

РАЗРАБОТКА ВАКЦИН ОТ SARS-COV-2**В. М. Шейбак, М. В. Горецкая***Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

Введение. В настоящее время продолжается активный поиск эффективных вакцин от коронавируса SARS-CoV-2.

Цель. Провести анализ литературы и оценить состояние активных разработок вакцин от SARS-CoV-2.

Материал и методы. Проанализированы русскоязычные и англоязычные источники литературы по проблеме поиска эффективной вакцины от SARS-CoV-2.

Результаты. В качестве базовых соединений для разработки вакцин проанализированы структурные белки коронавируса. Показано, что белок S – идеальная структура для создания вакцин, эффективно индуцирующих синтез нейтрализующих антител и обеспечивающих формирование иммунитета. Получены сведения о современных направлениях разработки вакцин.

Выводы. Вирус SARS-CoV-2 продолжает мутировать, что приводит к появлению новых высококонтагиозных штаммов, таких как «Дельта», «Омикрон». В связи с этим необходимы дополнительные исследования и клинические испытания, чтобы подтвердить эффективность имеющихся вакцин против SARS-CoV-2 либо продолжить разработку новых вакцин.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, вакцины.

Для цитирования: Шейбак, В. М. Разработка вакцин от SARS-CoV-2 / В. М. Шейбак, М. В. Горецкая // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2022. Т. 20, № 1. С. 5-12. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-5-12>.

Характеристика SARS-CoV-2

Резкое увеличение распространения коронавируса во всем мире, а также повышение уровня смертности от коронавирусной инфекции привело многих исследователей к поиску эффективных вакцин для защиты от SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2).

Коронавирус SARS-CoV-2 представляет собой сложный вирус с положительной РНК цепью из семейства Coronaviridae, группа 2b, который кодирует вирусную репликазу и четыре структурных белка: шипа (S), оболочки (E) и мембраны (M), присутствующие в вирусной оболочке, и нуклеокапсида (N) [1].

Путь доступа SARS-CoV-2 представлен гидрофобным карманом внеклеточного каталитического домена ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2). Триммеры белка SARS-CoV-2 шипа S связывают АПФ2, экспрессируемый в эндотелиальных клетках сосудов, в эпителии лёгких, кишечника, сердца, мозга и почек. SARS-CoV-2 проникает в клетку путем эндоцитоза и слияния мембран. После того как вирус инфицировал клетку, происходит подавление активности АПФ2 с последующим локальным повышением уровней ангиотензина II и развитием синдрома острого респираторного дистресс-синдрома. Ролью АПФ2 в кишечнике в экспрессии переносчиков нейтральных аминокислот объясняют диарею и воспаление кишечника, наблюдаемые при SARS-CoV-2. Более того, белок E SARS-CoV-2 активирует воспалительный путь NFκB (Nuclear Factor kappa B) с последующей активацией митоген-активируемой киназы p38, что приводит к обострению воспаления и иммунопатологии [2-5].

Иммунная система активирует специфический адаптивный иммунный ответ для устранения вируса, которого должно быть достаточно

для блокирования распространения вируса и прогрессирования заболевания. Наличие сопутствующих патологий (ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, диабет, нейродегенеративные и онкологические заболевания), мальнутриция и нарушения иммунного ответа способствуют распространению вируса и разрушению пораженных тканей, особенно в органах с высокой экспрессией АПФ2. АПФ имеет высокое сродство к брадикинину (BDK) и в условиях, когда активность фермента низкая, вазопресорная система смещается к BDK-направленной гипотензивной оси. BDK принимает участие в воспалительной реакции и вызывает рекрутирование нейтрофилов и повышает проницаемость сосудов. Считают, что так называемый брадикининовый шторм ответственен за большинство наблюдаемых симптомов SARS-CoV-2. [2, 3, 5, 6].

Исследования по установлению происхождения SARS-CoV-2, показали, что случайные мутации и рекомбинация – два основных источника генетического разнообразия этого вируса. Наиболее частые типы мутаций в геноме SARS-CoV-2 – синонимичные и миссенс-мутации; кроме того, выявлены мутации других типов: нонсенс-мутации, вставки, делеции. Установлено, по крайней мере, семь генетически независимых клонов, которые приобрели мутацию в одном конкретном месте Q677H или Q677P гена шипового белка S вируса [7]. РНК-вирусы имеют более высокую мутационную нагрузку в результате более короткого времени репликации [4]. На данный момент уже обнаружено 13 штаммов вируса SARS-CoV-2. Так, в Великобритании впервые зафиксировали штаммы «Альфа» и «Эта», в ЮАР впервые обнаружили «Бета» и «Омикрон», в Бразилии зарегистрировали «Гамма» и «Дзета», в Индии – «Дельта» и

«Каппа», в США впервые обнаружили «Эпсилон» и «Йота», на Филиппинах выявили «Тета», в Перу – «Лямбда», в Колумбии – «Мю».

Связываясь с рецептором АПФ2, S белок подвергается праймированию трансмембранной сериновой протеазой (TMPRSS2), которая расщепляет S белок на две субъединицы, S1 и S2. Субъединица S1 длиной 193 аминокислоты (остатки 318-510) содержит два домена, включая N-концевой и C-концевой домены. Рецептор-связывающий домен (RBD) расположен в C-концевом фрагменте, который отвечает за связывание с клеточным рецептором АПФ2.

В настоящее время большинство разрабатываемых субъединичных вакцин против SARS-CoV-2 основаны на рецептор-связывающем домене RBD. Субъединица S2 содержит компоненты, которые отвечают за слияние вирусной мембраны и мембраны клетки-хозяина. S2-субъединица содержит также эпитопы для индукции нейтрализующих антител и иммунодоминантные T-клеточные эпитопы. Пептид (FP) необходим для слияния мембран вируса с клетками-хозяевами, что делает его эффективным антигеном-кандидатом для создания вакцины. В Китае разработана экспериментальная вакцина с использованием двухкомпонентного белка RBD-FP, которая индуцирует высокий титр антител в модели на животных [5].

Белок S, находясь на поверхности, может непосредственно распознаваться иммунной системой хозяина. Он, вероятно, особо иммуногенен, поскольку способен индуцировать более высокий титр нейтрализующих антител [5]. Возможность использования нескольких нейтрализующих эпитопов позволяет считать его многообещающим антигеном для вакцины против SARS-CoV-2. В свою очередь фрагменты белка S, среди которых рецептор-связывающий домен RBD, субъединица S1, N-концевой домен и слитый пептид внутренней мембраны FP, также являются потенциальными кандидатами для разработки вакцин [2-5].

Белок N (молекулярная масса 50 кДа) – это самый распространенный белок среди коронавирусов с высоким уровнем консервативности, играет решающую роль в образовании нуклеокапсидов, почковании вируса, передачи сигнала, репликации РНК и транскрипции мРНК. Белок N прикрепляется к вирусному геному и участвует в репликации РНК, формировании вирионов и уклонении от иммунитета [4]. Этот консервативный белок также известен как иммунодоминантный антиген, который может вызывать защитные иммунные ответы против коронавирусной инфекции. Более того, антитела к белку N SARS-CoV выявляются у 89% пациентов с инфекцией SARS [5]. Несмотря на то, что у пациентов вырабатываются антитела против белка N, его использование в вакцинации остается противоречивым. Некоторые исследования продемонстрировали сильные N-специфические гуморальные и клеточные иммунные ответы, в то время как другие показали незначительный вклад N-белка в продукцию нейтрализующих антител [3]. Тем

не менее, вирусная векторная вакцина, экспрессирующая белок N, обладает способностью индуцировать CD4+ T-клеточный иммунный ответ против SARS-CoV и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome), что свидетельствует о возможности создания на основе белка N вакцины, позволяющей получить клеточный иммунитет против коронавирусов [8].

Белок M (молекулярная масса 25кДа) – наиболее распространенный трансмембранный гликопротеин SARS-CoV-2, который играет определенную роль в сборке вируса. Этот белок содержит три разных домена, включая короткий N-концевой эктодомен, трансмембранный домен с тройным охватом и большой внутренний C-концевой домен [4, 5]. Иммунизация белком M вызвала образование эффективных нейтрализующих антител у пациентов с SARS. Структурный анализ трансмембранной части белка M выявил кластер T-клеточных эпитопов, который обеспечивает индукцию сильного клеточного иммунного ответа против SARS-CoV, т. е. он может быть полезным антигеном в разработке SARS-CoV-2 вакцины [3]. В то же время результаты некоторых доклинических испытаний не показали ни образования нейтрализующих антител, ни развития иммунитета [8].

Белок E (молекулярная масса 8,4кДа) представляет собой небольшой интегральный мембранный белок из 76-109 аминокислот [5]. Белок E отвечает за сборку, почкование, формирование оболочки и патогенез. Белок E – важный фактор вирулентности SARS-CoV – может индуцировать выработку провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, TNF и IL-6. Следовательно, этот антиген может быть кандидатом для вакцины. Однако по сравнению с другими антигенами SARS-CoV-2, такими как S, N и M, этот белок, вероятно, не может считаться подходящим кандидатом в иммуноген [4, 5]. Признано, что по сравнению с белками S, N и M белок E SARS-CoV-2 не перспективен для разработки вакцины, поскольку его структура и небольшой размер вряд ли вызовет существенный иммунный ответ [3].

Таким образом, в качестве базовых соединений для разработки вакцин исследователями проанализированы структурные белки коронавируса. Белок S – идеальная структура для создания вакцин, эффективно индуцирующих синтез нейтрализующих антител и обеспечивающих формирование иммунитета. Вакцины на основе белка N, как правило, не могут индуцировать выработку эффективных нейтрализующих антител, поскольку белок N не экспонирован на поверхности коронавируса. Однако использование белка N может быть полезно для индукции T-клеточного иммунитета. Присутствие высоких титров антител у иммунизированных животных было показано для вакцин на основе M-белка. В то же время результаты доклинических испытаний не продемонстрировали ни образования нейтрализующих антител, ни развития иммунитета. Что касается белка E вируса, к настоящему времени проведены малочисленные исследования, которые не выявили образования

нейтрализующих антител или формирования защитного иммунитета.

Стратегии разработки противовирусной вакцины против SARS-CoV-2

Стратегии разработки противовирусных вакцин делятся на три основные группы. К вакцинам первого поколения относятся аттенуированные (живые) и инактивированные вакцины. Вакцины второго поколения содержат белковые субъединицы и векторы. Вакцины третьего поколения созданы на основе нуклеиновых кислот и наноматериалов [5].

Вакцины первого поколения – живые аттенуированные вакцины – привлекают внимание благодаря их способности вызывать высокий иммуногенный ответ, который возникает из-за присутствия природного антигенного материала. Аттенуированные вакцины созданы путем деоптимизации кодонов [2, 9-11], широко применяются для лечения туберкулеза, кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы, желтой лихорадки и гриппа [2, 12]. Патогены могут реплицироваться в клетках-хозяевах и вводиться интраназально для обеспечения непрерывной антигенной стимуляции, слизистых и клеточно-опосредованных иммунных ответов [2, 13, 14]. Путь введения вакцин имеет решающее значение для индукции гуморального и клеточно-опосредованного иммунного ответа. Все вакцины, которые в настоящее время проходят III фазу клинических испытаний, вводятся внутримышечно, что приводит к сильной индукции IgG, но не улучшают секрецию IgA в верхних дыхательных путях или защитный иммунитет слизистых оболочек [2, 15]. Следовательно, интраназальная иммунизация может иметь преимущество защиты, затрагивая верхние дыхательные пути, первичный сайт проникновения SARS-CoV-2 [2].

Несколько аттенуированных вирусных вакцин от SARS-CoV-2, в том числе вакцина, основанная на платформе RSV (респираторно-синцитиального вируса), в настоящее время проходят доклинические исследования [3]. Вакцина COVI-VAC вступает в фазы клинических испытаний в Великобритании [2]. Проводится изучение защитного эффекта вакцинации БЦЖ от SARS-CoV-2 [8]. Поствакцинальный иммунитет, индуцированный живыми вакцинами, сопоставим по своей эффективности с постинфекционным иммунитетом, но они крайне опасны при иммунодефиците [16]. Основная проблема аттенуированной вакцины – риск мутаций, которые могут вызвать повышенную вирулентность [2].

Инактивированные вакцины производятся *in vitro* путем инокуляции клеток млекопитающих, обычно клеток Vero, сертифицированных ВОЗ для производства вакцины, с последующей химической инактивацией β-пропиолактоном. В настоящее время 15 инактивированных вакцин проходят оценку на разных этапах клинических испытаний, среди них вакцина BBV1P-CoV (Sinopharm, произведенная в Пекинском ин-

ституте биологических продуктов), CoronaVac, разработанная китайской биофармацевтической компанией Sinovac, WIBP (вакцина Sinopharm, произведенная в Уханьском институте биологических продуктов) и индийская вакцина Covaxin прошли фазу III клинических испытаний [2]. Инактивированные вирусы неспособны к репликации из-за разрушенной РНК и более безопасны, чем аттенуированные вирусы, при этом они экспрессируют вирусные эпитопы, которые могут вызывать ответы антител. Однако неспособность к репликации снижает иммуногенность инактивированных вирусов и требует многократных инъекций вместе с адъювантами для длительного иммунитета [3].

Вакцины второго поколения – белковые субъединичные и векторные вакцины. При разработке субъединичной вакцины от коронавируса использовались разные виды белков в полной или сегментированной формах, включая рецептор-связывающий домен, мембранный белок, нуклеокапсидный белок, спайковый белок или белок оболочки. Некоторые из этих субъединичных вакцин включают рекомбинантное слияние белковых остатков (318-510) из рецептор-связывающего домена со способностью индуцировать нейтрализующие ответы антител [5].

Белковые субъединицы обладают ограниченной иммуногенностью и требуют адъювантов для выработки нейтрализующих антител. Независимо от того, нацелен ли иммунный ответ на полноразмерный S-белок или его субъединицы, усиливается гуморальный и клеточный иммунитет, включая образование нейтрализующих антител. Кроме того, белок N также считается многообещающим вакцинным материалом, поскольку он высоко иммуногенен и в большом количестве экспрессируется в SARS-CoV-2.

T-клеточный ответ против белков субъединиц S, M и N оказался наиболее доминирующим и продолжительным при SARS-CoV-2, их субъединичные вакцины широко исследуются в клинических испытаниях [3], как, например, субъединичная вакцина Vaxart, вакцина COVID-19 S-Trimer (SCB-2019), рекомбинантная моновалентная вакцина COVAX19 с адъювантом Advax-SM, вакцина KBP-COVID-19, пептидная вакцина Pi-Key – пептид из четырех аминокислот, который синтетически связан со специфическими эпитопами целевого антигена [5].

Вакцины второго поколения на основе векторов с потенциалом индукции иммунного ответа. Существует ряд вирусных векторов, используемых в качестве средства доставки, включая модифицированный вирус осповакцины анкара, аденовирус, ретровирусный вектор, лентивирусный вектор и сендаивирус [5]. Реплицирующиеся векторы обычно получают из аттенуированных вирусов или штаммов вирусов, разработанных для вакцинации, и переносят ген, экспрессирующий вирусный белок, обычно вирусный спайковый белок [2]. Sputnik V (Gam-COVID-Vac), разработанный Исследовательским институтом Гамалея, основан на двух рекомбинантных аденовирусных век-

торах – rAd5 и rAd26, содержащих ген белка S SARS-CoV-2 [2]. Для производства вакцины Sputnik V используется клеточная линия HEK293 (Human Embryonic Kidney 293 – эмбриональные клетки почек человека). Janssen Pharmaceutica производит вакцину на основе рекомбинантного аденовируса (Ad26). Нереплицирующейся векторной вакциной в клинических испытаниях III фазы является вакцина ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) на основе аденовирусного вектора шимпанзе. Ген шипа SARS-CoV-2 был вставлен в локус E1 генома аденовируса ChAdOx1. Использование аденовируса животных может снизить иммунитет к ранее существовавшему вектору, наблюдаемый при использовании вирусного вектора человека [5].

Вакцины третьего поколения на основе нуклеиновых кислот и наноматериалов. Вакцины на основе нуклеиновых кислот рассматриваются как клонированные антигенные белковые материалы, имитирующие естественную инфекцию. Эта вакцина была более безопасной альтернативой инактивированным и живым аттенуированным вакцинам. Предыдущие исследования вакцин против SARS и MERS показали, что вакцины на основе нуклеиновых кислот содержат плазмиды, кодирующие ген S и N этих двух вирусов, которые могут вызывать сильные CD8+ и CD4+ Т-клеточные иммунные ответы в экспериментальных моделях, включая увеличение продукции IL-2, IFN [5]. Вакцины на основе мРНК – многообещающая альтернатива обычным белковым или цельновирусным вакцинам, благодаря их безопасности, высокой эффективности для создания иммунного ответа, а также быстрому и дешевому производству [3]. В настоящее время разработаны 33 мРНК-вакцины, в том числе 26 в доклинической фазе, 2 – в фазах I и I/II, 1 – в фазе II и 2 – в фазе III, а именно BNT162b2 (Pfizer/BioNTech) и мРНК-1273 (Moderna) [2].

мРНК была оптимизирована для повышения ее стабильности и процессивности путем включения 1-метилпсевдоуридина вместо уридина и инкапсуляции в липидные наночастицы для снижения ее иммуногенности. BNT162b1 содержит мРНК, кодирующую рецептор-связывающий домен белка шипа, слитый с полученным из фибритина T4 доменом тримеризации «фолдона» для повышения его иммуногенности, в то время как BNT162b2 содержит мРНК, кодирующую полноразмерный белок шипа. Вакцина BNT162b2 продемонстрировала те же средние геометрические титры нейтрализации SARS-CoV-2, что и BNT162b1, но выявила гораздо меньше побочных эффектов, особенно у пожилых людей 65-85 лет [2].

мРНК-1273 – это новая, инкапсулированная липидными наночастицами мРНК-вакцина, которая кодирует полноразмерный стабилизированный до слияния S-белок SARS-CoV-2. Данные показали, что мРНК-1273 индуцировала как мощные нейтрализующие антитела, так и ответы CD8 Т-лимфоцитов [5].

ДНК-вакцины легко производятся в больших количествах, обычно они состоят из плазмидного вектора, кодирующего целевую молекулу вакцины, способны стимулировать долгосрочный гуморальный и клеточный иммунитет. ДНК также стабильна и не требует хранения в холодильнике, в отличие от обычных белковых/пептидных или цельновирусных вакцин. Учитывая повсеместное присутствие ферментов РНКазы и структурные различия, период полужизни ДНК больше по сравнению с мРНК, но ДНК по-прежнему необходимо проникать в ядро для транскрипции, что может привести к интеграции и мутации в геноме хозяина. Плазмидные ДНК-вакцины не вызывают соответствующего иммунного ответа, что требует многократных вакцинаций или использования адьюванта, который способствует усилению адаптивного иммунного ответа [3]. Белок S используется в качестве антигена всех ДНК-вакцин, которые в настоящее время проходят клинические испытания. В настоящее время разработаны 22 ДНК-вакцины; 5 оцениваются или будут оцениваться в фазе испытаний I/II и 2 – в фазе I [2].

Производство вакцин на основе наночастиц во многом зависит от выбранных материалов (полимер, белок, липиды и клеточные везикулы) и полезной нагрузки (пептид, белок, РНК, ДНК и весь вирус) [3]. Состав вакцины с наночастицами имеет преимущество перед введением только молекулярных вакцин, поскольку полезная нагрузка защищена от незрелой деградации и непреднамеренных мишеней, таких как макрофаги [3]; кроме того, для лиофилизированных наночастиц не требуется хранения в холодильнике. Компания Novavax разработала рекомбинантную вакцину-кандидат в виде наночастиц против SARS-CoV-2 под названием NVX-CoV2373, которая генерирует антигены, полученные из S белка шипа коронавируса. Эта вакцина с перфузионным белком используется с адьювантом Matrix-M для усиления иммунных ответов и индукции высоких уровней нейтрализующих ответов антител [5].

Эффективность

Таким образом, эффективные и безопасные вакцины против коронавируса должны генерировать желаемый гуморальный и клеточный иммунитет против SARS-CoV-2, одновременно сводя к минимуму неблагоприятные побочные эффекты, а также обеспечивая быстрое развитие и внедрение, особенно в отношении ожидаемых вирусных мутаций.

К настоящему времени получили одобрение ВОЗ для применения следующие вакцины Pfizer/BioNTech (мРНК), Moderna (мРНК), AstraZeneca (векторная вакцина аденовируса шимпанзе), Johnson&Johnson (векторная вакцина аденовируса), Sinopharm и Sinovac (инактивированные вакцины) [17].

Немецкая биотехнологическая компания BioNTech при сотрудничестве с американской компанией Pfizer (США) разработала мРНК-вакцину (BNT162b2), которая состоит из модифи-

цированной нуклеозидами мРНК, кодирующей мутантную форму белка-шипа SARS-CoV-2, инкапсулированной в липидные наночастицы [18]. Вакцина используется в США, Канаде, в странах Европейского союза, Великобритании, Израиле, Австралии, Саудовской Аравии, Швейцарии, Норвегии, Исландии, Сербии и других.

Эффективность вакцины составляет 95%. В компании Pfizer заявили, что эффективность от штамма «Дельта» составляет 90-93% (штамм «Дельта» коронавируса обнаружили в Индии в октябре 2020 г., на данный момент он является доминирующим штаммом SARS-CoV-2 во всем мире).

Компания Moderna (США) разработала вакцину мРНК-1273, которая состоит из модифицированной нуклеозидами мРНК (мРНК-1273 кодирует спайковый белок) [18, 19]. В 2021 г. эксперты Всемирного конгресса вакцин признали препарат от Moderna лучшей в мире вакциной от SARS-CoV-2, а также Moderna оказалась победителем в категории «Лучшая новая технология/платформа вакцины». Следует отметить, что Moderna самая дорогая из существующих сейчас вакцин против SARS-CoV-2. Вакцина используется в США, Великобритании, в странах Европейского союза, Норвегии, Исландии, Гренландии и на Фарерских островах.

Эффективность вакцины мРНК-1273 – 94,1%. Что касается штамма «Дельта», по данным канадских ученых, защита составляет 72%, а по данным отчета medRxiv – 76% [18-20].

Англо-шведская компания AstraZeneca разработала вакцину AZD1222, отличительная особенность которой – использование в качестве вектора аденовирус шимпанзе, что снижает риски возникновения нежелательных иммунных реакций [21]. Вакцина AstraZeneca широко используется в Америке, Европе, Северной Африке, Юго-Восточной Азии и Океании.

Эффективность вакцины AZD1222 в среднем составляет 70% (62-90%) [22]. В то же время от штамма «Дельта» эффект достигает 92%, а результативность одной дозы оценивается в 60-71% [23].

Компания Johnson & Johnson (США) разработала векторную вакцину Janssen. Вакцина содержит вектор аденовируса человека 26-го серотипа и полноразмерный белок S, стабилизированный при помощи введения мутаций [21]. Кроме того, ее производство осуществляется в клеточной линии PER.C6 (это эмбриональные клетки сетчатки человека).

Эффективность вакцины составляет 66-72% [21]. Препарат с вероятностью 85% защищает также от тяжелой формы SARS-CoV-2. В ВОЗ заявили, что препарат Johnson & Johnson эффективен против мутировавших штаммов коронавируса, в частности, «британского» («Альфа») и «южноафриканского» («Бета»). От штамма «Дельта» эффективность составила 60-85% от тяжелой формы SARS-CoV-2 до критической [24]. Возросшая популярность вакцины J&J объясняется следующими преимуществами: она представляет собой однократную дозу,

имеет более низкую стоимость по сравнению с аналогами.

Китайская компания Sinopharm при сотрудничестве с Пекинским институтом биологических продуктов создала инактивированную вакцину на базе линии NB02 (эта вакцина получила название BBIBP-CorV). Сначала вирус выращивают в клетках в биореакторах, затем инактивируют химическим способом, после смешивают с небольшим количеством адьюванта [8, 21]. Вакцина используется в Китае, ОАЭ, Беларуси, Бахрейне, Иордании, Перу, Аргентине. Вакцина BBIBP-CorV показала эффективность в 79% случаев [21, 25].

Sinovac – химически инактивированная цельновирусная вакцина против SARS-CoV-2. Препарат CoronaVac стал второй произведенной в КНР вакциной, которую разрешили для применения в Китае (первая вакцина китайской компании Sinopharm). Вакциной прививают население Китая, в Бахрейне, Ираке, Иордании, ОАЭ, Пакистане, на Сейшеллах, в Египте, Сербии, Украине и в других странах.

Эффективность вакцины Sinovac оценивается на уровне 79,3% (50%-84%) [25, 26]. В Турции была заявлена эффективность 83,5%, в Бразилии – 78%, в Индонезии – 65,3% [27]. По отношению к индийскому штамму «Дельта» эффективность меньше. Эффективность этой вакцины по отношению к новым штаммам коронавируса составляет 59% [25].

По проценту населения, прошедшего вакцинацию от SARS-CoV-2, по странам мира на сегодняшний день: 100% в таких странах, как ОАЭ, Мальдивы; более 90% – Сингапур, Камбоджа, Куба [28].

В Северной Америке в основном прививают мРНК-вакцинами от Moderna и Pfizer/BioNTech. В странах Европейского союза используют преимущественно векторные вакцины AstraZeneca и Janssen, также можно привиться мРНК вакцинами от Pfizer/BioNTech и Moderna. В Израиле лидирует Pfizer/BioNTech. А в Китае используют собственные разработки: инактивированную CoronaVac и векторную Convidecia. В России также в основном используют собственные разработки. Это зарегистрированные три вакцины: векторная «Sputnik V» (НИЦ им. Гамалеи), инактивированная «КовиВак» (НИЦ им. М. П. Чумакова РАН) и «ЭпиВакКорона» (Научный центр «Вектор» Роспотребнадзора). Из них лидирует «Sputnik V». Помимо России вакцина используется в Беларуси, странах ЕС (Венгрия, Черногория), Ближнего Востока, Азии, Африки и Латинской Америки. По результатам анализа данных о вакцинации 3,8 млн россиян эффективность вакцины «Sputnik V» составила 97,6% [29]. Против штамма «Дельта» эффективность 83% [30].

В Беларуси на сегодняшний день можно привиться такими вакцинами, как «Sputnik V», Sinopharm и «Sputnik Light» (первый компонент (rAd26) вакцины «Sputnik V», облегченный вариант). Следует отметить, что эффективность вакцины «Sputnik Light» составила 79,4% [29]. Кроме того, список совсем недавно пополнился

инактивированной вакциной «КовиВак», разработанной Федеральным научным центром исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М. П. Чумакова.

Вирус SARS-CoV-2 продолжает мутировать, что приводит к появлению новых штаммов коронавируса («Дельта», «Йота», «Каппа», «Лямбда», «Мю», «Омикрон»), характеризующихся изменением клинического течения в сторону утяжеления и повышением контагиозности. При варианте распространения новых высококонтагиозных штаммов, таких как «Дельта» и «Омикрон», чтобы взять эпидемию под контроль, может по-

требоваться уровень коллективного иммунитета до 90% (привитых и переболевших) [31].

Заключение

В настоящее время продолжают активные разработки вакцин от SARS-CoV-2. Вирус SARS-CoV-2 продолжает мутировать, что приводит к появлению новых высококонтагиозных штаммов, таких как «Дельта», «Омикрон». В связи с этим необходимы дополнительные исследования и клинические испытания, чтобы подтвердить эффективность имеющихся вакцин против SARS-CoV-2 либо продолжить разработку новых вакцин.

Литература

- Fehr, A. R. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis / A. R. Fehr, S. Perlman // *Methods Mol Biol.* – 2015. – Vol. 1282. – P. 1-23. – doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
- Bakhiet, M. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development / M. Bakhiet, S. Taurin // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2021. – Vol. 58. – P. 16-29. – doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.11.001.
- Chung, J. Y. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view / J. Y. Chung, M. N. Thone, Y. J. Kwon // *Adv Drug Deliv Rev.* – 2021. – Vol. 170. – P. 1-25. – doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011.
- COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis / M. Mohamadian [et al.] // *J Gene Med.* – 2021. – Vol. 23, № 2. – e3303. – doi: 10.1002/jgm.3303.
- Soleimanpour, S. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? / S. Soleimanpour, A. Yaghoubi // *Expert Rev Vaccines.* – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 23-44. – doi: 10.1080/14760584.2021.1875824.
- COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? / L. Di Renzo [et al.] // *J Transl Med.* – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 415. – doi: 10.1186/s12967-020-02594-4.
- Новикова, И. А. Генетическая характеристика вируса SARS-CoV-2 / И. А. Новикова // *Живые и биокосные системы.* – 2021. – № 35. – Ст. № 4. – doi: 10.18522/2308-9709-2021-35-4.
- Разработка вакцин для профилактики коронавирусной инфекции: от SARS и MERS до COVID-19 / Й.-Д. Ли [и др.] // *Juvenis Scientia.* – 2020. – Т. 6, № 6. – С. 41-80. – doi: 10.32415/jscientia_2020_6_6_41-80.
- Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies / M. Jeyanathan [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20, № 10. – P. 615-632. – doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.
- SARS-CoV-2 Vaccine Development: Current Status / G. A. Poland [et al.] // *Mayo Clin Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 10. – P. 2172-2188. – doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.021.
- Repurposing Drugs, Ongoing Vaccine, and New Therapeutic Development Initiatives Against COVID-19 / R. P. Saha [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1258. – doi: 10.3389/fphar.2020.01258.
- Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health / I. H. Hussein [et al.] // *Front Public Health.* – 2015. – Vol. 3. – P. 269. – doi: 10.3389/fpubh.2015.00269.
- Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial / K. L. Nichol [et al.] // *JAMA.* – 1999. – Vol. 282, № 2. – P. 137-144. – doi: 10.1001/jama.282.2.137.
- Chen, K. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA / Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA / K. Chen [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2020. – Vol. 20, № 7. – P. 427-441. – doi: 10.1038/s41577-019-0261-1.
- Induction of mucosal immunity through systemic immunization: Phantom or reality? / F. Su [et al.] // *Hum Vaccin Immunother.* – 2016. – Vol. 12, № 4. – P. 1070-9. – doi: 10.1080/21645515.2015.1114195.
- Жмакин, А. И. Микробиология / А. И. Жмакин, М. В. Горецкая. – Гродно : ГрГМУ, 2020. – 392 с.
- Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [Electronic resource]. – Mode of access: <https://inlnk.ru/ZZ815J>. – Date of access: 19.08.2021.
- Компьютерное моделирование в разработке вакцин против COVID-19 на основе антигенов HLA-системы / Д. А. Воложанин [и др.] // *Клиническая практика.* – 2021. – Т. 12, № 3. – С. 51-70. – doi: 10.17816/clinpract76291.
- mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants / K. Wu [et al.] // *bioRxiv.* – 2021. – Art. ID 427948. – doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
- Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants / A. Pegu [et al.] // *Science.* – 2021. – Vol. 373, № 6561. – P. 1372-1377. – doi: 10.1126/science.abj4176.
- Сравнительная характеристика вакцин против COVID-19, используемых при проведении массовой иммунизации / Г. Г. Онищенко [и др.] // *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* – 2021. – Т. 21, № 3. – С. 158-166. – doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166.
- The race to a COVID-19 vaccine: opportunities and challenges in development and distribution / R. M. Burgos [et al.] // *Drugs Context.* – 2021. – Vol. 10. – Art. ID 2020-12-2. – doi: 10.7573/dic.2020-12-2.
- Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape / J. S. Tregoning [et al.] // *Nat Rev Immunol.* – 2021. – Vol. 21, № 10. – P. 626-636. – doi: 10.1038/s41577-021-00592-1.
- Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review / T. Fiolet [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* – 2022. – Vol. 28, № 2. – P. 202-221. – doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005.
- Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study / X. N. Li [et al.] // *Emerg*

- Microbes Infect. – 2021. – Vol. 10, № 1. – P. 1751-1759. – doi: 10.1080/22221751.2021.1969291.
26. Forchette, L. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics / L. Forchette, W. Sebastian, T. Liu // *Curr Med Sci.* – 2021. – Vol. 41, № 6. – P. 1037-1051. – doi: 10.1007/s11596-021-2395-1.
 27. Vaccines for COVID-19: Where do we stand in 2021? / K. Sharma [et al.] // *Paediatr Respir Rev.* – 2021. – Vol. 39. – P. 22-31. – doi: 10.1016/j.prrv.2021.07.001.
 28. Статистика вакцинации от коронавируса в мире [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats>. – Дата доступа: 19.08.2021.
 29. Молекулярно-иммунологические аспекты диагностики, профилактики и лечения коронавирусной инфекции / Г. О. Гудима [и др.] // *Иммунология.* – 2021. – Т. 42, № 3. – С. 198-210. – doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210.
 30. One-shot immunization with Sputnik Light (the first component of Sputnik V vaccine) is effective against SARS-CoV-2 Delta variant: efficacy data on the use of the vaccine in civil circulation in Moscow / I. V. Dolzhikova [et al.] // *medRxiv.* – 2021. – Art. ID 21264715. – doi: 10.1101/2021.10.08.21264715.
 31. Анализ динамики вакцинации от коронавирусной инфекции в России / Н. В. Орлова [и др.] // *Медицинский алфавит.* – 2021. – № 23. – С. 8-12. – doi: 10.33667/20785631-2021-23-8-12.
- ### References
1. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: an overview of their replication and pathogenesis. *Methods Mol Biol.* 2015;1282:1-23. doi: 10.1007/978-1-4939-2438-7_1.
 2. Bakhiet M, Taurin S. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021;58:16-29. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.11.001.
 3. Chung JY, Thone MN, Kwon YJ. COVID-19 vaccines: The status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021;170:1-25. doi: 10.1016/j.addr.2020.12.011.
 4. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A, Biglari S, Parsamanesh N, Esmailzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303.
 5. Soleimanpour S, Yaghoubi A. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? *Expert Rev Vaccines.* 2021;20(1):23-44. doi: 10.1080/14760584.2021.1875824.
 6. Di Renzo L, Gualtieri P, Pivari F, Soldati L, Attinà A, Leggeri C, Cinelli G, Tarsitano MG, Caparello G, Carrano E, Merra G, Pujia AM, Danieli R, De Lorenzo A. COVID-19: Is there a role for immunonutrition in obese patient? *J Transl Med.* 2020;18(1):415. doi: 10.1186/s12967-020-02594-4.
 7. Novikova IA. Geneticheskaja harakteristika virusa SARS-CoV-2 [Genetic characteristics of the SARS-CoV-2]. *Zhivyye i biokosnyje sistemy.* 2021;35:4. doi: 10.18522/2308-9709-2021-35-4. (Russian).
 8. Li YD, Chi VYU, Su TSKH, Ferrall L, Khun CHF, Vu TSCH, Chornaya A, Serova MD, Grevtseva II. Razrabotka vakcin dlja profilaktiki koronavirusnoj infekcii: ot SARS i MERS do COVID-19. *Juvenis Scientia.* 2020;6(6):41-80. doi: 10.32415/jscientia_2020_6_6_41-80. (Russian).
 9. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):615-632. doi: 10.1038/s41577-020-00434-6.
 10. Poland GA, Ovsyannikova IG, Crooke SN, Kennedy RB. SARS-CoV-2 Vaccine Development: Current Status. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(10):2172-2188. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.021.
 11. Saha RP, Sharma AR, Singh MK, Samanta S, Bhakta S, Mandal S, Bhattacharya M, Lee SS, Chakraborty C. Repurposing Drugs, Ongoing Vaccine, and New Therapeutic Development Initiatives Against COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11:1258. doi: 10.3389/fphar.2020.01258.
 12. Hajj Hussein I, Chams N, Chams S, El Sayegh S, Badran R, Raad M, Gerges-Geagea A, Leone A, Jurjus A. Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Front Public Health.* 2015;3:269. doi: 10.3389/fpubh.2015.00269.
 13. Nichol KL, Mendelman PM, Mallon KP, Jackson LA, Gorse GJ, Belshe RB, Glezen WP, Wittes J. Effectiveness of live, attenuated intranasal influenza virus vaccine in healthy, working adults: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(2):137-44. doi: 10.1001/jama.282.2.137.
 14. Chen K, Magri G, Grasset EK, Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(7):427-441. doi: 10.1038/s41577-019-0261-1.
 15. Su F, Patel GB, Hu S, Chen W. Induction of mucosal immunity through systemic immunization: Phantom or reality? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(4):1070-9. doi: 10.1080/21645515.2015.1114195.
 16. Zhmakina AI, Haretskaya MV. *Mikrobiologija. Grodno: GrGMU; 2020. 392 p. (Russian).*
 17. Status of COVID-19 Vaccines within WHO EUL/PQ evaluation process [Internet]. Available from: <https://inlnk.ru/ZZ815J>.
 18. Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Shneider OV, Scherbak SG. Kompjuternoe modelirovanie v razrabotke vakcin protiv COVID-19 na osnove antigenov HLA-sistemy [Computer simulation in the development of vaccines against Covid-19 based on the HLA-system antigens]. *Klinicheskaja praktika [Journal of Clinical Practice].* 2021;12(3):51-70. doi: 10.17816/clinpract76291. (Russian).
 19. Wu K, Werner AP, Moliva JI, Koch M, Choi A, Stewart-Jones GBE, Bennett H, Boyoglu-Barnum S, Shi W, Graham BS, Carfi A, Corbett KS, Seder RA, Edwards DK. mRNA-1273 vaccine induces neutralizing antibodies against spike mutants from global SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv.* 2021:427948. doi: 10.1101/2021.01.25.427948.
 20. Pegu A, O'Connell SE, Schmidt SD, O'Dell S, Talana CA, Lai L, Albert J, Anderson E, Bennett H, Corbett KS, Flach B, Jackson L, Leav B, Ledgerwood JE, Luke CJ, Makowski M, Nason MC, Roberts PC, Roederer M, Rebolledo PA, Rostad CA, Roupheal NG, Shi W, Wang L, Widge AT, et al. Durability of mRNA-1273 vaccine-induced antibodies against SARS-CoV-2 variants. *Science.* 2021;373(6561):1372-1377. doi: 10.1126/science.abj4176.
 21. Onishchenko GG, Sizikova TE, Lebedev VN, Borisevich SV. Sravnitel'naja harakteristika vakcin protiv COVID-19, ispolzuemyh pri provedenii massovoj immunizacii [Comparative characteristics of COVID-19 vaccines used for mass immunization]. *Biopreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie [Biopreparations. Prevention, diagnosis, treatment].* 2021;21(3):158-166. doi: 10.30895/2221-996X-2021-21-3-158-166. (Russian).
 22. Burgos RM, Badowski ME, Drwiega E, Ghassemi S, Griffith N, Herald F, Johnson M, Smith RO, Michienzi SM. The race to a COVID-19 vaccine: opportunities

- and challenges in development and distribution. *Drugs Context*. 2021;10:2020-12-2. doi: 10.7573/dic.2020-12-2.
23. Tregoning JS, Flight KE, Higham SL, Wang Z, Pierce BF. Progress of the COVID-19 vaccine effort: viruses, vaccines and variants versus efficacy, effectiveness and escape. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(10):626-636. doi: 10.1038/s41577-021-00592-1.
 24. Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, Ghosn J, Peiffer-Smadja N. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect*. 2022;28(2):202-21. doi: 10.1016/j.cmi.2021.10.005.
 25. Li XN, Huang Y, Wang W, Jing QL, Zhang CH, Qin PZ, Guan WJ, Gan L, Li YL, Liu WH, Dong H, Miao YT, Fan SJ, Zhang ZB, Zhang DM, Zhong NS. Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case-control real-world study. *Emerg Microbes Infect*. 2021;10(1):1751-1759. doi: 10.1080/22221751.2021.1969291.
 26. Forchette L, Sebastian W, Liu T. A Comprehensive Review of COVID-19 Virology, Vaccines, Variants, and Therapeutics. *Curr Med Sci*. 2021;41(6):1037-1051. doi: 10.1007/s11596-021-2395-1.
 27. Sharma K, Koirala A, Nicolopoulos K, Chiu C, Wood N, Britton PN. Vaccines for COVID-19: Where do we stand in 2021? *Paediatr Respir Rev*. 2021;39:22-31. doi: 10.1016/j.prrv.2021.07.001.
 28. Statistika vakcinacii ot koronavirusa v mire [Internet]. Available from: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats>. (Russian).
 29. Gudima GO, Khaitov RM, Kudlay DA, Khaitov MR. Molekuljarno-immunologicheskie aspekty diagnostiki, profilaktiki i lechenija koronavirusnoj infekcii [Molecular immunological aspects of diagnostics, prevention and treatment of coronavirus infection]. *Immunologiya*. 2021;42(3):198-210. doi: 10.33029/0206-4952-2021-42-3-198-210. (Russian).
 30. Dolzhikova IV, Gushchin VA, Shcheblyakov DV, Tsybin AN, Shchetinin AM, Pochtovyi AA, Komissarov AB, Kleymenov DA, Kuznetsova NA, Tikhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Semikhin AS, Tokarskaya EA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Shidlovskaya EV, Bykonina EN, et al. One-shot immunization with Sputnik Light (the first component of Sputnik V vaccine) is effective against SARS-CoV-2 Delta variant: efficacy data on the use of the vaccine in civil circulation in Moscow. *medRxiv*. 2021. Art. ID 21264715. doi: 10.1101/2021.10.08.21264715.
 31. Orlova NV, Gololobova TV, Suranova TG, Filatova MN, Orlova SIU. Analiz dinamiki vakcinacii ot koronavirusnoj infekcii v Rossii [Analysis of the dynamics of vaccination against coronavirus infection in Russia]. *Medicinskij alfavit* [Medical alphabet]. 2021;(23):8-12. doi: 10.33667/20785631-2021-23-8-12. (Russian).

DEVELOPMENT OF VACCINES FOR SARS-COV-2

V. M. Sheibak, M. V. Haretskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Currently, an active search for effective vaccines against the SARS-CoV-2 coronavirus continues.

Purpose. To analyze the literature and assess the status of active vaccine development against SARS-CoV-2.

Material and methods. We analyzed Russian and English language literature sources on the problem of finding an effective vaccine against SARS-CoV-2.

Results. Structural proteins of the coronavirus have been analyzed as basic compounds for the development of vaccines. It was found that protein S is an ideal structure for creating vaccines that effectively induce the synthesis of neutralizing antibodies and provide the formation of immunity. Information about current trends in vaccine development has been obtained.

Conclusions. The SARS-CoV-2 virus continues to mutate, which leads to the emergence of new highly contagious strains such as Delta, Omicron. In this regard, more research and clinical trials are needed to confirm the effectiveness of the current SARS-CoV-2 vaccines, or to continue developing the new ones.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, vaccines

For citation: Sheibak VM, Haretskaya MV. Development of vaccines for SARS-COV-2. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2022;20(1):5-12. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2022-20-1-5-12>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторах / About the authors

Шейбак Владимир Михайлович / Sheibak Vladimir, e-mail: vsheibak@gmail.com, ORCID: 0000-0001-6829-447X

*Горецкая Марианна Викторовна / Haretskaya Maryana, e-mail: m.v.haretskaya@rambler.ru, ORCID: 0000-0002-6378-8558

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 31.12.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 26.01.2022