

инфектологии: сборник материалов межвузовской научно-практической конференции, 30 октября 2020 г. – Гродно, 2020. – С. 29 – 32.

2. Жмакин, А.И. Микробиология / А.И. Жмакин, М.В. Горецкая. – Гродно: ГрГМУ, 2019. – 436 с.

3. Разработка вакцин для профилактики коронавирусной инфекции: от SARS и MERS до COVID-19 / Й. Д. Ли, В. Ю. Чи, Ц. Х. Су [и др.] // *Juvenis Scientia*. – 2020. – Т. 6. – № 6. – С. 41-80.

4. Soleimanpour, S. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? / S. Soleimanpour, A. Yaghoubi // *Expert Rev Vaccines*. – 2021. – 20 (1). – P. 23-44.

5. <https://gogov.ru/covid-19/world>

6. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>

7. https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/Status_COVID_VAX_19August2021.pdf

8. https://ru.wikipedia.org/wiki/AstraZeneca_COVID-19

9. https://ru.abcdef.wiki/wiki/Janssen_COVID-19_vaccine

10. <https://noi.md/ru/zdorovie/uchenye-vakcina-janssen-ne-jeffektivna-protiv-shtamma-delta?prev=1+>

11. <https://ru.sputnik.kz/spravka/20210428/16909264/vaktsina-sinopharm.html>

СТРАТЕГИИ РАЗРАБОТКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ВАКЦИН ОТ SARS-COV-2

Горецкая М.В., Шейбак В.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им. С.И. Гельберга

Актуальность. По мере того, как знания о патогенезе коронавируса SARS-CoV-2 (*Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2*) и взаимодействиях с иммунной системой продолжают развиваться, различные лекарственные препараты-кандидаты изучаются и проходят клинические испытания. Потенциальные вакцины и терапевтические средства против SARS-CoV-2 включают моноклональные антитела, противовирусные и антигенные белки, пептиды, генно-инженерные вирусы и др.

Стратегии разработки противовирусных вакцин можно разделить 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 [3].

Цель. Систематизировать стратегии разработки противовирусной вакцины против SARS-COV-2.

Вакцины первого поколения – живые аттенуированные вакцины привлекают внимание из-за их способности вызывать высокий иммуногенный ответ, который возникает из-за присутствия природного антигенного материала. Несколько аттенуированных вирусных вакцин от SARS-CoV-2 (разработанные *Indian Immunologicals Ltd* и университетом Гриффита, университетом Мехмет Али Айдынлар и *Meissa Vaccines*), в том числе вакцина,

основанная на платформе RSV (респираторно-синцитиального вируса), проходят доклинические исследования [2]. Вакцина COVI-VAC, разработанная *Codagenix Inc.*, вступает в фазы клинических испытаний в Великобритании [1]. Запланированы испытания для изучения защитного эффекта вакцинации БЦЖ от SARS-CoV-2. 20 апреля 2020 года началось тестирование этого кандидата на IV этапе с участием 1800 человек. В исследование принимают участие представители из Гарвардской школы общественного здравоохранения, Онкологического центра в Хьюстоне, Медицинского центра *Cedars Sinai* в Лос-Анджелесе и др. Первичные результаты этого исследования ожидаются в ноябре 2021 года [3]. Основная проблема живой аттенуированной вакцины – риск мутации, которая может вызвать повышенную вирулентность.

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 различных этапах клинических испытаний, среди них вакцина *BBIBP-CorV* (*Sinopharm*, произведенная в Пекинском институте 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. [1]. 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 [2]. *Sinovac* и *Sinopharm* получили официальное одобрение ВОЗ на применение среди населения.

Вакцины второго поколения (белковые субъединичные и векторные вакцины). При разработке субъединичной вакцины от коронавируса использовались различные 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 [3].

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. Т-клеточный ответ против белков субъединиц S, M и N оказался наиболее доминирующим и продолжительным при SARS-CoV-2, и их субъединичные вакцины широко

исследуются в клинических испытаниях [2] как например, субъединичная вакцина *Vaxart*, вакцина *COVID-19 S-Trimer (SCB-2019)*, рекомбинантная моновалентная вакцина *COVAX19* с адьювантом *Advaх-SM*, вакцина *KBP-COVID-19* (окончательный результат по исследованию получают в декабре 2021 года), пептидная вакцина *Ii-Key* – пептид из четырех аминокислот, который синтетически связан со специфическими эпитопами целевого антигена [3].

Вакцины второго поколения на основе векторов с потенциалом индукции иммунного ответа. Существует несколько вирусных векторов, используемых в качестве средства доставки, включая модифицированный вирус осповакцины анкара, аденовирус, ретровирусный вектор, лентивирусный вектор и сендаивирол [3]. Реплицирующиеся векторы обычно получают из аттенуированных вирусов или штаммов вирусов, разработанных для вакцинации, и переносят ген, экспрессирующий вирусный белок, обычно вирусный спайковый белок [1]. *Sputnik V (Gam-COVID-Vac)*, разработанный Исследовательским институтом Гамалея, основан на двух рекомбинантных аденовирусных векторах *rAd5* и *rAd26*, содержащие ген белка S SARS-CoV-2 [1]. *Janssen Pharmaceutica* производит вакцину на основе рекомбинантного аденовируса (*Ad26*). Нереплицирующейся векторной вакциной в клинических испытаниях фазы III, спонсируемой Оксфордским университетом и *AstraZeneca*, является вакцина *ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)* на основе аденовирусного вектора с дефицитом репликации 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 [3].

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 иммунные ответы в экспериментальных моделях, включая увеличение продукции IL-2, IFN, цитотоксического Т. лимфоциты, CD8⁺ и CD4⁺ Т-клеточные ответы [3]. Вакцины на основе мРНК являются многообещающей альтернативой обычным белковым или цельновирусным вакцинам, благодаря их безопасности, высокой эффективности для создания иммунного ответа, а также быстрому и дешевому производству [2]. 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 (BioNTech SE и Pfizer)* и мРНК-1273 (*Moderna*) [1].

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 [1]. 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 [3].

ДНК-вакцины легко производятся в больших количествах, обычно они состоят из плазмидного вектора, кодирующего целевую молекулу вакцины, и 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 адъюванта, который способствует усилению адаптивного иммунного ответа [2]. Белок S используется в качестве антигена всех ДНК-вакцин, которые в настоящее время проходят клинические испытания. Согласно ВОЗ такие вакцины разрабатываются американской компанией *Inovio*, компанией *Zyudus Cadila*, находящейся в Индии, компаниями в Италии *Takis*, *Evvivax* и *Applied DNA Sciences*, в Японии университетом Осаки. В настоящее время разработаны 22 ДНК-вакцины; 5 оцениваются или будут оцениваться в фазе испытаний I / II и 2 в фазе I [1].

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) [Chung, 2021]. Состав вакцины с наночастицами имеет преимущество перед введением только молекулярных вакцин, поскольку полезная нагрузка защищена от незрелой деградации и непреднамеренных мишеней, таких как макрофаги [2], кроме того, для лиофилизированных наночастиц не требуется хранение 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 префузионным белком используется с адъювантом *Matrix-M*, для усиления иммунных ответов и индукции высоких уровней нейтрализующих ответов антител [3].

Выводы. 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.

Литература

1. Bakhiet, M. SARS-CoV-2: Targeted managements and vaccine development // M. Bakhiet, S. Taurin//Cytokine Growth Factor Rev. – 2021. – V. 58. – P. 16–29.
2. 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. – V. 170. – P. 1-25.
3. Soleimanpour, S. COVID-19 vaccine: where are we now and where should we go? / S. Soleimanpour, A. Yaghoubi //Expert Rev Vaccines. – 2021. – 20 (1). – P. 23-44.

АНТИТЕЛА ПРОТИВ SARS-COV-2

Горецкая М.В., Шейбак В.М.

Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь
Кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии им.С.И.Гельберга

Актуальность. Опосредованный антителами гуморальный иммунитет имеет решающее значение для предотвращения повторных вирусных инфекций, а нейтрализующие антитела специфичны и эффективны для нацеливания на вирус. Этот классический подход адаптивной профилактики применяется ко многим инфекционным заболеваниям, включая SARS-CoV, MERS-CoV и инфекции H1N1 [4]. В-клеточный иммунный ответ у пациентов с SARS-CoV-2 возникает через неделю после первого симптома. Сначала, как правило, вырабатываются антитела против белка N нуклеокапсида SARS-CoV. В течение 4-8 дней после первых симптомов появляются антитела против белка S. Синтез нейтрализующих антител к белку S начинается на второй-третьей неделе [5].

Цель. Оценить эффективность антител против SARS-CoV-2.

Белок S SARS-CoV-2 является основным индуктором нейтрализующих антител. Моноклональные антитела против белка S бамланивимаб, казирививимаб и имдевимаб были одобрены FDA еще в ноябре 2020 года. В тоже время продолжается поиск новых моноклональных антител против белка S. Среди них такие как 80R, CR3014, CR3022 и m396, находящиеся в стадии разработки. CR3022 в настоящее время тестируется на сродство с рецептор-связывающим доменом RBD белка S SARS-CoV-2 и показали нейтрализацию с помощью комбинированной терапии с CR3014, а 80R и m396 также показали мощную перекрестно-реактивную нейтрализацию при SARS-CoV. Четыре исходных человеческих моноклональных антитела (B5, B38, H2 и H4) от выздоравливающего пациента показали связывание с RBD SARS-CoV-2, что привело к высокой нейтрализации вируса [4].

Пассивная иммунотерапия с использованием плазмы выздоравливающих пациентов считается многообещающим вариантом лечения инфекций SARS-CoV-2. ВОЗ и FDA разрешили плазменную терапию для тяжелых состояний в случае неэффективности препаратов. В настоящее время проводятся