among health care personnel, first responders, and other essential and frontline workers — eight U.S. Locations, December 2020–March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(13):495–500. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7013e3>
 40. Cui Z. DNA vaccine. *Adv Genet.* 2005;54:257–89. [https://doi.org/10.1016/S0065-2660\(05\)54011-2](https://doi.org/10.1016/S0065-2660(05)54011-2)
 41. Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines.* 2019;7(2):37. <https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>

Об авторах / Authors

Онищенко Геннадий Григорьевич, д-р мед. наук, проф., акад. РАН. *Gennadiy G. Onishchenko*, Dr. Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0135-7258>

Сизикова Татьяна Евгеньевна, канд. биол. наук. *Tatyana E. Sizikova*, Cand. Sci. (Biol.). **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-1817-0126>

Лебедев Виталий Николаевич, д-р биол. наук, проф. *Vitaliy N. Lebedev*, Dr. Sci. (Biol.), Professor. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6552-4599>

Борисевич Сергей Владимирович, д-р биол. наук, проф., член-корр. РАН. *Sergey V. Borisevich*, Dr. Sci. (Biol.), Professor, Corr. Member of RAS. **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6742-3919>

Поступила 08.07.2021

После доработки 18.10.2021

Принята к публикации 10.12.2021

Received 8 July 2021

Revised 18 October 2021

Accepted 10 December 2021