COVID-19 (SARS-CoV-2) – ОТ ДИАГНОСТИКИ ДО ВАКЦИНЫ

УДК 615.37
БАК 03.00.02

Смирнов И.В., д.х.н., ИБХ им. академиков М.М.Шемакина и Ю.А.Овчинникова, smirnov@ibch.ru

Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, унесла жизни более 750 тыс. человек по всему миру. Для этого вируса характерна высокая контагиозность, что привело к его широкому распространению по планете. По состоянию на 27 августа 2020 года инфицировано более 24,5 млн человек в 215 странах и территориях. В РФ зарегистрировано 975,5 тыс. случаев заражения SARS-CoV-2 [1]. Для успешной борьбы с возникшей пандемией необходимы два фактора: быстрая и своевременная диагностика и создание эффективной вакцины, способной подготовить организм к возможной встрече с возбудителем заболевания.

ДИАГНОСТИКА КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Для диагностики COVID-19 используют два основных метода: анализ на наличие вирусной РНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) и метод иммуноферментного анализа, позволяющий обнаружить антитела к вирусу. Каждый из этих методов имеет свои преимущества и недостатки.

Метод полимеразной цепной реакции был разработан более 30 лет назад и оказался настолько востребованным, что в 1993 году его создателю, Кэри Муллису (Kary Mullis), была вручена Нобелевская премия. Для проведения анализа берут образец из носа или зева и выделяют РНК, которую с помощью реакции обратной транскрипции превращают в комплементарную ей ДНК. Затем проводят амплификацию ДНК методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием специальных зондов с флуоресцентными метками. Если в образце присутствует вирусная РНК, то происходит свечение, которое тем сильнее, чем выше концентрация нуклеиновой кислоты. Если свечения нет либо оно находится на статистически недостоверном уровне, то пациент признается незараженным (рис.1а). Основное преимущество метода ПЦР – очень высокая чувствительность: он позволяет определять единичные молекулы нуклеиновой кислоты в образце. Для диагностики коронавирусной инфекции это имеет чрезвычайно важное значение, поскольку дает возможность определять вирус на самых ранних стадиях заражения. В то же время метод ПЦР обладает недостаточно высокой точностью. Связано это с тем, что коронавирус принадлежит к классу РНК-содержащих вирусов, а выделение РНК в хорошем качестве в потоковом режиме представляет собой очень сложную задачу. Поэтому существует вероятность того, что РНК из образца будет повреждена, и ПЦР станет недостаточно эффективной.

Мощный способ определения того, каким образом организм реагирует на заражение коронавирусом, – имму-

ноферментный анализ (ИФА). Этот метод значительно менее чувствителен по сравнению с ПЦР-тестом, однако он позволяет определять заражение даже в случае бессимптомного протекания заболевания. Среди разновидностей метода ИФА – экспресс-тест-полоски, а также количественные лабораторные анализы на наличие ранних антител IgM или поздних антител IgG.

Рассмотрим вариант экспресс-полосок. Для анализа у пациента отбирают образец крови, который наносится на специальную пластинку, содержащую зону с нанесенными антигенами SARS-COVID-19, меченными красителем, чаще всего коллоидным золотом. Антигены не иммобилизованы на носителе, но способны двигаться вместе с жидкостью. Если в образце крови присутствуют антитела, то образуется комплекс "антиген–антитело". Образовавшиеся комплексы, а также свободные антигены двигаются с подвижной фазой в сторону двух тестовых зон. Верхняя зона содержит жестко закрепленные антитела, специфичные к антигену коронавируса, который находился в первой зоне, а нижняя – жестко закрепленные антитела, специфичные к детектирующим антителам. Таким образом, если у пациента есть антитела к коронавирусным антигенам, образуется комплекс из трех соединений: антитело из крови, антиген и антитело, специфическое к антителам. Эти тройные комплексы концентрируются на уровне нижней полоски, при этом появляется окрашивание. Несвязанные антигены проходят дальше, и в следующей зоне происходит связывание с детектирующими антителами – появляется вторая полоска (рис.1б). Последняя реакция необходима для демонстрации того, что метод работает. Другими словами, могут реализоваться три возможные ситуации: две полоски, одна полоска или ни одной полоски. Две полоски говорят о том, что тест прошел удачно и у пациента есть антитела к коронавирусным антигенам. Если образовалась только одна контрольная

Рис.1. Схема анализа методом ПЦР (а), ИФА с использованием экспресс-полосок (б) и количественного лабораторного ИФА (в)

полоска – тест прошел удачно, но антител к антигенам коронавируса нет, т.е. пациент не встречался с корона-вирусной инфекцией. Отсутствие полосок говорит о том, что тест прошел неудачно.

Более сложный, но более точный метод – лабора-торный анализ на специфические антитела к антиге-нам коронавируса. На рис.1в представлена диаграмма, на которой показано развитие иммунного ответа при попадании вирусного или какого-либо иного антигена в организм. На первом этапе, т.е. спустя 3–4 дня после заражения, возникает первичный иммунный ответ и появляются антитела класса IgM, представляющие собой комплексы из пяти мономеров. Эти антитела обладают невысокой специфичностью, но, поскольку каждое антитело состоит из пяти мономеров и содер-жит десять связывающих центров, осуществляется достаточно эффективное связывание. Образовавшийся иммунокомплекс сигнализирует организму о наличии

заражения. Этот сигнал побуждает организм к нара-ботке более специфичных антител – иммуноглобулинов класса IgG, которые появляются в крови пациента при-мерно с 7-го дня после заражения. Благодаря высокой специфичности, IgG способны избирательно взаимо-действовать с антигеном при значительно более низких концентрациях. Если спустя какое-то время в организм попадет точно такой же антиген, через 1–2 дня возникнет очень сильный специфичный вторичный ответ имму-ноглобулинов класса G, при этом иммуноглобулины класса М будут значительно менее активны. Таким обра-зом, наличие ранних иммуноглобулинов класса М либо поздних иммуноглобулинов класса G свидетельствует о той или иной стадии протекания заболевания.

Общая схема тестирования приведена на рис.1в. В каждую лунку планшета на специальную подложку наносится антиген, который чаще всего, хотя и не обя-зательно, представляет собой спайк-белок. Если в сыво-

Рис.2. Основные методы диагностики COVID-19 [2]

ротке крови пациента содержит антитела, специфичные к вирусу SARS-CoV-2, то происходит связывание. На следующем этапе в лунку добавляют специальные детектирующие антитела, меченные пероксидазой хрена, и в лунках, где содержатся комплексы с антителами, появляется окрашивание, которое тем сильнее, чем больше антител к специфичным антигенам.

В Институте биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН создано четыре варианта тест-систем для обнаружения антител против коронавируса SARS-CoV-2 на основе рекомбинантного поверхностного вирусного спайк-белка (S-белка), участвующего в проникновении пато-

гена в клетки человека, и рекомбинантного высокочувствительного N-антигена вируса (белок нуклеокапсида SARS-CoV-2). Эти тест-системы способны обнаруживать в сыворотке или плазме крови человека антитела сразу трех разных классов (IgM, IgG, IgA), что значительно повышает специфичность тестов. Разработанная система уже протестирована в клинических условиях в ЦКБ РАН на сыворотках больных COVID-19.

Очевидно, что описанные выше методы имеют свои достоинства и недостатки. Но самое важное – эффективность диагностики зависит от стадии заболевания (рис.2) [2]. Использование метода ПЦР имеет смысл только на начальных этапах развития, а также в инку-

Табл.1. Существующие противовирусные вакцины

Вакцина	Аттенуированные	Инактивированные	Субъединичные		Рекомбинантные
Характеристики	С инактивированными генами, ответственными за образование фактора вирулентности	Вирусы, убитые физическими или химическими способами	Состоят из одного или нескольких очищенных поверхностных иммуногенных белков патогенного организма		Пептидные синтетические вакцины; комбинированные ДНК-вакцины; РНК-вакцины; вакцины на основе вирусных векторов; вакцины на основе вирусоподобных частиц
			Иммуногены из разрушенного патогенного организма	Иммуногены синтезированы методами генной инженерии	
Примеры	Чума, сибирская язва, полиомиелит и др.	Коклюш, холера, клещевой энцефалит и др.	Грипп	Гепатит В	Вирусы Зика, Эбола, ВПЧ

бационном периоде, когда никаких проявлений еще нет и не сформировалось ни ранних, ни поздних антител. Спустя несколько дней после инкубационного периода и начала заболевания имеет смысл тестировать на ранние антитела иммуноглобулина класса М и только через 10–12 дней – на иммуноглобулины класса G.

ПЛАТФОРМЫ ДЛЯ СОЗДАНИЯ КАНДИДАТНЫХ ВАКЦИН

Перед медициной стоит задача подготовить иммунную систему к возможности атаки коронавирусом до того, как произошло реальное заражение. Эту роль выполняет вакцина. В табл.1 приведена общая классификация существующих противовирусных вакцин. Ряд вакцин так или иначе связаны с живым, но ослабленным вирусом – это так называемые аттенуированные вакцины. Аттенуированные штаммы получают путем инактивации генов, ответственных за образование фактора вирулентности. К таким вакцинам относятся, например, паротитная, сибиреязвенная и противотуберкулезная вакцины. Однако применение аттенуированных вакцин ограничено ненулевой вероятностью заражения вирусом и появлением реального заболевания. Чтобы этого избежать, вирусы убивают физическими (тем-

пература, УФ, ионизирующее излучение) или химическими (формалин, фенол, р-пропиолактон) способами, получая инактивированные вакцины. Принципиально иной путь – получение полностью искусственных, или рекомбинантных, вакцин. Рекомбинантные вакцины включают пептидные синтетические вакцины, комбинированные ДНК- и РНК-вакцины, вакцины на основе вирусных векторов, вакцины на основе вирусоподобных частиц и др.

При разработке вакцин необходимо учитывать специфику взаимодействия вируса с клеткой, механизм его проникновения в клетку хозяина. Для прикрепления к мембране и проникновения в клетку вирус использует спайк-белки (S-белки), которые выступают на его поверхности и эффективно взаимодействуют с человеческим ACE-2 рецептором. В структуре спайк-белка можно выделить несколько доменов: N-концевой домен, рецептор-связывающий домен и дополнительный домен SD1. Эти части молекулы наиболее доступны для клеток иммунной системы и для антител, поэтому именно они служат основным иммуногеном при создании различных вакцин. Уникальная ситуация для коронавируса SARS-CoV-2 заключается в его очень высокой эффективности с образованием прочного комплекса между рецептором и спайк-белком

РЕКЛАМА

IV Всероссийская конференция с международным участием “Аналитическая хроматография и капиллярный электрофорез”

Организаторы: Министерство науки и высшего образования РФ, Научный совет РАН по аналитической химии, Институт геохимии и аналитической химии им. В.И. Вернадского РАН, МГУ им. М.В. Ломоносова, Кубанский государственный университет, ООО НТЦ “БуАСен”

Конференция призвана обсудить вопросы, связанные с состоянием и перспективами развития аналитических возможностей методов хроматографии и капиллярного электрофореза, расширить научные связи ведущих и молодых, начинающих ученых, дать возможность ученым и практикам, работающим в области хроматографии и капиллярного электрофореза, обновить старые и установить новые контакты с коллегами. На конференции предполагается выступление ведущих специалистов в области хроматографического анализа с пленарными и ключевыми, а также с устными секционными докладами. Значительная часть оригинальных работ будет представлена в формате стендовых докладов.

В рамках конференции планируется проведение секционных, стендовых заседаний и круглых столов с участием ведущих специалистов, занимающихся развитием и применением методов и методик хроматографического анализа. Большое внимание будет уделено развитию гибридных и комбинированных методов, а также их применению в медицине, материаловедении, анализе объектов окружающей среды и др.

ТЕМАТИКА:

- теория и физико-химические основы хроматографических и электрофоретических процессов;
- селективность и эффективность разделения методами хроматографии и капиллярного электрофореза;
- состояние и перспективы инструментального обеспечения хроматографических и электрофоретических исследований;
- метрологическое обеспечение, хеометрика и обработка данных в хроматографии и капиллярном электрофорезе;
- сорбенты и материалы для хроматографии и электрофоретического анализа;
- практическое использование методов хроматографии и капиллярного электрофореза.

27 сентября – 3 октября 2020 г., Туапсе, санаторий “Орбита”

www.analytconf.ru

Табл.2. Основные типы кандидатных вакцин против SARS-COVID-19

	Субъединичные	ДНК	Комбинированные ДНК-белковые	Вирусоподобные
Иммуноген	Полноразмерный S-белок или его фрагменты (S1, NTD или RBD)	Генетическая конструкция, содержащая гены, кодирующие S-белок или его фрагменты	Полноразмерный S-белок или его фрагменты + генетическая конструкция, их кодирующая	Полноразмерный S-белок или его фрагменты + генетическая конструкция, их кодирующая
Обязательные дополнительные компоненты	Адъюванты (компонент, стимулирующий иммунный ответ на антиген)	Вирусные частицы (аденовирусы, поксивирусы). Липосомы. Полимерные носители (поликатионы)	Входят как обязательная составляющая часть вакцины. Липосомы. Полимерные носители (поликатионы)	Не требуются
Способ введения в организм	Инъекция (подкожная, внутримышечная)	Инъекция (подкожная, внутримышечная)	Инъекция (подкожная, внутримышечная)	Инъекция (подкожная, внутримышечная)
Иммунный ответ	В основном гуморальный, антитела против вирусной частицы	Гуморальный и клеточный, антитела против вирусной частицы, цитотоксические лимфоциты против инфицированных клеток	Гуморальный и клеточный, антитела против вирусной частицы, цитотоксические лимфоциты против инфицированных клеток	Гуморальный и клеточный, антитела против вирусной частицы, цитотоксические лимфоциты против инфицированных клеток
Недостатки	Дороговизна очистки, белок может иметь другую конформацию	Слабая иммуногенность, опасность интеграции в геном клетки	Сложность подбора оптимальных условий сборки частиц	Требуют специальной подготовки перед инъекцией
Достоинства	Стабильность и безопасность очищенного белка, не содержит балластных белков, способных вызвать иммунный ответ	Простота и дешевизна получения, не требуют особых условий хранения	Безопасность. Природоподобность. Высокая иммуногенность (240 субъединиц, несущих антиген). Наличие пространственной структуры. D ~40 нм (оптимальный размер антигена для АПК)	SUV (малые мономеллярные везикулярные) липосомы 50–90 нм имитируют вирусные частицы. Взаимодействуют с АПК. Индуцируют двойной В- и Т-клеточный иммунный ответ

вирусной частицы [3]. Это означает, что вакцины и препараты, которые позволят получать антитела к иммуногенным фрагментам, должны обладать константами связывания того же самого порядка и эффективно связываться со спайк-белком.

В табл.2 представлены основные типы кандидатных вакцин против SARS-COVID-19. К ним относятся ДНК-вакцины, которые в своем составе содержат полноразмерный спайк-белок либо его фрагменты, ДНК-вакцины на основе аденовирусных частиц, субъединичные вакцины, содержащие набор белков-иммуногенов, которые являются частью спайк-белка вируса, и вакцины на основе вирусоподобных частиц.

Наиболее простой тип вакцин – субъединичные вакцины, в которых основным действующим веществом иммуногена служит полноразмерный S-белок либо его фрагменты, образующие наиболее доступные домены на поверхности вируса. Обязательным дополнительным компонентом таких вакцин являются адъюванты, то есть вещества, усиливающие иммунный ответ на введение вакцины. Применение адъювантов необходимо для того, чтобы заставить иммунную систему отреагировать быстро и эффективно, поскольку фрагменты белков-иммуногенов часто вызывают невысокий иммунный ответ. В качестве адъювантов наиболее часто используют минеральные соли, гидроксид алюминия, масляные эмульсии или генетически модифицированные бактериальные токсины. Также это могут быть специальные иммуномодуляторы человека, например, hGM-CSF, интерлейкин-12. Достаточно недавно в качестве адъюванта стал использоваться константный домен иммуноглобулина человека, который одновременно служит сигналом для иммунной системы о существовании готового иммунного комплекса.

Более эффективны ДНК-вакцины, которые представляют собой генетическую конструкцию, кодирующую гены иммуногенов – белков коронавируса. Для упаковки сконструированных молекул ДНК часто используются непатогенные для человека вирусы, например, аденовирусы, таким образом получается векторная вакцина. ДНК может быть заключена в липосомы с бислойной липидной мембраной или конъюгирована с полимерными носителями, чаще всего поликатионами, поскольку ДНК и РНК имеют кислотную природу. Иммунный ответ при использовании ДНК-вакцины реализуется двумя путями. Первый путь – стандартный. При попадании ДНК-вакцины внутрь клетки запускается продукция белков-антигенов. Эти чужеродные белки разрушаются комплексом протеасом, после чего представляются с главным комплексом гистосовме-

Рис.3. Формирование иммунного ответа при применении ДНК-вакцины

стимости (ГКГ-I) на поверхности клетки, где их распознают $CD8^+$ Т-клетки (Т-киллеры), которые реализуют цитотоксический иммунный ответ (рис.3а).

Другой путь – формирование гуморального ответа (рис.3б). После попадания ДНК-вакцины в клетку и наработки вирусного антигена последний попадает в компактные липосомы и выбрасывается из клетки. Этот чужеродный белок подхватывается антигенпрезентирующая клетка и расщепляет его на пептидные фрагменты лизосомными протеазами. Фрагменты включаются в состав главного комплекса гистосовместимости ГКГ-II, задача которого заключается в стимулировании выработки специфических антител, которые будут с ним связываться. Комплексы ГКГ-II, включающие фрагменты чужеродных белков, экспонируются на поверхности и распознаются рецепторами $CD4^+$ Т-клеток (Т-хелперов).

Таким образом, использование ДНК-вакцин вызывает два типа иммунного ответа – как клеточного цитотоксического, так и гуморального, который в конечном итоге приводит к появлению антител.

Еще более совершенная структура – вакцины на основе вирусоподобных частиц. В качестве иммуногена выступает полноразмерный белок или его фрагменты, которые экспонированы на поверхности собранной вирусоподобной частицы. Эта частица вызывает очень эффективный иммунный ответ и отличается от реального вируса отсутствием гене-

Табл.3. Кандидатные вакцины, допущенные к клиническим испытаниям на 13.08.2020 [6]

Платформа	Тип кандидатной вакцины	Разработчик	Статус	Другие вакцины, для которых использовалась платформа
Нереплицирующийся вирусный вектор	ChAdOx1-S	Оксфордский университет/ AstraZeneca	Фаза 3 ISRCTN89951424 Фаза 3 2020-001228-32 Фаза 1/2 2020-001072-15	MERS, грипп, туберкулез, вирус Чикунгунья, Зика, менингококк группы В, чума
Нереплицирующийся вирусный вектор	Вектор на основе аденовируса типа 5	CanSino Biological Inc./Beijing Institute of Biotechnology	Фаза 2 ChiCTR2000031781 Фаза 1 ChiCTR2000030906	Эбола
РНК	мРНК, инкапсулированная в липидную наночастицу	Moderna/NIAID	Фаза 2 NCT04405076 Фаза 1 NCT04283461 Фаза 3 NCT04470427	Множественные
Инактивированный вирус	Инактивированный вирус	Wuhan Institute of Biological Products/Sinopharm	Фаза 1/2 ChiCTR2000031809 Фаза 3 ChiCTR2000034780	Нет информации
Инактивированный вирус	Инактивированный вирус	Beijing Institute of Biological Products/Sinopharm	Фаза 1/2 ChiCTR2000032459 Фаза 3 ChiCTR2000034780	Нет информации
Инактивированный	Инактивированный + адъювант на основе алюминия	Sinovac	Фаза 1/2 NCT04383574 NCT04352608 Фаза 3 NCT04456595 669/UN6. KEP/EC/2020	SARS
Белковая субъединица	Наночастица на основе полно-размерного рекомбинантного спайк-белка	Novavax	Фаза 1/2 NCT04368988	Респираторно-синцитиальный вирус человека; крымская геморрагическая лихорадка, вирус папилломы человека, вирус ветряной оспы, Эбола
РНК	мРНК, инкапсулированная в липидную наночастицу	BioNTech/Fosun Pharma/Pfizer	Фаза 1/2 2020-001038-36 NCT04368728 Фаза 3 NCT04368728	Нет информации
Инактивированный вирус	Инактивированный вирус	Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Sciences	Фаза 1 NCT04412538 Фаза 2 NCT04470609	Нет информации
ДНК	ДНК плазмиды с электропорацией	Inovio Pharmaceuticals	Фаза 1 NCT04336410 Фаза 1/2 NCT04447781	Множественные
Нереплицирующийся вирусный вектор	На основе аденовируса	НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи	Фаза 1 NCT04436471 NCT04437875	Нет информации

Платформа	Тип кандидатной вакцины	Разработчик	Статус	Другие вакцины, для которых использовалась платформа
РНК	мРНК, инкапсулированная в липидную наночастицу	Imperial College London	Фаза 1 ISRCTN17072692	Эбола, геморрагическая лихорадка Ласса, вирус Марбурга, грипп (H7N9)
РНК	мРНК	Curevac	Фаза 1 NCT04449276	Вирус Марбурга, геморрагическая лихорадка Ласса, MERS, грипп А, Зика, Денге, вирус Нипах
Белковая субъединица	Рекомбинантный белок + адъювант	Anhui Zhifei Longcom Biopharmaceutical/ Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences	Фаза 1 NCT04445194 Фаза 2 NCT04466085	Нет информации
ДНК	ДНК плаزمида + адъювант	Osaka University/ AnGes/Takara Bio	Фаза 1/2 NCT04463472	Нет информации
ДНК	ДНК плазмида	Cadila Healthcare Limited	Фаза 1/2 CTRI/2020/07/026352	Нет информации
ДНК	ДНК (GX-10)	Genexine Consortium	Фаза 1/2 NCT04445389	Нет информации
Инактивированный вирус	Инактивированный целый вирион	Bharat Biotech	Фаза 1/2 NCT04471519	Нет информации
Нереплицирующийся вирусный вектор	Ad26COVS1	Janssen Pharmaceutical Companies	Фаза 1/2 NCT04436276	Нет информации
Белковая субъединица	На основе RBD	Kentucky Bioprocessing, Inc	Фаза 1/2 NCT04473690	Нет информации
РНК	мРНК	Arcturus/Duke-NUS	Фаза 1/2 NCT04480957	Нет информации
Нереплицирующаяся вирусная частица	Нереплицирующийся аденовирус GRAd	ReiThera/ LEUKOCARE/ Univercells	Фаза 1 2020-002835-31	Нет информации
Белковая субъединица	Подобная тримерной субъединице спайк-белка	Clover Biopharmaceuticals Inc./GSK/Dynavax	Фаза 1 NCT04405908	Нет информации

Рис.4. Технология получения вирусоподобной частицы

тического материала внутри. На основе этой технологии созданы вакцины против вируса папилломы человека Gardasil, Gardasil 9 и Cerverix. Например, можно сконструировать вирусоподобную частицу на основе вируса гепатита В. Однако если вместо антигена вируса гепатита В ввести какой-либо другой иммуноген, например, иммуноген, относящийся к коронавирусу, то такая вирусоподобная частица будет индуцировать образование антител к коронавирусу. Несколько компаний в США, Китае, Канаде и Дании разрабатывают вакцину от COVID-19 на основе вирусоподобных частиц. На рис.4 схематически изображена технология получения вирусоподобной частицы. Сначала создается специальная генетическая конструкция, содержащая элемент антигена коронавируса и специальные белки оболочки, которые формируют каркас частицы. Затем генетическая конструкция переносится в клетку хозяина, которой может служить любая клетка. В нашей лаборатории используются два типа клеточных систем: бактериальная и дрожжевая. После этого запускается процесс по наработке белков, и в результате получается готовая вирусоподобная частица, которую после очистки можно будет использовать как вакцину. Преимущество создания такого типа вакцин в том, что вирусные белки сами собираются в вирусоподобную частицу.

Наиболее современный тип вакцин – комбинированная ДНК-белковая вакцина, показывающая очень высокую эффективность. Такая вакцина выступает и как ДНК-вакцина, и как субъединичная белковая вакцина, более того, компоненты ДНК и белковые антигены упакованы в липосому – частицу, которая по своим размерам и форме очень похожа на вирусную частицу. Комбинированная вакцина вызывает оба

типа иммунного ответа: очень эффективный гуморальный и клеточный ответ. Более того, комбинированные вакцины позволяют внедрять в состав липосомальных частиц специальные молекулы, которые будут адресно направлять вакцину к клеткам иммунной системы. Как правило, при подкожном введении вакцины их мишенью служат иммунорегуляторные дендритные клетки, которые находятся под эпителием. Дендритные клетки несут на своей поверхности рецепторы маннозы, поэтому, если внедрить маннозу в состав липосомной частицы, будет происходить связывание вакцины с клетками иммунной системы с индукцией быстрого и эффективного иммунного ответа. Такая технология была подтверждена нами на примере вакцины против СПИДа, которая в данный момент находится на первой стадии клинических исследований [4]. Мы показали, что использование комбинированных вакцин приводит к увеличению количества специфических антител более чем в 100 раз. Над комбинированными вакцинами против коронавируса работают сегодня ученые США, Индии и Италии.

Все перечисленные платформы применяются сегодня для получения вакцины против SARS-COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения на 13 августа 2020 г., на различных стадиях разработки находятся 167 вакцин. Классификация вакцин по типу платформы размещена на сайте <https://covidvax.org/> [5]. ВОЗ регулярно публикует отчеты о перспективных вакцинах, проходящие разные этапы исследований. В табл.3 перечислены вакцины, допущенные к клиническим испытаниям по данным на 13 августа 2020 года [6]. Среди них – российская вакцина на основе аденовируса, разработанная в НИИ эпи-

Табл.4. Российские вакцины на стадии доклинических исследований, внесенные в список ВОЗ, на 13.08.2020 [6]

Платформа	Тип кандидатной вакцины	Разработчик	Статус	Другие вакцины, для которых использовалась платформа
Белковая субъединичная	Структурно модифицированные сферические частицы вируса табачной мозаики	МГУ им. М.В.Ломоносова	Доклинические	Краснуха, ротавирус
Белковая субъединичная	Белок или субъединица белка	ГНЦ ВБ "Вектор"	Доклинические	Эбола
Реплицирующийся вирусный вектор	Рекомбинантная вакцина на основе вируса гриппа А	ГНЦ ВБ "Вектор"	Доклинические	Грипп
Реплицирующийся вирусный вектор	Вектор на основе вируса везикулярного стоматита	ГНЦ ВБ "Вектор"	Доклинические	Нет информации
РНК	мРНК	ГНЦ ВБ "Вектор"	Доклинические	Нет информации
Белковая субъединичная	Рекомбинантный белок, наночастицы	Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток	Доклинические	Нет информации
Реплицирующийся вирусный вектор	На основе аттенуированного вируса гриппа	"Биокад" и Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург	Доклинические	Грипп

демиологии и микробиологии им. Н.Ф.Гамалеи. Клинические исследования фазы I этой вакцины были начаты 17 июня 2020 года на 38 добровольцах, а 11 августа Минздрав РФ выдал регистрационное удостоверение на ее применение, которое будет действовать до конца 2020 г.

Еще несколько российских вакцин находятся на стадии клинических испытаний (табл.4), их разрабатывают в МГУ им. Ломоносова, компании "Биокад", ГНЦ ВБ "Вектор", Санкт-Петербургском НИИ вакцин и сыво-

роток, Санкт-Петербургском институте экспериментальной медицины.

Активная разработка вакцин против COVID-19, основанная на технологиях вирусоподобных частиц и технологии комбинированных ДНК-белковых липосомальных вакцин, ведется в ИБХ РАН. Обе вакцины были приняты Минздравом как необходимые к разработке. Ожидается, что в конце 2020 года эти вакцины пройдут доклинические исследования и будут начаты клинические испытания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Worldometr <https://www.worldometers.info/coronavirus>.
2. Гемотест. Полная диагностика COVID-19 на любой стадии. <https://www.gemotest.ru/covid-19/#c2>.
3. **Shang J., Ye G., Shi K.** et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 // Nature. 2020. V. 581. P. 221–224. doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y.
4. **Durova O.M., Vorobiev I.I., Smirnov I.V., Reshetnyak A.V., Telegin G.B., Shamborant O.G., Orlova N.A., Genkin D.D., Bacon A., Ponomarenko N.A., Fribou-**
5. **let A., Gabibov A.G.** Strategies for induction of catalytic antibodies toward HIV-1 glycoprotein gp 120 in autoimmune prone mice // Molecular Immunology. 2009. V. 47. P. 87–95.
6. CovidVax. The updated list of Covid-19 Vaccines (including the latest news) <https://covidvax.org>.
7. DRAFT landscape of COVID-19 candidate vaccines – 13 August 2020 <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.