

# Вакцины против COVID-19: реферат

## Аннотация

Последовательность генома вируса SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) была опубликована 11 января 2020 г. Вскоре после этого был запущен ряд исследований и совместных проектов между учеными и биофармацевтическими компаниями. В данной статье приведен обзор вакцин против COVID-19, одобренных для использования в чрезвычайных ситуациях в США, а также вакцин, которые проходят III фазу клинических исследований по всему миру.

**Ключевые слова:** вакцины, COVID-19, характеристика вакцин, BNT-162b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S

**Для цитирования:** Вакцины против COVID-19: реферат. FOCUS Эндокринология. 2021; 1: 37–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0022

## COVID-19 Vaccines

### Abstract

The genetic sequence of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) was published on January 11, 2020, and the rapid emergence of research and collaboration among scientists and biopharmaceutical manufacturers followed. The paper provides an overview of vaccines approved for emergency use in the United States, as well as of vaccines being in phase 3 clinical trials globally.

**Keywords:** vaccines, COVID-19, vaccine characteristics, BNT-162b2, mRNA-1273, Ad26.COV2.S

**For citation:** COVID-19 Vaccines. FOCUS Endocrinology. 2021; 1: 37–44. DOI: 10.47407/ef2021.2.1.0022

Для исследования и изготовления вакцин используются различные методы. По состоянию на 6 апреля 2021 г. на веб-сайте для отслеживания вакцин против коронавируса газеты New York Times (The New York Times Coronavirus Vaccine Tracker) приведен перечень из трех вакцин, одобренных для использования в чрезвычайных ситуациях в США. Еще несколько вакцин одобрены для полноценного применения (за пределами США), а 22 вакцины проходят III фазу клинических исследований по всему миру [1]. Кроме того, ведутся исследования ряда противовирусных препаратов и средств иммунотерапии, предназначенных для лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

Управление США по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) выдало разрешение на экстренное применение (EUA) трех вакцин против SARS-CoV-2 начиная с декабря 2020 г. Две из них, BNT-162b2 (Pfizer) и mRNA-1273 (Moderna), представляют собой мРНК-вакцины, а третья, Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson), является векторной. Остальные вакцины проходят или готовятся пройти III фазу клинических исследований.

Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practices) опубликовал этическое руководство по первоначальному распределению вакцин [2], приняты меры по расширению охвата населения вакцинацией.

### Характеристики вакцин

Помимо сложности определения наиболее эффективной вакцины-кандидата большое значение имеет процесс производства вакцины, позволяющий удовлетворить спрос во всем мире. Другими факторами, затрудняющими распределение вакцин, являются требуемые условия хранения (например, заморозка или охлаждение) и количество инъекций, необходимое для формирования оптимального иммунного ответа. Существует

несколько технологических платформ для разработки вакцин (в том числе ДНК-вакцин, РНК-вакцин, инактивированных, векторных и субъединичных вакцин). Характеристики вакцины (в том числе требуемое количество доз, скорость разработки, масштабируемость) зависят от типа используемой технологической платформы [3–5].

Некоторые платформы уже применяли для разработки других вакцин, часть платформ разработаны недавно. Например, мРНК-вакцины против гриппа, бешенства и вируса Зика ранее были протестированы на животных [6].

Примеры преимуществ и недостатков различных технологических платформ для разработки вакцин представлены в табл. 1 [4–6].

### Вакцины, находящиеся на поздних стадиях разработки

По состоянию на 6 апреля 2021 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение трех вакцин. Остальные вакцины находятся на этапе подготовки к получению разрешения на экстренное применение или на последних стадиях клинических исследований. В США разрешено экстренное применение следующих вакцин:

- 27 февраля 2021 г. FDA выдало компании Johnson & Johnson разрешение на экстренное применение однодозовой вакцины Ad26.COV2.S.
- 18 декабря 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение вакцины mRNA-1273 против SARS-CoV-2 у лиц старше 18 лет.
- 11 декабря 2020 г. FDA выдало разрешение на экстренное применение вакцины BNT-162b2 против SARS-CoV-2 у лиц старше 16 лет.

### BNT-162b2

#### Обзор:

- В США разрешено экстренное применение у лиц старше 16 лет.

Таблица 1. Характеристики платформ для разработки вакцин  
Table 1. Vaccine Platform Characteristics

Платформа	Характеристики	Количество доз	Вакцина-кандидат (производитель)
мРНК-вакцина	Короткий срок разработки; малые или средние объемы производства	2	BNT-162b2 (Pfizer, BioNTech); mRNA-1273 (Moderna)
ДНК-вакцина	Короткий срок разработки; средние объемы производства	2	INO-4800 (Inovio)
Векторная вакцина	Средний срок разработки; большие объемы производства	1 или 2	AZD-1222 Ad5-CoV (AstraZeneca; Оксфордский университет); Ad26.COVS.2 (Johnson & Johnson)
Субъединичная вакцина на белковом носителе	Короткий или средний срок разработки; большие объемы производства	2	NVX-CoV2373 (Novavax)

- 9 апреля 2021 г. подана заявка на получение разрешения на экстренное применение у подростков в возрасте 12–15 лет.
- Национальные институты здоровья (NIH) перешли к фазе II клинических исследований для выявления аллергических реакций на вакцину у лиц с тяжелыми формами аллергии.
- Завершена III фаза клинических исследований у взрослых и подростков в возрасте старше 12 лет.
- Клинические исследования фазы II/III у беременных женщин начались в феврале 2021 г.
- Весной 2021 г. начинаются клинические исследования фазы I/II/III вакцины BNT-152b2 (Pfizer) на основе нуклеозид-модифицированной матричной РНК (модРНК), кодирующей оптимизированный полно-размерный спайковый гликопротеин SARS-CoV-2 (RBD), у детей старше 6 мес. Курс вакцинации состоит из двух доз, которые вводят с интервалом в 21 день.

В рамках многонационального рандомизированного клинического исследования III фазы инъекции вакцины или плацебо получили 43 448 участника (вакцину получили 21 720 человек; плацебо получили 21 728 человек). Около 42% участников в разных странах мира и 30% участников в США имели разную расовую и этническую принадлежность; 41% участников в разных странах мира и 45% участников в США принадлежали к возрастной группе 56–85 лет.

Эффективность вакцины против исходного штамма SARS-CoV-2 составила 95%, начиная с 7-го дня после введения 2-й дозы; какие-либо серьезные проблемы с безопасностью выявлены не были. Было выявлено 170 подтвержденных случаев заболевания (162 в группе, получившей плацебо, и 8 в группе, получившей вакцину); после введения 1-й дозы были зафиксированы 10 тяжелых случаев заболевания (9 в группе, получившей плацебо, и 1 в группе, получившей вакцину). Единственным побочным эффектом 3-й степени, частота которого превысила 2%, была общая слабость, зафиксированная у 3,8% участников; головная боль возникла у 2% участников. Наиболее частой реакцией была слабая или умеренная боль в месте инъекции; сильная боль возникла менее чем у 1% участников во всех возрастных группах [7].

Результаты текущих исследований эффективности в условиях «реальной жизни» в фазе III клинических испытаний с участием 46 307 человек продемонстрировали эффективность 91,3% против COVID-19 в интервале от 7 дней до 6 мес после введения 2-й дозы вакцины. Из 927 подтвержденных случаев симптоматического COVID-19 850 случаев имели место в группе, получившей плацебо; в группе, получившей вакцину, были зафиксированы 77 таких случаев. Вакцина показала 100% эффективность против тяжелых форм заболевания (определение CDC). Все 32 случая тяжелого течения заболевания были зафиксированы в группе плацебо [8].

Опубликованы результаты наблюдательного исследования в условиях «реальной жизни» медицинских работников из крупного медицинского центра в Израиле, получивших первую дозу вакцины. Из соответствующих критериям исследования 9109 медицинских работников 7214 (79%) человек получили 1-ю дозу, а 6037 (66%) человек получили 2-ю дозу между 19 декабря 2020 г. и 24 января 2021 г. По сравнению с показателем частоты симптоматического COVID-19 в группе невакцинированных медицинских работников, составившим 5 на 10 тыс. человеко-дней, показатели заболеваемости составили 2,8 и 1,2 на 10 тыс. на 1–14-е сутки и 15–28-е сутки после введения 1-й дозы вакцины соответственно. Скорректированные показатели снижения заболеваемости COVID-19 составили 47% и 85% на 1–14-е сутки и 15–28-е сутки после введения 1-й дозы вакцины соответственно [9].

В другом наблюдательном исследовании для оценки эффективности массовой иммунизации населения были использованы данные из репозитория крупнейшей организации здравоохранения в Израиле. Была произведена оценка пяти вариантов исходов: задокументированное инфицирование SARS-CoV-2, симптоматический COVID-19, госпитализация, тяжелое течение заболевания и летальный исход. Результаты наблюдательного исследования продемонстрировали эффективность вакцины в отношении широкого спектра связанных с COVID-19 исходов, что согласуется [10] с результатами рандомизированного клинического исследования, проведенного F. Polack и соавт. [7].

## mRNA-1273

### Обзор:

- В США разрешено экстренное применение у лиц старше 18 лет.
- Национальные институты здоровья (NIH) перешли к фазе II клинических исследований для выявления аллергических реакций на вакцину у лиц с тяжелыми формами аллергии.
- В США завершены клинические исследования фазы III (COVE) у взрослых.
- Завершено формирование группы численностью около 3 тыс. участников для клинических исследований фазы II/III TeenCOVE у подростков в возрасте 12–17 лет.
- Клинические исследования фазы II/III KidCOVE у детей в возрасте старше 6 мес начались в марте 2021 г. (планируется набор 6750 участников).
- Начались клинические исследования фазы II бустерных вакцин-кандидатов.
- Запланировано клиническое исследование фазы III, предполагающее оценку вирусной нагрузки на слизистые оболочки носа и вирусывыделения у студентов университетов.

Вакцина mRNA-1273 (Moderna) кодирует антиген S-2P. Курс вакцинации предполагает введение двух доз с интервалом в 28 дней. В США клиническое исследование фазы III (COVE) началось 27 июля 2020 г. В клиническом исследовании, проведенном совместно с Национальным институтом аллергии и инфекционных заболеваний (National Institute of Allergy and Infectious Diseases), приняли участие свыше 30 тыс. участников, получивших две дозы 100 мкг вакцины или плацебо на 1-е и 29-е сутки. Результаты исследования продемонстрировали общую эффективность против исходного штамма вируса 94,1%. Были выявлены 196 подтвержденных случаев заболевания (185 в группе, получившей плацебо, и 11 в группе, получившей вакцину). Из 185 случаев в группе, получившей плацебо, в 30 случаях имело место тяжелое заболевание, в одном из случаев закончившееся летальным исходом [11].

В исследовании COVE (n=30 420) приняли участие американцы в возрасте старше 65 лет (24,8%), лица более молодого возраста с хроническими заболеваниями из группы высокого риска (16,7%), а также лица, идентифицирующие себя как латиноамериканцы (20,5%), и лица, идентифицирующие себя как афроамериканцы (10,4%) [11]. Результаты исследования, полученные через 6 мес после введения 2-й дозы (т.е. по состоянию на 9 апреля 2021 г.), продемонстрировали эффективность против COVID-19 более 90% и эффективность против тяжелых случаев COVID-19 более 95% на основании идентифицированных случаев (данные анализа более 900 случаев, из которых в 100 случаях имело место тяжелое течение заболевания) [12].

У 33 взрослых участников продолжающегося исследования фазы I во всех возрастных группах наблюдается высокий уровень антител к мРНК-1273 через 6 мес после введения второй дозы вакцины [13].

Бустерная вакцина. Проведенные NIH доклинические исследования подтвердили повышение титра нейтрализующих антител при первичной вакцинации mRNA-1273.351. Поливалентная вакцина обеспечила максимальный иммунный ответ. Введение бустерной дозы mRNA-1273.351 через 6 мес позволило сократить разрыв между титрами нейтрализующих антител к исследуемым вариантам. После введения бустерной дозы mRNA-1273.351 показатели титров нейтрализующих антител к предковому штамму (уханьский штамм) и новому варианту B.1.351 были сопоставимыми [14].

## Ad26.COV2.S

### Обзор

- В США разрешено экстренное применение у лиц старше 18 лет.
- Завершены клинические исследования фазы III (ENSEMBLE) у взрослых.
- Клинические исследования фазы II у беременных женщин начались в феврале 2021 г.
- Клинические исследования фазы IIa (ENSEMBLE 2), предполагающие оценку эффективности однократного и двукратного введения вакцины, начались в конце 2020 г.
- В апреле 2021 г. в клиническое исследование ENSEMBLE 2 были включены подростки.

Ad26.COV2.S представляет собой рекомбинантную векторную вакцину на основе аденовируса серотипа 26 (Ad26) (JNJ-78436735, VAC31518; Johnson & Johnson), предназначенную для однократного введения.

Клинические исследования фазы III (ENSEMBLE) в США, Южной Африке и Южной Америке начались в сентябре 2020 г. В декабре 2020 г. был завершен набор участников. Промежуточные результаты исследования фазы I/IIa, описывающие титры нейтрализующих антител более 90% на 29-е сутки и 100% на 57-е сутки, опубликованы в январе 2021 г. [15].

Результаты клинического исследования EMSEMBLE были обнародованы в конце января 2021 г. В рандомизированном исследовании безопасности и эффективности приняли участие 43 783 участника, распределенные по группам в соотношении 1:1; имели место 468 случаев симптоматического COVID-19. Проведенный анализ данных, полученных на 28-е сутки, продемонстрировал 72% эффективность вакцины в США, 61% эффективность в Латинской Америке и 64% эффективность в Южной Африке (где циркулировал вариант B.1.351) против средне-тяжелых и тяжелых форм COVID-19. Следует отметить, что эффективность вакцины против тяжелых форм заболевания составила 85% во всех географических регионах. Эффективность против тяжелых форм заболевания со временем повысилась – после 49-х суток у вакцинированных участников не было отмечено ни одного случая заболевания. Кроме того, к 28-м суткам вакцина обеспечивала 100% защиту от госпитализации и летального исхода вследствие заболевания COVID-19 [16].

Кроме того, показано, что Ad26.COV2.S обеспечивала защиту независимо от расы и возраста, в том числе

у взрослых из старшей возрастной группы (участники в возрасте старше 60 лет составили 34,6% от общего числа вакцинированных), против всех вариантов во всех исследуемых регионах, в том числе в Южной Африке, где практически все случаи COVID-19 (95%) были связаны с инфицированием вариантом SARS-CoV-2 из группы B.1.351 [16].

Информационный бюллетень EUA Fact Sheet for Health Care Professionals сообщает, что показатели эффективности и безопасности вакцины в группах участников старшего возраста и более молодых участников не различаются. Как минимум в течение 28 дней после вакцинации эффективность против среднетяжелых и тяжелых/критических форм заболевания во всех исследуемых регионах (т.е. в США, Латинской Америке и Южной Африке) составила 66,2% в возрастной группе старше 60 лет и 66,1% в возрастной группе 18–59 лет. В США показатель эффективности 85,9% сохранялся как минимум в течение 28 дней после вакцинации.

### NVX-CoV2373

#### Обзор:

- Опубликованы предварительные результаты клинического исследования фазы III в Великобритании.
- Опубликованы предварительные результаты клинического исследования фазы IIb в Южной Африке.
- Клиническое исследование фазы III (PREVENT-19) в США и Мексике; набор примерно 30 тыс. участников исследования завершен в середине февраля 2021 г.
- В рамках текущих клинических исследований, проводимых в Южной Африке, Великобритании и США, в марте-апреле 2021 г. были запущены перекрестные исследования, чтобы обеспечить получение вакцины всеми участниками исследования.

NVX-CoV2373 (Novavax) создана с применением технологии получения полноразмерного префузионного спайкового (S) белка из геномной последовательности SARS-CoV-2 с использованием рекомбинантных наночастиц. К указанному белку добавлена адьювантная система (Matrix-M). Результаты доклинических исследований показали, что она эффективно связывается с человеческими рецепторами, на которые нацелен вирус. Курс вакцинации предполагает введение двух доз вакцины с интервалом в 21 день.

Клинические исследования фазы I/II начались в мае 2020 г. Данные клинических исследований фазы I у здоровых взрослых продемонстрировали, что адьювантная вакцина индуцирует выработку нейтрализующих антител и что титр антител превышает таковой в конвалесцентной сыворотке большинства пациентов с симптоматическим COVID-19 [17].

Завершен набор участников клинических исследований фазы III в Великобритании, обнародованы окончательные результаты исследований фазы IIb в Южной Африке [18]. Результаты этих исследований актуальны, так как во время проведения клинических исследований в Великобритании и Южной Африке появились и начали циркулировать новые варианты вируса.

*Результаты клинического исследования фазы III в Великобритании [18].* В исследовании приняли участие более 15 тыс. взрослых в возрасте 18–84 лет, из них 27% были старше 65 лет:

- Для итогового анализа были использованы 106 случаев (96 получивших плацебо и 10 получивших NVX-CoV2373).
- В 101 случае имело место легкое или среднетяжелое течение заболевания; в 5 случаях наблюдалось тяжелое течение заболевания (группа плацебо); 4 из 5 случаев были вызваны вариантом B.1.1.7 (британский штамм).
- Расчетная эффективность против британского штамма: 86,3%.
- Расчетная эффективность против исходного штамма: 96,4%.

*Результаты клинического исследования фазы IIb в Южной Африке [18].* Данное исследование, в котором приняли участие более 4 400 пациентов, началось в августе 2020 г.; учет случаев COVID-19 проводили с сентября по середину января. В этот период в Южной Африке активно циркулировал вариант с тройной мутацией, содержащий три мутации на критических участках домена RBD и множественные мутации за пределами RBD.

- Эффективность против легких, среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19 в исследуемой группе ВИЧ-отрицательных пациентов (n=2 665) составила 55,4%.
- Эффективность в обеих группах пациентов (т.е. в группах ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных пациентов) составила 48,6%.
- 100% защита от тяжелых форм заболевания, в том числе от любых случаев госпитализации и летальных исходов.

### AZD-1222

#### Обзор:

- Заявка на получение разрешения на экстренное применение в США находится на рассмотрении; вакцина одобрена в Великобритании и других странах.
- Клинические исследования фазы III в США завершены в марте 2021 г.
- Планируется клиническое исследование фазы III в Великобритании для оценки безопасности и иммунного ответа у детей и молодых взрослых в возрасте 6–17 лет.

AZD-1222 (ChAdOx1 nCoV-19; AstraZeneca) представляет собой векторную вакцину на основе нереплицирующегося аденовирусного вектора шимпанзе, содержащую ген поверхностного спайкового гликопротеина. Курс вакцинации предполагает введение двух доз с интервалом в 28 дней. Данная вакцина приводит иммунную систему в состояние готовности, обеспечивая выработку антител, способных атаковать вирус SARS-CoV-2 в случае его попадания в организм. Благодаря тестированию вакцины против другого коронавируса в 2019 г. вакцина AZD-1222 была разработана быстрее, чем другие векторные вакцины.

Ниже приведены промежуточные результаты клинических исследований фазы III, проведенных в Великобритании, Бразилии и Южной Африке.

Один режим дозирования вакцины (n=2741) продемонстрировал эффективность 90% при введении половинной дозы с последующим введением полной дозы не менее чем через 1 мес. Другой режим дозирования (n=8895) продемонстрировал эффективность 62,1% при введении двух полных доз с интервалом не менее месяца. Анализ обоих режимов дозирования (n=11 636) показал среднюю эффективность 70,4% ( $p < 0,0001$  для всех случаев). Начиная с 21-х суток после введения первой дозы 10 пациентов из контрольной группы были госпитализированы с COVID-19 (2 случая тяжелого течения, 1 летальный исход) [19]. Опасения по поводу проведения клинического исследования и анализа данных возникли из-за того, что утвержденный дизайн исследования не предусматривает введение половинных доз вакцины [20]. Они будут рассмотрены органами государственного регулирования до публикации данных клинического исследования.

В ходе другого клинического исследования ученые изучали эффект введения 2-й дозы вакцины через 3 мес, а не через 1 мес после первой дозы. В группе вакцинированных после 21-х суток не было случаев госпитализации, в то время как в контрольной группе было 15 случаев госпитализации. Эффективность вакцины после одно-

кратного введения стандартной дозы на 22–90-е сутки составила 76%. Моделирование показало, что в течение первых трех месяцев защита не ослабевала. Точно так же на протяжении этого периода уровень антител сохранялся – с минимальным снижением к 90-м суткам. В группе, получившей две стандартные дозы, эффективность вакцины была выше, также увеличился интервал между первичной вакцинацией и бустерной вакцинацией (3 мес) по сравнению с интервалом менее 6 нед (82,4% и 54,9% соответственно) [21].

Кроме того, у участников британского исследования, независимо от наличия или отсутствия симптомов, еженедельно брали мазки из полости носа. Это позволило оценить влияние вакцинации на риск заразиться и возможную передачу инфекции. Однократное введение стандартной дозы AZD-1222 снижало частоту положительных ПЦР-тестов на 67%, а введение второй дозы – на 49,5%. Эти данные указывают на то, что применение ChAdOx1 nCoV-19 в соответствии с утвержденным графиком может оказать значимое влияние на передачу инфекции за счет уменьшения числа инфицированных индивидов в популяции [21].

### Другие исследуемые вакцины

Другие вакцины-кандидаты находятся на разных стадиях разработки и клинических исследований. Примеры таких вакцин представлены в табл. 2.

Таблица 2. Другие исследуемые вакцины Table 2. Other Investigational Vaccines	
Вакцина	Комментарии
INO-4800 (Inovio Pharmaceuticals) [22]. ДНК-вакцина, введение двух доз	Стабильна при комнатной температуре более одного года; транспортировка в замороженном виде не требуется; промежуточные результаты исследований фазы I на человеке (n=40): благоприятный уровень безопасности и иммуногенности; исследование расширено – в него включены испытуемые из старших возрастных групп [23]. В настоящее время идет исследование фазы II/III (INNOVATE); исследование фазы II предполагает оценку схемы введения двух доз (1 мг или 2 мг) и сравнение с плацебо у 400 участников. Грант от Фонда Билла и Мелинды Гейтс (Bill and Melinda Gates Foundation) для ускорения тестирования и масштабирования производства смарт-устройства (Collectra ZPSP) для внутрикожного введения вакцины; компания также получила финансовую поддержку от Министерства обороны США
CVnCoV (CureVac) [24]. мРНК-вакцина, введение двух доз	Исследование фазы IIb/III (HERALD) мРНК-вакцины 12 мкг (введение двух доз на 1-е и 29-е сутки) в ряде стран Европы и Латинской Америки началось в декабре 2020 г., в исследовании должны принять участие 35 тыс. человек. Производство осуществляется совместно с Bayer, GlaxoSmithKline и Novartis
Адьювантная рекомбинантная вакцина (Sanofi и GSK) [25]	Готовится проведение многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования по подбору дозы у взрослых старше 18 лет для оценки безопасности, реактогенности и иммуногенности двух инъекций вакцины, выполняемых с интервалом в 21 день. В исследовании примут участие равные по численности группы взрослых в возрасте 18–59 лет и старше 60 лет. В рамках запущенного в первом квартале 2021 г. исследования планируется скорректировать антигенный состав вакцины, чтобы получить оптимальный иммунный ответ у взрослых из старшей возрастной группы. Проведенное ранее исследование фазы I/II продемонстрировало более слабый иммунный ответ у взрослых – по-видимому, вследствие недостаточной концентрации антигена
Адьювантная вакцина CpG 1018 (Clover и Dynavax) [26]	Клиническое исследование фазы II/III разрабатываемой компанией Clover субъединичной вакцины S-Trimer COVID-19 с адьювантной системой CpG 1018 компании Dynavax запланировано на начало 2021 г.

Таблица 2. Другие исследуемые вакцины (продолжение) Table 2. Other Investigational Vaccines (continuation)	
Вакцина	Комментарии
Мультипептидная пептидная вакцина UB-612 (COVAXX [United Biomedical, Inc]) [27]	Содержит аминокислотные последовательности рецепторсвязывающего домена SARS-CoV-2; в состав также входят искусственные эпитопные пептиды Th и CTL, полученные из субъединицы S2, мембраны и нуклеопротеиновых фрагментов структурных белков SARS-CoV-2 для индукции ответа клеток памяти, активации Т-лимфоцитов и осуществления эффекторных функций в отношении SARS-CoV-2. Клинические испытания фазы II на Тайване и фазы II/III в Бразилии начались в первом квартале 2021 г.
HaloVax (Hoth Therapeutics; Voltron Therapeutics) [28]	Совместный проект с Центром вакцинации и иммунотерапии при Массачусетской больнице общего профиля (Vaccine and Immunotherapy Center at Massachusetts General Hospital); применение платформы VaxCelerate на основе самособирающихся частиц позволяет использовать один и тот же иммуноадъювант в комбинации с разными иммунными мишенями, что дает возможность сократить срок разработки вакцины
Вакцина против SARS-CoV-2 на основе наночастиц (Ufovax) [29]	Разработка прототипа вакцины с использованием платформы на основе самособирающихся белковых наночастиц (1c-SapNP)
PDA0203 (PDS Biotechnology Corp) [30]	Для разработки вакцины используется обеспечивающая активацию Т-лимфоцитов платформа Versamune
CoVLP (Medicago и GlaxoSmithKline) [31]	Комбинация рекомбинантных вирусоподобных частиц коронавируса компании Medicago (rCoVLP) и адъювантной системы компании GSK. Клинические исследования фазы III начались в марте 2021 г.; планируется набрать 30 тыс. участников – сначала здоровых взрослых в возрасте 18–65 лет, а затем индивидов в возрасте старше 65 лет с сопутствующими заболеваниями. Клинические исследования пройдут в 10 странах, начиная с Канады и США
Covaxin (BBV152; Bharat Biotech и Ocugen) [32]	Цельновирионная инактивированная вакцина-кандидат против COVID-19. Разработана и изготовлена на предприятии Bharat Biotech 3-го уровня биологической безопасности. Объявлено о совместной разработке вакцины для рынка США с компанией Ocugen. Разрешение на экстренное применение в Индии получено в январе 2021 г. после завершения набора участников клинического исследования фазы III (n~25 800). Промежуточные результаты исследования фазы III в Индии продемонстрировали эффективность 81%
Вакцина на основе рекомбинантного аденовирусного вектора (Ad5; Sinopharm, Китай) [33]	Одобрена в Китае и Саудовской Аравии; предварительные данные: эффективность 86%; исследование фазы II: сероконверсия нейтрализующих антител наблюдается у 59% и 47% участников в группах, получивших две дозы вакцины; сероконверсия связывающих антител наблюдается у 96–97% участников; наличие специфического Т-клеточного ответа отмечено у 88–90% участников
CoronaVac (вакцина на основе вектора Ad5; Sinovac, Китай) [34]	Ограниченное применение в Китае. Промежуточные результаты клинических исследований фазы III в отношении показателей эффективности значительно варьируют. Исследование, проведенное в Бразилии, продемонстрировало эффективность 50–90%. При этом данные клинического исследования в Турции демонстрируют эффективность 91,25% (n=7,371; проанализированы данные 1322 участников – 752 получивших вакцину и 570 получивших плацебо)
Векторные вакцины rAd26 (замороженная) и rAd5 (лиофилизированная) (Спутник V; НИЦЭМ имени Н.Ф. Гамалеи) [35]	Одобрены в России. Вектор каждой из вакцин несет ген полноразмерного спайкового (S) гликопротеина SARS-CoV-2. В ходе клинического исследования фазы III испытуемым вводили две дозы с интервалом в 21 день (сначала rAd26, а затем rAd5); соотношение получивших вакцину (n=16 501) и плацебо (n=5 476) составило 3:1. Промежуточный анализ результатов, полученных через 21 сут после введения 1-й дозы (т.е. в день введения 2-й дозы), продемонстрировал наличие подтвержденной инфекции COVID-19 у 0,1% участников, получивших вакцину, и у 1,3% участников, получивших плацебо, что говорит об эффективности 91,3%
hAd5 T-cell (ImmunityBio и NantKwest) [36]	Продолжаются клинические исследования фазы I; вакцина нацелена на активацию Т-клеточного ответа и формирование антител к внутреннему белку нуклеокапсида (N) и поверхностному спайковому белку (S) SARS-CoV-2 соответственно. Такие двойные конструкции обуславливают способность вакцины-кандидата обеспечивать формирование устойчивого долгосрочного иммунитета за счет стимуляции выработки в организме пациентов антител к S- и N-белкам. Исследования фазы I были расширены – они предусматривают применение вакцины для первичной вакцинации SC с последующим применением оральной или сублингвальной бустерной вакцины комнатной температуры с целью формирования комплексной иммунной защиты, а также системного и местного иммунитета

**Таблица 2. Другие исследуемые вакцины (окончание)**  
Table 2. Other Investigational Vaccines (end)

Вакцина	Комментарии
MRT5500 (Sanofi и Translate Bio) [37]	Вакцина-кандидат на основе мРНК; проведенные осенью 2020 г. доклинические исследования продемонстрировали эффективность в отношении выработки нейтрализующих антител при применении схемы введения двух доз с интервалом в 3 нед. Несмотря на это, компания Sanofi объявила, что вакцина будет готова к клиническим испытаниям не раньше второго полугодия 2021 г., и что она может быть использована на более позднем этапе наравне с другими вариантами
AG0302-COVID19 (AnGes и Brickell Biotech) [38]	Адьювантная ДНК-вакцина проходит клинические исследования фазы I/II в Японии; сбор данных запланирован на первый квартал 2021 г.; планируется переход к исследованиям фазы III в США и Южной Америке
Вакцина против SARS-CoV-2 на основе наночастиц ферритина (spFN) с адьювантной системой ALFQ (Армейский научно-исследовательский институт имени Уолтера Рида – Walter Reed Army Institute of Research) [39]	Клиническое исследование фазы I началось 1 апреля 2021 г. Доклинические исследования на обезьянах показали, что введение двух доз вакцины обеспечивает высокий уровень антител. Планируется разработка новой версии вакцины, в составе которой будут присутствовать белки других коронавирусов
EPV-CoV-19 (EpiVax)	Субъединичная вакцина, направленная на Т-клеточные эпитопы. Завершены валидационные доклинические исследования. Клинические исследования должны начаться в первые месяцы 2021 г.
Вакцины-кандидаты V590 и V591 (Merck) [40]. Разработка вакцины приостановлена	V590 и V591 (субъединичные вакцины): исследования фазы I показали, что иммунный ответ был хуже, чем при естественной инфекции или при применении других вакцин против SARS-CoV-2

Реферат подготовлен по статье «COVID-19 Vaccines», опубликованной на сайте <https://emedicine.medscape.com/article/2500139-overview>

## Литература / References

1. Coronavirus Vaccine Tracker. *The New York Times*. <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>. Accessed: March 18, 2021.
2. McClung N, Chamberland M, Kinlaw K et al. The Advisory Committee on Immunization Practices' Ethical Principles for Allocating Initial Supplies of COVID-19 Vaccine – United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69 (47): 1782–6.
3. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19 (5): 305–6.
4. Lurie N, Saville M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med* 2020; 382 (21): 1969–73.
5. Koirala A, Joo YJ, Khatami A et al. Vaccines for COVID-19: The current state of play. *Paediatr Respir Rev* 2020; 35: 43–9.
6. Jayanathan M, Afkhami S, Smail F et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol* 2020; 20 (10): 615–32.
7. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, and the, C4591001 Clinical Trial Group. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383 (27): 2603–15.
8. Pfizer and BioNTech confirm high efficacy and no serious safety concerns through up to 6 months following second dose in updated topline analysis of landmark COVID-19 vaccine study. Pfizer 2021. Apr 01. <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-confirm-high-efficacy-and-no-serious>
9. Amit S, Regev-Yochay G, Afek A et al. Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *Lancet* 2021; 397 (10277): 875–7.
10. Dagan N, Barda N, Kepten E et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* 2021; 384:1412–23.
11. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, and the, COVE Study Group. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* 2021; 384 (5): 403–16.
12. Moderna provides clinical and supply updates on COVID-19 vaccine program ahead of 2nd annual vaccines day. Moderna 2021. Apr 14. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-provides-clinical-and-supply-updates-covid-19-vaccine>
13. Doria-Rose N, Suthar MS, Makowski M, and the, mRNA-1273 Study Group. Antibody Persistence through 6 Months after the Second Dose of mRNA-1273 Vaccine for Covid-19. *N Engl J Med* 2021. Apr 6 [Epub ahead of print].
14. Wu K, Choi A, Koch M et al. Variant SARS-CoV-2 mRNA vaccines confer broad neutralization as primary or booster series in mice. *bioRxiv* 2021. Apr 13.
15. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G et al. Interim Results of a Phase 1–2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2021. Jan 13 [Epub ahead of print].
16. COVID-19 vaccine Ad26.COV2.S Sponsor Briefing Document for the FDA Vaccines and Related Biological Products advisory Committee. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/media/146217/download>. Accessed: February 26, 2021.
17. Keech C, Albert G, Cho I et al. Phase 1–2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med* 2020; 383 (24): 2320–32.
18. Novavax confirms high levels of efficacy against original and variant COVID-19 strains in United Kingdom and South Africa Trials. Novavax 2021. Mar 11. <https://ir.novavax.com/news-releases/news-release-details/novavax-confirms-high-levels-efficacy-against-original-and-0>
19. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, and the, Oxford COVID Vaccine Trial Group. 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.
20. Robbins R, Mueller B. After Admitting Mistake, AstraZeneca Faces Difficult Questions about Its Vaccine. *The New York Times* 2020. Nov 25. <https://www.nytimes.com/2020/11/25/business/coronavirus-vaccine-astrazeneca-oxford.html>
21. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, and the, Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet* 2021; 397 (10277): 881–91.

22. Safety, immunogenicity, and efficacy of INO-4800 for COVID-19 in healthy seronegative adults at high risk of SARS-CoV-2 Exposure. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04642638>. Accessed: December 9, 2020.
23. Tebas, P, Yang S, Boyer JD et al. Safety and immunogenicity of INO-4800 DNA vaccine against SARS-CoV-2: A preliminary report of an open-label, phase 1 clinical trial. *E Clinical Medicine* 2020. Dec 23. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100689
24. CVnCoV – CureVac’s mRNA-based vaccine candidate against COVID-19. *CureVac*. <https://www.curevac.com/en/covid-19>. Accessed: February 3, 2021.
25. Sanofi and GSK initiate new phase 2 study of their adjuvanted recombinant protein-based COVID-19 vaccine candidate. *Sanofi* 2021. Feb 22. <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2021/2021-02-22-11-40-00>.
26. Clover and Dynavax announce planned global phase 2/3 efficacy trial of adjuvanted COVID-19 vaccine candidate. *Dynavax* 2021. Feb 01. <https://investors.dynavax.com/news-releases/news-release-details/clover-and-dynavax-announce-planned-global-phase-23-efficacy>
27. A study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of UB-612 COVID-19 vaccine. *ClinicalTrials.gov*. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04545749>. Accessed: December 14, 2020.
28. HaloVax – VaxCelerate. *Hoth Therapeutics*. <https://hoththerapeutics.com/pipeline/halo-vax/>. Accessed: November 21, 2020.
29. UfoVax announces its self-assembling nanoparticles as the next-generation vaccine solution for COVID-19. *UfoVax* 2020. Sep 17. <https://www.ufoVax.com/ufoVax-announces-its-self-assembling-nanoparticles-as-the-next-generation-vaccine-solution-for-covid-19/>
30. PDS Pipeline Overview – Infectious Disease (PDS0203). *PDS Biotechnology*. <https://www.pdsbiotech.com/pipeline/infectious-disease>. Accessed: November 21, 2020.
31. Medicago and GSK announce start of phase 2/3 clinical trials of adjuvanted COVID-19 vaccine candidate. *Medicago* 2020. Nov 12. <https://www.medicago.com/en/newsroom/medicago-and-gsk-announce-start-of-phase-2-3-clinical-trials-of-adjuvanted-covid-19-vaccine-candidate>
32. Ocugen’s COVID-19 vaccine codevelopment partner, Bharat Biotech shares phase 3 interim results of Covaxin, demonstrates efficacy of 81%. *Ocugen, Inc*. 2021. Mar 03. <https://ir.ocugen.com/node/9341/pdf>
33. Zhu FC, Guan XH, Li YH et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396 (10249): 479–88.
34. Piecemeal data releases threaten to undermine Sinovac’s COVID-19 vaccine. *Reuters*. 2020 Dec 28. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-sinovac/piecemeal-data-releases-threaten-to-undermine-sinovacs-covid-19-vaccine-idUSKBN2920QQ>
35. 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. Feb 02.
36. ImmunityBio and NantKwest announce FDA authorization to study hAd5 T-cell COVID-19 vaccine for combination of subcutaneous, oral and sublingual boost to induce T-cell, mucosal, and antibody immunity. *Immunity Bio, Inc*. 2021. Feb 11. <https://immunitybio.com/immunitybio-and-nantkwest-announce-fda-authorization-to-study-had5-t-cell-covid-19-vaccine-for-combination-of-subcutaneous-oral-and-sublingual-boost-to-induce-t-cell-mucosal-and-antibody-immunity/>
37. Sanofi’s mRNA COVID-19 vaccine candidate not ready this year – CEO. *Reuters* 2021. Feb 13. <https://www.reuters.com/article/uk-health-coronavirus-sanofi-vaccines-idUKKBN2AD0PT>.
38. AnGes and Brickell Biotech Announce a Collaboration Agreement for the Development of a Novel DNA Vaccine Candidate for COVID-19 in the U.S. *Brickell Biotech* 2020. Sep 08. <https://ir.brickellbio.com/news/detail/35/anges-and-brickell-biotech-announce-a-collaboration>
39. SARS-CoV-2 spike ferritin nanoparticle (spFN) vaccine with ALFQ adjuvant for prevention of COVID-19 in healthy adults. *ClinicalTrials.gov*. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04784767>. Accessed: April 5, 2021.
40. Merck discontinues development of SARS-CoV-2/COVID-19 vaccine candidates; continues development of two investigational therapeutic candidates. *Merck* 2020. Jan 25. <https://www.merck.com/news/merck-discontinues-development-of-sars-cov-2-covid-19-vaccine-candidates-continues-development-of-two-investigational-therapeutic-candidates/>
41. Galloway SE, Paul P, MacCannell DR et al. Emergence of SARS-CoV-2 B.1.1.7 Lineage – United States, December 29, 2020–January 12, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021; 70 (3): 95–9.
42. Xie X, Zou J, Fontes-Garfias CR et al. Neutralization of N501Y mutant SARS-CoV-2 by BNT162b2 vaccine-elicited sera. *bioRxiv* 2021. Jan 7. DOI: 10.1101/2021.01.07.425740
43. Liu Y, Liu J, Xia H et al. Neutralizing Activity of BNT162b2-Elicited Serum – Preliminary Report. *N Engl J Med* 2021. Feb 17. DOI: 10.1056/NEJMc2102017
44. Muik A, Wallisch AK, Sanger B et al. Neutralization of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 pseudovirus by BNT162b2 vaccine-elicited human sera. *Science* 2021; 371 (6534): 1152–3. DOI: 10.1126/science.abc6105
45. Tada T, Dcosta BM, Samanovic-Golden M et al. Neutralization of viruses with European, South African, and United States SARS-CoV-2 variant spike proteins by convalescent sera and BNT162b2 mRNA vaccine-elicited antibodies. *bioRxiv* 2021. Feb 7. DOI: 10.1101/2021.02.05.430003
46. Wu K, Werner AP, Koch M et al. Serum Neutralizing Activity Elicited by mRNA-1273 Vaccine. *N Engl J Med* 2021. Mar 17. DOI: 10.1056/NEJMc2102179
47. Emary KRW, Golubchik T, Aley PK, and the, COVID-19 Genomics UK consortium, AMPHEUS Project., et al. Efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine against SARS-CoV-2 variant of concern 202012/01 (B.1.1.7): an exploratory analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2021. Mar 30.
48. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, and the, NGS-SA Group Wits-VIDA COVID Group. Efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 Covid-19 Vaccine against the B.1.351 Variant. *N Engl J Med* 2021. Mar 16.

Статья поступила в редакцию / The article received: 19.04.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 27.05.2021