*УДК 614.47* *DOI: 10.26211/2658-4522-2022-4-1-68-78*

# ВАКЦИНЫ ОТ COVID-19 В МИРЕ И В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ: ОСНОВНЫЕ ТИПЫ И ИХ ХАРАКТЕРИСТИКИ

Сокурова А.М.[1]

[1] *Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Литовская ул., дом 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация*

**Резюме**

**Введение.** В статье представлены современные сведения о разработанных отечественных и зарубежных вакцинах против потенциально тяжёлой острой респираторной инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV). С 11.03.2020 распространение этого заболевания было признано Всемирной организацией здравоохранения пандемией. По состоянию на начало ноября 2021 г. зарегистрировано уже более 250 млн случаев инфицирования людей и более 5 млн смертельных исходов. Действие всех вакцин от COVID-19 направлено на образование антител к S-белку вируса, что предотвращает его проникновение в клетки.

**Цель.** Характеристика разных типов вакцин от COVID-19, а также изучение отличий по количеству доз, интервалу и способу их введения.

**Материалы и методы.** Проведены контент-анализ нормативной базы, научных публикаций и анализ сведений, содержащихся на официальных сайтах Всемирной организации здравоохранения, Минздрава России, производителей вакцин за 2020–2021 гг.

**Результаты.** По данным ВОЗ (начало ноября 2021 г.), в разработке находятся 317 вакцин, 123 из которых проходят тестирование в клинической фазе и 194 — в доклинической. Всего существует 10 типов вакцин. Вакцины также отличаются по количеству доз, интервалу и способу введения. Российских вакцин, проходящих клинические и доклинические испытания, — 10. Семь из них проходят доклинические испытания. В Российской Федерации разрешены к применению четыре отечественных вакцины.

**Обсуждение.** В мире на начало ноября 2021 г. выявлено 251 200 167 случаев заболевания, умерло 5 074 052 пациента (2 %). В Российской Федерации эти показатели составили 8 873 655 случаев и 249 215 пациентов (около 3 %), соответственно. Прошли полную вакцинацию 35,7 % населения планеты, в Российской Федерации — около 34 %.

Разработка вакцины — долгий и дорогостоящий процесс. Он включает базовые исследования, доклинические исследования, клинические испытания (состоящие из трёх фаз), госконтроль и регистрацию, дальнейшие регулярные исследования с целью оценки безопасности, эффективности препарата и выявления других побочных эффектов.

В отношении COVID-19 ученые до конца не выяснили, что именно представляет собой эффективный иммунный ответ. Без этого трудно однозначно оценить эффективность вакцины.

В ходе доклинических исследований было выяснено, что антитела, которые способны связаться с S-белком вируса SARS-CoV-2, блокируют проникновение вируса в клетку. Именно по этой причине действие всех вакцин от COVID-19 направлено на образование антител к S-белку вируса, что предотвращает его проникновение в клетки.

**Заключение.** За последние два года получены новые сведения о механизмах как гуморального, так и клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2, разработано и исследуется более 300 вакцин, применяются для диагностики высокочувствительные и специфичные тест-системы. Но окончательно не установлено, какие классы иммуноглобулинов к S-белку и в каких титрах обеспечивают защиту от инфицирования. Уже понятно, что само наличие IgG к вирусу не является абсолютной защитой от инфекции.

Также актуальна оценка роли клеточного иммунитета в защите от SARS-CoV-2.

**Ключевые слова:** вакцина; COVID-19; коронавирус SARS-CoV-2 (2019-nCoV).

Сокурова А.М. Вакцины от COVID-19 в мире и в Российской Федерации: основные типы и их характеристики // Физическая и реабилитационная медицина. — 2022. — Т. 4. — № 1. — С. 68-78. DOI: 10.26211/2658-4522-2022-4-1-68-78.

Sokurova AM. Vaktsiny ot COVID-19 v mire i v Rossiiskoi Federatsii: osnovnye tipy i ikh kharakteristiki [Vaccines from COVID-19 in the World and in the Russian Federation: Main Types and Their Characteristics]. Fizicheskaya i reabilitacionnaya medicina [*Physical and Rehabilitation Medicine*]. 2022;4(1):68-78. DOI: 10.26211/2658-4522-2022-4-1-68-78. (in Russian).

Сокурова Алла Михайловна / Alla M. Sokurova; e-mail: amsokurova@gmail.com

# VACCINES FROM COVID-19 IN THE WORLD AND IN THE RUSSIAN FEDERATION: MAIN TYPES AND THEIR CHARACTERISTICS

Sokurova AM [1]

[1] *St. Petersburg State Pediatric Medical University,*
*2, Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation*

**Abstract**

**Introduction.** The article presents current information on the developed domestic and foreign vaccines against a potentially severe acute respiratory infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus (2019-nCoV). Since March 11, 2020, the spread of this disease has been recognized by the World Health Organization as a pandemic. As of early November 2021, more than 250 million human infections and more than 5 million deaths have already been registered. The action of all vaccines against COVID-19 is aimed at the formation of antibodies to the S-protein of the virus, which prevents its penetration into cells.

**Aim.** Characterization of different types of vaccines against COVID-19, as well as the study of differences in the number of doses, interval and method of administration.

**Materials and methods.** A content analysis of the regulatory framework, scientific publications and an analysis of the information contained on the official websites of the World Health Organization, the Russian Ministry of Health, and vaccine manufacturers for 2020–2021 was carried out.

**Results.** According to WHO data (early November 2021), 317 vaccines are in development, 123 of which are being tested in the clinical phase and 194 in the preclinical phase. There are 10 types of vaccines in total. Vaccines also differ in the number of doses, interval and route of administration. There are 10 Russian vaccines undergoing clinical and preclinical trials. Seven of them are undergoing preclinical trials. In the Russian Federation, four domestic vaccines are approved for use.

**Discussion.** In the world at the beginning of November 2021, 251,200,167 cases of the disease were detected, 5,074,052 patients died (2 %). In the Russian Federation, these figures were 8,873,655 and 249,215 (about 3 %), respectively. 35.7 % of the world's population have been fully vaccinated, in the Russian Federation — about 34 %.

Vaccine development is a long and expensive process. It includes baseline studies, preclinical studies, clinical trials (consisting of three phases), state control and registration, further regular studies to assess the safety, efficacy of the drug and identify other side effects.

With COVID-19, scientists have not fully figured out what exactly constitutes an effective immune response. Without this, it is difficult to unambiguously assess the effectiveness of the vaccine.

In preclinical studies, it was found that antibodies that are able to bind to the S-protein of the SARS-CoV-2 virus block the penetration of the virus into the cell. It is for this reason that the action of all COVID-19 vaccines is aimed at the formation of antibodies to the S-protein of the virus, which prevents its penetration into cells.

**Conclusion.** Over the past two years, new information has been obtained on the mechanisms of both humoral and cellular immune responses to SARS-CoV-2, more than 300 vaccines have been developed and are being studied, and highly sensitive and specific test systems are used for diagnostics. But it has not been finally established which classes of immunoglobulins to the S-protein and in what titers provide protection against infection. It is already clear that the very presence of IgG to the virus is not an absolute protection against infection.

It is also relevant to assess the role of cellular immunity in protection against SARS-CoV-2.

**Keywords:** vaccine; COVID-19; coronavirus SARS-CoV-2 (2019-nCoV).

**Publication ethics.** The submitted article was not previously published.

**Conflict of interest.** There is no information about a conflict of interest.

**Source of financing.** The study had no sponsorship.

Received: 01.03.2022
Accepted for publication: 15.03.2022

*«Будущее принадлежит медицине предохранительной. Эта наука, идя рука об руку с лечебной, принесёт несомненную пользу человечеству».*
Н.И. Пирогов

## Введение / Introduction

COVID-19 (от англ. COronaVIrus Disease 2019 — коронавирусная инфекция 2019 года, рус. — Ковид), потенциально тяжёлая острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2 (2019-nCoV) [1], представляет собой опасное заболевание [2], которое может протекать как в форме острой респираторной вирусной инфекции лёгкого течения [3, 4], так и в тяжёлой форме [5].

С 11.03.2020 распространение этого заболевания было признано Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) пандемией [6].

По состоянию на начало ноября 2021 г. зарегистрировано уже более 250 млн случаев инфицирования людей и более 5 млн смертельных исходов. Эти сведения обновляются еженедельно.

Действие всех вакцин от COVID-19 направлено на образование антител к S-белку вируса, что предотвращает его проникновение в клетки [7–10].

**Цель / Aim**

Характеристика разных типов вакцин от COVID-19, а также изучение отличий по количеству доз, интервалу и способу их введения.

**Материалы и методы / Materials and methods**

Проведены контент-анализ нормативной базы, научных публикаций и анализ сведений, содержащихся на официальных сайтах Всемирной организации здравоохранения, Минздрава России, производителей вакцин за 2020–2021 гг.

**Результаты / Results**

С момента начала пандемии COVID-19 количество разрабатываемых вакцин против вируса SARS-CoV-2 стремительно растёт. По данным ВОЗ, в разработке находятся 317 вакцин, 123 из которых проходят тестирование в клинической фазе (табл. 1) и 194 — в доклинической. Все сведения в таблицах, приведённых ниже, взяты с официального сайта ВОЗ [11].

В таблице 1 представлены типы вакцин, которые проходят клинические испытания.

Среди этих вакцин под № 6 «Гамковидвак» (rAd26-S+rAd5-S) «Sputnik V» Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиолгогии имени Н.Ф. Гамалеи проходит третью стадию клинических испытаний, № 33 — «Эпивак Корона» государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» проходит вторую и третью стадии клинических испытаний, № 122 — вакцина «КовиВак» Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов имени М.П. Чумакова РАН (Института полиомиелита) проходит вторую стадию клинических испытаний.

Всего существует 10 типов вакцин. Большинство могут применяться для вакцинации большого количества пациентов. Вакцины с антигенпрезентирующими клетками следует рассматривать как средства индивидуальной иммунопрофилактики. Каждый тип вакцины имеет свои преимущества

*Таблица 1 / Table 1*

**Типы вакцин от SARS-CoV-2, которые проходят клинические испытания [11] / Types of SARS-CoV-2 vaccines that are undergoing clinical trials [11]**

| Тип вакцины (аббревиатура) / Type of vaccine (abbreviation) | Тип вакцины / Type of SARS-CoV-2 vaccine | Количество вакцин / Number of vaccines | Доля от общего количества, % / Percentage of total, % |
|---|---|---|---|
| PS | Субъединичная белковая / Subunit protein | 43 | 35,0 |
| VVnr | Вирусная векторная (не реплицируемая) / Viral vector (non-replicated) | 18 | 14,6 |
| DNA | ДНК / DNA | 12 | 9,8 |
| IV | Вирусная инактивированная / Viral inactivated | 17 | 14,0 |
| RNA | РНК / RNA | 21 | 17,0 |
| VVr | Вирусная векторная (реплицируемая) / Viral vector (replicated) | 2 | 1,6 |
| VLP | Вирусоподобные частицы / Virus-like particles | 5 | 4,0 |
| VVr+APC | Вирусная векторная (реплицируемая) + антигенпрезентирующие клетки / Viral vector (replicated) + antigen presenting cells | 2 | 1,6 |
| LAV | Живая аттенуированная / Live attenuated | 2 | 1,6 |
| VVnr+APC | Вирусная векторная (нереплицируемая) + антигенпрезентирующие клетки / Viral vector (unreplicable) + antigen presenting cells | 1 | 0,8 |
| Всего / Total | | 123 | 100 |

и недостатки. Они также отличаются по количеству доз, интервалу (табл. 2) и способу введения (табл. 3).

Из данных, приведенных в таблице 2, следует, что большинство вакцин вводятся двукратно с интервалом от 21 до 28 дней.

Оптимальным является внутримышечное введение вакцины, но наименее травматичным является интраназальное введение вакцины.

ВОЗ дано разрешение на использование всего шести вакцин, характеристика которых представлена в таблице 4.

Все эти вакцины безопасны. Недостатком некоторых препаратов является низкая температура их хранения (от минус 70ºС до минус 20ºС).

Вакцина CanSino проходит четвёртую стадию клинических испытаний (табл. 5).

Вероятно, именно эта вакцина будет следующей разрешена ВОЗ к использованию.

Российских вакцин, проходящих клинические и доклинические испытания, — 10. Семь из них проходят доклинические испытания (табл. 6). Это вакцины разных типов, в том числе три векторных вирусных реплицируемых вакцины, которые вводят интраназально, и одна РНК-вакцина [11]. Вакцины на основе мРНК не интегрируются в геном клетки-хозяина, а транслируются в белок, к которому вырабатываются антитела. Но основной недостаток таких вакцин — хранение при очень низких температурах.

Все вакцины, разрешённые к применению в Российской Федерации (таблица 7), в настоящее время проходят клинические испытания [11].

*Таблица 2 / Table 2*

**Количество доз вакцины и интервалы между введениями [11] / The number of doses of the vaccine and the intervals between injections [11]**

| Количество доз и интервалы между введениями / Number of doses and intervals between injections | Количество вакцин / Number of vaccines | Доля от общего количества, % / Proportion of total, % |
|---|---|---|
| 1 доза / dose | 19 | 15 |
| Дни / Days: 0 | 19 | |
| 2 дозы / doses | 76 | 62 |
| Дни / Days: 0+14 / | 7 | |
| Дни / Days: 0+21 | 28 | |
| Дни / Days: 0+28 | 41 | |
| 3 дозы / doses | 1 | 1 |
| Дни / Days: 0+28+56 | 1 | |
| Интервал не определён / The interval is not defined | 27 | 22 |

*Таблица 3 / Table 3*

**Способ введения вакцины [11] / Method of injection of the vaccine [11]**

| Способ введения / Method of injection | Количество вакцин / Number of vaccines | Доля от общего количества, % / Proportion of total, % |
|---|---|---|
| Орально / Oral | 3 | 2 |
| Инъекционно / Injection | 104 | 85 |
| Подкожно / Subcutaneously | 5 | 4 |
| Внутрикожно / Intradermally | 4 | 3 |
| Внутримышечно / Intramuscularly | 95 | 77 |
| Интраназально / Intranasally | 8 | 7 |
| Не определён / Not defined | 16 | 13 |

*Таблица 4 / Table 4*

**Вакцины против SARS-CoV-2, разрешённые ВОЗ к использованию [11] / Vaccines against SARS-CoV-2 approved by WHO for use [11]**

| Вакцина / Vaccine | Тип вакцины / Type of vaccine | Количество доз / Number of doses | Интервал введения, дни / Interval of injection, days | Способ введения / Method of injection | Производитель / Manufacturer |
|---|---|---|---|---|---|
| CoronaVac; inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) | Инактивированная | 2 | 0 + 14 | Внутримышечно | Sinovac Research and Development Co., Ltd |
| Inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell), BBIBP-CorV | Инактивированная | 2 | 0 + 21 | Внутримышечно | Sinopharm + China National Biotec Group Co + Beijing Institute of Biological Products |
| Viral vector (Non-replicating) ChAdOx1-S –(AZD1222) | Вирусная векторная нереплицируемая | 1-2 | 0 + 28 | Внутримышечно | AstraZeneca + University of Oxford |
| Viral vector (Non-replicating) Ad26. COV2.S | Вирусная векторная нереплицируемая | 1-2 | 0 или 0 + 56 | Внутримышечно | Janssen Pharmaceutical Johnson & Johnson |
| mRNA-1273RNA | РНК | 2 | 0 + 28 | Внутримышечно | Moderna + National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) |
| BNT162b2 (3 LNP-mRNAs), Comirnaty | РНК | 2 | 0 + 21 | Внутримышечно | Pfizer/BioNTech + Fosun Pharma |

*Таблица 5 / Table 5*

**Вакцина, которая проходит 4-ю стадию клинических испытаний [11] / A vaccine that is undergoing stage 4 clinical trials [11]**

| Вакцина / Vaccine | Тип вакцины / Type of vaccine | Количество доз / Number of doses | Интервал введения, дни / Interval of injection, days | Способ введения / Method of injection | Производитель / Manufacturer |
|---|---|---|---|---|---|
| Recombinant novel coronavirus vaccine (Adenovirus type 5 vector) Ad5-nCoV | Вирусная векторная нереплицируемая | 1 | 0 | Внутримышечно | CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology |

*Таблица 6 / Table 6*

**Российские вакцины против SARS-CoV-2, проходящие доклинические испытания [11] / Russian vaccines against SARS-CoV-2 undergoing preclinical trials [11]**

| № в каталоге ВОЗ / No. in the WHO catalog | Тип вакцины / Type of vaccine | Особенности вакцины / Features of the vaccine | Производитель / Manufacturer |
|---|---|---|---|
| 89 | Белковая субъединичная | Рекомбинантный белок, наночастицы (основа – S-белок и другие эпитопы) | ФГУП СПб НИИ ВС ФМБА России |
| 90 | Белковая субъединичная | Кросс-реактивная Т-клеточная рекомбинантная вакцина, основанная на SARS-CoV-2 нуклеопротеине (N), экспрессированном в E.coli | ФГУП СПб НИИ ВС ФМБА России |
| 99 | Белковая субъединичная | Структурно модифицированные сферические частицы вируса табачной мозаики (TMV) | ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова» |
| 143 | Векторная вирусная реплицируемая | Живая вирусная векторная вакцина, основанная на аттенуированном вирусе гриппа (интраназальная) | ЗАО «БИОКАД» |
| 144 | Векторная вирусная реплицируемая | Рекомбинантная вакцина, основанная на вирусе гриппа типа А (интраназальная) | ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово |
| 146 | Векторная вирусная реплицируемая | Вектор — вирус везикулярного стоматита (VSV) | ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово |
| 164 | РНК | мРНК | ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Кольцово |

*Таблица 7 / Table 7*

**Вакцины, разрешённые к применению в Российской Федерации [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13] / Vaccines approved for use in the Russian Federation [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13]**

| Вакцина / Vaccine | Тип вакцины / Type of vaccine | Количество доз / Number of doses | Интервал введения (дни), способ введения / Interval of injection (days), Method of injection | Производитель / Manufacturer | Эффективность (%) / Effectiveness (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Гам-Ковид-Вак («Спутник V») / Gam-Kovid-Vak (“Sputnik V”) | Комбинированная векторная на основе двух штаммов живых аденовирусов человека (rAd26-S+rAd5-S) | 2 | 0–21, внутримышечно | ФГБУ «НИЦ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» | 91,4 |
| «ЭпиВак-Корона» / “EpiVak-Corona” | Генно-инженерная пептидная вакцина на основе искусственных пептидов, копирующих 3 фрагмента S-белка коронавируса | 2 | 0–14/21, внутримышечно | ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора | 100 |

*Окончание таблицы 7 / End of the table Table 7*

| Вакцина / Vaccine | Тип вакцины / Type of vaccine | Количество доз / Number of doses | Интервал введения (дни), способ введения / Interval of injection (days), Method of injection | Производитель / Manufacturer | Эффективность (%) / Effectiveness (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| «КовиВак» / “KoviVak” | Цельновирионная инактивированная, штамм AYDAR-1 | 2 | 0–14, внутримышечно | ФГБНУ «ФНЦИРИП им. Чумакова РАН» | 98,4 |
| «Спутник Лайт» / “Sputnik Lite” | Генно-инженерная векторная | 1 | 0, внутримышечно | ФГБУ «НИЦ ЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» | 91,4 |

Все вакцины отечественного производства зарегистрированы по процедуре, применяемой в условиях угрозы и ликвидации чрезвычайных ситуаций, о чём написано в инструкциях по применению препарата [7, 8, 9, 10].

Вакцина «Спутник V» сконструирована на основе двух различных аденовирусов человека (1-й компонент — аденовирус человека 26-го типа, 2-й компонент — 5-го типа), в которые методом генной инженерии введён ген, кодирующий S-белок SARS-CoV-2. Вирусные векторные вакцины безопасны, нетоксичны, специфичны к типу клеток (к клеткам эпителия). При этом аденовирусная ДНК не интегрируется в ДНК клетки-хозяина и не реплицируется во время деления клетки, так как вирус отключён от репликации in vivo из-за делеции частей его генома [11].

Однако основным недостатком таких вакцин является наличие антител к аденовирусам в человеческой популяции, поскольку мы переносим респираторные и желудочно-кишечные аденовирусные инфекции в течение жизни. Поэтому аденовирусы могут быть инактивированны до того, как достигнут клетки-мишени. Чтобы преодолеть эту проблему, ученые в настоящее время исследуют аденовирусы животных, к которым у людей нет иммунитета.

Примером иностранных нереплицирующихся векторных вакцин, подобных вакцине «Спутник V», являются вакцина ChAdOx1-S — (AZD1222) (Oxford/AstraZeneca) и Ad26.COV2.S (Janssen Pharmaceutical Johnson & Johnson).

Вакцина «ЭпиВакКорона» Государственного научного центра вирусологии и биотехнологии «Вектор» является генно-инженерной пептидной на основе искусственных химически синтезированных пептидов, копирующих три фрагмента S-белка коронавируса, которые конъюгированы на поверхности вирусного нуклеокапсидного белка, синтезируемого генетически модифицированной *Escherichia coli*. Принцип действия основан на блокировании попадания вируса в клетку и уничтожении клеток, заражённых вирусами.

Преимуществами этой вакцины являются:
- отсутствие реактогенности;
- безопасность;
- хранение от +2 до +8°С;
- отсутствие живых вирусов [12].

И, наконец, вакцина «КовиВак» Федерального научного центра исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Института полиомиелита) является цельновирионной инактивированной, использован штамм AYDAR-1. Такие вакцины безопасны и нетоксичны. Основным их преимуществом является содержание всех вирусных компонентов, поэтому иммунитет формируется ко всем антигенам вируса, а не только к поверхностному белку [13].

**Обсуждение / Discussion**

К началу ноября 2021 г. в мире выявлено 251 200 167 случаев заболевания, умерло 5 074 052 пациента (2 %). В Российской Федерации эти показатели составили 8 873 655 случаев и 249 215 пациентов (около 3 %), соответственно. Прошли полную вакцинацию 35,7 % населения планеты, в Российской Федерации — около 34 % [14] (табл. 8).

*Таблица 8 / Table 8*

**Данные о количестве перенёсших COVID-19 и вакцинированных в мире и в Российской Федерации [14] /**
**Data on the number of COVID-19 survivors and vaccinated in the world and in the Russian Federation [14]**

| Территория / Territory | Случаев заболевания / The number of cases of the disease | Количество смертельных исходов / The number of deaths | Количество введённых доз вакцины / The number of doses of the vaccine injected | Прошли полную вакцинацию / Have been fully vaccinated | Доля населения, % / The proportion of the population, % |
|---|---|---|---|---|---|
| В мире / In the world | 251 200 167 | 5 074 052 | 6 543 460 658 | 2 779 658 666 | 35,7 |
| Российская Федерация / Russian Federation | 8 873 655 | 249 215 | 108 839 638 | 49 574 598 | 33,95 |

Разработка вакцины — долгий и дорогостоящий процесс. Он включает [15–17]:

1. Базовые исследования. Это лабораторные исследования возбудителя и выбор первоначальной конструкции препарата.

2. Доклинические исследования. Данный этап включает испытания на клеточных культурах (*in vitro*) и опыты на лабораторных животных (*in vivo*), оценку безопасности и эффективности препарата, выявление серьёзных побочных эффектов, определение максимальной переносимой дозы.

3. Клинические испытания состоят из трёх фаз. В первой фазе испытаний участвуют обычно до 100 человек. При этом осуществляется оценка безопасности и переносимости препарата, выявление серьёзных побочных эффектов и изучение иммунного ответа. Во второй фазе исследований участвует целевая возрастная группа из 100—1000 человек, оценивают эффективность препарата, выявляют другие побочные эффекты, определяют оптимальную дозу, способ и частоту введения. В третьей фазе клинических испытаний участвует целевая возрастная группа более 1000 человек. Оценивают эффективность препарата, сравнивают вакцину-кандидат с плацебо. Чтобы сократить длительность сроков испытаний в случае возникновения чрезвычайных ситуаций, связанных с угрозой распространения инфекционных заболеваний, несколько фаз клинических испытаний объединяют в одну.

4. Госконтроль и регистрация. Этот этап объединяет независимые государственные испытания, регистрацию препарата и сертификацию его производства.

5. Дальнейшие исследования проводятся регулярно с целью оценки безопасности, эффективности препарата и выявления других побочных эффектов.

В отношении COVID-19 ученые до конца не выяснили, что именно представляет собой эффективный иммунный ответ.

В ходе доклинических исследований было выяснено, что антитела, которые способны связаться с S-белком вируса SARS-CoV-2 блокируют проникновение вируса в клетку. Вирус использует S-белок суперкапсида для прикрепления к рецептору на поверхности клетки — ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE2) или (АПФ-2), а также к сериновой протеазе TMPRSS2, как и вирус SARS-CoV (атипичной пневмонии) [18].

Механизм проникновения вируса в клетку описан в научных работах [18–21].

Эти два белка-рецептора клетки трансформируют S-белок вируса таким образом, что мембраны вируса и клетки сливаются, вирус попадает в цитоплазму, высвобождается и реализуется его РНК [21].

На данный момент неизвестно, какой уровень (титр) антител обеспечивает иммунную невосприимчивость. Без этого трудно однозначно оценить эффективность вакцины.

У 40–60 % лиц, не переболевших COVID-19, обнаруживаются кросс-реактивные (перекрёстно реагирующие) CD4+ Т-клетки, которые образуются в результате перенесенных раннее заболеваний, вызванных другими коронавирусами, что обеспечивает частичный иммунитет от COVID-19. Обнаруживаются и кросс-реактивные антитела, которые способны распознавать вирус SARS-CoV-2 [22–27].

Наибольшее количество антител против SARS-CoV-2 вырабатывается через две—три недели после заражения, после чего их количество начинает снижаться. Гуморальный иммунный ответ проявляется выработкой антител IgA, IgM и IgG к поверхностному белку S [28, 29].

За последние два года получены новые сведения о механизмах как гуморального, так и клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2, разработано и исследуется более 300 вакцин. Но окончательно не установлено, какие классы иммуноглобулинов к белку S и в каких титрах обеспечивают защиту от инфицирования. Само наличие Ig G к вирусу не является абсолютной защитой от инфекции [30, 31].

Также актуальна оценка роли клеточного иммунитета в защите от SARS-CoV-2.

**Заключение / Conclusion**

Так как все вакцины в мире зарегистрированы по процедуре, применяемой в условиях угрозы и ликвидации чрезвычайных ситуаций, чтобы сделать окончательные выводы об эффективности вакцин нужно дождаться окончания клинических испытаний.

За последние два года получены новые сведения о механизмах как гуморального, так и клеточного иммунного ответа на SARS-CoV-2, разработано и исследуется более 300 вакцин, применяются для диагностики высокочувствительные и специфичные тест-системы. Но окончательно не установлено, какие классы иммуноглобулинов к S-белку и в каких титрах обеспечивают защиту от инфицирования. Уже понятно, что само наличие IgG к вирусу не является абсолютной защитой от инфекции [30, 31].

Также актуальна оценка роли клеточного иммунитета в защите от SARS-CoV-2.

**Этика публикации.** Представленная статья ранее опубликована не была.

**Конфликт интересов.** Информация о конфликте интересов отсутствует.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Литература**

1. Beeching NJ, Fletcher TE, Beadsworth MBJ. Covid-19: testing times. British Medical Journal. 2020; 369: m1403. doi:10.1136/bmj.m1403.
2. Правительство Российской Федерации. Доступен по: http://government.ru/dep_news/38904/. (дата обращения: 01.12.2021).
3. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Минздрав России (3 марта 2020). Доступен по: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/629/original/Временные_MP_COVID-19_03.03.2020_%28версия_3%29_6-6.pdf?1583255386/. (дата обращения: 01.12.2021).
4. David L Heymann, Nahoko Shindo. COVID-19: what is next for public health? The Lancet Journal. 2020; 395(10224):542-5. doi:10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
5. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на новую коронавирусную (2019-nCoV) инфекцию. Временные рекомендации. ВОЗ. 28 января 2020 г. Доступен по: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y/. (дата обращения: 01.12.2021).
6. World Health Organization. Media briefing on COVID19 with DrTedros. Available at: https://twitter.com/WHO/status/1237777021742338049/. (accessed 01.12.2021).
7. Гам-КОВИД-Вак — инструкция по применению. Доступен по: https://medi.ru/instrukciya/gam-kovid-vak_17105/. (дата обращения: 01.03.2022).
8. ЭпиВакКорона — инструкция по применению. Доступен по: https://medi.ru/instrukciya/epivakkorona_26307/. (дата обращения: 01.03.2022).
9. КовиВак — инструкция по применению. Доступен по: https://medi.ru/instrukciya/kovivak_26476/. (дата обращения: 01.03.2022).
10. Спутник Лайт — инструкция по применению. Доступен по: https://medi.ru/instrukciya/sputnik-layt_26611/. (дата обращения: 01.03.2022).
11. COVID-19 vaccine tracker and landscape) Available at: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. (accessed 01.12.2021).
12. ЭпиВакКорона. Вакцина на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19. Доступен по: http://www.vector.nsc.ru/page/878/. (дата обращения: 01.03.2022).
13. Регистрационное удостоверение КовиВак (Вакцины коронавирусной инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной). Доступен по: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=099fb38b-271f-4a80-93d1-9b1c1611c509&t=. (дата обращения: 01.03.2022).
14. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available at: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations/. (accessed 01.12.2021).
15. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 78 (ред. от 23.04.2021) «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» (с изм. и доп., вступ. в силу с 06.10.2021). Доступен по: https://legalacts.ru/doc/reshenie-soveta-evraziiskoi-ekonomicheskoi-komissii-ot-03112016-n-78/. (дата обращения: 25.02.2022).
16. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 77 (ред. от 14.07.2021) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики Евразийского экономического союза». Доступен по: https://www.vgnki.ru/assets/files/reshenie-soveta-evrazijskoj-ekonomicheskoj-komissii-ot-03_11_2.pdf. (дата обращения: 25.02.2022).
17. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 89 «Об утверждении Правил проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского экономического союза». Доступен по: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89. (дата обращения: 25.02.2022).
18. Yaqinuddin A, Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. Med. Hypotheses. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j. mehy.2020.109777.
19. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. Cell Res. 2020; 30 (5): 367–369. doi: 10.1038/ s41422-020-0327-4.
20. Tay MZ, Poh CM, Rénia L. et al. The trinity of COVID19: immunity, inflammation and intervention. Nat. Rev. Immunol. 2020;20(6):363–74. doi: 10.1038/s41577-020- 0311-8.

21. Костинов М.П., Маркелова Е.В., Свитич О.А., Полищук В.Б. Иммунные механизмы SARS-CoV-2 и потенциальные препараты для профилактики и лечения COVID-19 // Пульмонология. — 2020. — Т. 30. — № 5. — С. 700–708. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708.
22. He Z, Ren L, Yang J, et al. Seroprevalence and humoral im-mune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. Lancet.2021;397(10279):1075–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00238-552.
23. Minervina AA, Komech EA, Titov A, et al. Longitudinal high-throughput TCR repertoire profiling reveals the dynamics of T-cell memory formation after mild COVID-19 infection. Elife.2021;10:e63502. doi: 10.7554/eLife.6350254.
24. Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2 specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. Cell Reports.2021 Feb 9;34(6):108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728.
25. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunologi-cal memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science.2021;371(6529):eabf4063. doi:10.1126/science.abf406358.
26. Kang CK, Kim M, Lee S, et al. Longitudinal analysis of human memory T-Cell Response according to the severity of illness up to 8 months after SARS-CoV-2 infection. J Infect Dis. 2021;jiab159. doi: 10.1093/infdis/jiab15959.
27. Shomuradova AS, Vagida MS, Sheetikov SA, et al. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors. Immunity. 2020;53(6):1245 –1257 e1245. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.00460.
28. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. Diabetologia. 2020;63(12):2548–2558. doi: 10.1007/s00125-020-05284-440.
29. Noval MG, Kaczmarek ME, Koide A, et al. Antibody isotype diversity against SARS-CoV-2 is associated with differential serum neutralization capacities. Sci Rep. 2021;11(1):5538. doi: 10.1038/s41598-021-84913-3.
30. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, 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):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-870.
31. Selhorst P, Van Ierssel S, Michiels J, et al. Symp-tomatic SARS-CoV-2 reinfection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1850. doi: 10.1093/cid/ciaa1850.

## References

1. Beeching NJ, Fletcher TE, Beadsworth MBJ. Covid-19: testing times. British Medical Journal. 2020; 369: m1403. doi:10.1136/bmj.m1403.
2. Pravitel'stvo Rossiyskoy Federatsii [Government of the Russian Federation]. Available at: http://government.ru/dep_news/38904/. (accessed 01.03.2022). (In Russian).
3. Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. Minzdrav Rossii (3 marta 2020) [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines. Ministry of Health of Russia (March 3, 2020)]. Available at: https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/629/original/Временные_MP_COVID-19_03.03.2020_%28версия_3%29_6-6.pdf?1583255386/. (accessed 01.12.2021). (In Russian).
4. David L Heymann, Nahoko Shindo. COVID-19: what is next for public health? The Lancet Journal. 2020; 395(10224):542-5. doi:10.1016/S0140-6736(20)30374-3.
5. Klinicheskoye vedeniye tyazheloy ostroy respiratornoy infektsii pri podozrenii na novuyu koronavirusnuyu (2019-nCoV) infektsiyu. Vremennyye rekomendatsii. VOZ. 28 yanvarya 2020 g. [Clinical management of severe acute respiratory infection for suspected novel coronavirus (2019-nCoV) infection. Temporary recommendations. WHO. January 28, 2020]. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf?sequence=5&isAllowed=y/. (accessed 01.12.2021). (In Russian).
6. World Health Organization. Media briefing on COVID19 with DrTedros. Available at: https://twitter.com/WHO/status/1237777021742338049/. (accessed 01.12.2021).
7. Gam-KOVID-Vak — instruktsiya po primeneniyu [Gam-COVID-Vak — instructions for use]. Available at: https://medi.ru/instrukciya/gam-kovid-vak_17105/. (accessed 01.03.2022). (In Russian).
8. EpiVakKorona — instruktsiya po primeneniyu [EpiVacCorona — instructions for use]. Available at: https://medi.ru/instrukciya/epivakkorona_26307/. (accessed 01.03.2022). (In Russian).
9. KoviVak — instruktsiya po primeneniyu [KoviVak — instructions for use]. Available at: https://medi.ru/instrukciya/kovivak_26476/. (accessed 01.03.2022). (In Russian).
10. Sputnik Layt — instruktsiya po primeneniyu [Sputnik Light — instructions for use]. Available at: https://medi.ru/instrukciya/sputnik-layt_26611/. (accessed 01.03.2022). (In Russian).
11. COVID-19 vaccine tracker and landscape) Available at: https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines. (accessed 01.12.2021).
12. EpiVakKorona. Vaktsina na osnove peptidnykh antigenov dlya profilaktiki COVID-19 [EpiVacCorona. Vaccine based on peptide antigens for the prevention of COVID-19]. Available at: http://www.vector.nsc.ru/page/878/. (accessed 01.03.2022). (In Russian).
13. Registratsionnoye udostovereniye KoviVak (Vaktsiny koronavirusnoy inaktivirovannoy tsel'novirionnoy kontsentrirovannoy ochishchennoy) [Registration certificate of CoviVac (Coronavirus vaccine inactivated whole virus concentrated purified)]. Available at: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=099fb38b-271f-4a80-93d1-9b1c1611c509&t=. (accessed 01.03.2022). (In Russian).
14. Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. Available at: https://ourworldindata.org/covid-vaccinations/. (accessed 01.12.2021).
15. Resheniye Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 № 78 (redaktsiya ot 23.04.2021) «O Pravilakh registratsii i ekspertizy lekarstvennykh sredstv dlya meditsinskogo primeneniya» (s izmeneniyami i dopolneniyami, vstupil v silu s 06.10.2021) [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 78 (as amended on April 23, 2021) "On the Rules for the Registration and Examination of Medicinal Products for Medical Use" (as amended and supplemented, entered into force on October 6, 2021)]. Available et: https://legalacts.ru/doc/reshenie-soveta-evraziiskoi-

ekonomicheskoi-komissii-ot-03112016-n-78/. (accessed: 25.02.2022). (In Russian).
16. Resheniye Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 № 77 (redaktsiya ot 14.07.2021) «Ob utverzhdenii Pravil nadlezhashchey proizvodstvennoy praktiki Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza» [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 77 (as amended on July 14, 2021) "On Approval of the Rules of Good Manufacturing Practice of the Eurasian Economic Union"]. Available et: https://www.vgnki.ru/assets/files/reshenie-soveta-evrazijskoj-ekonomicheskoj-komissii-ot-03_11_2.pdf. (accessed: 25.02.2022). (In Russian).
17. Resheniye Soveta Yevraziyskoy ekonomicheskoy komissii ot 03.11.2016 № 89 «Ob utverzhdenii Pravil provedeniya issledovaniy biologicheskikh lekarstvennykh sredstv Yevraziyskogo ekonomicheskogo soyuza» [Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission dated November 3, 2016 No. 89 "On Approval of the Rules for Conducting Research on Biological Medicinal Products of the Eurasian Economic Union"]. Available et: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89. (accessed: 25.02.2022). (In Russian).
18. Yaqinuddin A, Kashir J. Innate immunity in COVID-19 patients mediated by NKG2A receptors, and potential treatment using Monalizumab, Cholroquine, and antiviral agents. Med. Hypotheses. 2020; 140: 109777. DOI: 10.1016/j. mehy.2020.109777.
19. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. Cell Res. 2020; 30 (5): 367–9. DOI: 10.1038/ s41422-020-0327-4.
20. Tay MZ, Poh CM, Rénia L. et al. The trinity of COVID19: immunity, inflammation and intervention. Nat. Rev. Immunol. 2020; 20 (6): 363–74. DOI: 10.1038/s41577-020- 0311-8.
21. Kostinov MP, Markelova EV, Svitich OA, Polishchuk VB. Immunnyye mekhanizmy SARS-CoV-2 i potentsial'nyye preparaty dlya profilaktiki i lecheniya COVID-19. Pul'monologiya [Immune mechanisms of SARS-CoV-2 and potential drugs for the prevention and treatment of COVID-19]. Pulmonology [Pulmonology]. 2020; 30 (5): 700–8. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-700-708. (In Russian).
22. He Z, Ren L, Yang J, et al. Seroprevalence and humoral im-mune durability of anti-SARS-CoV-2 antibodies in Wuhan, China: a longitudinal, population-level, cross-sectional study. Lancet.2021;397(10279):1075–84. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00238-552.
23. Minervina AA, Komech EA, Titov A, et al. Longitudinal high-throughput TCR repertoire profiling reveals the dynamics of T-cell memory formation after mild COVID-19 infection. Elife.2021;10:e63502. doi: 10.7554/eLife.6350254.
24. Tan AT, Linster M, Tan CW, et al. Early induction of functional SARS-CoV-2 specific T cells associates with rapid viral clearance and mild disease in COVID-19 patients. Cell Reports.2021 Feb 9;34(6):108728. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108728.
25. Dan JM, Mateus J, Kato Y, et al. Immunologi-cal memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. Science.2021;371(6529):eabf4063. doi:10.1126/science.abf406358.
26. Kang CK, Kim M, Lee S, et al. Longitudinal analysis of human memory T-Cell Response according to the severity of illness up to 8 months after SARS-CoV-2 infection. J Infect Dis. 2021;jiab159. doi: 10.1093/infdis/jiab15959.
27. Shomuradova AS, Vagida MS, Sheetikov SA, et al. SARS-CoV-2 Epitopes Are Recognized by a Public and Diverse Repertoire of Human T Cell Receptors. Immunity. 2020;53(6):1245–1257 e1245. doi: 10.1016/j.immuni.2020.11.00460.
28. Lampasona V, Secchi M, Scavini M, et al. Antibody response to multiple antigens of SARS-CoV-2 in patients with diabetes: an observational cohort study. Diabetologia. 2020;63(12):2548–2558. doi: 10.1007/s00125-020-05284-440.
29. Noval MG, Kaczmarek ME, Koide A, et al. Antibody isotype diversity against SARS-CoV-2 is associated with differential serum neutralization capacities. Sci Rep. 2021;11(1):5538. doi: 10.1038/s41598-021-84913-3.
30. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, 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):671–681. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00234-870.
31. Selhorst P, Van Ierssel S, Michiels J, et al. Symp-tomatic SARS-CoV-2 reinfection of a health care worker in a Belgian nosocomial outbreak despite primary neutralizing antibody response. Clin Infect Dis. 2020;ciaa1850. doi: 10.1093/cid/ciaa1850.

Рукопись поступила 01.03.2022
Принята в печать: 15.03.2022

**Автор**

Сокурова Алла Михайловна — кандидат биологических наук, доцент, доцент кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ул. Литовская, д. 2, Санкт-Петербург, 194100, Российская Федерация; e-mail: amsokurova@gmail.com

**Author**

Alla M. Sokurova, PhD in Biological sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of microbiology, virology and immunology of the St. Petersburg State Pediatric Medical University, 2 Litovskaya Street, 194100 St. Petersburg, Russian Federation; e-mail: amsokurova@gmail.com